

Medikamentöse Behandlung der ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyper- aktivitätsstörung) im Erwachsenenalter in Deutschland

Diana Benkert, Klaus-Henning Krause, Jürgen Wasem, Pamela Aidelsburger



**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
In der Bundesrepublik Deutschland**

**Medikamentöse Behandlung der ADHS
(Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) im
Erwachsenenalter in Deutschland**

**Diana Benkert¹, Klaus-Henning Krause²,
Jürgen Wasem³, Pamela Aidelsburger¹**

¹ CAREM GmbH, München-Sauerlach

² Friedrich-Baur-Institut, München

³ Universität Duisburg-Essen, Essen

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Gutachter und Autoren legen potenzielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte dem DIMDI offen. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Den Inhalt des Berichtes verantworten die Autoren.

Das DIMDI erstellt HTA-Berichte im gesetzlichen Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Die Themen stammen aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, werden durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Die Berichte werden mit Mitteln des Bundes finanziert. Externe Auftraggeber, die die Kosten übernehmen, können das DIMDI darüber hinaus direkt beauftragen. Die Berichte entstehen auch in diesen Fällen nach dem standardisierten und anonymisierten Prozess des DIMDI. Bis zur Veröffentlichung bleiben Auftraggeber und Autoren einander unbekannt. Die Berichte werden grundsätzlich und unabhängig vom Ergebnis publiziert. Externe Auftraggeber erklären sich vorab mit diesem Vorgehen einverstanden. Der vorliegende Bericht wurde von der Janssen-Cilag GmbH beauftragt und finanziert.

Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-525
Fax: +49 221 4724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 108
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2010
DOI: 10.3205/hta000091L
URN: urn:nbn:de:0183-hta000091L0

© DIMDI, Köln 2010. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	VI
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VII
Glossar	XI
Zusammenfassung	1
Abstract	3
Kurzfassung	5
Gesundheitspolitischer Hintergrund	5
Wissenschaftlicher Hintergrund	5
Forschungsfragen	6
Methodik.....	6
Ergebnisse	6
Diskussion	8
Schlussfolgerung/Empfehlung	8
Summary	11
Health policy background.....	11
Scientific background	11
Research questions	11
Methods.....	12
Results	12
Discussion	14
Conclusions/Recommendations.....	14
Hauptdokument	15
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	15
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	16
2.1 Definition und Klassifikation der ADHS.....	16
2.2 Epidemiologie.....	16
2.3 Ätiologie und Pathogenese	18
2.3.1 Neuroanatomische und -chemische Grundlagen	18
2.3.2 Genetische Disposition	18
2.3.3 Psychosoziale Faktoren.....	18
2.4 Klinisches Erscheinungsbild.....	19
2.5 Diagnostik.....	19
2.5.1 Interview mit dem Betroffenen	20
2.5.2 Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen	20
2.5.3 Fremdanamnese.....	22
2.5.4 Testpsychologische Untersuchungen.....	22
2.6 ADHS und psychische Komorbiditäten	23
2.7 Gesundheitsökonomische Aspekte.....	25
2.7.1 Allgemeine Grundlagen der gesundheitsökonomischen Evaluation	25
2.7.2 Gesundheitsökonomische Relevanz der ADHS	25
2.8 Gesellschaftliche Aspekte im Zusammenhang mit ADHS	26
2.8.1 Ethische und soziale Aspekte	26
2.8.2 Juristische Aspekte	27

2.8.2.1	Allgemeine juristische Aspekte zur ADHS.....	27
2.8.2.2	Juristische Aspekte unter Berücksichtigung der angewandten Behandlung.....	28
2.9	Therapie.....	29
2.9.1	Pharmakotherapeutische Interventionen.....	29
2.9.1.1	Behandlung mit Stimulanzien.....	30
2.9.1.2	Behandlung mit nicht-stimulierenden Wirkstoffen.....	31
2.9.2	Psychotherapeutische Interventionen.....	31
3	Forschungsfragen	33
4	Methodik	34
4.1	Suchstrategien.....	34
4.2	Selektion der Literaturstellen (Erstselektion).....	34
4.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
4.4	Selektion anhand von Volltexten (Zweitselektion).....	36
4.5	Kriterien zur Bewertung der nach Zweitselektion verbleibenden Literatur.....	36
4.5.1	Bewertung und Extraktion der Publikationen zur medizinischen Effektivität.....	36
4.5.2	Bewertung, Extraktion und Synthese der Informationen der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der ökonomischen Effektivität.....	37
5	Ergebnisse	40
5.1	Ergebnisse der Erstselektion.....	40
5.2	Ergebnisse der Zweitselektion.....	40
5.3	Ergebnisse der Drittselektion.....	41
5.4	Ergebnisse der Primärstudien zur medizinischen Effektivität.....	44
5.4.1	Übersicht Studienziel und patientenrelevante Endpunkte.....	44
5.4.2	Studiendesign.....	48
5.4.3	Studiencharakteristika.....	50
5.4.4	Charakteristika der Studienpopulation.....	54
5.4.5	Ergebnisse zu den primären Endpunkten.....	56
5.4.6	Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten.....	61
5.4.7	Ergebnisse zu den Nebenwirkungen.....	62
5.4.8	Zusammenfassung der Ergebnisse zur medizinischen Effektivität.....	63
5.4.9	Kritische Beurteilung der Studienqualität.....	63
5.5	Ergebnisse der systematischen Reviews mit Metaanalysen.....	68
5.5.1	Studienziel und Endpunkte.....	68
5.5.2	Methodik.....	68
5.5.3	Ergebnisse der Studien.....	69
5.5.4	Studienqualität.....	71
5.6	Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien.....	72
5.6.1	Darstellung der Studien.....	72
5.6.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	75
5.7	Ergebnisse der ethischen und sozialen Bewertung.....	76
5.8	Ergebnisse der juristischen Bewertung.....	76
5.9	Ergebnisse zu Aspekten der Gesellschaft und der Versorgung.....	76
6	Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen	77
6.1	Diskussion der Methodik und Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten.....	77
6.2	Diskussion der Bewertung der Publikationsqualität.....	78
6.2.1	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT).....	78
6.2.2	Metaanalysen.....	80
6.2.3	Ökonomische Studien.....	80

6.2.4	Ethische, soziale und juristische Aspekte.....	81
6.2.5	Aspekte der Gesellschaft und der Versorgung.....	82
6.3	Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen.....	82
6.3.1	Beantwortung der Fragestellung zur medizinischen Effektivität.....	82
6.3.2	Beantwortung der Fragestellung zur ökonomischen Bewertung.....	83
6.3.3	Beantwortung der weiteren Fragestellungen.....	83
7	Schlussfolgerung/Empfehlung.....	85
8	Literaturverzeichnis.....	86
9	Anhang.....	95
9.1	Literaturrecherche.....	95
9.2	Liste der im Volltext bestellten Literatur.....	100
9.3	Nach Durchsicht im Volltext eingeschlossene Literatur.....	112
9.4	Nach Durchsicht im Volltext ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund.....	116
9.5	Checklisten der eingeschlossenen Studien.....	131
9.5.1	Randomisierte kontrollierte Studien.....	131
9.5.2	Metaanalysen.....	142
9.5.3	Ökonomische Studien.....	147
9.6	Extraktionsbögen der bewerteten Studien (eingeschlossen nach Drittselektion).....	150
9.6.1	RCT.....	150
9.6.2	Metaanalysen.....	191
9.6.3	Ökonomische Studien.....	204
9.7	Checklisten der ausgeschlossenen Literatur.....	211

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gegenüberstellung der Diagnosen in DSM-IV und ICD-10	16
Tabelle 2:	Persistenzraten der ADHS in Longitudinalstudien.....	17
Tabelle 3:	Beispiel einer Diagnosestellung unter Verwendung spezieller diagnostischer Instrumente	20
Tabelle 4:	Wender Utah Rating Scale (WURS; Englisch)	21
Tabelle 5:	Parents' Rating Scale (Englisch)	22
Tabelle 6:	Komorbiditätsrate von psychischen Störungen bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden (N = 3.199)	23
Tabelle 7:	Prävalenz von Komorbiditäten	24
Tabelle 8:	ADHS-Prävalenzraten bei/unter 129 männlichen inhaftierten Jugendlichen und Heranwachsenden	27
Tabelle 9:	Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Effektivität....	35
Tabelle 10:	Extrahierte Parameter der eingeschlossenen Studien	36
Tabelle 11:	Einteilung der Evidenzstärken	37
Tabelle 12:	Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)	38
Tabelle 13:	Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien.....	41
Tabelle 14:	Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten.....	45
Tabelle 15:	Studiendesign eingeschlossener Studien zur medizinischen Effektivität	48
Tabelle 16:	Randomisierung, Fallzahlplanung, Verblindung und angewandte statistische Verfahren der eingeschlossenen Studien.....	49
Tabelle 17:	Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität	50
Tabelle 18:	Studiendauer, Patientenanzahl, Drop-outs und Compliance der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität	53
Tabelle 19:	Charakteristika der Studienpopulation.....	54
Tabelle 20:	Veränderung der primären Endpunkte zwischen Studienbeginn und -ende	57
Tabelle 21:	Darstellung der Response-Rate in Interventions- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität	59
Tabelle 22:	Zusammenhang zwischen Studiendesign und Ansprechraten.....	60
Tabelle 23:	Zusammenhang zwischen Studiendauer und Respondern.....	60
Tabelle 24:	Effektgrößen in den eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität.....	61
Tabelle 25:	Bewertung der Studienqualität und externen Validität der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität	68
Tabelle 26:	Darstellung der Methodik der eingeschlossenen systematischen Reviews mit Metaanalysen.....	69
Tabelle 27:	Darstellung der Ergebnisse aus den systematischen Reviews mit Metaanalysen (medikamentöse Therapie vs. Placebo)	70
Tabelle 28:	Darstellung der direkten Kosten	74
Tabelle 29:	Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe.....	75
Tabelle 30:	Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe: Währungskonvertiert und inflationsbereinigt.....	75
Tabelle 31:	Vergleich der eingeschlossenen Studien.....	77
Tabelle 32:	Rechercheergebnisse	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie.....	29
Abbildung 2: Flussdiagramm	40
Abbildung 3: Formel zur Berechnung der Effektgröße nach Cohens d	60

Abkürzungsverzeichnis

AAQoL	Adult ADHD Quality of life Scale
ADD	Aufmerksamkeitsdefizitstörung, engl. Attention deficit disorder
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, engl.: Attention deficit/Hyperactivity disorder
ADHD-RS	ADHD Ratingskala, engl.: ADHD-Rating Scale
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADSA	Attention-Deficit Scale for Adults
AISRS	Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala
AISRS-v.1.1	Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala, Version 1.1
AMED	Allied and Complementary Medicine Database (Datenbank)
ANCOVA	Kovarianzanalyse, engl.: Analysis of covariance
ANOVA	Varianzanalyse, engl.: Analysis of variance
APA	Amerikanische Psychiatrische Vereinigung, engl.: American Psychiatric Association
ASRS-v.1.1	Adult-ADHD-Self-Report-Scale v.1.1
ATX	Atomoxetin
Az	Aktenzeichen
BAADS	Brown ADD Scale
BIOSIS	Biosciences Information Service (Datenbank)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Körpermassenindex, engl.: Body Mass Index
Bp	Bupropion
BROWN-AS	Brown Adult Scale
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
CAARS	Conners Adult ADHD Rating Scale
CAARS-Inv	Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator-rated
CAARS-O	Conners Adult ADHD Rating Scale-Observer-rated
CAARS-S	Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-rated
CAARS:Inv:SV	Conners Adult ADHD Rating Scale: Investigator-rated: Screening Version
CBA	Kosten-Nutzen-Analyse, engl.: Cost-benefit analysis
CC	Complete Condition
CCMed	Current Contents Medizin (Datenbank)
CDR	Cognitive Drug Research
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse, engl.: Cost-effectiveness analysis
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression-Improvement
CGI-I-ADHD	Clinical Global Impression-Improvement Scale ADHD
CGI-O-S	Clinical Global Impression-Overall-Severity
CGI-S	Clinical Global Impression Severity of Illness subscale
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUA	Kosten-Nutzwert-Analyse, engl.: Cost-utility analysis
d	Effektgröße
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Review of Effects (Datenbank)
DERP	Drug Effectiveness Review Project
DES	Diskrete Ereignis Simulation, engl.: Discrete event simulation
DEX	Dextroamphetamin
Df	Freiheitsgrade
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIQ	Dokumentations- und Informationssystem Qualitätssicherung (Datenbank)
DSM	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM III	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. Version, engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. Version
DSM III-R	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. Revision, engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. Revision
DSM IV	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version, engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. version
DSM-IV-TR	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Textrevision, engl.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4. Textrevision
EED	Economic Evaluation Database (Datenbank)
EKG	Elektrokardiogramm
EMBASE	Excerpta Medica Database (Datenbank)
ERIC	Education Resources Information Center (Datenbank)
ETHMED	Ethik in der Medizin (Datenbank)
F	F-Statistik
fMRI	Funktionelle Kernspintomografie
FZP	Fallzahlplanung
GAF	Global assessment of functioning
German Scientific Working Group	German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care
GLM	Allgemeines lineares Modell, engl.: Generalized linear model
gms	German Medical Science (Datenbank)
HAM-A	Hamilton Skala für Angststörungen, engl.: Hamilton Rating Scale for Anxiety
HAM-D	Hamilton Skala für Depressionen, engl.: Hamilton Rating Scale for Depression
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
Heclinet	Health Care Literature Information Network (Datenbank)

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

HMO	Health maintenance organisation
HTA	Health Technology Assessment
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten, engl.: International Classification of Diseases
ICD-9	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 9. Version, engl.: International Classification of Diseases 9. version
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Version, engl.: International Classification of Diseases 10. version
IKER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
IPA	International Pharmaceutical Abstracts (Datenbank)
IQ	Intelligenzquotient
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISSHP	Index to Sciences & Humanities Proceedings (Datenbank)
ISTP	Index to Scientific and Technical Proceedings (Datenbank)
ISTPB	Index to Scientific and Technical Proceedings (Datenbank)
ITT	Intention-to-treat
K. A.	Keine Angabe
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
KI	Konfidenzintervall
LIFE	Longitudinal Interval Follow-up Evaluation
LIT	Lithium
LOCF	Last observation carried forward
LOE	Loss off Efficacy
LSAS	Liebowitz social anxiety scale
MAS-XR	Mixed amphetamine salts extended-release
Med	Medikament
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Datenbank)
MeSH	Medical Subject Headings
MPH	Methylphenidat
N	Anzahl
N. R.	Nicht relevant
NHS	National Health Service
NHS-CRD-DARE	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Database of Abstracts of Review of Effects (Datenbank)
NHS-CRD-HTA	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Health Technology Assessment Database (Datenbank)
NHS-EED	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Economic Evaluation Database (Datenbank)
NS	NS2359
OLG	Oberlandesgericht
OR	Odds Ratio, dt.: Quotenverhältnis
OROS	Osmotic-controlled release delivery system
OROS-MPH	Osmotic-controlled release delivery system-Methylphenidat extended release

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

p	p-Wert
PAR	Paroxetin
PAR/DEX	Paroxetin in Kombination mit Dextroamphetamin
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PI	Placebo
POS	Point of service
PPA	Per-protocol-Analyse
PPO	Preferred Provider Organisation
PreMedline	(Datenbank)
PrePrint	Vorabdatenbank der Thieme-Verlagsdatenbank (Datenbank)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSS	Patient Satisfaction Survey
PsycINFO	(Datenbank)
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PubMed	(Suchoberfläche für MEDLINE)
Q-LES-Q	Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr, engl.: Quality adjusted life year
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomised controlled trial
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
SA	Sensitivitätsanalyse
SAS	Social adjustment scale
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SciSearch	Science Search (Datenbank)
SD	Standardabweichung, engl.: Standard deviation
SDS	Sheehan Disability Scale
SMD	Mittlere Standardabweichung, engl.: Standardized mean difference
SOMED	Sozialmedizin (Datenbank)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomografie
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
StGB	Strafgesetzbuch
T	Tag
TAEA	Treatment-emergent adverse event
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika, engl.: United States of America
WHO	Weltgesundheitsorganisation, engl.: World Health Organization
Wo	Woche
WRAADS	Wender Reimherr ADHD Scale
WURS	Wender Utah Rating Scale
WURS-k	Wender Utah Rating Scale-Kurzform

Glossar

Affektive Störung	Psychische Störung, bei der die Affektivität (Gefühlsregungen, Emotionen und Stimmungen) einer Person über lange Zeiträume verändert ist.
Agoraphobie	Angst an bestimmten Orten wie öffentlichen Straßen und Plätzen oder in Menschenmengen.
Baseline	Werte oder Befunde vor der Behandlung.
Baseline-Phase	Phase zu Beginn medizinischer Studien ohne Intervention zur Erhebung von Ausgangsdaten.
Behandlungsgruppe, Arm	Gruppe von Personen, die mit dem Prüfpräparat behandelt werden.
Bipolare Störung	Psychische Störung, die durch einen episodischen Verlauf mit depressiven und manischen Episoden gekennzeichnet ist.
Body-Mass-Index (BMI)	Maßeinheit zur Definition von Übergewicht und Adipositas. Wird berechnet als Quotient des Körpergewichts und dem Quadrat der Körpergröße.
Borderline	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, bei der Symptome einer Neurose und einer Psychose wechselnd auftreten.
Carry-over-Effekt	Wirkungsübertragung von einer Therapie zu einer anderen Therapie.
Caudatum	Hirnareal, das teilweise für Körperbewegung und -koordination zuständig ist.
Complete Condition (CC)	Patienten, die die Studie beenden.
Compliance	Die Einhaltung von Therapieanweisungen des Arztes oder Untersuchers durch die Patienten (z. B. zur Medikamenteneinnahme).
Concealment	Verdeckte Zuteilung zu den jeweiligen Studienarmen.
Dialektisch-behaviorale Therapie	Fertigkeitentraining in Gruppen, das zusätzlich zur Einzeltherapie gedacht ist.
Disposition	Anfälligkeit für die Entwicklung einer Erkrankung.
Dizygote Zwillinge	Zweieiige Zwillinge
Dopa-Decarboxylase	Enzym, das Dopamin aufbaut.
Dopamin	Botenstoff des Nervensystems, wichtig für körperliche und seelische Aktivität.
Drop-outs	Patienten, die die Studie nicht beenden.
Duales noradrenerg-dopaminerges Antidepressivum	Auf Noradrenalin und Dopamin reagierendes Antidepressivum.
Dysregulation	Regulationsstörung.
Dysthymie	Chronische depressive Verstimmung.
Entscheidungs-analytische Modellierung	Entscheidungsmodelle sind ein quantitativer, systematischer Ansatz für die Entscheidungsfindung unter Unsicherheit, bei denen sowohl die Wahrscheinlichkeiten für den Eintritt eines Ereignisses als auch die daraus erwachsenen Konsequenzen berücksichtigt werden.
Exekutivfunktion	Umfasst verschiedene und komplexe kognitive Prozesse, die die interne Verhaltensplanung und -kontrolle, also die Selbstregulation eines Menschen gewährleisten.
Exkulperung	Schuldbefreiung einer Person.
Fallzahl	Anzahl der Teilnehmer an einer Studie.
Funktionelle Kernspintomografie	Bildgebendes Verfahren, das mittels elektromagnetischer Wellen durch motorische, visuelle, auditorische oder andere Reize ausgelöste Funktionen des menschlichen Gehirns untersucht.

Glossar – Fortsetzung

Glukosemetabolismus	Verstoffwechselung von Glukose als Energieträger.
Heritabilität	Maß für die Erbllichkeit.
Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER)	Verhältnis der durch eine Intervention zusätzlich auftretenden Effekte und verursachten Kosten zueinander.
Insomnie	Unter dem Begriff Insomnie werden Ein- und Durchschlafstörungen zusammengefasst.
Intention-to-treat (ITT)	Berücksichtigung aller Patienten nach ihrer ursprünglichen Gruppenzu- teilung in der Ergebnissauswertung, unabhängig davon, ob sie die zuge- ordnete Behandlung abgeschlossen haben oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind.
Intention-to-treat-Analyse (ITT-Analyse)	Einschluss aller randomisierten Patienten in die Auswertung.
Komorbidität	Auftreten zusätzlicher Krankheiten.
Konfidenzintervall (KI)	Bezeichnet den Wertebereich um einen zu schätzenden Parameter, in dem der wahre Wert mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (meist 95 %) liegt.
Kontrollgruppe, Kontrollarm	Gruppe aus Studienteilnehmern, die Placebo erhält.
Krankheitskonkordanz	Höhe der Wahrscheinlichkeit, dass ein ein- bzw. zweieiiger Zwilling erkrankt, wenn dessen Schwester oder Bruder an der Erkrankung leidet.
Major Depression	Schwere Depression mit einhergehenden Symptomen wie Niederge- schlagenheit, Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Antriebslosigkeit und Selbstmordphantasien.
Manie	Psychische Störung, die sich als krankhafte Hochstimmung äußert.
Metaanalyse	Systematische Zusammenfassung von Studienergebnissen und deren statistische Auswertung.
Monozygot	Bezeichnung für Zwillinge oder höhergradige Mehrlinge, die aus einer befruchteten Eizelle entstanden sind.
Neurotransmitter	Biochemische Stoffe, die Reize von einer Nervenzelle zu einer anderen Nervenzelle oder Zelle weitergeben.
Noradrenalin	Botenstoff des zentralen Nervensystems.
Off-label-Verordnung	Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikation.
Okzipitallappen	Hinterer Anteil des Großhirns.
Per-protocol-Analyse (PPA)	Einschluss aller Patienten in die Auswertung, die gemäß dem Protokoll die Studie durchgeführt haben.
Persistenz	Fortbestehen eines Symptoms oder einer Erkrankung.
Placebo	Präparat ohne Wirkstoff.
Positronen-Emissions- Tomografie (PET)	Bildgebendes Verfahren, das Stoffwechselprozesse des menschlichen Körpers sichtbar macht.
Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS)	Folgereaktion auf Extrembelastungen und traumatische Ereignisse.
Präfrontaler Kortex	Teil des Frontallappens der Großhirnrinde, Substrat verschiedener kog- nitiver Funktionen und höherer psychischer Leistungen im Sinne der Initiation und Planung, des Sozialverhaltens, bestimmter Gedächtnis- funktionen (Arbeitsgedächtnis) und der Emotionalität.

Glossar – Fortsetzung

Prävalenz	Krankheitshäufigkeit in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt.
Primäre Endpunkte	Parameter, die eine klinisch relevante Beurteilung ermöglichen.
Psychoedukation	Intervention, die den Patienten und dessen Angehörige über die Krankheit und ihre Behandlung informiert sowie den bewussten Umgang mit der Krankheit fördert.
Psychostimulanzien	Substanzen zur Behandlung von psychischen Erkrankungen, die anregend auf den Organismus wirken.
Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY)	Indexmaß für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zum Gesundheitszustand.
Rebound-Effekt	Vermehrtes Wiederauftreten der Krankheitssymptome nach Absinken des Wirkspiegels eines Medikaments.
Reliabilität	Maß für die Genauigkeit und Verlässlichkeit einer wissenschaftlichen Untersuchung. Stellt neben Validität und Objektivität eines der drei wichtigsten Güterkriterien bei der Durchführung von wissenschaftlichen Untersuchungen dar.
Resorbieren	Stoffaufnahme in biologische Systeme, z. B. die Aufnahme bestimmter Medikamentenwirkstoffe in den menschlichen Körper.
Responder	Ein Patient, der auf eine Intervention anspricht.
Sekundäre Endpunkte	Zweitrangige Zielgrößen die insbesondere dann herangezogen werden, wenn primäre Endpunkte keine eindeutige statistische Signifikanz zeigen.
Serotonin	Botenstoff des zentralen Nervensystems, wirkt stimmungsaufhellend.
Signifikanz	Die Wahrscheinlichkeit, dass die zu untersuchenden Unterschiede nicht zufällig entstanden sind
Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT)	Rechnergestütztes Schnittbildverfahren zur Aufzeichnung der räumlichen Verteilung von Radiopharmaka in Organen.
Stimulanzien	Substanzen, die anregend auf den Organismus wirken.
Striatum	Teil der basalen Stammganglien des Gehirns.
Studienzentrum	Ort, an dem die Studie durchgeführt wird.
Synapse	Kontaktstelle zwischen Nervenzellen und anderen Zellen oder zwischen Nervenzellen untereinander.
Synaptischer Spalt	Raum zwischen zwei Neuronen.
Titration	Ermittlung der optimalen Dosis bei einem Medikament.
Unerwünschtes Ereignis (UE)	Vorkommen, bei dem der Patient unerwartet zu Schaden kommt.
Validität	Das Gütekriterium der Gültigkeit einer Messmethode, die über die Messgenauigkeit eines Tests im Hinblick auf ein Kriterium Aussagen macht.
Verblindung	Gewollte Unkenntnis der Studienteilnehmer und/oder des Studienpersonals über die Zuteilung zu den Studiengruppen
Vergleichspräparat	Präparat (einschließlich Placebo), das zum Vergleich mit dem Prüfpräparat verwendet wird.
Wash-out-Phase	Phase zum Ausschleichen von Medikamenten.

Zusammenfassung

Hintergrund

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um eine psychische Störung. Die betroffenen Personen sind in der Regel überaktiv, unachtsam und leichtfertig. Diese Erkrankung beginnt immer im Kindesalter, kann aber bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben. Sie wirkt sich für die Betroffenen in nahezu allen Lebensbereichen aus. Die Lebensqualität ist häufig infolge der typischen Symptome und der hohen Rate an Begleiterkrankungen eingeschränkt.

Eine bewährte Form der Therapie ist die Behandlung mit anregend wirkenden Arzneimitteln. In erster Linie wird der Wirkstoff Methylphenidat eingesetzt. Er ist für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter in Deutschland nicht zugelassen. Das führt dazu, dass viele betroffene Erwachsene keine entsprechende Medikation erhalten.

Forschungsfrage

In dem vorliegenden Bericht (Health Technology Assessment [HTA]) werden die gewünschte Wirkung (Effektivität), die Wirkung in Zusammenhang mit den Kosten (Kosten-Effektivität) sowie ethische, soziale und rechtliche Gesichtspunkte bei der medikamentösen Behandlung von Erwachsenen mit einer ADHS betrachtet.

Methodik

In wissenschaftlichen Datenbanken wird im August 2009 eine systematische Literatursuche durchgeführt. Gefundene Literaturstellen müssen vorab definierten Kriterien entsprechen. Die Daten der Literaturstellen werden gezielt herausgesucht, bewertet und zusammenfassend beurteilt. Ergänzend wird eine Handsuche durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllen 19 Studien, davon neun kontrollierte Studien, mit zufälliger Verteilung der Versuchspersonen bezüglich der Behandlung, fünf Metaanalysen (Untersuchung von zusammengefassten Einzelstudien), drei Studien zu wirtschaftlichen und zwei zu rechtlichen Gesichtspunkten die vorgegebenen Einschlusskriterien.

Alle bewerteten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) zeigen, dass unter medikamentöser Behandlung vor allem mit Arzneimitteln mit anregender Wirkung (Methylphenidat und Amphetaminen) und Atomoxetin eine Verbesserung der ADHS-Symptome bei Erwachsenen im Vergleich zu einer Placebobehandlung auftritt. Die Ansprechraten belaufen sich in den Kontrollgruppen zwischen 7 % und 42 %, in den Behandlungsgruppen zwischen 17 % und 59,6 %. In den Metaanalysen werden die Ergebnisse aus den RCT bestätigt.

Insgesamt lassen sich für Patienten mit ADHS hohe jährliche direkte (z. B. für Medikamente) und indirekte (z. B. für Verdienstausschlag) Kosten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe feststellen. Die durchschnittlichen Medikamentenkosten für Erwachsene mit ADHS betragen zwischen 1.262 US-Dollar im Jahr 1998 und 1.673 US-Dollar im Jahr 2001 (Währung und Inflation berücksichtigt: für 2009 zwischen 1.270 und 1.619 Euro).

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln mit stimulierender Wirkung können Betroffene in den Bereichen Straßenverkehr, Reisen und Sport eingeschränkt sein. Für ethische und soziale sowie für rechtliche Aspekte in Bezug zur medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit einer ADHS werden keine entsprechenden Studien gefunden.

Diskussion/Schlussfolgerung

Insbesondere bei Methylphenidat und Atomoxetin sind positive Effekte der medikamentösen Therapie nachweisbar. Dabei muss eine Dosiseinstellung abgestimmt auf die jeweilige betroffene Person erfolgen, um ein optimales Ansprechen der Medikamente zu erreichen.

Um genauere Aussagen über die Kosten-Wirkung der medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit einer ADHS zu treffen, sind weitere gesundheitsökonomische Studien erforderlich.

Abgesehen vom zweifelsfrei psychiatrischen Krankheitsbild wird allein schon aus gesundheitsökonomischen Gründen empfohlen, die Voraussetzungen für eine angemessene Versorgung mit diesen Medikamenten auch für Erwachsene zu schaffen.

Abstract

Background

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a mental disorder. Symptoms include hyperactivity, lack of attentiveness, and frivolousness. This disorder always begins in childhood, but can remain through adulthood. ADHD affects all areas of life and limits the quality of life due to its symptoms and the high rate of associated disorders that can develop.

An established form of therapy is using stimulant medications, most commonly, containing Methylphenidate as the active ingredient. However, in Germany this ingredient is not approved for adults suffering from ADHD. Therefore, many adults cannot obtain appropriate medication to treat this disorder.

Objective

The following report (Health Technology Assessment [HTA]) examines the effectiveness and cost-effectiveness of the medical treatment of ADHD in adults as well as the ethical, social and legal aspects thereof.

Methods

In August 2009, a systematic literature search is performed in all relevant scientific databases. The selected citations fulfill predetermined inclusion criteria. The data in the publications is then systematically extracted, reviewed and assessed. A manual search of citations is conducted as well.

Results

Nineteen studies fulfill the inclusion criteria: nine randomised controlled studies (RCT), five meta-analyses, three economic studies and two studies relevant to the legal aspects of the HTA.

All RCT reveal that adult patients who receive medication containing a stimulant (Methylphenidate and Amphetamine) and Atomoxetine, see a reduction of ADHD symptoms compared to the placebo-treated patients. The drug response rate among the control group ranges from 7 to 42 %; in the treatment group from 17 to 59.6 %. The meta-analyses confirm the findings of the RCT.

In light of the control group, it can be ascertained that there are higher annual costs (both direct and indirect) for patients with ADHD. The average annual medical expenses for an adult with ADHD were 1,262 \$ in 1998 and 1,673 \$ in 2001 (the converted and inflation-adjusted rate for 2009: between 1,270 and 1,619 Euro).

The use of stimulants use may impair the patient's ability to drive, travel or do sports. No relevant studies can be identified concerning the ethical, social and/or legal aspects of stimulant medication for ADHD patients.

Discussion/Conclusion

Medical treatment, particularly including Methylphenidate and Atomoxetine, proves to have a positive effect. In order to attain an optimal drug response, dosing must be determined on an individual basis.

There is a need of high-quality studies that directly compare various agents – an aspect which is relevant to medical effectiveness of a therapy. No definite statement can be made about the cost-effectiveness of the medical treatment of ADHD in adults. More health economic studies are therefore required.

Apart from the unquestionable mental indication, it is already recommended by health economic reasons to establish the conditions for an adequate treatment with these medicaments also for adults.

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um eine psychische Störung. ADHS wirkt sich für die Betroffenen in nahezu allen Lebensbereichen aus. Die Lebensqualität ist häufig infolge der typischen Symptome und der hohen Rate an Begleiterkrankungen eingeschränkt. Die Erkrankung ist mit einem hohen Risiko für das Auftreten zahlreicher anderer psychischer Störungen, wie Depressionen und Angststörungen verbunden. Die Gründe für die Entwicklung von Begleiterkrankungen sind sehr vielfältig.

Wirkstoffe zur medikamentösen Behandlung der ADHS stehen zwar zur Verfügung, sind jedoch gegenwärtig in Deutschland nur für Kinder zugelassen und werden nur für diese durch die Gesetzliche Krankenversicherung erstattet.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Fälschlicherweise galt eine ADHS jahrelang ausschließlich als eine kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankung. Dabei können die Symptome der ADHS bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben (persistieren). Die Persistenzraten werden in Studien zum Teil sehr unterschiedlich, mit Raten von 4 bis 66 % beschrieben. Das Auftreten bei Männern ist gegenüber dem bei Frauen erhöht.

Die ADHS zeigt sich in unterschiedlichen Lebensbereichen wie Schule, Beruf und Freizeit. Der Verlauf vom Kindes- ins Erwachsenenalter ist durch eine Veränderung der Symptome bestimmt. Erwachsene zeigen in der Regel weniger die typischen plötzlich auftretenden unkontrollierten Bewegungen. Das beruht darauf, dass Erwachsene häufig gelernt haben, diese Bewegungen besser zu verbergen. Zudem nehmen Bewegungen im Alter allgemein ab. Vergleichbar zu den Symptomen im Kindesalter können auch Erwachsene überaktiv, unachtsam und leichtfertig sein. Zusätzlich können sie sich schlecht organisieren, sind gefühlsmäßig gestört und anfällig für Stress.

Die Diagnosestellung der ADHS orientiert sich an den internationalen Einteilungssystemen psychischer Störungen. Der zentrale Aspekt ist die Krankheitsvorgeschichte, die mögliche ADHS-Symptome der Kindheit mit einbezieht. Das Vorliegen der Kernsymptomatik bereits vor dem siebten Lebensjahr ist Voraussetzung für die Krankheitsfeststellung im Erwachsenenalter. Für die Erhärtung der Diagnose stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Unterschieden wird dabei zwischen Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren.

Aus der Diagnose der ADHS leitet sich noch keine Behandlungsbedürftigkeit ab. Ob eine Therapie erforderlich ist, hängt vom Ausprägungsgrad sowie von den psychischen und sozialen Beeinträchtigungen ab.

Wird eine Behandlung als notwendig erachtet, kann diese unterschiedliche Möglichkeiten (Psychotherapie, Schulungen, Einsatz von Medikamenten) umfassen. Für die Arzneimittelbehandlung stehen anregende Mittel (Stimulanzien: Methylphenidat [MPH], Amphetaminsulfat), Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Atomoxetin [ATX]) und anderen Antidepressiva (Bupropion, Venlafaxin) zur Verfügung. Nach der Leitlinie für eine ADHS im Erwachsenenalter der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde wird die Behandlung mit MPH als Therapie erster Wahl empfohlen. Stimulanzien besitzen eine zentral anregende Wirkung auf den Organismus. ATX wirkt über die Regulierung der Neurotransmitter im Gehirn ohne anregend zu sein.

Aufgrund ihrer Wirkung unterliegen Stimulanzien einer besonderen Verschreibungspflicht gemäß Anlage 3 des Betäubungsmittelgesetzes. Bislang können erwachsene Patienten in Deutschland lediglich im Rahmen von Verordnungen außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete (Off-label) mit Stimulanzien behandelt werden, da die Arzneimittel zur Behandlung der ADHS nur für Kinder und Jugendliche zugelassen sind. Die Therapie mit ATX ist im Erwachsenenalter gesetzlich erlaubt und kann erstattet werden, wenn die Therapie bereits im Kindes- oder Jugendalter begonnen wurde.

Eine ADHS ist häufig mit anderen psychischen Erkrankungen assoziiert. Verschiedene Studien belegen einen starken Zusammenhang insbesondere mit Substanzmittelmissbrauch, Stimmungs-, Angst- und Persönlichkeitsstörungen.

Forschungsfragen

In dem vorliegenden Bericht (Health Technology Assessment (HTA)) werden die gewünschte Wirkung (Effektivität), die Wirkung in Zusammenhang mit den Kosten (Kosten-Effektivität) sowie ethische, soziale und rechtliche Gesichtspunkte bei der medikamentösen Behandlung von Erwachsenen mit einer ADHS betrachtet. Hierzu wird alles verfügbare Wissen gezielt aufgearbeitet werden.

Für die Untersuchung zur medizinischen Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei erwachsenen ADHS-Patienten ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie stellt sich die Effektivität der medikamentösen Therapie im Vergleich zu keiner Behandlung dar?
2. Wie stellt sich die Effektivität verschiedener medikamentöser Therapien dar?
3. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen im Vergleich zu keiner Behandlung dar?
4. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie dar?

Für die ökonomische Bewertung ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welche Kosten ergeben sich für eine medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Einzel- und/oder Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung (pro Jahr)?
2. Wie ist die Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Einzel- und/oder Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung zu bewerten?

Darüber hinaus ergeben sich weitere Fragen:

1. Welche ethischen, sozialen und rechtlichen Gesichtspunkte sind bei der Anwendung der medikamentösen Therapie zu berücksichtigen?
2. Wie beeinflussen diese Gesichtspunkte die gesundheitsökonomische/gesundheitspolitische Bewertung der Therapie?
3. Wie ist die Einschätzung/Zustimmung des Versorgungsbedarfs durch die Betroffenen/Öffentlichkeit?
4. Wie ist die Einschätzung/Zustimmung des Versorgungsbedarfs durch die Ärzte und welche Folgen haben diese für die Betroffenen und Ärzte?
5. Wie ist die Einschätzung/Zustimmung des Versorgungsbedarfes durch die Krankenkassen und welche Folgen haben diese für die Betroffenen und Ärzte?

Methodik

In wissenschaftlichen Datenbanken wird am 18.08.2009 eine systematische Literatursuche durchgeführt. Gefundene Literaturstellen werden entsprechend vorab festgelegter Kriterien von zwei unabhängigen Personen ausgewertet. Eingeschlossen wird Literatur ab dem Jahr 2000. Eine Limitation bezüglich der Publikationssprache erfolgt nicht. Die Daten der Literaturstellen werden gezielt herausgesucht, bewertet und zusammenfassend beurteilt. Ergänzend wird eine Handsuche durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt erfüllen 19 Studien, davon neun kontrollierte Studien, mit zufälliger Verteilung der Versuchspersonen bezüglich der Behandlung, fünf Metaanalysen (Untersuchung von zusammengefassten Einzelstudien), drei Studien zu wirtschaftlichen und zwei zu rechtlichen Gesichtspunkten die vorgegebenen Einschlusskriterien.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Alle RCT weisen als Therapiegruppe eine medikamentöse Behandlung der ADHS und als Kontrollgruppe eine Behandlung mit Placebo auf. Die Therapiegruppen unterscheiden sich vor allem durch die Wirkstoffe und die Dosierungen deutlich voneinander. Von den neun identifizierten Publikationen

werden vier mit dem Wirkstoff MPH als Therapie und Placebo als Kontrolle durchgeführt. Die übrigen Studien betrachten andere Wirkstoffe wie ATX, Bupropion, Paroxetin, Dextroamphetamin und einen Wirkstoff mit der Kennziffer NS2359.

Ein einheitliches Verfahren, um ein Nachlassen der Symptome zu messen, ist über die verschiedenen Studien hinweg nicht gegeben. Bei den meisten Studien werden bestimmte Skalen angewendet (Attention deficit/Hyperactivity [ADHD] Rating Scale [-RS]; Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen von Conners).

Die Ausschlusskriterien der Studien sind unterschiedlich konkret formuliert. Während einige Autoren die Abwesenheit von anderen psychiatrischen Erkrankungen fordern, führen andere diese genauer aus und schließen Schizophrenie und seelische Störungen aus. In drei Studien werden weiterhin Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen auf den zu untersuchenden Wirkstoff ausgenommen. Keine der Studien schließt Probanden mit aktuellen Drogen- oder Alkoholmissbrauch ein ebenso wenig wie schwangere oder stillende Frauen.

Als Ergebnis weisen alle Studien eine Abnahme der ADHS-Symptome in den Therapiegruppen auf, gemessen mit verschiedenen Skalen (ADHD-RS, Skalen nach Conners, Clinical Global Impressions-Skala). Insgesamt unterliegen die Gruppenunterschiede der MPH-Studien im Vergleich zu den ATX-Studien höheren Schwankungen.

Für Dextroamphetamin kann sowohl in Einzeltherapie als auch bei der Kombination mit Paroxetin eine deutliche Abnahme der ADHS-Symptome nachgewiesen werden ($p < 0,012$). Bupropion und NS2359 zeigen positive Therapieeffekte im Vergleich zu Placebo, die sich statistisch sichern lassen. Jedoch liegt für diese Wirkstoffe nur jeweils eine Studie zur Therapie der ADHS im Erwachsenenalter vor. Hier kann daher derzeit nur von geringem wissenschaftlich verlässlichen Wissen ausgegangen werden.

Die Ansprechraten aller Studien belaufen sich auf 7 % bis 42 % in der Kontroll- und 17 % bis 59,6 % in der Therapiegruppe. Die beiden ATX-Studien machen keinerlei Angaben zur prozentualen Rate.

Dass die Reaktion abhängig vom jeweiligen ADHS-Subtyp sein kann, wird in einer Studie verdeutlicht. Ein Subtyp stellt eine Unterform der ADHS dar, z. B. eine Form mit vorherrschender Überaktivität. In dieser Studie sprechen Patienten mit ADHS des kombinierten Typs nach den Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen stärker auf Placebo (42 %) als auf NS2359 (30 %) an. Patienten des vorwiegend unaufmerksamen Subtyps nach den Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen (DSM-IV) zeigen hingegen eine deutlich höhere Reaktion ($p < 0,001$) in der Therapiegruppe (7 % vs. 41 %).

Systematische Reviews mit Metaanalysen

In den fünf zur Bewertung eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten (Reviews) mit Metaanalysen wird eine systematische Literatursuche in relevanten Datenbanken beschrieben. Zudem werden vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich des Studiendesigns berichtet und in zwei systematischen Reviews mit Metaanalysen das Vorgehen der Datengewinnung und die Qualität der zugrundegelegten Studien beschrieben. Eine zusätzliche Definition von Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit begleitenden psychischen Störungen wird nur in einer Metaanalyse gegeben.

Die Qualität der eingeschlossenen systematischen Reviews mit Metaanalysen ist sehr unterschiedlich, so weisen alle Analysen mehr oder weniger ausgeprägte Schwächen auf. Hierzu zählen die fehlende Subgruppenanalyse beispielsweise nach einzelnen Wirkstoffen und zugrundeliegendem Studiendesign.

Die Ergebnisse aller systematischen Reviews mit Metaanalysen zeigen eine Effektivität aller untersuchten Wirkstoffe (MPH, ATX) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Ausprägung der ADHS-Symptome.

Ökonomische Studien

Für die Bewertung der ökonomischen Aspekte der ADHS im Erwachsenenalter werden drei Publikationen identifiziert.

Insgesamt lassen sich für Patienten mit ADHS hohe jährliche direkte (z. B. für Medikamente) und indirekte Kosten (z. B. für Verdienstaufschlag) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe für Patienten ohne ADHS feststellen. Dabei übersteigen die indirekten Kosten die direkten um ein Vielfaches. Die durch-

schnittlichen Medikamentenkosten für Erwachsene mit ADHS betragen zwischen 1.262 US-Dollar im Jahr 1998 und 1.673 US-Dollar im Jahr 2001 (Währung und Inflation berücksichtigt: für 2009 zwischen 1.270 und 1.619 Euro).

Ergebnisse zu weiteren Gesichtspunkten

Für die Bewertung der ethischen und sozialen Gesichtspunkte bei der medikamentösen Behandlung von erwachsenen Personen mit ADHS werden keine relevanten Literaturstellen durch die systematische Literatur- und die Handsuche gefunden. Eine wissenschaftliche Bewertung ist demzufolge nicht möglich.

Anhand der Literatursuche werden zwei Publikationen identifiziert, die rechtliche Gesichtspunkte der ADHS im Erwachsenenalter erörtern. Bei den Veröffentlichungen handelt es sich jedoch um unsystematisch aufgearbeitete Studien. Keine, in denen beispielsweise der Einfluss von rechtlichen Aspekten auf die Lebensqualität darstellt wird.

Rechtliche Fragestellungen in Bezug auf eine ADHS ergeben sich vorwiegend im Kontext der Medikation mit anregenden Substanzen, da diese unter das Betäubungsmittelgesetz fallen. Bei der Anwendung dieser Wirkstoffe sind insbesondere rechtliche Besonderheiten in den Bereichen Straßenverkehr, Reisen, Wehrdienst und Leistungssport zu berücksichtigen.

Zur Beantwortung der Fragestellung zu Aspekten der Gesellschaft und der Versorgung werden mit der Suchstrategie und der Handrecherche keine relevanten Literaturquellen identifiziert. Dennoch umfasst die fehlende Zulassung der medikamentösen Therapie nicht nur soziale und juristische Aspekte. Sie kann auch zu einer Unterversorgung von erwachsenen ADHS-Patienten mit Behandlungsbedarf führen, da viele Ärzte aufgrund möglicher drohender Regressforderungen weniger Medikamente verordnen.

Diskussion

Eine ADHS ist wegen der hohen gesellschaftlichen Kosten ein gesundheitsökonomisch und -politisch wichtiges Thema. Die Erkrankung kann erhebliche psychische und soziale Probleme bedingen, die sich auf zahlreiche Lebensbereiche auswirken können. Eine angemessene medikamentöse Behandlung kann zu einer Abnahme der Krankheitssymptome führen.

Die in die Auswertung aufgenommenen RCT erfüllen alle eine geforderte Mindestqualität der Methodik. Einige Studien weisen jedoch bezüglich Studiendesign, Durchführung sowie Berichterstattung verschiedene Schwachstellen auf. Die Ergebnisse einiger Studien müssen aufgrund der hohen Anzahl an Studienabbruchern vorsichtig betrachtet werden. Die Anzahl ist zwar relativ widersprüchlich, erreicht aber zumeist über 20 %.

Ein weiteres großes Problem stellt die uneinheitliche Messung der Reaktionen auf die Medikation dar. Eine einheitliche und standardisierte Methode für die Messung der abgenommenen Symptome, wie beispielsweise die Hamilton Depressionsskala für depressive Erkrankungen, existiert bisher noch nicht. Die zahlenmäßige Beurteilung der ADHS-Symptome beruht auf Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen, die erheblich voneinander abweichen, subjektiv und situationsabhängig sind.

Die Ergebnisse der bewerteten Studien müssen auf ihre Übertragbarkeit auf das deutsche Versorgungssystem geprüft werden. Unterschiede der Patientencharakteristika könnten hier einschränkend sein, wie beispielsweise ein höherer/niedriger Körpermassenindex (Body Mass Index [BMI]). Auch sind die Vergütungen in den verschiedenen Gesundheitssystemen) und die Medikamentenpreise (Fest- und Rabattverträge in Deutschland) verschieden. Wie sich diese unterschiedlichen Rahmenbedingungen auf die Höhe der Kosten auswirken, kann nicht abgeschätzt werden.

Schlussfolgerung/Empfehlung

Ein früher Beginn einer medikamentösen Behandlung der ADHS ist gesundheitsökonomisch und -politisch höchst relevant aufgrund:

- der sozialen Beeinträchtigungen, die sich auf zahlreiche Lebensbereiche auswirken können
- des hohen Risikos andere psychische Erkrankungen zu entwickeln und
- den hohen gesellschaftlichen Kosten.

Abgesehen vom zweifelsfrei psychiatrischen Krankheitsbild wird allein schon aus gesundheitsökonomischen Gründen empfohlen, die Voraussetzungen für eine angemessene Versorgung mit diesen Medikamenten auch für Erwachsene zu schaffen.

Zusammenfassend lässt sich eine Evidenz für positive Effekte bei den Wirkstoffen MPH, Dextroamphetamin und ATX zur Behandlung einer ADHS bei Erwachsenen aus der Literatur nachweisen. Zudem ergeben sich Hinweise, dass die auf die jeweilige erwachsene Person abgestimmte Dosierung entscheidend ist, um ein optimales Ansprechen der Medikamente zu erreichen.

Die Schlussfolgerungen beziehen sich auf neun RCT, fünf Metaanalysen und drei ökonomische Studien, die in diesem Bericht dargestellt werden.

Die Dauer der Studien beläuft sich meist auf wenige Wochen. Zur Abschätzung der Langzeitwirkung ist sie damit zu kurz. Negative Langzeiteffekte einer medikamentösen Behandlung können daher nicht ausgeschlossen werden. Weitere Forschung in diesem Bereich wird als notwendig angesehen.

Ferner werden die Wirkstoffe gegen Placebo getestet. Hochwertige direkte Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen, die für die Fragestellung der medizinischen Effektivität einer Therapie relevant sind, fehlen.

Um eine Aussage zur Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit ADHS zu treffen, sind weitere gesundheitsökonomische Studien erforderlich, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind.

Summary

Health policy background

Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a mental disorder which is characterized by impulsiveness and hyperactivity. It affects all areas of life and limits the quality of life due to its symptoms and high rate of associated disorders, such as depression and anxiety. The development of associated disorders is multifaceted.

ADHD begins in childhood but can continue through adulthood. The incidence of ADHD among adults is between 2 and 5 %. ADHD appears more frequently among men than women.

There are several medications available for treating ADHD however, in Germany these medications are currently only approved for children. Furthermore, statutory health insurance only reimburses this medication when prescribed to children.

Scientific background

For many years, ADHD was falsely classified as a psychiatric disorder among children and teens. Yet, these symptoms can persist during adulthood. The persistence rate found in studies varies considerably, ranging from 4 to 66 %. Although, the rate is consistently higher for men compared to women.

ADHD affects many areas of life such as school, work and leisure time. The symptoms of ADHD change as the child reaches adulthood. For the most part, adults show reduced hyper-function.

However, motor skills or activities generally decrease with age and adults find ways of concealing this. Yet, just as in children, symptoms such as attention deficit, hyperactivity, impulsiveness, lack of organization, emotional disorders as well as difficulty in handling stress appear in adults.

The diagnosis of ADHD is based on the international classification system of mental disorders. A central aspect of the diagnosis is a precise anamnesis. Since the core ADHD symptoms are already apparent in childhood, adults must have shown these symptoms before the age of seven in order to be diagnosed with ADHD. Further validation of the diagnosis can be performed using various methods such as self-evaluation or third party assessment.

The diagnosis of ADHD does not automatically mean that treatment is necessary. Treatment is based upon the degree of the disorder as well as the associated mental and social limitations.

If treatment of ADHD is deemed necessary, various methods can be used (psychotherapy, training, pharmacotherapy). In pharmacotherapy, stimulants (Methylphenidate [MPH], Amphetamine Sulfate), norepinephrine uptake inhibitor (Atomoxetine [ATX]) and other anti-depressives (Bupropion, Venlafaxine) can be used. According to the guidelines for adult ADHD, the German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Alternative Neural Medicine recommends stimulant medications containing MPH as the preferred treatment. Stimulants have a central excitatory effect on an organism. ATX regulates the neurotransmitters in the brain without causing stimulation.

Due to its excitatory effect, stimulants are subject to particular prescription requirements (German Narcotics Law, Appendix 3). Currently, adult patients in Germany can only receive treatment through off-label prescriptions containing stimulants, since medicinal products for ADHD have been solely approved for children and youth. Therapies containing ATX are approved for adults and can be reimbursed by health insurances if the individual received treatment for ADHD during his/her childhood or youth.

ADHD is associated with other mental diseases. Numerous studies show a strong correlation between ADHD and drug abuse as well as anxiety, affective disorders and personality disorders.

Research questions

The effectiveness and cost-effectiveness of the medical treatment of ADHD, in adults, in Germany, will be evaluated by a systematic assessment of all available evidence. In addition to medical and economic aspects, the ethical, social and legal aspects will be considered.

Study questions regarding the clinical effectiveness of medical treatment of ADHD in adults are as follows:

1. What is the effectiveness of medical treatment compared to no treatment at all?
2. Are there variations in the effectiveness of different medical treatments?
3. What is the effectiveness of behavioural therapy in combination with medical treatment compared to no treatment at all?
4. What is the effectiveness of behavioural therapy in combination with medical treatment compared to only medical treatment?

Study questions regarding an economic evaluation are as follows:

1. What are the annual costs incurred for the medical treatment of adult ADHD patients, either in combination with behavioural therapy or as a stand-alone or monotherapy?
2. What can be said about the cost-effectiveness of the medical treatment of adult ADHD patients, either in combination with behavioural therapy or as a monotherapy?

Further research questions include:

1. Which ethical, social and legal aspects should be taken into account in respect to the medical treatment of ADHD?
2. How do these aspects influence an evaluation of the health economics of this therapy?
3. Is there a willingness to treat from the side of the patients/general public?
4. Is there a willingness to treat from the side of the providers and what consequences might this have for patients and providers?
5. Is there a willingness to treat from the side of those bearing the costs and what consequences might this have for patients and providers?

Methods

In August 2009, a systematic literature search was performed in all relevant scientific databases. A manual search of citations is conducted as well. The identified citations are selected by two people independently from each other of the research according to predetermined inclusion criteria. Only literature from 2000 or later is included and the publication language is not considered a limitation. The data in the publications are then systematically extracted, reviewed and assessed in regard to quality.

Results

Nineteen studies fulfill the inclusion criteria: nine randomised controlled trials (RCT), five meta-analyses, three economic studies and two studies relevant to the legal aspects of the HTA.

RCT

In all RCT, the treatment group receives medical treatment of ADHD and the control group receives a placebo. The active ingredients and the dosing vary considerably in the treatment groups. Four out of nine publications use the active ingredient MPH for the treatment and a placebo for the control. The remaining studies explore other agents such as ATX, Bupropion, Paroxetine, Dextroamphetamine and a substance labeled as NS2359.

There is no standardized method for measuring the reduction of symptoms across all studies. In the majority of the studies, the Attention Deficit Hyperactivity Rating Scale (ADHD-RS) as well as the Conners' self-reporting or third party reporting scales, are used.

The inclusion criteria of the studies are formulated differently, some more concrete than others. While some authors require the absence of further mental illnesses, others are more precise in their specifications and explicitly exclude participants with schizophrenia and/or affective disorders. Three of the studies exclude patients who are non-responsive to the ingredient under investigation. None of the studies allow persons with current drug or alcohol abuse to participate, nor do they allow pregnant or nursing women to be in the study.

All studies show a reduction of ADHD symptoms in the treatment groups, according to the given scale (ADHD-RS, Conners Scale, Clinical Global Impressions Scale). Overall, the group differences in the MPH studies are subject to a broader range of deviation than those in the ATX studies.

Dextroamphetamine, as a monotherapy, as well as in combination with Paroxetine, significantly reduces the ADHD symptoms ($p < 0.012$). Both Bupropion and NS2359 show a statistically-proven, positive therapeutic effect compared to the placebo. However, since only one adult ADHD study is available for each of the aforementioned agents, this does not make a strong case for evidence.

The response rates of the studies lie between 7 and 42 % in the control group and between 17 and 59.6 % in the treatment group. Neither ATX study provides a response rate in percent.

One study emphasizes that the response can be dependent upon the ADHD subtype. A subtype is a further classification of ADHD e. g. a predominantly hyperactive ADHD subtype. In this study, patients with combined ADHD subtypes (subtypes classified according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders) had a higher response to the placebo (42 %) than to NS2359 (30 %). However, patients with a predominantly inattentive ADHD subtype show a significantly higher response rate ($p < 0.001$) in the treatment group (7 % vs. 41 %).

Systematic reviews with meta-analyses

The systematic literature search in relevant databases identified five relevant systematic reviews with meta-analyses. The predefined reasons for inclusion and exclusion are reported in each study. In two of the systematic reviews with meta-analyses, the process of data extraction and the quality of the underlying studies are described. Only one meta-analysis specifies the inclusion and exclusion criteria concerning patients with co-morbid mental disorders.

The quality of the systematic reviews varies considerably. All of the meta-analyses have pronounced shortcomings, some more than others. Among the shortcomings, are the lack of sub-group analyses according to individual active ingredients or underlying study design.

The results of all systematic reviews with meta-analyses reveal that the active ingredient under investigation (MPH, ATX) is more effective for treating ADHD symptoms than placebo.

Economic studies

Three publications related to the economic aspects of ADHD in adulthood can be identified.

In light of the control group, it can be ascertained that there are higher direct (e. g. medications) and indirect (e. g. loss of earnings) annual costs for patients with ADHD. The average costs of medication for adults with ADHD range between 1,270 and 1,619 Euro (converted and inflation-adjusted). It should however be noted that since the calculation is based on different years of reference, the basis of comparison is somewhat limited. In summary, ADHD in adulthood results in higher direct and indirect costs – the latter of which far exceed the direct costs.

Results of the ethical and social review

No relevant studies can be identified – either through the systematic literature research in databases or manually – concerning the ethical and/or social aspects of stimulant medication for ADHD patients. Therefore, it is not possible to provide an evaluation based on scientific publications.

Results of the legal review

Two publications are identified which address the legal aspects of ADHD in adults and the treatment thereof. These publications are non-systematic studies, for example, which examine legal aspects that might influence the quality of life.

The legal issues related to ADHD, generally, revolve around the use of stimulant medication, since stimulants fall under the category of narcotics. Particularly the legal aspects of stimulant use in regards to driving, traveling, performing military service and doing competitive sports must be considered.

Results pertaining to society and care

No relevant sources of literature can be identified – either through the systematic literature review or manually – pertaining to society and/or care.

Nevertheless, the lack of available drug therapies for adults with ADHS does not only affect social and legal aspects. Due to the fear of law suits, doctors prescribe medication less often for adult ADHS-patients who then go without necessary treatment.

Discussion

The social drawbacks and high costs for the public make ADHD a highly relevant topic in terms of health and economics. ADHD can lead to substantial mental and social difficulties which affect many areas of daily life. Additionally, ADHD is connected with a high risk of associated mental illnesses. Adequate medical treatment can reduce the signs of illness for ADHD patients so that symptoms such as lack of concentration can be improved.

The RCT used for the evaluation fulfill a minimum standard of qualitative methods; there are various shortcomings in the design, implementation and reporting of some studies. In studies with high drop-out rates, results must be interpreted carefully. The drop-out rates, although relatively inconsistent, generally exceed 20 %.

Another major problem is the inconsistent measurement of the responses to the medication. Currently, no uniform or standardized method such as the Hamilton Depression Scale used to measure depressive illnesses, exists for measuring the reduction of ADHD symptoms. The quantitative assessment of ADHD symptoms is based upon self-evaluation and third-party evaluation scales – both are subjective, situational and can greatly differ from one another.

The results of the identified studies must be tested for their applicability to the German health care system. For example, one way in which the study results may not transfer one-to-one to Germany is the difference in patient characteristics such as lower or higher body mass indexes (BMI).

Clearly the costs do not apply to the German health care system since reimbursement plans and prices of medication (fixed and discount contracts in Germany) vary in different health systems. It is not possible to state how these diverse factors impact the costs.

Conclusions/Recommendations

Early medical treatment of ADHD is highly relevant for health policy and for economics due to:

- the social drawbacks that impact many areas of daily life
- the high risk of developing further mental illnesses and
- the costs to society.

Apart from the unquestionable mental clinical picture, it is already recommended by health economic reasons to establish the conditions for an adequate treatment with these medicaments also for adults.

Based on the literature, evidence shows that active ingredients MPH, Dextroamphetamine and ATX have a positive effect in treating ADHD in adults. Furthermore, there are indications of a dose-effect relationship. In order to attain an optimal drug response, dosing must be determined on an individual basis.

The conclusions are based upon nine RCT, five meta-analyses and three economic studies, as described in this report.

Generally, the study duration is a few weeks, which is too short to determine any long term effects. Therefore, negative long term effects of medical treatment cannot be excluded. Further research in this field is necessary.

Moreover, active ingredients are only tested against placebos. There is a need of high-quality studies that directly compare various agents – an aspect which is relevant to medical effectiveness of a therapy.

In order to determine the cost-effectiveness of the medical treatment of adult ADHD, further economic studies are necessary. These studies should be applicable to the German health care system.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) handelt es sich um eine neurobiologische Funktionsstörung, die bei Erwachsenen wie auch bei Kindern und Jugendlichen durch Aufmerksamkeitsstörung, Störungen der Impuls- und Affektkontrolle und Hyperaktivität gekennzeichnet ist. Die ADHS beginnt immer im Kindesalter (wobei die Diagnose bei Fehlen von Hyperaktivität häufig nicht gestellt wird) und kann bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben, wobei sich die klinischen Symptome entsprechend dem Alter ändern. Längsschnittstudien^{12, 54, 84, 85, 86, 97} ergeben eine Persistenzrate der ADHS-Symptomatik ins Erwachsenenalter von bis zu 66 %. Die Prävalenz der ADHS im Erwachsenenalter beträgt zwischen 2 und 5 %³⁸. Dabei ist das Auftreten bei Männern gegenüber dem bei Frauen erhöht.

Eine diagnostizierte ADHS bedingt noch keine Behandlungsbedürftigkeit⁴³. Ob eine Therapie erforderlich ist, hängt vom Ausprägungsgrad der ADHS sowie von den psychischen und sozialen Beeinträchtigungen ab. Wird eine Behandlung der ADHS als notwendig erachtet, kann diese verschiedene Bestandteile (Psychotherapie, Pharmakotherapie, Psychoedukation) umfassen, die je nach individueller ADHS-Symptomatik der betroffenen Person Anwendung finden. Eine medikamentöse Therapie ist indiziert, wenn eine ausgeprägte Symptomatik vorliegt, die zu erheblichen Beeinträchtigungen, wie beispielsweise Problemen in Schule und Ausbildung sowie drohendem Arbeitsplatzverlust, führt.

Die ADHS im Erwachsenenalter stellt ein erhöhtes Risiko für zahlreiche andere psychische Störungen, wie etwa Depressionen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen sowie Substanzabusus, dar. Die Gründe für die Entwicklung einer dieser Komorbiditäten sind sehr vielfältig und hängen unter anderem mit der Ähnlichkeit neurobiologischer Verarbeitungsmechanismen der verschiedenen Krankungsbilder zusammen¹²⁴.

Wirksame Medikamente für die Behandlung einer ADHS stehen zur Verfügung (z. B. Methylphenidat [MPH], Atomoxetin [ATX]), allerdings sind diese gegenwärtig in Deutschland nur für Kinder und Jugendliche zugelassen. Somit übernehmen die Krankenkassen in der aktuellen Situation die Kosten für die Behandlung von Erwachsenen in der Regel nicht, sondern die Betroffenen müssen die Kosten der Therapie selbst tragen.

Die Erkrankung selbst sowie die erhöhte Morbidität von Patienten mit einer ADHS sind mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Neben den direkten medizinischen Kosten ist davon auszugehen, dass die ADHS im Erwachsenenalter mit weiteren ökonomischen Einbußen aufgrund ausbildungs- und berufsbedingter Probleme assoziiert ist. Arbeitnehmer mit einer diagnostizierten ADHS haben beispielsweise mehr Fehlzeiten am Arbeitsplatz¹¹⁵. Durch bisherige Studiendaten ist belegt, dass die direkten medizinischen Kosten bei weitem übertroffen werden von den indirekten ökonomischen Auswirkungen der ADHS. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Komorbiditäten eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Kosten der ADHS spielen¹¹².

Gerade die Persistenz der ADHS, die hohe Rate von Komorbiditäten und die damit verbundenen direkten und indirekten Kosten machen die ADHS zu einer gesellschafts- und gesundheitspolitisch relevanten Erkrankung. Die Auswirkungen der ADHS zeigen sich für Betroffene in nahezu allen Lebensbereichen und ihre Lebensqualität ist sowohl durch die Symptome der ADHS als auch durch die hohe Rate der Komorbiditäten häufig deutlich eingeschränkt. Eine ADHS bedeutet auch für Bezugspersonen und Angehörige vielfache Belastungen, wodurch für diese ein erhöhtes Risiko entsteht, selbst seelisch zu erkranken. Die aktuell fehlende Zulassung verschiedener Substanzen zur Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter stellt ein großes Problem dar und führt dazu, dass viele betroffene Menschen eine entsprechende Medikation nicht erhalten bzw. sich diese nicht leisten können.

Die Frage nach der medizinischen Effektivität der medikamentösen Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter ist daher von großer Relevanz. In die Beurteilung sollen neben der medizinischen Effektivität die Kosten-Effektivität sowie auch ethische, soziale und juristische Aspekte mit einfließen.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Definition und Klassifikation der ADHS

Aufmerksamkeit ist das Ausrichten des Wahrnehmens, Vorstellens und Denkens auf bestimmte gegenwärtige oder erwartete Erlebnisinhalte¹⁰. Sie ist eng verknüpft mit Konzentration und Auffassung, Merkfähigkeit und Gedächtnis.

Die ADHS zeigt sich in unterschiedlichen Lebensbereichen (Familie, Schule, Beruf, Freizeit), wobei die Symptome in einer alterstypischen Ausprägung vorliegen^{76, 146}. Fälschlicherweise wird die ADHS oft als Erkrankung angesehen, die nur Kinder und Jugendliche betrifft. Der Verlauf der ADHS vom Kindes- ins Erwachsenenalter ist durch eine Veränderung der Symptome bestimmt¹. Erwachsene zeigen in der Regel eine reduzierte Hypermotorik, da die motorische Aktivität mit dem Alter allgemein sinkt und Erwachsene häufig gelernt haben, sie besser zu verbergen. Charakteristisch für die ADHS im Erwachsenenalter sind Unordnung und ineffiziente Organisationsstrukturen^{66, 123}.

Zur Klassifikation der ADHS stehen zwei Systeme zur Verfügung: das Klassifikationsschema nach der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems¹⁴⁵ (ICD) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Klassifikationsschema nach dem Diagnostic and Statistical Manual (DSM) of Mental Disorders DSM-IV⁹ der American Psychiatric Association (APA).

Im DSM-IV wird die ADHS durch Kriterien aus den Bereichen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität definiert (Tabelle 1: Gegenüberstellung der Diagnosen in DSM-IV und ICD-10). Nicht alle Personen zeigen gleichzeitig Auffälligkeiten in allen drei Bereichen. Nach der DSM-IV-Klassifikation kann eine Unterteilung in folgende Subtypen vorgenommen werden:

- Bei dem vorwiegend unaufmerksamen Typus sind die Merkmale der Unaufmerksamkeit erfüllt, während Hyperaktivität/Impulsivität nicht oder nicht stark ausgebildet ist.
- Der vorwiegend hyperaktiv-impulsive Typ weist überwiegend Merkmale von motorischer Unruhe und Impulsivität auf. Eine Aufmerksamkeitsstörung ist hingegen nicht oder nicht hinreichend stark ausgebildet.
- Bei dem Mischtypus liegen sowohl Merkmale der Unaufmerksamkeit als auch solche der Hyperaktivität und Impulsivität vor.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Diagnosen in DSM-IV und ICD-10

DSM-IV	ICD-10
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend unaufmerksamer Typus (314.00)	Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (F 98.8)
Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung, Mischtypus (314.01)	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F 90.0)
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typus (314.01)	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1)

DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Version.

Quelle: Eigene Darstellung.

Die Kriterien der ICD-10 unterscheiden sich nur geringfügig von denen des DSM-IV, doch wird hier anders als beim DSM-IV keine weitere Unterteilung in Subtypen vorgenommen.

2.2 Epidemiologie

Die ADHS beginnt meistens im frühen Kindes- oder im Jugendalter. Zwar wird die ADHS häufig schon bei Kindern im Vorschulalter dokumentiert, jedoch wird in Deutschland die Diagnose in der Regel im Schulalter gestellt³³. So liegt das mittlere Alter bei Diagnosestellung in der Bremer Adoleszenzstudie bei 10,2 Jahren⁴⁶.

Neuerkrankungen im Erwachsenenalter sind in der Literatur nicht beschrieben und gelten als unwahrscheinlich^{43, 96}. Demzufolge kann die Häufigkeit der ADHS aus der Zahl der betroffenen Kinder und Jugendlichen, bei denen die Symptome über die Pubertät hinaus bestehen bleiben, abgeschätzt

werden. In Longitudinalstudien werden zum Teil sehr unterschiedliche Persistenzraten beschrieben. Die Höhe der Rate schwankt in Abhängigkeit von Definition und Stichprobenmerkmalen^{12, 54, 84, 85, 86, 97}. In Tabelle 2: Persistenzraten der ADHS in Longitudinalstudien) findet sich eine Gegenüberstellung von Persistenzraten der ADHS in Longitudinalstudien.

Tabelle 2: Persistenzraten der ADHS in Longitudinalstudien

Autoren	Anzahl der eingeschlossenen Probanden (N)	Durchschnittsalter bei Studienbeginn (Jahre)	Durchschnittsalter bei Follow-up (Jahre)	Persistenz von ADHS-Symptomen (%)
Gittelman et al. 1985	101	6 bis 12	16 bis 23	31
Mannuzza et al. 1991	94	7	18	43
Mannuzza et al. 1993	91	9	26	11
Mannuzza et al. 1998	85	7	24	4
Rasmussen/Gillberg 2000	50	7	22	56
Barkley et al. 2002	147	4 bis 12	21	66

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. N = Anzahl.

Quelle: Modifiziert nach Krause/Krause⁶⁹.

Die Prävalenzraten für die ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen werden in zahlreichen Studien untersucht¹¹¹. Da für die ADHS verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung stehen (ICD-10, DSM-IV und die Vorgängerversion DSM-III), sind jedoch Abweichungen in den Prävalenzraten je nach zugrundegelegter Klassifikation möglich.

Die Prävalenz der ADHS von Kindern und Jugendlichen im Alter von drei bis 17 Jahren wird im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys von Mai 2003 bis Mai 2006 durch das Robert Koch-Institut ermittelt¹¹¹. Hierbei werden die Daten von 7.569 Jungen und 7.267 Mädchen aus 167 repräsentativen Städten und Gemeinden für die Bundesrepublik Deutschland herangezogen. Als ADHS-Fälle werden Teilnehmer eingestuft, deren Eltern von einer ärztlichen oder von Psychologen gestellten Diagnose berichten. Insgesamt wird eine Prävalenzrate von 4,8 % angegeben, wobei Jungen eine signifikant höhere Prävalenz als Mädchen zeigen (Jungen: 7,9 %; Mädchen: 1,8 %)¹¹¹. Bei weiteren 4,9 % der Teilnehmer besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer ADHS. Im Altersverlauf ist ein deutlicher Anstieg der Prävalenz von 1,5 % im Vorschulalter (drei bis sechs Jahre) auf 5,3 % im Grundschulalter (sieben bis zehn Jahre) und 7,1 % im Alter von elf bis 13 Jahren zu verzeichnen. Die ADHS wird außerdem häufiger bei Teilnehmern mit niedrigerem sozioökonomischen Status diagnostiziert als bei solchen mit hohem Status.

Die Prävalenz der ADHS bei berufstätigen Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 44 Jahren wird in einer multinationalen Studie der WHO untersucht³⁸. Nach den Ergebnissen der Befragung einer Stichprobe von 7.075 Teilnehmern aus zehn Ländern (Belgien, Kolumbien, Frankreich, Deutschland, Italien, Libanon, Mexiko, Niederlande, Spanien, Vereinigte Staaten von Amerika) erfüllen 3,5 % aller Berufstätigen die DSM-IV-Kriterien der Erkrankung³⁸. In allen Ländern unterscheidet sich die Prävalenz hinsichtlich Geschlecht und Berufstätigkeit statistisch signifikant, jedoch nicht hinsichtlich Alter, Bildung oder Familienstand. Frauen sind mit 2,5 % im Gegensatz zu den Männern mit 4,2 % deutlich weniger von einer ADHS betroffen. Hinsichtlich des Alters zeigen sich zwischen den Altersgruppen der 18- bis 29-Jährigen mit einer Prävalenz von 3,8 % und der Gruppe der 30- bis 44-Jährigen mit einer Prävalenz von 3,2 % keine statistisch signifikanten Unterschiede³⁸.

In einer US-amerikanischen Studie (Fallzahl: 3.199; Altersspanne: 18 bis 44 Jahre) wird mithilfe einer telefonischen Befragung eine Prävalenz von 4,4 % gemäß den Kriterien des DSM-IV⁶³ ermittelt. Bei den Frauen beträgt der Anteil 3,2 %, bei den Männern 5,4 %. Eine Abnahme der Prävalenz mit zunehmendem Alter zeigt sich nicht. Die Häufigkeit in der Altersgruppe von 18 bis 24 Jahren liegt bei 4,5 %, in der Gruppe von 25 bis 34 Jahren bei 3,8 % und in der Gruppe von 35 bis 44 Jahren bei 4,6 %.

Für die Prävalenz von Komorbiditäten wird an dieser Stelle auf Abschnitt 6.2.4 (ADHS und psychische Komorbiditäten) verwiesen.

2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die ADHS ist eine Erkrankung, bei der sowohl neuroanatomische, neurochemische und genetische als auch psychosoziale Faktoren eine Rolle spielen.

2.3.1 Neuroanatomische und -chemische Grundlagen

Bei der ADHS handelt es sich um eine neurobiologische Störung. Generell ist davon auszugehen, dass bei dieser Erkrankung eine komplexe Dysregulation von Neurotransmittern, insbesondere Dopamin und Noradrenalin, zugrundeliegt⁴⁴.

In zahlreichen strukturell-bildgebenden Verfahren können neurochemische und funktionelle Auffälligkeiten bei den ADHS-Patienten nachgewiesen werden. Einblicke in die Störungen der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels ermöglichen die funktionelle Kernspintomografie (fMRI), die Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomografie (PET).

Mittels PET-Untersuchungen zeigen sich bei erwachsenen ADHS-Patienten im frontalen Kortex ein reduzierter Glukosemetabolismus¹⁵⁵ sowie eine verminderte Aktivität der Dopa-Decarboxylase im präfrontalen Kortex⁴⁵ im Vergleich zu Gesunden. Krause et al.⁷² beobachten anhand von SPECT-Untersuchungen bei den ADHS-Patienten eine erhöhte Dopamintransporterverfügbarkeit im Striatum, die sich unter Behandlung mit Stimulanzien normalisiert. Weiterhin können durch SPECT-Untersuchungen eine verminderte Durchblutung von Frontalhirn und Striatum sowie eine vermehrte Durchblutung im Okzipitallappen festgestellt werden^{82, 83}. Funktionelle Magnetresonanztomografie-Untersuchungen zeigen bei den ADHS-Betroffenen eine niedrigere Aktivierung in rechtsseitigen präfrontalen Systemen und im linken Caudatum im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne ADHS¹⁰⁶.

2.3.2 Genetische Disposition

Das Zusammenspiel genetischer und nicht-genetischer Faktoren als Ursache der ADHS lässt sich durch Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien zeigen.

Bei Zwillingsstudien wird zur Bestimmung der Heritabilität die Krankheitskonkordanz ermittelt, d. h. die Höhe der Wahrscheinlichkeit für einen Zwilling, eine ADHS zu entwickeln, wenn sein Zwilling eine ADHS hat. Eine Krankheitskonkordanz von 100 % würde bei monozygoten Zwillingen ausschließlich für genetische Faktoren sprechen. Demgegenüber deutet eine identische Konkordanz für ein- und zweieiige Paare ausschließlich auf Umweltfaktoren hin¹²². Auf der Basis von 23 Zwillingsstudien ergibt sich in einer Übersichtsarbeit von Smidt et al.¹²² von 2003 für die ADHS eine Erblichkeitsschätzung von 60 % bis 80 %. In allen eingeschlossenen Studien findet sich eine höhere Konkordanzrate hinsichtlich einer ADHS für mono- als für dizygote Zwillingspaare¹²². Die Raten liegen bei monozygoten Paaren bei 50 bis 80 %, bei dizygoten Paaren durchschnittlich bei 35 %^{53, 91, 122}.

Zur Bestimmung familiärer Häufungen und Besonderheiten der ADHS ziehen Smidt et al.¹²² zwölf Familienuntersuchungen heran, in denen die Untersuchung nicht den Betroffenen fokussiert, sondern auch dessen Eltern und Geschwister einschließt. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Eltern und Geschwister von Betroffenen etwa fünfmal häufiger ADHS-Probleme aufweisen als vergleichbare Verwandte in einer Kontrollpopulation ohne eine ADHS¹²².

In einer Adoptionsuntersuchungen wird ebenfalls von einem erheblichen genetischen Einfluss der ADHS ausgegangen; leibliche Eltern von Kindern mit einer ADHS sind im Vergleich zu Adoptiveltern deutlich häufiger selbst von einer ADHS betroffen^{27, 122}.

2.3.3 Psychosoziale Faktoren

Neben den rein medizinisch-biologischen Ursachen, können auch psychosoziale Faktoren die Entwicklung der ADHS-typischen Symptome und den Verlauf der Verhaltensauffälligkeiten beeinflussen.

Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Verhaltensproblemen besteht besonders bei einem kontrollierenden, zwanghaften und inkonsequenten Erziehungsstil, der zu Anpassungsstörungen führen kann⁷⁶. Weitere Faktoren, die mit der Entwicklung einer ADHS in Verbindung gebracht werden können, sind niedriger sozialer Status, mangelnde Erfolgserlebnisse, überwiegend kritische soziale

Rückmeldung, häufige Bestrafungen und mangelnde Belohnung des ADHS-Betroffenen aufgrund seines Verhaltens^{76, 100}.

Eine weitere mögliche Ursache für die ADHS ist eine negative bzw. gestörte Eltern-Kind-Interaktion. Dieses können ungünstige Familienverhältnisse, wie z. B. Familienspannungen bis hin zu einem zerrütteten Elternhaus und familiärer Gewalt sein, in dem das Kind keine Grenzen, Sicherheiten und Regeln erfährt^{19, 22, 100}. Im Vergleich zu Kontrollfamilien sind in Familien mit ADHS-Betroffenen zudem häufiger Familienkonflikte und ein verminderter familiärer Zusammenhalt zu finden^{19, 22}.

2.4 Klinisches Erscheinungsbild

Die Symptome der ADHS beginnen zwar immer in der Kindheit, jedoch verändert sich das klinische Erscheinungsbild der ADHS mit zunehmendem Alter⁷³. Analog zu der Symptomatik im Kindesalter können bei Erwachsenen Aufmerksamkeitsdefizite, Hyperaktivität, Impulsivität sowie Desorganisation, emotionale Störungen und Stressintoleranz vorkommen.

Unter Aufmerksamkeitsdefizit ist das Problem zu verstehen, dass sich die Betroffenen nicht längere Zeit auf eine Tätigkeit oder Aufgabe, die ihnen nicht interessant erscheint, konzentrieren können. Die ADHS-Betroffenen tendieren dazu, sich bereits nach einigen Minuten derselben Aktivität zu langweilen, was sich vor allem in der Schule, im Studium und im Beruf negativ bemerkbar machen kann^{1, 69}. Bereits kleinste Geräusche unterbrechen wegen ihrer Reizoffenheit die Fokussierung auf den Arbeitsprozess, wodurch die Arbeit häufig nicht in der zur Verfügung stehenden Zeit erledigt werden kann. Die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit kann auch zu Problemen im familiären und sozialen Umfeld führen, wenn Betroffene beispielsweise nicht in der Lage sind, über längere Zeit einem Gespräch zu folgen⁶⁹. Eine Hyperaktivität beim Erwachsenen zeigt sich in anhaltenden Bewegungen, beispielsweise sich ständig wiederholenden Fußbewegungen in hoher Frequenz oder lautlosem Fingertrommeln⁷³.

Ein weiteres typisches Symptom der ADHS ist impulsives Verhalten. Bei Kindern ist mangelnde Selbstkontrolle ein Ausdruck der Impulsivität, der sich beispielsweise durch ständiges Stören im Schulunterricht äußert⁷³. Die Kinder scheinen sehr ungeduldig und haben große Schwierigkeiten abzuwarten. Bevor eine Frage zu Ende gestellt ist, geben sie bereits ihre Antwort und unterbrechen andere sehr häufig. Erwachsene ADHS-Betroffene neigen zum Teil zu unüberlegten Entscheidungen, Geldausgaben und verbalen Äußerungen, ohne die langfristigen Konsequenzen zu bedenken^{66, 123}. Die Teamfähigkeit und die soziale Kompetenz können durch Impulsivität eingeschränkt sein.

Charakteristisch für eine ADHS sind zudem Unordnung und chaotische Selbstorganisation im beruflichen und privaten Bereich. Hier ist häufig zu beobachten, wie aus einem unaufgeräumten Zimmer im Kindes- und Jugendalter eine unordentliche Wohnung im Erwachsenenalter wird⁷³. Das desorganisierte Verhalten vieler Betroffener zeigt sich auch durch Schwierigkeiten in der zeitlichen Organisation (Zeitpläne oder Termine werden nicht eingehalten) und in der Haushaltsführung. Weiterhin kann es zu Problemen am Arbeitsplatz kommen.

Neben den negativen Symptomen zeigen die ADHS-Patienten positive Symptome der Erkrankung. Zu den häufigen Stärken gehören die gute Einschätzung von Persönlichkeitseigenschaften Anderer, die Bereitschaft Risiken einzugehen, Flexibilität und Sensibilität. Die ADHS-Betroffenen haben meist eine hohe Begeisterungsfähigkeit, die sich durch Neugierde und Offenheit gegenüber Neuem äußert. Zudem besitzen sie häufig eine ausgeprägte künstlerische Kreativität.

2.5 Diagnostik

Die Diagnosestellung der ADHS orientiert sich an den internationalen Klassifikationssystemen psychiatrischer Störungen – DSM-IV und ICD-10. Als Voraussetzung für eine Diagnose der ADHS nach ICD-10-Kriterien müssen entsprechende Symptome über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten gesichert vorliegen. Für die Diagnosestellung ist das Bestehen der beiden Kardinalsymptome Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität notwendig⁴³. Ferner ist Voraussetzung, dass sich die Symptomatik vor dem siebten Lebensjahr entwickelt hat. Im DSM-IV sind die Kategorien Hyperaktivität und Impulsivität zu einem Komplex zusammengefasst. Eine ADHS liegt vor, wenn sechs oder mehr Symptome der Unaufmerksamkeit erfüllt sind und/oder sechs oder mehr Symptome der Hyperaktivität und Impulsivität hinreichend ausgebildet sind⁴³.

Die Diagnose der ADHS sollte nur von qualifizierten Ärzten mit entsprechender psychiatrischer Erfahrung und speziellem Fachwissen in der Diagnostik der ADHS gestellt werden⁹². Wie in Tabelle 3: Beispiel einer Diagnosestellung unter Verwendung spezieller diagnostischer Instrumente dargestellt kann sich die Diagnostik aus einem Interview mit dem Betroffenen, einer retrospektiven Erfassung der ADHS-Symptome, einer Erfassung der aktuellen Beschwerden des Betroffenen und einer Fremdanamnese zusammensetzen, die in den folgenden Abschnitten ausführlich dargestellt werden. Für die Diagnosestellung sind die Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen keineswegs ausreichend, sondern können nur als Ausgangspunkt zur Erkennung der Anzeichen und Symptome der ADHS bei Erwachsenen verwendet werden.

Eine retrospektive Diagnosestellung der ADHS im Erwachsenenalter erweist sich in der Regel aufgrund mehrerer Faktoren als schwierig. Meist sind Hauptbezugspersonen der Betroffenen wie Eltern oder Lehrer nicht verfügbar, wenn es um die Einschätzung der zu untersuchenden Symptomatik im Kindesalter geht. In der Mehrzahl der Fälle steht somit der Betroffene als einzige Informationsquelle zur Verfügung. Hierbei stellt sich die Frage, wie wahrheitsgetreu die Betroffenen ihr eigenes Verhalten einschätzen und wiedergeben können.

Die Auswertung von Schulzeugnissen, insbesondere der Grundschulzeugnisse liefert wertvolle objektive Informationen über das Lernverhalten, die Konzentration und das Sozialverhalten im Schulalter.

Tabelle 3: Beispiel einer Diagnosestellung unter Verwendung spezieller diagnostischer Instrumente

Interview mit dem Betroffenen
Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen <i>Retrospektive Erfassung der ADHS-Symptome</i> <ul style="list-style-type: none"> • WURS <i>Erfassung der aktuellen Symptome</i> <ul style="list-style-type: none"> • CAARS • ADSA • BAADS • ASRS-v.1.1
Fremdanamnese <i>Retrospektive Erfassung der ADHS-Symptome</i> <ul style="list-style-type: none"> • Parents Rating Scale <i>Erfassung der aktuellen Symptome</i> <ul style="list-style-type: none"> • CAARS
Testpsychologische Untersuchungen

ADD = Aufmerksamkeitsdefizitstörung. ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADSA = Attention-Deficit Scale for Adults. ASRS-v.1.1 = Adult-ADHD-Self-Report-Scale-v.1.1. BAADS = Brown ADD Scale. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. WURS = Wender Utah Rating Scale.

Quelle: Eigene Darstellung.

2.5.1 Interview mit dem Betroffenen

Ein strukturiertes Interview mit dem Betroffenen über seine derzeitige Lebenssituation stellt den entscheidenden diagnostischen Schritt dar. Der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) zu ADHS im Erwachsenenalter zufolge sollte das Interview eine vollständige psychiatrische Untersuchung umfassen, um das Vorliegen anderer psychischer Störungen auszuschließen⁴³. Zusätzlich sollten in dem Interview wichtige Aspekte wie eine Entwicklungs- und eine Familienanamnese bezüglich einer ADHS enthalten sein.

2.5.2 Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen

Bei der Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen sind die Angaben des Patienten entscheidend. Hierbei wird zwischen Skalen unterschieden, die eine mögliche Symptomatik im Kindesalter anzeigen sollen und Selbstbeurteilungsskalen bzw. -bögen zur Erfassung der aktuellen Symptome im Erwachsenenalter.

Zur retrospektiven Überprüfung einer ADHS in der Kindheit steht die Wender Utah Rating Scale (WURS) zur Verfügung¹⁴². Bei der WURS handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsverfahren, bei

dem anhand von 25 Items der Ausprägungsgrad kindlicher Eigenschaften, Wesensarten und Verhaltensweisen eingeschätzt wird (siehe Tabelle 4: Wender Utah Rating Scale (WURS; Englisch))¹⁴². Die Erwachsenen geben auf einer 5-Punkte-Skala von 0 bis 4 an, wie stark die Symptome im Alter zwischen sechs und zehn Jahren waren. Wird ein Gesamtscore von 36 und mehr erreicht, besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer ADHS im Kindesalter. Die WURS wird von der Leitlinie der DGPPN als standardisiertes Untersuchungsinstrument für die Diagnostik der ADHS empfohlen⁴³. Eine von Retz-Junginger¹⁰¹ eingeführte deutsche Kurzform der WURS (WURS-k genannt) umfasst 21 ähnlich heterogene Items und unterscheidet sich damit nur unwesentlich von der bekannten 25-Item-Version.

Tabelle 4: Wender Utah Rating Scale (WURS; Englisch)

	As a child I was (or had)	Not at all or very slightly	Mildly	Moderately	Quite a bit	Very much
1.	Concentration problems, easily distracted	0	1	2	3	4
2.	Anxious, worrying	0	1	2	3	4
3.	Nervous, fidgety	0	1	2	3	4
4.	Inattentive, daydreaming	0	1	2	3	4
5.	Hot-or short-tempered, low boiling point	0	1	2	3	4
6.	Temper outbursts, tantrums	0	1	2	3	4
7.	Trouble with stick-to-it-tiveness	0	1	2	3	4
8.	Stubborn, strong-willed	0	1	2	3	4
9.	Sad or blue, depressed, unhappy	0	1	2	3	4
10.	Disobedient, rebellious, sassy	0	1	2	3	4
11.	Low opinion of myself	0	1	2	3	4
12.	Irritable	0	1	2	3	4
13.	Moody, ups and downs	0	1	2	3	4
14.	Angry	0	1	2	3	4
15.	Trouble seeing things from someone else's point of view	0	1	2	3	4
16.	Acting without thinking, impulsive	0	1	2	3	4
17.	Tendency to be immature	0	1	2	3	4
18.	Guilty feelings, regretful	0	1	2	3	4
19.	Losing control of myself	0	1	2	3	4
20.	Tendency to be or act irrational	0	1	2	3	4
21.	Unpopular with other children	0	1	2	3	4
22.	Trouble with authorities, trouble with school, visits to principal's office	0	1	2	3	4
23.	Overall a poor student, slow learner	0	1	2	3	4
24.	Trouble with mathematics or numbers	0	1	2	3	4
25.	Not achieving up to potential	0	1	2	3	4

WURS = Wender Utah Rating Scale.

Quelle: Ward et al.¹⁴².

Für die Beurteilung der zum Zeitpunkt der Erhebung vorliegenden Symptomatik im Erwachsenenalter stehen verschiedene Selbstbeurteilungsbögen zur Verfügung. Beispielfhaft werden hier zwei Instrumente genannt.

Ein hilfreiches standardisiertes Untersuchungsinstrument zur Beurteilung der aktuellen Symptome ist die Conners Adult ADHD Rating Scale (CAARS). Die 66 Items umfassende Version für erwachsene Patienten liegt als Selbst- und Fremdbeurteilungsbogen vor³². Es existieren zusätzlich eine Kurzversion mit 26 Items sowie eine Screeningversion mit 30 Fragen. Die Auswertung erfolgt getrennt nach Geschlecht und Lebensalter. Beim Langtest werden die 66 Fragen in vier Stufen beantwortet (0 = überhaupt nicht, nie; 1 = ein wenig, manchmal; 2 = stark, häufig; 3 = sehr stark, sehr häufig), wodurch die Teilnehmer oder Interviewer bewerten sollen, inwieweit die gefragten Verhaltensweisen auf sie zutreffen.

Die Adult-ADHD-Self-Report-Scale-v.1.1 (ASRS-v.1.1) ist ein von der WHO entwickelter Screeningtest mit Selbstbeurteilungsskala für Personen ab 18 Jahre und dient der Erfassung von ADHS-Symptomen im Erwachsenenalter. Der Test besteht aus 18 Fragen und ist im Internet frei zugänglich¹³⁶. Die offizielle deutsche Version liegt als Kurzscreeningtest vor, zusammengestellt aus den sechs relevantesten Fragen der englischsprachigen Version¹⁴⁵. Die Fragen werden in fünf Stufen (niemals, selten, manchmal, oft, sehr oft) beantwortet.

2.5.3 Fremdanamnese

Fremdanamnestische Angaben von Eltern und Lehrern sind für die Diagnose einer ADHS wesentlich, aber bei Erwachsenen häufig nicht verfügbar¹⁴². Ebenso wie bei der Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen kann hier zwischen einer retrospektiven Erfassung der ADHS-Symptome und einer Diagnose aufgrund aktueller Beschwerden unterschieden werden.

Hinweise auf die retrospektive Diagnose einer ADHS, kann z. B. die Parents' Rating Scale geben, die der Mutter oder einem anderen Verwandten des Betroffenen vorgelegt wird (siehe Tabelle 5: Parents' Rating Scale (Englisch))^{69, 142}. Die Parents' Rating Scale umfasst zehn Fragen, die sich auf die Kindheit beziehen und bei denen die Symptome auf einer Skala von null bis drei nach ihrem Schweregrad beurteilt werden. Eine ADHS gilt als wahrscheinlich, wenn ein Score von zwölf und mehr erreicht wird⁷³.

Tabelle 5: Parents' Rating Scale (Englisch)

		Not at all	Just a little	Pretty much	Very much
1.	Restless (overactive)	0	1	2	3
2.	Excitable, impulsive	0	1	2	3
3.	Disturb other children	0	1	2	3
4.	Fails to finish things started (short attention span)	0	1	2	3
5.	Fidgets	0	1	2	3
6.	Inattentive, distractible	0	1	2	3
7.	Demands must be met immediately; gets frustrated	0	1	2	3
8.	Cries	0	1	2	3
9.	Mood changes quickly	0	1	2	3
10.	Temper outbursts (explosive unpredictable behaviour)	0	1	2	3

ADHS wahrscheinlich bei Gesamtscore von 12; Auszufüllen von der Mutter.

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Quelle: Ward et al.¹⁴².

Ein Instrument zur Erfassung der ADHS ist die bereits in Abschnitt 2.5.2 (Anwendung von Selbstbeurteilungsskalen) dargestellte CAARS. Ein besonderer Vorteil dieses Instruments ist, dass gleichartige validierte Erhebungsbögen auch für eine Fremdbeurteilung zur Verfügung stehen⁶⁹. Die deutschsprachige Leitlinie zur ADHS im Erwachsenenalter der DGPPN empfiehlt die CAARS als standardisierte Beurteilungsskala⁴³.

2.5.4 Testpsychologische Untersuchungen

Testpsychologische Untersuchungen können im Rahmen des Diagnoseprozesses durchgeführt werden um zu überprüfen, inwieweit Funktionen beeinträchtigt sind.

Die deutschsprachige Leitlinie der DGPPN schlägt folgende testpsychologische Untersuchungen vor⁴³:

- Intelligenzquotient-Messung (z. B. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene [HAWIE-R])
- Neuropsychologische Tests zu Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen (z. B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, Wisconsin Card Sorting Test, Category Test, Continuous Performance Task)

- Evtl. Tests für spezielle Begabungen und Tests für Teilleistungsstörungen

Standardisierte und normierte psychologische Testverfahren sichern weder zweifelsfrei die Diagnose einer ADHS, noch kann durch sie das Vorliegen der Störung völlig ausgeschlossen werden. Testpsychologische Untersuchungen dienen lediglich als unterstützende Maßnahme und können zur Sicherung der Diagnose beitragen.

2.6 ADHS und psychische Komorbiditäten

Eine ADHS ist häufig mit anderen psychischen Erkrankungen assoziiert. Verschiedene Studien belegen einen starken Zusammenhang insbesondere mit Substanzmittelmissbrauch, affektiven Angst- und Persönlichkeitsstörungen. Die Gründe für die Entwicklung dieser Komorbiditäten sind sehr vielfältig und hängen unter anderem mit der Ähnlichkeit neurobiologischer Verarbeitungsmechanismen der verschiedenen Erkrankungsbilder zusammen¹²⁴.

In Tabelle 6: Komorbiditätsrate von psychischen Störungen bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden (N = 3.199) werden die Resultate einer großen epidemiologischen Untersuchung in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) gezeigt⁶³. Die Autoren werten in dieser Studie Befragungsdaten von 3.199 18- bis 44-Jährigen hinsichtlich DSM-IV-Störungen aus und vergleichen die Häufigkeit psychiatrischer Erkrankungen bei 154 ADHS-Betroffenen mit der Häufigkeit im verbleibenden Kollektiv. Das ADHS-Kollektiv weist dabei für Drogenabhängigkeit, depressive und bipolare Störungen, Agoraphobie und soziale Phobie, Angststörungen, posttraumatische Belastungsstörung, Panikstörung und Impulskontrollstörungen höhere Werte auf als die übrigen Befragten.

Tabelle 6: Komorbiditätsrate von psychischen Störungen bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden (N = 3.199)

Komorbidität	Prävalenz der Störung in %	
	ADHS-Kollektiv	Gesunde
Affektive Störungen		
Major Depression	18,6	7,8
Dysthymie	12,8	1,9
Bipolare Störung	19,4	3,1
Sonstige Störungen	38,3	11,1
Angststörungen		
Generalisierte Angststörung	8,0	2,6
PTBS	11,9	3,3
Panikstörung	8,9	3,1
Agoraphobie	4,0	0,7
Spezifische Phobien	22,7	9,5
Soziale Phobie	29,3	7,8
Zwangsstörung	2,7	1,3
Sonstige Angststörungen	47,1	19,5
Substanzmissbrauch		
Alkoholmissbrauch	5,9	2,4
Alkoholabhängigkeit	5,8	2,0
Drogenmissbrauch	2,4	1,4
Drogenabhängigkeit	4,4	0,6
Sonstige Formen von Substanzmissbrauch	15,2	5,6
Impulskontrollstörung	19,6	6,1

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung.

Quelle: Kessler et al.⁶³.

Weitere Prävalenzen von Komorbiditäten bei den ADHS-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Patienten ohne eine ADHS werden in Tabelle 7: Prävalenz von Komorbiditäten dargestellt. Verglichen mit der Kontrollgruppe sind Personen mit einer diagnostizierten ADHS signifikant häufiger

von psychischen Erkrankungen, wie Angststörungen (13,77 % vs. 3,46 %), bipolaren Störungen (4,48 % vs. 0,58 %) und Depressionen (17,10 % vs. 2,93 %) betroffen¹¹⁵.

Tabelle 7: Prävalenz von Komorbiditäten

Komorbidität	Prävalenz der Störung in %		p-Wert
	Bei Vorliegen von ADHS (N = 2.252)	In der Kontrollgruppe (N = 2.252)	
Angststörungen	13,77	3,46	< 0,01
Bipolare Störungen	4,48	0,58	< 0,01
Depressionen	17,10	2,93	< 0,01
Drogen oder Alkoholmissbrauch	5,11	1,87	< 0,01
Soziale Phobie	0,04	0	0,32
Enurese	0,18	0,13	0,71

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. N = Anzahl.

Quelle: Secnik et al.¹¹⁵.

Werden einzelne Komorbiditäten betrachtet, weisen zahlreiche Studien auf einen erhöhten Substanzmittelmisbrauch bei einer ADHS hin (siehe auch Tabelle 6: Komorbiditätsrate von psychischen Störungen bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden (N = 3.199) und Tabelle 7: Prävalenz von Komorbiditäten)^{39, 63, 115}. Zwischen einer ADHS und der Entwicklung von Suchterkrankungen besteht ein komplexer und bisher nicht sicher aufgeklärter Zusammenhang. Faktoren, die hierbei eine Rolle spielen, können die vermehrte Impulsivität im Rahmen der Grunderkrankung sein, soziale Probleme infolge von Schulabbrüchen und Schwierigkeiten am Arbeitsplatz sowie familiäre Probleme. Weiterhin ist davon auszugehen, dass Substanzmittelmisbrauch häufig als Selbstmedikation und -therapie betrieben wird¹²⁴.

Jugendliche mit einer ADHS zeigen zudem ein deutlich höheres Risiko für Nikotinmissbrauch im Vergleich zu Kontrollpersonen. Das vermehrte Rauchen von ADHS-Patienten wird teilweise durch die direkten Einwirkung des Nikotins auf den Dopamin- und Serotoninhaushalt erklärt und dessen aufmerksamkeits- und leistungssteigernde Wirkung³⁹.

Im Rahmen der ADHS-Erkrankung lässt sich ein gehäuftes Vorkommen von Alkoholabusus finden. Die Zahlen für Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit bei einer ADHS im Erwachsenenalter liegen bei Biederman et al.²¹ bei 44 % (N = 239). Hingegen weisen nur 24 % der 268 Kontrollpersonen ohne eine ADHS eine Alkoholproblematik auf²¹. Downey et al.⁴¹ beschreiben in einer Studie mit 78 Erwachsenen mit einer ADHS eine Häufigkeit von 33,3 % für Alkoholabusus oder -abhängigkeit.

Auch die Entwicklung von affektiven Störungen wie Depressionen und bipolaren Störungen (vgl. Tabelle 6: Komorbiditätsrate von psychischen Störungen bei erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zu Gesunden (N = 3.199) und Tabelle 7: Prävalenz von Komorbiditäten) in Folge einer ADHS wird häufig beschrieben^{63, 115}. Affektive Störungen umfassen eine Gruppe von Störungen und Diagnosen, die sich von der Manie und der bipolaren Störung bis zur Depression erstreckt. Die Übersichtsarbeit Sobanskis¹²⁴ von 2006 zeigt, dass zwischen der ADHS und der Entwicklung von Depressionen ein kausaler Zusammenhang besteht. Bei erwachsenen Patienten mit ADHS liegt die Prävalenz einer depressiven Störung bei 35 bis 50 %, wohingegen in der Allgemeinbevölkerung die Lebenszeitprävalenz depressiver Störungen mit 18 % angegeben wird¹²⁴.

Die Diagnose komorbider depressiver Störungen bei der ADHS wird häufig dadurch erschwert, dass es nach den Kriterien des DSM-IV zur Überlagerung von Symptomen bei den Krankheitsbildern kommt. Von den Kernsymptomen der Depression können die meisten, wie vermindertes Interesse, Appetitmangel, Schlaf- oder Konzentrationsstörungen auch bei der ADHS beobachtet werden.

2.7 Gesundheitsökonomische Aspekte

2.7.1 Allgemeine Grundlagen der gesundheitsökonomischen Evaluation

Die gesundheitsökonomische Evaluation einer medizinischen Intervention setzt die durch die Intervention erzielten Effekte und die mit dem Einsatz verursachten oder auch eingesparten Kosten in Relation und vergleicht diese mit den Effekten und Kosten von mindestens einer Alternativintervention⁴². Die durch die Intervention zusätzlich auftretenden Effekte und verursachten Kosten definieren dann die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER).

Effekte werden in der gesundheitsökonomischen Evaluation entweder als klinische Parameter, Nutzwerte oder in monetären Einheiten gemessen und bestimmen so auch den Studientyp der gesundheitsökonomischen Evaluation. In der Regel wird zwischen folgenden Studienformen unterschieden: Kosten-Kosten-Analyse (cost-minimization analysis), Kosten-Nutzen-Analysen (cost-benefit analysis [CBA]), Kosten-Nutzwert-Analysen (cost-utility analysis [CUA]) und Kosten-Effektivitäts-Analysen (KEA; englisch: cost-effectiveness analysis [CEA])⁴². Während klinische Parameter medizinisch messbare Größen darstellen, z. B. die Anzahl vermiedener Todesfälle, sind Nutzwerte komplexere Parameter. Für Nutzwerte werden häufig qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY) herangezogen. Bei einem QALY werden die Lebensqualität in einem Gesundheitszustand und die Dauer, die ein Patient in diesem Gesundheitszustand verbringt, miteinander verrechnet. Vorteile von QALY sind die gleichzeitige Berücksichtigung der Gewinne an Lebensjahren und der Lebensqualität eines Patienten in der ökonomischen Bewertung.

Die Bestimmung von Kosten ist ein zentrales Element der gesundheitsökonomischen Evaluation. Kosten sind mit Preisen bewertete Ressourcenverbräuche (Mengen), die bei der Durchführung diagnostischer oder therapeutischer Intervention einer Erkrankung entstehen oder aus deren Konsequenz (z. B. Folgeerkrankung) anfallen⁷⁴. Die anfallenden Kosten werden in verschiedene Kategorien unterteilt: direkte medizinisch, direkte nicht-medizinisch und indirekt⁹³.

Zu den direkten Kosten wird der Ressourcenverbrauch gezählt, der unmittelbar mit der medizinischen Diagnostik oder Therapie einer Erkrankung oder Folgebehandlung verbunden ist. Hierzu zählen Kosten durch ambulant erbrachte ärztliche, Labor-, stationär erbrachte Leistungen, Arznei-, Heil- und Hilfsmittel sowie Notarzteinsätze. Direkte nicht-medizinische Kosten stellen Ressourcenverbräuche dar, die nicht mit der medizinischen Betreuung verbunden, aber durch eine Erkrankung bedingt sind. Als Beispiele können Transport-, Haushalts- und Zeitkosten angeführt werden⁷⁸. Indirekte Kosten benennen den durch Krankheit, Invalidität oder vorzeitigen Tod sich entwickelnden Verlust an Wertschöpfungspotenzial. Daher werden sie auch als volkswirtschaftliche Produktivitätsverluste bezeichnet, die aufgrund einer Erkrankung beim Betroffenen oder dessen Angehörigen entstehen⁷⁴.

Im Fall von komplexen Entscheidungsproblemen, insbesondere wenn neben kurz- auch langfristige Effekte und Kosten berücksichtigt werden sollen, findet die entscheidungsanalytische Modellierung Einsatz. Die Entscheidungsanalyse ist ein systematischer Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit¹¹⁸. Bei einfacheren Entscheidungsproblemen mit kurzem Zeithorizont steht z. B. das Entscheidungsbaumverfahren für die Analyse zur Verfügung, bei komplexeren Problemen mit längerem Zeithorizont können beispielsweise Markov- oder Discrete event simulation- (DES) -Modelle verwendet werden¹⁶.

Das Ziel der Entscheidungsanalyse besteht darin, die Auswahl einer Handlungsstrategie unter Berücksichtigung des medizinischen Nutzens, der Risiken und der Kosten verschiedener Handlungsalternativen zu unterstützen¹¹⁹.

2.7.2 Gesundheitsökonomische Relevanz der ADHS

Direkte medizinische Kosten, die durch eine ADHS im Erwachsenenalter bedingt sind, berichten Secnik et al.¹¹⁵. Neben den Kosten werden in der Studie auch die den Kosten zugrundeliegende Ressourcenverbräuche der ADHS- (N = 2.252) und der Kontrollgruppe (N = 2.252) dargestellt. Unterschiede bzgl. der Ressourcenverbräuche zwischen den Gruppen finden sich vor allem bei den Arztkontakten. Während 27,53 % der Patienten mit einer ADHS einen Psychiater und 16,03 % einen Psychologen aufsuchen, nehmen in der Kontrollgruppe lediglich 2,22 % der Patienten Kontakt zu einem Psychiater bzw. 1,83 % zu einem Psychologen auf¹¹⁵. Patienten mit einer diagnostizierten ADHS

weisen demnach für das Bezugsjahr 2001 höhere Kosten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf, im ambulanten (3.009 US-Dollar vs. 1.492 US-Dollar; $p < 0,01$), im stationären Sektor (1.259 US-Dollar vs. 514 US-Dollar; $p < 0,01$) und bei den verordneten Arzneimitteln (2.771 US-Dollar vs. 1.673 US-Dollar; $p < 0,01$)¹¹⁵.

In einer weiteren Kostenanalyse von Swensen und Mitarbeitern¹³³ werden anhand der Daten von Erwachsenen mit einer ADHS für 1998 durchschnittliche Kosten in Höhe von 3.786 US-Dollar im Vergleich zu 1.131 US-Dollar bei nicht an ADHS-Erkrankten ermittelt¹³³.

Neben den direkten medizinischen Kosten ist davon auszugehen, dass die ADHS im Erwachsenenalter mit weiteren ökonomischen Einbußen aufgrund berufsbedingter Probleme assoziiert ist. Arbeitnehmer mit einer diagnostizierten ADHS haben beispielsweise mehr Fehlzeiten am Arbeitsplatz (43,03 Tage vs. 29,34 Tage; $p = 0,03$)¹³³. Die gesamten jährlichen indirekten Kosten belaufen sich bei Arbeitnehmern, die an einer ADHS erkrankt sind auf 11.861 US-Dollar im Vergleich zu 8.024 US-Dollar bei der Kontrollgruppe. Die jährlichen indirekten Kosten bei Swensen et al. betragen 5.043 US-Dollar bei den erwachsenen ADHS-Patienten und 1.656 US-Dollar bei der Kontrollgruppe¹³³.

In einer weiteren Studie bei Beschäftigten einer großen Firma in den USA werden für die ADHS-Betroffenen ausschließlich durch die Erkrankung bedingte Kosten (verursacht durch schlechtere Arbeitsleistung, häufigere Ausfallzeiten, vermehrte Arbeitsunfälle) von 4.336 US-Dollar pro Person und Jahr errechnet⁶⁴.

Generell wird angenommen und durch bisherige Studiendaten belegt, dass die direkten medizinischen Kosten bei weitem übertroffen werden von den indirekten der ADHS.

Die Kosten von psychischen Komorbiditäten (Depressionen, Sucht), werden in den oben genannten Studien nicht explizit aufgelistet. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Komorbiditäten eine wesentliche Rolle bei den Kosten für ADHS spielen und nicht sämtliche Mehrkosten im Vergleich zur Kontrollgruppe ursächlich der ADHS zuzurechnen sind¹¹².

2.8 Gesellschaftliche Aspekte im Zusammenhang mit ADHS

2.8.1 Ethische und soziale Aspekte

Die ADHS kann je nach Ausprägung mit einer deutlichen Beeinträchtigung des sozialen Lebens verbunden sein. Die sozialen Folgen der ADHS können sich auf zahlreiche Lebensbereiche wie Beruf, Familie und Freundeskreis auswirken¹¹². Neben den Belastungen von ADHS-Patienten durch die krankheitsbedingten Symptome an sich, sind betroffene Personen einem erhöhten Risiko für psychische Komorbiditäten wie Depressionen, Angststörungen oder Substanzmissbrauch ausgesetzt. Außerdem haben ADHS-Betroffene häufig einen sehr ungesunden Lebensstil sowie ein ausgeprägtes Risikoverhalten (z. B. in der Ausübung von Extremsportarten) was das Krankheitsrisiko für Komorbiditäten ebenfalls deutlich erhöht.

Betroffene haben Schwierigkeiten, den Aufmerksamkeitsfokus lange aufrecht zu halten und mit genügender Ausdauer die Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Aufgabe zu lenken.

Sie zeichnen sich aber durch Wissbegierde und Detailbesessenheit aus. Bemerkenswert ist die häufig zu beobachtende Hyperfokussierung, d. h. die Fähigkeit, sich besonders interessanten Problemstellungen äußerst intensiv und anhaltend widmen zu können. Erfolgreiche Erwachsene mit einer ADHS können ein gutes Durchhaltevermögen bei der Erforschung einer Sache, die sie interessiert, entwickeln, so dass sie in kurzer Zeit zu Spezialisten werden⁶⁹. Jedoch ist das ADHS-spezifische Hyperfokussieren auch mit dem Risiko verbunden kein Ende in einer Angelegenheit zu finden, was sowohl im Freundes- und Familienkreis als auch im beruflichen Umfeld zu erheblichen Problemen führen kann.

Erwachsene mit einer ADHS haben häufig aufgrund ihrer Desorganisation Probleme den Alltag zu strukturieren. Sie neigen dazu, Gegenstände wie Autoschlüssel oder Geldbeutel liegen zu lassen oder das Schließen von Türen und Fenstern zu vergessen^{69, 71}.

Im persönlichen und zwischenmenschlichen Bereich sind für die ADHS-Betroffenen ebenfalls Einschränkungen zu registrieren. Aufgrund starker und unvorhersehbarer Stimmungsschwankungen und impulsivem Verhalten treten Spannungen auf. Es kommt zu wechselnden Partnerbeziehungen, zu häufigen Scheidungen, zu Unzufriedenheit in der Partnerschaft wegen unklarer Absprachen und zu

instabilen Freundschaften bis hin zur sozialen Isolierung⁶⁹. Bei jungen Erwachsenen sind die Zahl unerwünschter Schwangerschaften und das Risiko, sich eine durch Sexualkontakt übertragene Krankheit zuzuziehen, erhöht¹¹². Häufig sind exzessives Verhalten beim Essen, Trinken, in der Sexualität, im Sport und in der Freizeit zu beobachten⁶⁹.

Krause und Krause beschreiben in ihrem Buch längjährige Erfahrungen im täglichen Umgang mit erwachsenen ADHS-Betroffenen. Personen mit einer ADHS leiden unter erheblichen Selbstzweifeln und mangelndem Selbstbewusstsein, weil sie sich minderwertig fühlen und daraus resultierend befürchten, Freunde und Familie zu enttäuschen⁶⁹. Meistens haben Betroffene in der Entwicklung viel Stress erlebt. Diese Erfahrungen können verhindern, ein stabiles Selbstwertgefühl aufzubauen. Diese negative Selbsteinschätzung kann zu Rückzug bis zur Isolierung, Depressionen und Suizidversuchen führen⁶⁹.

Darüber hinaus ist das Risiko, schwere Verkehrsunfälle zu verursachen erhöht. Gesteigert sind auch die Kriminalitäts- und Strafanfälligkeit. Rösler et al.¹⁰³ finden in einer in Deutschland durchgeführten Untersuchung zur Prävalenz von einer ADHS eine Häufigkeit von 45 % bei 129 inhaftierten männlichen Jugendlichen und Heranwachsenden nach DSM-IV- sowie eine Häufigkeit von 21,7 % nach ICD-10-Kriterien (siehe Tabelle 8: ADHS-Prävalenzraten bei/unter 129 männlichen inhaftierten Jugendlichen und Heranwachsenden)¹⁰³. Häufig sind schlechtere Chancen einen Beruf zu erlernen bzw. auszuüben sowie damit einhergehende höhere Kosten die Folge.

Tabelle 8: ADHS-Prävalenzraten bei/unter 129 männlichen inhaftierten Jugendlichen und Heranwachsenden

ICD-10			DSM-IV			
F.90.0 Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	F.90.1 Hyper- kinetische Störung	Gesamt	314.01 ADHS- Mischtypus	314.01 ADHS vorwiegend hyperaktiv- impulsiver Typus	314.00 ADHS vorwiegend unaufmerksam- er Typus	Gesamt
5,4 %	16,3 %	21,7 %	21,7 %	21,7 %	1,6 %	45 %

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. ICD-10 = Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Version.

Quelle: Eigene Darstellung.

Probleme auf beruflicher Ebene machen sich dadurch bemerkbar, dass Personen mit einer ADHS häufiger den Arbeitsplatz wechseln und ihnen häufiger gekündigt wird als Personen ohne ADHS. Im Vergleich werden ihre Arbeitsleistungen vielfach schwächer bewertet. Ganz allgemein wird beobachtet, dass Menschen mit einer ADHS häufig Schwierigkeiten haben, eine ihren Möglichkeiten angemessene berufliche Stellung zu erreichen¹¹². Daraus resultieren häufiger Misserfolge und persönliche Niederlagen als in Vergleichspopulationen.

Personen mit einer ADHS haben auch deshalb häufiger berufliche Probleme, weil sie sich nicht strukturieren können und ein Motivationsproblem haben, angefangene Tätigkeiten stringent zu Ende zu führen und durch desorganisiertes Verhalten die an sie gestellten Aufgaben oft unbefriedigend erledigen.

2.8.2 Juristische Aspekte

Bei der Betrachtung der juristischen Aspekte ergeben sich einerseits aus der Kernsymptomatik der ADHS rechtliche Implikationen, andererseits entstehen rechtliche Besonderheiten unter Berücksichtigung einer Behandlung mit Stimulanzien, die unter das Betäubungsmittelgesetz (BtMG) fallen.

2.8.2.1 Allgemeine juristische Aspekte zur ADHS

Auswirkungen der ADHS im Straßenverkehr:

Im Straßenverkehr kann Unaufmerksamkeit fatale Folgen haben. Die ADHS ist nicht in dem Katalog enthalten, in dem die Fahreignung ausschließende Erkrankungen und Störungen aufgelistet sind, so

dass es bei den ADHS-Betroffenen mit oder ohne Pharmakotherapie um die Bewertung der individuellen Fahrtüchtigkeit und somit um die Gesamtleistungsfähigkeit vor und während der Fahrt geht^{51, 55}.

ADHS und Schuldfähigkeit:

Psychisch Kranke können im Sinn der Paragraphen 20 oder 21 des Strafgesetzbuchs (StGB) als schuldunfähig oder vermindert schuldfähig gelten. Nach § 20 StGB handelt ohne Schuld, „*wer bei Begehung der Tat wegen einer krankhaften seelischen Störung, wegen einer tiefgreifenden Bewußtseinsstörung oder wegen Schwachsinnns oder einer schweren anderen seelischen Abartigkeit unfähig ist, das Unrecht der Tat einzusehen oder nach dieser Einsicht zu handeln.*“ Eine verminderte Schuldfähigkeit nach § 21 StGB besteht, wenn „*die Fähigkeit des Täters, das Unrecht der Tat einzusehen oder nach dieser Einsicht zu handeln, aus einem der in § 20 bezeichneten Gründe bei Begehung der Tat erheblich vermindert ist*“⁶¹. In diesem Fall kann die Strafe nach § 49 Abs. 1 gemildert werden.

Die ADHS ohne das Vorliegen einer komorbiden Störung ist in der Regel kein hinreichender De- oder Exkulpierungsgrund nach §§ 20, 21 StGB, d. h. es ist eher unwahrscheinlich, dass die Einsichtsfähigkeit in das Unrecht der Tat durch eine ADHS allein beeinträchtigt sein könnte⁵⁵.

Andererseits wird vom Oberlandesgericht (OLG) Hamm in einer Revisionsentscheidung vom 05.11.2007 (3 Ss 461/07) festgelegt, dass eine unbehandelte ADHS als eine schwere seelische Abartigkeit im Sinn der §§ 20, 21 StGB gesehen werden kann, die in der Folge die Steuerungsfähigkeit bei Begehung einer Straftat in rechtserheblicher Weise beeinträchtigen und somit zu einer verminderten Schuldfähigkeit führen kann⁶¹.

2.8.2.2 Juristische Aspekte unter Berücksichtigung der angewandten Behandlung

Da Stimulanzien unter das BtMG fallen, ist bei der Behandlung der ADHS mit MPH eine Reihe von rechtlichen Besonderheiten zu beachten.

Auswirkungen der ADHS im Straßenverkehr:

Bei der Beurteilung der Fahrtüchtigkeit eines ADHS-Patienten muss stets abgeschätzt werden, ob eine Einschränkung aufgrund der Behandlung mit Betäubungsmittelpräparaten vorliegt. Durch die Einnahme von Stimulanzien besteht potenziell die Gefahr der eingeschränkten Fahrtüchtigkeit durch das Arzneimittel selbst. Dieses kann nicht nur strafrechtliche Folgen (§ 316 StGB) nach sich ziehen, sondern ebenso zivilrechtliche, bspw. im Zusammenhang mit Schadensersatzansprüchen.

Da Stimulanzien die Aufmerksamkeit verbessern, können sie sich bei den ADHS-Betroffenen positiv auf das Fahrverhalten auswirken. Bei Probanden mit einer ADHS unter Einnahme von MPH zeigt sich entsprechend in einer Untersuchung, durchgeführt im Fahrsimulator und auf offener Straße, unter der Einnahme von MPH eine signifikante Verbesserung des Fahrverhaltens³⁴.

Grundsätzlich sollten die ADHS-Patienten vor allem in der Ein- oder Umstellungsphase mit Psychopharmaka vor jedem Fahrtritt eine kritische Prüfung auf Fahrtauglichkeit vornehmen⁵⁵.

Kostenübernahme der pharmakologischen Therapien:

Nach den Leitlinien der DGPPN ist MPH zur medikamentösen Behandlung von einer ADHS das Mittel erster Wahl. Bislang sind in Deutschland Arzneimittel zur Behandlung der ADHS nur für Kinder und Jugendliche zugelassen. Für erwachsene Patienten (über 18 Jahre) bleibt nur die Möglichkeit der Off-label-Verordnungen (Gemeinsamer Bundesausschuss), was bedeutet, dass zugelassene Arzneimittel möglicherweise unter besonderen Voraussetzungen auch für Indikationen, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, verwendet werden können .

Voraussetzung für die Verordnung ist, dass der Patient deutliche Symptome zeigt, es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt und Untersuchungen zur Wirksamkeit des entsprechenden Medikaments vorliegen. Die Krankenkassen übernehmen die Kosten in den meisten Fällen nicht, da in einem Urteil vom 30.06.2009 das Bundessozialgericht entschieden hat, dass Erwachsene Medikamente mit dem Wirkstoff MPH nicht von den Gesetzlichen Krankenkassen beanspruchen können (Az: B 1 KR 5/09 R)²⁶. Das Gericht kam zu dem Ergebnis, dass bislang keine Erkenntnisse veröffent-

licht wurden, die Aussagen über Qualität und Wirksamkeit der Medikamente bei erwachsenen ADHS-Patienten zulassen.

2.9 Therapie

Aus der Diagnose der ADHS leitet sich noch keine Behandlungsbedürftigkeit ab⁴³. Ob eine Therapie erforderlich ist, hängt vom Ausprägungsgrad der ADHS sowie von den psychischen und sozialen Beeinträchtigungen ab.

Wird eine Behandlung der ADHS als notwendig erachtet, kann diese verschiedene Optionen (Psychotherapie, Pharmakotherapie) umfassen, die je nach individueller ADHS-Symptomatik des Betroffenen eingesetzt werden. Eine ausführliche Aufklärung über das Krankheitsbild und die Beratung des Patienten (Psychoedukation) bilden zumeist die erste Behandlungsmaßnahme. Bei starker Ausprägung der Symptome ist in der Regel eine medikamentöse Behandlung erforderlich. Die deutsche Leitlinie der DGPPN empfiehlt zur Behandlung der ADHS bei Erwachsenen eine multimodale Therapie, die die Kombination von Pharmakotherapie mit einer Psychotherapie umfasst (siehe Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie)⁴³. Stehen Komorbiditäten, wie z. B. Depressionen oder Suchterkrankungen im Vordergrund, sollten diese vorrangig mit einer spezifischen Therapie (z. B. antidepressive Medikation) behandelt werden. Das Ziel der Behandlung ist es, die Krankheitssymptome der ADHS zu verringern⁴³.

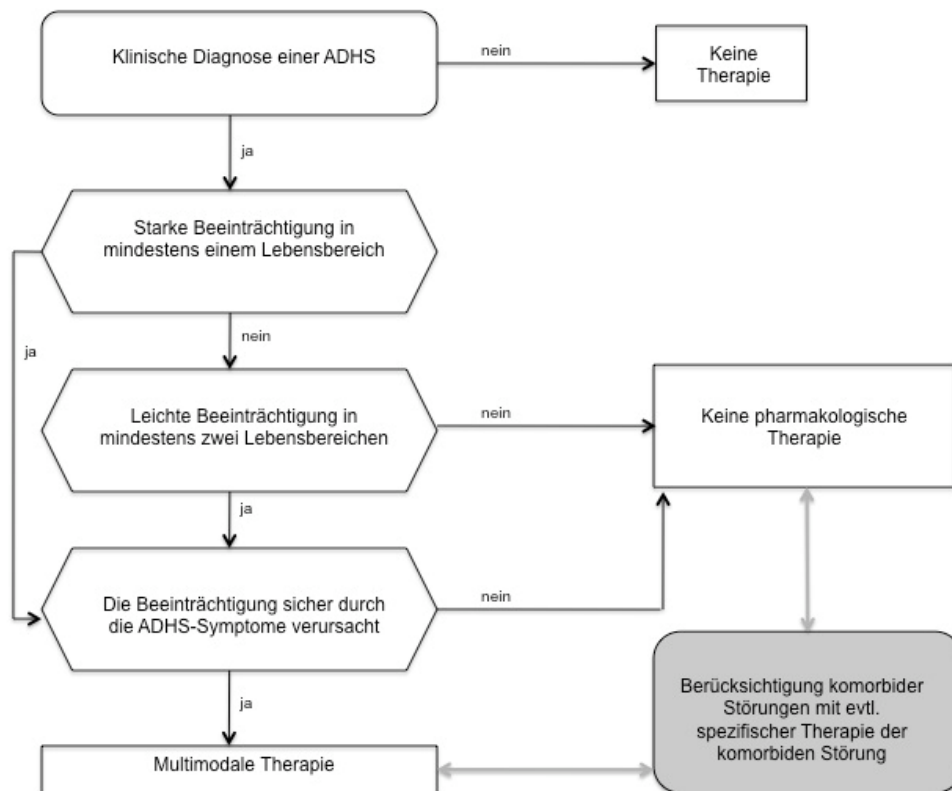


Abbildung 1: Algorithmus zur Therapie

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Quelle: Modifiziert nach Ebert et al.⁴³.

2.9.1 Pharmakotherapeutische Interventionen

Zum Behandlungskonzept der ADHS gehört die Therapie mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Psychostimulanzien und anderen Substanzen. Folgende Pharmakotherapien stehen für eine ADHS-Behandlung zur Verfügung⁴³:

- Stimulanzienbehandlung, z. B. MPH, Amphetaminsulfat,
- Behandlung mit Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (ATX),

- Behandlung mit anderen Antidepressiva, z. B. Bupropion und Venlafaxin,
- Behandlung mit anderen Arzneimitteln, z. B. Nikotin-Rezeptoragonisten, Phenylalanin, Lithium.

Nach der deutschen Leitlinie der DGPPN wird die Stimulanzienbehandlung mit MPH als Therapie erster Wahl empfohlen⁴³.

Bislang sind in Deutschland Arzneimittel zur Behandlung der ADHS nur für Kinder und Jugendliche zugelassen. Erwachsene Patienten können deshalb lediglich im Rahmen von Off-label-Verordnungen behandelt werden.

2.9.1.1 Behandlung mit Stimulanzien

Stimulanzien besitzen eine anregende Wirkung auf bestimmte Abschnitte des zentralen Nervensystems, die je nach Substanz auf unterschiedlichen Mechanismen beruht. Aufgrund ihrer stimulierenden Wirkung unterliegen diese Wirkstoffe einer besonderen Verschreibungspflicht gemäß Anlage 3 des BtMG¹⁸.

Vor der Einleitung einer medikamentösen Therapie, insbesondere mit Stimulanzien, ist ein ausführliches Patientengespräch notwendig. Darüber hinaus sind körperliche Untersuchungen (Leberfunktionsparameter, Blutbild, Feststellung von Körpergröße und -gewicht, Schilddrüsenwerte) erforderlich. Die Stimulanzienbehandlung mit MPH ist derzeit die Therapie erster Wahl⁴³.

Die pharmakologische Wirkung besteht vorwiegend in der reversiblen Blockade des Dopamintransporters, wodurch eine Erhöhung der Dopaminkonzentration an der Synapse bewirkt wird¹²³. Bei Betroffenen mit einer ADHS wird die Konzentrationsfähigkeit erhöht, Leistungs- und Entscheidungsbereitschaft verbessern sich und die Reizoffenheit wird reduziert. MPH steigert die Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, so dass Informationen besser ins Arbeitsgedächtnis umgesetzt und schneller abgerufen werden können.

Der Wirkstoff MPH wird in Deutschland von verschiedenen pharmazeutischen Herstellern (Ritalin[®], Concerta[®], Equasym[®], Equasym retard[®], Medikinet[®], Medikinet retard[®], Methylphenidat-1 A Pharma[®], Methylphenidat HEXAL[®], Methylpheni TAD[®], Ritalin LA[®]) mit zum Teil unterschiedlicher Wirkstofffreisetzung vermarktet¹⁰⁵. Die Therapie für Kinder und Jugendliche wird nach den Fachinformationen mit einer geringen täglichen Dosierung (5 mg) begonnen. Bei guter Verträglichkeit kann eine individuelle Dosiserhöhung in wöchentlichen Abständen um 5 bis 10 mg pro Tag erfolgen (Titrationsmethode), bis die optimale Dosis erreicht ist⁴⁷. Die Höchstdosis liegt bei 60 mg pro Tag und sollte nicht überschritten werden, wobei die Gesamttagesdosis auf mehrere Einzelgaben verteilt wird.

Der therapeutische Effekt tritt ca. 30 Minuten nach der Verabreichung ein und hält in der Regel etwa vier Stunden an, so dass bei vielen Patienten eine mehrmalige tägliche Einnahme notwendig wird. Dieses kann zu Problemen mit der Compliance führen und in der Folge zu der Unmöglichkeit, eine stabile Tagesdosierung zu erreichen. In den letzten Jahren wurden Retard-Präparate/Präparate mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (z. B. Ritalin-LA[®], Concerta[®], Medikinet retard[®]) mit längerer Wirksamkeit (sechs bis acht Stunden) für die Behandlung der ADHS eingeführt¹⁴³. Bei Concerta[®] beträgt die Wirkungsdauer aufgrund eines speziellen Verfahrens (Osmotic-controlled release delivery system [OROS]) bis zu zwölf Stunden¹⁴³. MPH-OROS ist eine besondere Kapselentwicklung, die über ein osmotisches Wirkprinzip MPH freisetzt¹⁴³. Ist nach Beginn der Medikation von MPH und ausreichender Dosierung keine positive Wirkung zu beobachten, so sind Diagnose, Dosierung und Compliance zu überprüfen. Falls sich die Therapie mit MPH als nicht hinreichend erwiesen hat, empfiehlt sich eine Umstellung der Medikation, zum Beispiel auf ein Amphetamin.

Als Nebenwirkungen werden Appetitmangel, Schlafstörungen, Weinerlichkeit, Kopfschmerzen und Schwindel genannt⁷⁰. Als Kontraindikationen einer Therapie mit MPH werden unter anderem Schwangerschaft und Stillzeit, unbehandelte arterielle Hypertonie, Herzrasen, koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathien und Schizophrenie aufgeführt⁹⁶. Wird nach längerer Einnahme MPH plötzlich abgesetzt, können mitunter die ursprünglich behandelten Symptome wie Konzentrations- und/oder Stimmungsprobleme wieder auftreten, die kurzzeitig sogar heftiger sein können als sie ohne Medikation waren. Dieses verstärkte Wiederaufleben wird als Rebound-Effekt bezeichnet.

Ein erhöhtes Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial ist bei der ADHS nicht gegeben⁵¹. Untersuchungen bei Jugendlichen mit einer ADHS zeigen eine Abnahme der Gefährdung, später eine Abhängigkeit von Suchtmitteln zu entwickeln, wenn eine frühzeitige Behandlung mit MPH erfolgt^{23, 62}.

Bei Nichtansprechen auf MPH bei gesicherter Diagnose kann die Gabe von Amphetaminen zu einer Symptombesserung führen. Im Gegensatz zu den USA, in denen Fertigpräparate (Adderall[®], Benzedrine[®]) erhältlich sind, stehen Amphetamine in Deutschland nur als Rohsubstanz zur Verfügung und müssen deshalb als Saft oder Kapsel rezeptiert werden⁶⁸.

2.9.1.2 Behandlung mit nicht-stimulierenden Wirkstoffen

Neben den Stimulanzien hat sich der Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer ATX in der Behandlung der ADHS etabliert. ATX wirkt über die Regulierung der Neurotransmitter im Gehirn. Die Substanz hemmt selektiv den präsynaptischen Noradrenalintransporter und erhöht dadurch die Konzentration von Noradrenalin, aber auch von Dopamin, das im präfrontalen Kortex gleichfalls über den Noradrenalintransporter aufgenommen wird, im synaptischen Spalt^{15, 17, 77}. Dadurch sollen die typischen ADHS-Symptome gemildert werden¹²¹. Auf andere Botenstoffe wie Serotonin hat ATX keine direkte Wirkung. Nach oraler Anwendung wird ATX schnell und fast vollständig resorbiert¹⁷. Die mittlere maximale Plasmakonzentration wird nach ein bis zwei Stunden erreicht^{15, 37}. Im Gegensatz zu MPH besitzt ATX keine stimulierende Wirkung und unterliegt nicht den Bestimmungen des BtMG.

Die Tolerabilität von ATX ist nach bisher vorliegenden Untersuchungen gut. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist weitgehend mit dem der Stimulanzien (z. B. MPH) vergleichbar. Von den therapeutisch unerwünschten Effekten sind besonders ein verminderter Appetit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust hervorzuheben⁴⁸.

Die Verabreichung erfolgt nach Angaben der Fachinformation entweder als Einmaldosis vormittags oder in zwei Teilen, d. h. morgens und abends. ATX ist unter dem Handelsnamen Strattera[®] in Form von Kapseln in den Stärken 10, 18, 25, 40, 60 und 80 mg erhältlich. Bei Kindern und Jugendlichen über 70 kg Körpergewicht und bei Erwachsenen beträgt die empfohlene Zieldosis 80 mg ATX pro Tag⁴⁸. Bis zum Wirkungseintritt von ATX kann es bis zu vier Wochen nach Beginn der Therapie dauern, wobei ATX regelmäßig eingenommen werden muss. Dieses setzt eine gute Compliance der Patienten voraus, die bei dem Krankheitsbild der ADHS nicht immer gegeben ist.

ATX ist in Deutschland nur für die Behandlung der ADHS bei Kindern ab sechs Jahren und Jugendlichen zugelassen. In den Fachinformationen zu Strattera[®] wird explizit darauf hingewiesen, dass der Beginn einer Behandlung mit Strattera[®] im Erwachsenenalter nicht angebracht ist⁴⁸. Eine im Kindes- oder Jugendalter begonnene Behandlung kann jedoch bis ins Erwachsenenalter fortgeführt werden. Somit ist eine Therapie mit Strattera[®] bei Erwachsenen zugelassen, wenn mit der Therapie bereits im Kindes- oder Jugendalter begonnen wurde.

Bupropion ist ein duales noradrenerg-dopaminerges Antidepressivum, das in kontrollierten Studien an mehr als 200 Erwachsenen auch bei der ADHS eine gute Wirksamkeit zeigt^{149, 152}. In Deutschland ist Bupropion unter den Handelsnamen Elontril[®] ausschließlich für die Indikation Depression und unter dem Handelsnamen Zyban[®] zur Entwöhnung nikotinabhängiger Patienten zugelassen.

Eine weitere Behandlungsoption, die jedoch bisher nur bei Kindern und Jugendlichen erfolgreich geprüft wurde, könnte der Wirkstoff Carbamazepin sein¹²⁰. Carbamazepin ist ein Mittel gegen Anfallsleiden und wird bevorzugt bei Epilepsien verwendet. Bei Erwachsenen mit einer ADHS existieren für diese Substanz keine Studien.

2.9.2 Psychotherapeutische Interventionen

Eine Psychotherapie ist bei vielen erwachsenen ADHS-Betroffenen aufgrund komorbider Störungen (z. B. depressive Verstimmungen, Angststörungen) und der psychosozialen Folgen wie Arbeitsplatzverlust oder Beziehungsabbrüchen unerlässlich. Weitere Gründe, die für eine psychotherapeutische Behandlung sprechen, sind:

- Psychosoziale Folgen der ADHS lassen sich nicht ausreichend durch eine medikamentöse Behandlung beeinflussen.
- Betroffene sprechen auf die medikamentöse Behandlung nicht ausreichend an.
- Betroffene wünschen keine medikamentöse Behandlung.
- Eine medikamentöse Behandlung bessert möglicherweise nicht alle Symptome.

- Die psychische Entwicklung ist durch eine lebenslange Traumatisierung infolge der ADHS-Symptome geprägt.

Psychotherapie wird als allgemeiner Oberbegriff für unterschiedliche Verfahren verstanden, die als Einzel- und Gruppentherapie bei psychischen und körperlichen Leidenszuständen und Problemen eingesetzt werden können.

Die Verhaltenstherapie ist gekennzeichnet durch eine befristete Zusammenarbeit des Therapeuten und des Patienten, die durch Prozesse wie Neu-, Um- und Verlernen eine dauerhafte Modifikation des Patientenverhaltens bewirken soll. Die Verhaltenstherapie sollte idealerweise für jeden Patienten an seine individuellen Probleme angepasst werden⁹⁹. Charakteristisch für die Verhaltenstherapie ist die Konzentration auf gegenwärtige statt auf frühere Verhaltensweisen.

Eine Verhaltenstherapie bei einer ADHS sollte auf eine Verminderung der ADHS-Symptomatik hinwirken und darauf abzielen, dem Patienten bessere Fähigkeiten zu vermitteln, mit den ADHS-Symptomen umzugehen³⁷. Dem betroffenen Patienten soll geholfen werden, im Lebensalltag zu Hause oder am Arbeitsplatz sinnvolle Organisationsstrukturen zu implementieren und Selbstkontrolltechniken zu erlernen.

In den vergangenen Jahren wurden bereits verschiedene Therapiekonzepte für die ADHS bei Erwachsenen erstellt und evaluiert. Eine von Safren et al. entwickelte kognitive Verhaltenstherapie in Form von Einzelsitzungen besteht aus den drei Modulen (1) Organisation und Planung, (2) Ablenkbarkeit und (3) kognitive Therapie^{109, 110}. Die Teilnehmer durchlaufen alle drei Module und können diese dann wiederholen oder optional ein zusätzliches Modul wählen (z. B. Umgang mit Ärger, Stressreduktion, Selbstbehauptungstraining, kommunikative Fertigkeiten).

Im deutschsprachigen Raum steht das Freiburger Konzept der ADHS-Behandlung von Hesslinger et al. zur Verfügung⁵⁶. Hierbei handelt es sich um ein verhaltenstherapeutisches Gruppenprogramm (sieben bis neun Teilnehmer), das sich an eine Therapie zur Behandlung von Borderline-Patienten anlehnt (Dialektisch-Behaviorale Therapie, d. h. ein Fertigkeitentraining in Gruppen, das zusätzlich zur Einzeltherapie gedacht ist, nach Linehan)⁵⁶. Die Therapie besteht aus 13 wöchentlichen Sitzungen von je zwei Stunden mit abwechselnden Inhalten wie Impulskontrolle, Chaos und Kontrolle und Stressmanagement⁵⁶. Wesentlicher Bestandteil der Therapie sind außerdem Hausaufgaben, die von den Teilnehmern erledigt werden. Das Freiburger Konzept wird derzeit in einer vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten randomisierten verblindeten Multicenter-Studie über drei Jahre im Vergleich zur Verabreichung von Stimulanzien evaluiert.

Weitere Studien liegen von Wilens et al., Stevenson et al., Rostain et Ramsay und Weiss et Hechtman zu Einzel- und von Wiggins et al., Stevenson et al., Bramham et al., Solanto et al., Virta et al. und Zylowska et al. zu Gruppentherapien vor^{25, 104, 125, 141, 147, 151, 155}.

Tiefenpsychologische Ansätze, wie die psychoanalytisch-interaktionelle Methode, sind bei tiefgreifenden Selbstwertproblemen und strukturellen Ich-Störungen indiziert.

Studien, die den Effekt und die Langzeitwirkung tiefenpsychologischer Verfahren bei Erwachsenen mit einer ADHS zeigen, fehlen noch.

3 Forschungsfragen

Durch die systematische Aufarbeitung aller verfügbaren Evidenz sollen die medizinische Effektivität und die Kosten-Effektivität der medikamentösen Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter in Deutschland bewertet werden. Neben medizinischen und gesundheitsökonomischen werden auch ethische, soziale und juristische Aspekte zur Bewertung herangezogen.

Als patientenrelevante Endpunkte werden die Lebensqualität und das Gesamtbefinden, die Verringerung der Symptomatik, Fahrtüchtigkeit (Straßenverkehr), Häufigkeit unerwünschter Ereignisse/Verträglichkeit (z. B. gemessen anhand von Laborparametern), Funktionsniveau (siehe Abschnitt 4.3 [Ein- und Ausschlusskriterien]) sowie Arbeits- und Berufsunfähigkeit, festgelegt.

Für die Untersuchung zur medizinischen Wirksamkeit der medikamentösen Therapie bei erwachsenen ADHS-Patienten ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie stellt sich die Effektivität der medikamentösen Therapie im Vergleich zu keiner Intervention dar?
2. Wie stellt sich die Effektivität verschiedener medikamentöser Therapien dar?
3. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu keiner Intervention dar?
4. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie dar?

Für die ökonomische Bewertung soll Folgendes beantworten:

1. Welche Kosten ergeben sich für eine medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Mono- und/oder Zusatztherapie im Vergleich zu einer verhaltenstherapeutischen Intervention (pro Jahr)?
2. Wie ist die Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Mono- und/oder Zusatztherapie im Vergleich zu einer verhaltenstherapeutischen Intervention zu bewerten?

Darüber hinaus ergeben sich weitere Fragen:

1. Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind bei der Anwendung der medikamentösen Therapie zu berücksichtigen?
2. Wie beeinflussen diese Aspekte die gesundheitsökonomische/gesundheitspolitische Bewertung der Therapie?
3. Wie ist die Einschätzung/Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Betroffenen/Öffentlichkeit?
4. Wie ist die Einschätzung/Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Leistungserbringer und welche Konsequenzen hat dies für die Betroffenen und Leistungserbringer?
5. Wie ist die Einschätzung/Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Kostenträger und welche Konsequenz hat dies für die Betroffenen und Leistungserbringer?

Die durch eine Literaturrecherche identifizierten Studien sollen hinsichtlich ihres Designs, ihrer methodischen Transparenz und ihrer Qualität überprüft werden, inwiefern sie den für die Beantwortung der Fragestellungen geforderten Anforderungen genügen. Außerdem muss hinterfragt werden, ob die Übertragbarkeit relevanter internationaler Studien zur Gesundheitsökonomie und zu juristischen Aspekten auf das deutsche Gesundheitssystem gegeben ist.

4 Methodik

4.1 Suchstrategien

Die Literaturrecherchen werden auf der Grundlage von Suchbegriffen und einer Recherchestrategie der Art & Data Communications in Zusammenarbeit mit den Autoren und im Auftrag des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) am 18.08.2009 durchgeführt. Die Recherchen erfolgen über eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfung mit AND/OR-Operatoren sowie in Kombination mit den entsprechenden Verschlagwortungen (z. B. Medical Subject Headings) der jeweiligen Datenbank. Eine vollständige Auflistung der Suchbegriffe findet sich im Anhang 9.1 (Literaturrecherche). Um die Zahl der Dokumente einzugrenzen und um ausschließlich die aktuellsten Publikationen zu identifizieren, beziehen sich die Recherchen auf Literatur ab 2000. Eine Limitation bezüglich der Publikationssprache erfolgt nicht. Fremdsprachige Publikationen werden ggf. übersetzt.

Für die Literaturrecherchen werden ausschließlich die folgenden 35 Datenbanken durchsucht: NHS-CRD-HTA, DAHTA-Datenbank, NHS-EED, NHS-CRD-DARE, Cochrane Library – CDRD, MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, Cochrane Library – Central, gms, SOMED, CAB Abstracts, ISTEP + ISTEP/ISSHP, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, SciSearch, CCMed, Social SciSearch, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, Derwent Drug File, IPA, gms Meetings, DIQ-Literatur, Heclinnet, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank. Die Auswahl der relevanten Datenbanken erfolgt in Absprache mit der vom DIMDI beauftragten Art & Data Communication.

Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche durch das DIMDI wird von den Autoren eine Handrecherche in den Referenzlisten der identifizierten Studien, im Internet sowie in den Inhaltsverzeichnissen relevanter Zeitschriften durchgeführt.

4.2 Selektion der Literaturstellen (Erstselektion)

Die durch die Suche in den bibliografischen Datenbanken identifizierten Literaturstellen werden in das Literaturverwaltungsprogramm Reference Manager Version 11 importiert und in einem ersten Selektionsschritt anhand ihres Titels und Abstracts entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz von zwei mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertrauten Reviewern unabhängig voneinander vorselektiert. Literatur, die beide Reviewer als potenziell relevant erachten, wird als Volltext bestellt. Bei Publikationen, über deren Relevanz Uneinigkeit herrscht, wird durch eine Diskussion ein Konsens hergestellt. Zur Sicherung der inhaltlichen Bedeutung wird in diesem Prozess ein Experte mit psychopharmakologischer und neurowissenschaftlicher Qualifikation auf dem Gebiet der ADHS im Erwachsenenalter einbezogen.

Das Resultat der ersten Selektion beinhaltet alle Literaturstellen, die die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien vermuten lassen. Eine endgültige Beurteilung erfolgt nach Vorlage der Volltexte in der Zweitselektion. Darüber hinaus werden die Referenzen der Literaturstellen nach eventuell noch nicht eingeschlossenen relevanten Artikeln durchsucht.

Des Weiteren werden Publikationen zum wissenschaftlichen Hintergrund in einer gesonderten Datei erfasst und bestellt.

4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Nach den in Tabelle 9: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Effektivität aufgelisteten Kriterien werden folgende Studientypen eingeschlossen: systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichte, Leitlinien und Primärstudien zur Effektivität der medikamentösen Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter.

Tabelle 9: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Effektivität

Studienpopulation Patienten ab 18 Jahre mit der Diagnose der ADHS
Intervention Medikamentöse Therapie Verhaltenstherapeutische-medikamentöse Therapie
Vergleichsintervention in kontrollierten Studien Placebo Direkte Vergleichsstudien zur medikamentösen Therapie (head-to-head) Verhaltenstherapeutische-medikamentöse Therapie
Patientenrelevante Endpunkte Lebensqualität und Gesamtbefinden Verringerung der Symptomatik Fahrtüchtigkeit (Straßenverkehr) Häufigkeit unerwünschter Ereignisse/Verträglichkeit Funktionsniveau Arbeits- und Berufsunfähigkeit
Studientyp Randomisierte kontrollierte klinische Studien Nichtrandomisierte kontrollierte Interventionsstudien Systematische Reviews Metaanalysen HTA-Berichte Evidenzbasierte Leitlinien

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. HTA = Health Technology Assessment.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst gemäß der Fragestellung alle erwachsenen Patienten (ab 18 Jahre) mit einer diagnostizierten ADHS. Da eine ADHS im Kindes- und Jugendalter andere Symptome aufweist, die durch altersspezifische Tests gemessen werden, wird das Mindestalter der Studienteilnehmer auf 18 Jahre festgelegt.

Da eine ADHS selten isoliert auftritt, sondern häufig mit Komorbiditäten (z. B. Depressionen, Angststörungen oder substanzabhängigen Suchterkrankungen) verbunden ist, umfasst die Studienpopulation auch ADHS-Patienten mit Begleiterkrankungen.

Intervention und Vergleichsintervention in Kontrollgruppen

Die in diesem HTA zu untersuchende Intervention umfasst alle medikamentösen Therapien der ADHS mit oder ohne begleitende Verhaltenstherapie.

Als Vergleichsintervention in kontrollierten Studien werden die in Tabelle 9: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Effektivität aufgeführten Therapien betrachtet, wobei medikamentöse Therapien im Vordergrund stehen. Studien, in denen die Vergleichsintervention keine medikamentöse Therapie beinhaltet, sondern z. B. eine reine Verhaltenstherapie ist, werden von der Bewertung ausgeschlossen.

Um eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleisten, müssen abgesehen von der Behandlung die Interventions- und Kontrollgruppen gleichartig therapiert und erfasst werden.

Patientenrelevante Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte werden die Lebensqualität und das Gesamtbefinden, die Verringerung der Symptomatik, Fahrtüchtigkeit (Straßenverkehr), Häufigkeit unerwünschter Ereignisse/Verträglichkeit, Funktionsniveau berücksichtigt. Weiterhin werden Arbeits- und Berufsunfähigkeit einbezogen.

Die Veränderung der ADHS-Symptomatik kann anhand von verschiedenen Skalen gemessen werden (z. B. CAARS, Brown Attention Deficit Disorder Scale [BAADS]). Eine Festlegung auf bestimmte Skalen erfolgt nicht.

Erwachsene mit einer ADHS haben im Straßenverkehr ein höheres Unfallrisiko¹³. Studien beurteilen, inwieweit sich die Fahrtüchtigkeit bei ADHS-Patienten nach Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der ADHS verändert.

Ein weiterer patientenrelevanter Endpunkt ist das Funktionsniveau. Funktionsniveau ist ein Sammelbegriff für kognitive Fähigkeiten⁶⁰.

Eine unbehandelte ADHS ist als Risikofaktor für eine Suchtentwicklung und für die Entwicklung psychischer Komorbiditäten anzusehen. Eine erfolgreiche Behandlung einer zugrundeliegenden ADHS kann ebenso auch komorbide psychische Störungen, wie Depressionen oder Angststörungen einschließen. Jedoch fließen diese Parameter nicht primär in die Bewertung ein.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung werden die in Tabelle 9: Einschlusskriterien für Literaturstellen zur Bewertung der medizinischen Effektivität aufgeführten Studientypen herangezogen. Neben Primärstudien wird zusätzlich Sekundärliteratur in der Analyse berücksichtigt.

4.4 Selektion anhand von Volltexten (Zweitselektion)

Die in der Erstselektion anhand des Titels und der Zusammenfassungen gefundenen Literaturstellen werden in einem weiteren Rechenschritt auf Basis des Volltexts selektiert. Als Grundlage für die Auswahl dienen die in Abschnitt 4.3 (Ein- und Ausschlusskriterien) aufgelisteten und beschriebenen Gesichtspunkte.

4.5 Kriterien zur Bewertung der nach Zweitselektion verbleibenden Literatur

Die Daten der eingeschlossenen Literaturstellen werden anhand ihrer Methodik und Studienqualität bewertet und zusammenfassend beurteilt.

4.5.1 Bewertung und Extraktion der Publikationen zur medizinischen Effektivität

Zur Bewertung der methodischen Qualität der Studien werden Checklisten der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care⁵² (German Scientific Working Group) verwendet. Von diesen kommen die Checklisten für systematische Reviews und Metaanalysen sowie Publikationen, die Informationssynthesen enthalten und die Checkliste für Primärstudien zur Anwendung. Die wesentlichen Punkte, die anhand der Checklisten abgefragt werden, sind die Auswahl der Studienteilnehmer, die statistische Analyse, die Zuordnung der Intervention, die valide und reliable Erfassung der Intervention und die Vergleichbarkeit von Intervention und Patientencharakteristika.

Darüber hinaus werden für die Bewertung der identifizierten Primärstudien zur medizinischen Effektivität die wichtigsten Parameter der Studien in Tabellenform extrahiert (Tabelle 10: Extrahierte Parameter der eingeschlossenen Studien). Die Analyse der Daten erfolgt anhand standardisierter Extraktionsbögen⁵².

Tabelle 10: Extrahierte Parameter der eingeschlossenen Studien

Parameter	Beschreibung
Studienziel und Zielkriterien	Charakteristika der Interventions- und Kontrollgruppe, Zielgrößen
Studiendesign	Land der Durchführung, Zahl der Zentren, Setting, Art der Randomisierung, Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen, Fallzahlplanung
Studiencharakteristika	Ein- und Ausschlusskriterien, Studiendauer, Anzahl der Gruppen und Patienten, Drop-outs, Compliance
Charakteristika der Studienpopulation	Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Komorbiditäten, Symptome der ADHS
Ergebnisse	Veränderung der Symptomatik, des Fahrverhaltens, des Funktionsniveaus, der Lebensqualität

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Die Evidenzklassifizierung der medizinischen Studien erfolgt in Anlehnung an die Evidenzeinteilung der DGPPN-Leitlinie nach dem Schema in Tabelle 11: Einteilung der Evidenzstärken⁴³:

Tabelle 11: Einteilung der Evidenzstärken

Evidenzstärke	Beschreibung
Evidenz Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Evidenz Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
Evidenz IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
Evidenz III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien
Evidenz IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Quelle: Ebert et al.⁴³.

Korrespondierend zur Einteilung der Evidenzstärken gibt es eine Einteilung der Empfehlungsstärken⁴³:

- Level-A-Evidenz: Daten direkt abgeleitet aus der Evidenz der Kategorie I.
- Level-B-Evidenz: Daten direkt abgeleitet aus der Evidenz der Kategorie II oder extrapoliert aus der Evidenz der Kategorie I.
- Level-C-Evidenz: Daten direkt abgeleitet aus der Evidenz der Kategorie III oder extrapoliert aus der Evidenz der Kategorien I oder II.
- Level-D-Evidenz: Daten direkt abgeleitet aus der Evidenz der Kategorie IV oder extrapoliert aus der Evidenz der Kategorien I, II oder III.

Die relevanten Parameter der berücksichtigten Studien werden zum Vergleich systematisch zusammengefasst und tabellarisch gegenübergestellt. Hierbei werden die in den Studien berichteten Ergebnisparameter vergleichend beschrieben.

Sofern die Ergebnisparameter der Studien vergleichbar sind, werden Metaanalysen durchgeführt. Dazu ist zunächst eine statistische Analyse auf Heterogenität durchzuführen. Anschließend wird ein geeignetes Modell der Metaanalyse zur Effektschätzung der Endpunkte bestimmt und Effektschätzer gepoolt.

4.5.2 Bewertung, Extraktion und Synthese der Informationen der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der ökonomischen Effektivität

Die Dokumentation der methodischen Qualität der ökonomischen Studien erfolgt unter Berücksichtigung der Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren der German Scientific Working Group¹¹⁷. Der Kriterienkatalog umfasst Fragen zur Fragestellung der Studie, zum Evaluationsrahmen, zu Analysemethoden und zu Modellierungen, zu Gesundheitseffekten und zu Kosten. Dabei wird anhand des Kriterienkatalogs zur Studienqualität der Aspekt untersucht, ob das entsprechende Kriterium in der Publikation behandelt, angegeben und erfüllt wurde.

Die qualitativen Merkmale der eingeschlossenen Studien werden extrahiert. Die Extraktion der Daten erfolgt anhand eines standardisierten Fragebogens¹¹⁷.

Die in die Informationssynthese eingeschlossenen Studien werden in Kurzbeschreibungen zusammengefasst. Die Beschreibung der Studien erfolgt in Anlehnung der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“¹¹⁷ (Tabelle 12: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)).

Tabelle 12: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)

<p>1 Fragestellung und Evaluationsrahmen</p> <p>1.1 Technologie 1.2 Fragestellung 1.3 Perspektive 1.4 Zeithorizont 1.5 Art der ökonomischen Evaluation</p>
<p>2 Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation</p> <p>2.1 Studientyp 2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten 2.3 Studienpopulation/Zielpopulation 2.4 Setting 2.5 Spezifikation der Technologie</p>
<p>3 Gesundheitseffekte</p> <p><i>(1) Primärstudie</i></p> <p>3.1 Untersuchte Zielgrößen 3.2 Ein-/Ausschlusskriterien 3.3 Rekrutierungsmodus 3.4 Teilnahmerate 3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse 3.6 Auswertung der Studie 3.7 Drop-outs 3.8 Ergebnisse der Studie 3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse</p> <p><i>(2) Synthese von Primärstudien</i></p> <p>3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter 3.2 Annahmen 3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien 3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche 3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien 3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien 3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien 3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien 3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter 3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter 3.11 Ergebnisse der Synthese 3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse</p>
<p>4 Kosten</p> <p>4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen 4.2 Beschreibung des Mengengerüsts 4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts 4.4 Währung</p>
<p>5 Diskontierung</p>
<p>6 Ergebnisse</p> <p>6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte 6.2 Ermittelte Kosten 6.3 Synthese von Kosten und Effekten</p>
<p>7 Behandlung von Unsicherheiten</p>
<p>8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren</p> <p>8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse 8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität) 8.3 Schlussfolgerungen</p>
<p>9 Kommentar</p>
<p>10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Reports (wenn vorhanden)</p>

Quelle: Siebert et al.¹¹⁷.

Damit die Kosten besser miteinander verglichen und Aussagen bezüglich der Kosten getroffen werden können, müssen diese währungskonvertiert und inflationsbereinigt werden. Die Währungskonversion, d. h. die Umrechnung in Euro erfolgt über Listen der Länder nach Bruttoinlandsprodukt (Kaufkraftparitäten) des jeweiligen Jahres⁹⁴. Das Bruttoinlandsprodukt gibt hierbei den Gesamtwert aller Güter an, die innerhalb eines Jahres in einer Volkswirtschaft hergestellt werden und dem Endverbrauch dienen. Die Inflationsbereinigung wird durchgeführt, damit die Gesamtkosten bezogen auf 2009 vergleichbar sind. Dies geschieht unter Verwendung des allgemeinen Verbraucherpreisindex, der vom Statistischen Bundesamt ermittelt und veröffentlicht wird¹³¹. Die erhaltenen währungskonvertierten und inflationsbereinigten Werte werden gerundet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Erstselektion

Die Literaturrecherche ergibt nach Löschen der Duplikate 1.846 Treffer zur Bewertung der medizinischen Effektivität und der Kosten-Effektivität sowie zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten der medikamentösen Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter. Nach Durchsicht der Rechercheergebnisse gemäß den beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien werden 1.561 Literaturstellen ausgeschlossen. Demnach werden 285 Artikel zur Bewertung im Volltext bestellt.

Zur Beschreibung des medizinischen und gesundheitspolitischen Hintergrunds werden weitere 45 Literaturstellen eingeschlossen.

5.2 Ergebnisse der Zweitselektion

Aus der Bewertung werden insgesamt 238 Literaturstellen ausgeschlossen. Nähere Angaben zu den Ausschlussgründen sind im Anhang 8.4 (Nach Durchsicht im Volltext ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund) dargestellt.

Die verbleibenden 47 Publikationen (35 Publikationen zu randomisierten kontrollierten Studien [RCT], sieben Metaanalysen wovon fünf in die Bewertung eingehen, drei ökonomische und zwei Studien zu juristischen Aspekten) werden in die Informationsbewertung und ggf. -synthese eingeschlossen. Eine Auflistung der eingeschlossenen Literaturstellen nach Sichtung im Volltext findet sich im Anhang 9.3 (Nach Durchsicht im Volltext eingeschlossene Literatur). Die zwei Metaanalysen werden ausgeschlossen, da sie auch Kinder und Jugendliche mit einbeziehen.

In Abbildung 2: Flussdiagramm werden in einem Flussdiagramm die Selektion der Literaturstellen aus den elektronischen Datenbanken dargestellt. Die Darstellung entspricht den Leitlinien der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁸¹.

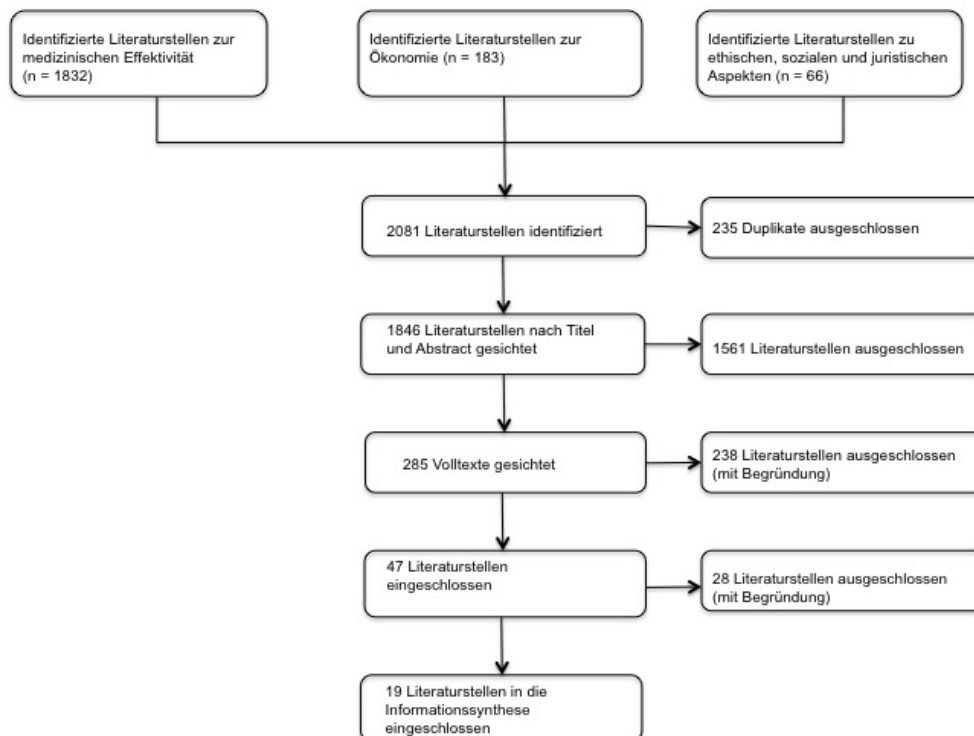


Abbildung 2: Flussdiagramm

Anhand der Handsuche können keine weiteren relevanten Literaturstellen identifiziert werden.

5.3 Ergebnisse der Drittselektion

Die Checklisten der 35 RCT sind im Anhang 9.5 (Checklisten der eingeschlossenen Studien) und 9.7 (Checklisten der ausgeschlossenen Studien) hinterlegt. Für die qualitative und die quantitative Bewertung der Studien werden aufgrund wesentlicher methodischer Mängel 26 RCT ausgeschlossen. Entsprechend Tabelle 13: Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien werden nur Studien ausgeschlossen, die mindestens zwei der geforderten Kriterien (fehlende Beschreibung der Fallzahlplanung und Randomisierung, hohe Drop-out-Rate) nicht erfüllen.

Entscheidend für den Ausschluss der Studien sind die Qualität der Studie insgesamt sowie die Anzahl der qualitativen Mängel. Hierunter fallen Aspekte der Statistik, Studiendauer, Dosierung und externen Validität der Studie.

Die in Tabelle 13: Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien ausgeschlossenen Studien werden nicht zur Beantwortung der Forschungsfragen herangezogen.

Tabelle 13: Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien

Quelle	Beschreibung der FZP	Beschreibung der Randomisierung	Ausreichend hohe Responder-Rate (Drop-outs ≤ 30 %)	Ausschlussgrund/Bemerkung
Adler et al. 2008a	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Keine ITT-Analyse Fixe Dosistitration Kurze Studiendauer Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Adler et al. 2008b	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Hohe Drop-out-Rate (ATX = 61,6 %; PI = 51,1 %) Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Adler et al. 2009a	X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen wurden ausgeschlossen Studie wird für die weitere Bewertung eingeschlossen
Adler et al. 2009b	X	X	–	<ul style="list-style-type: none"> Hohe Drop-out-Rate (ATX = 66,4 %; PI = 55,4 %) Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen wurden ausgeschlossen Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Adler et al. 2009c	X	X	–	Studie wird für die weitere Bewertung eingeschlossen
Barkley et al. 2007	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl: Insgesamt 18 ausgewertete Patientendaten Pilotstudie Kurze Interventionsdauer Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Biederman et al. 2006	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Carpentier et al. 2005	–	X	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Kleine Fallzahl: Insgesamt 19 ausgewertete Patientendaten Fixe Dosierung Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen

Tabelle 13: Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien – Fortsetzung

Quelle	Beschreibung der FZP	Beschreibung der Randomisierung	Ausreichend hohe Responder-Rate (Drop-outs ≤ 30 %)	Ausschlussgrund/Bemerkung
Chamberlain et al. 2007	–	–	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl: Insgesamt 20 ausgewertete Patientendaten Fixe Dosierung Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Dorrego et al. 2002	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Jain et al. 2007	X	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen wurden ausgeschlossen Keine Beschreibung der Randomisierung Studie wird für die weitere Bewertung eingeschlossen
Kooij et al. 2001	–	X	X	Studie wird für die weitere Bewertung eingeschlossen
Kuperman et al. 2001	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Levin et al. 2006	–	X	–	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine einheitliche Intervention Hohe Drop-out-Rate (je nach Gruppe zwischen 24 % und 34 %) Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Levin et al. 2007	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Hohe Drop-out-Rate (MPH = 57 %; PI = 55 %) Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Medori et al. 2008	X	X	X	<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit bekanntem Nichtansprechen wurden ausgeschlossen Studie wird für die weitere Bewertung eingeschlossen
Michelson et al. 2003	–	X	Studie 1: X Studie 2: –	Studie 1 wird für die weitere Bewertung eingeschlossen. Studie 2 wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen.
Reimherr et al. 2007	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Geringe Fallzahl Kurze Therapiephasen Fixe Dosierung Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Rösler et al. 2009	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Hohe Drop-out-Rate (MPH = 24 %, PI = 43 %) Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Schubiner et al. 2002	X	X	–	<ul style="list-style-type: none"> Keine Definition des primären Endpunkts Hohe Drop-out-Rate (MPH = 55 %, PI = 42 %) Kleine Fallzahl Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen, da kein primärer Endpunkt definiert wird

Tabelle 13: Übersicht der randomisierten kontrollierten Studien – Fortsetzung

Quelle	Beschreibung der FZP	Beschreibung der Randomisierung	Ausreichend hohe Responder-Rate (Drop-outs ≤ 30 %)	Ausschlussgrund/Bemerkung
Spencer et al. 2001	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Kurze Therapiephase Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Spencer et al. 2007	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Fixe Dosierung Keine richtige ITT-Analyse Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Spencer et al. 2008a	–	X	X	Studie wird für die weitere Bewertung eingeschlossen
Spencer et al. 2008b	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Hohe Drop-out-Rate Patienten mit bekanntem Nichtansprechen werden ausgeschlossen Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Spencer et al. 2005	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Patienten mit bekanntem Nichtansprechen werden ausgeschlossen Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Taylor et al. 2001	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Kurze Therapiephasen Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen.
Tenebaum et al. 2002	–	–	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Kurze Therapiephasen Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Turner et al. 2004	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Fixe Dosierung K. A. der Therapiedauer Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen
Turner et al. 2005	–	–	X	<ul style="list-style-type: none"> Keine Beschreibung der FZP Keine Beschreibung der Randomisierung Kleine Fallzahl Fixe Dosierung K. A. der Therapiedauer Studie wird für die weitere Bewertung ausgeschlossen

ATX = Atomoxetin. FZP = Fallzahlplanung. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. MPH = Methylphenidat. PI = Placebo.

Die Fallzahlplanung und die Randomisierung sind zentrale Elemente in der Studienplanung eines RCT. Die Fallzahlplanung zielt bei klinischen Studien darauf ab, Unterschiede eines definierten Effekts im Vergleich verschiedener Interventionen oder im Vergleich mit Placebo (statistisch signifikant) nachzuweisen. Dabei gilt, je höher die Fallzahl, desto eher wird ein Unterschied zu identifizieren sein, auch wenn dieser sehr klein ist. Bei gegebener Patientenzahl wird ein Unterschied somit umso wahrscheinlicher gezeigt, je größer dieser ist.

Das Ziel der Randomisierung der Patienten zu den Therapiegruppen ist, die Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse durch Selektion, d. h. durch bewusste und auch unbewusste systematische Zuordnung von Patienten mit besonders guter oder schlechter Prognose zu den einzelnen Behandlungen, zu minimieren. Für die Durchführung einer Randomisierung gibt es verschiedene Verfahren, die den Patienten eine Behandlung zuweisen.

Die individuelle Dosiseinstellung stellt bei der effektiven ADHS-Behandlung einen wichtigen Aspekt dar. Im Gegensatz zur Medikation im Kindesalter ist die Einstellung auf eine individuelle Dosis im Erwachsenenalter problematischer, weil die Verstoffwechslung größeren Einflüssen unterliegt. Niedrigere Dosismengen bezogen auf das Körpergewicht können häufig bessere therapeutische Effekte zeigen⁶⁹. Hohe Dosen bergen hingegen die Gefahr von Nebenwirkungen und führen bei manchen Patienten sogar zu einer Verschlechterung des klinischen Bildes. Eine optimale Titration sollte demnach nicht nur nach dem Körpergewicht, sondern auch nach dem therapeutischen Ansprechen erfolgen.

Weiterhin stellen hohe Drop-out-Raten einen limitierenden Faktor der Studiengüte dar. Fehlende Daten werden zumeist durch die Last observation carried forward (LOCF) -Verfahren ersetzt. Beim LOCF-Verfahren wird für Studienabbrecher der letzte gemessene Wert fortgeschrieben. Voraussetzungen sind die Resultate der Erst- und einer weiteren Untersuchung, so dass z. B. ein Patient, der trotz Besserung die Interventionsbehandlung wegen Nebenwirkungen abbricht, zum scheinbaren Wirkvorteil des Medikaments beiträgt. Werden die Ergebnisse von Studienabbrechern mit dem letzten erfassten Wert fortgeschrieben, so bleiben auch eventuelle ADHS-Verbesserungen der Studienteilnehmer unberücksichtigt. Scheidet beispielsweise ein Patient sehr früh aus der Studie aus, wird ein möglicher späterer Nutzen nach individueller Einstellung der Studienmedikation auf den Patienten in der Auswertung nicht erfasst.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) legt einen Schwellenwert von 30 % für die gesamte Studienpopulation zugrunde⁵⁷. Diese Festlegung ist eine willkürliche Entscheidung, die jedoch als adäquat angesehen werden kann. Im Vergleich hierzu betrachtet beispielsweise Schulz et al.¹¹⁴ Drop-out-Raten, die größer als 20 % sind, als nicht mehr aussagekräftig.

Die letzte Einschränkung der Studienqualität, die zum Ausschluss der Studie in der Drittselektion führen kann, ist der Ausschluss von Patienten ohne früheres nachweisliches Ansprechen auf eine Therapie aus der Studie. Mit der Beschränkung auf Patienten, die nachweislich bereits einmal auf die Studienmedikation angesprochen haben, kann mit einem Fehler gerechnet werden, der zu einer Überschätzung der tatsächlichen Effektivität führt.

5.4 Ergebnisse der Primärstudien zur medizinischen Effektivität

Die eingeschlossenen neun RCT mit insgesamt 1.712 randomisierten Patienten werden hinsichtlich ihrer Methodik und ihren Ergebnissen vergleichend dargestellt. Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Untersuchungs- und die Kontrollinterventionen, die definierten primären und sekundären patientenrelevanten Endpunkte, das Studiendesign und die zugrundeliegenden Studienpopulationen. Ebenso werden methodische Besonderheiten der Studien, die Einfluss auf die Ergebnisse der Studien haben, detailliert beschrieben. Die Grundlage der Bewertung bilden die Extraktionstabellen, die im Anhang 9.6 (Extraktionsbögen der bewerteten Studien (eingeschlossen nach Drittselektion)) zu finden sind.

5.4.1 Übersicht Studienziel und patientenrelevante Endpunkte

In Tabelle 14: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten) werden die Inhalte der untersuchten Interventionen beschrieben sowie die primären und sekundären patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 14: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
Adler et al. 2009a	<p>OROS-MPH (MPH)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 36 mg; Dosistitration von 18 mg alle 7 T bis die individuelle Dosierung erreicht wird • Individuelle Dosierung wird erreicht, wenn AISRS um 30 % seit der Baseline-Untersuchung sinkt und das CGI-I-Rating 1 (sehr starke Verbesserung) oder 2 (starke Verbesserung) ist oder die maximale Dosistitration von 108 mg erreicht wird • Bei Unverträglichkeiten kann die Dosis einmalig bis 18 mg reduziert werden • Einhaltung der Therapieanweisungen wird in 1 Tagebuch festgehalten 	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 36 mg Placebo; Dosistitration von 18 mg alle 7 T bis die individuelle Dosierung erreicht wird • Individuelle Dosierung wird erreicht, wenn AISRS-v.1.1 um 30 % seit der Baseline-Untersuchung sinkt und das CGI-I-Rating 1 (sehr starke Verbesserung) oder 2 (starke Verbesserung) ist oder die maximale Dosistitration von 108 mg erreicht wird • Bei Unverträglichkeiten kann die Dosis einmalig bis 18 mg reduziert werden • Einhaltung der Therapieanweisungen wird in 1 Tagebuch festgehalten 	<p>AISRS-v.1.1-Veränderung (Baseline bis Studienende)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-I • Vitalzeichen • Gewicht • EKG • Blutdruck, Herzfrequenz • Unerwünschte Ereignisse
Adler et al. 2009c	<p>ATX</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2-mal täglich, morgens und nachmittags/abends • 2-wöchige Einführungsphase ohne Medikamente • Dosierung: mindestens 7 T 40 mg täglich, danach mindestens 7 T 80 mg täglich. Patienten mit verbleibenden signifikanten Symptomen bei Wo 10 oder später erhalten eine Dosis von maximal 100 mg täglich • Dosisabsenkungen sind möglich, jedoch nicht unterhalb von 40 mg täglich • Wash-out-Phase von Stimulanzien: 24 Stunden • Evaluation nach 2, 4, 8, 10, 12, 14 Wo nach aktiver Einnahme der Medikamente 	<p>Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CAARS:Inv:SV Total ADHD Symptom Score Veränderung (Baseline bis Studienende) • Veränderung der CAARS:Inv:SV Unterskalen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität-Impulsivität, ADHS Index (Baseline bis Studienende) 	<ul style="list-style-type: none"> • LSAS • CGI-O-S • STAI • AAQoL • TEAE, Vitalzeichen

Tabelle 14: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten – Fortsetzung

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
Jain et al. 2007	<p>MPH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wash-out: 1 Wo • Orale Verabreichung 1-mal täglich (10-, 15-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60-, oder 80-mg Kapseln) • Wöchentliche Dosistitration bis zur optimalen Einstellung während der ersten 3 Wo. 2 Wo konstante Dosierung, dann Wechsel der Behandlungsgruppe • Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt einer Dosistitration wird anhand der CGI-Skala abgeschätzt 	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wash-out: 1 Wo • Orale Verabreichung 1-mal täglich 	<ul style="list-style-type: none"> • CGI während konstanter Dosis • CAARS 	<ul style="list-style-type: none"> • Übrige CAARS-Skalen (Selbst- und Fremdbeurteilung) • PSS • HAM-A, HAM-D • LIFE
Kooij et al. 2001	<p>MPH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 0,5 mg/kg täglich in der 1. Wo • Titration auf 0,75 mg/kg täglich in der 2. Wo • Titration auf 1 mg/kg täglich in der 3. Wo 	<p>Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV ADHD-RS modifiziert • CGI-I-ADHD 	<ul style="list-style-type: none"> • HAM-D • HAM-A • SDS • GAF • Effect Rating Scale from Barkley modifiziert
Medori et al. 2008	<p>MPH</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH_18 mg: Orale Verabreichung von 1x täglich 18 mg MPH über 5 Wo. • MPH_36 mg: Orale Verabreichung von 1x täglich 36 mg MPH über 5 Wo • MPH_72 mg: Dosistitration; T 1-4: 36 mg/d, danach 54 mg/d für 3 T, anschließend 72 mg/d für 4 Wo • Wash-out-Phase von 4 Wo vor Gabe der 1. Studienmedikation 	<p>Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-mal täglich eine Placebo-Tablette über 5 Wo • Wash-out-Phase von 4 Wo vor Gabe der 1. Studienmedikation 	<p>Veränderung des Gesamtscores der Fremdbeurteilungsskala CAARS-O mit 18 Items zwischen Studienbeginn und -ende, bzw. letztem erhobenen Wert</p>	<p>Veränderung des CAARS-O-Gesamtscores und Subskala in Wo 1, 3 und 5.</p> <p>Veränderungen von Studienbeginn bis -ende in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore und Subskala der Selbstbeurteilungsskala CAARS-S (Kurzversion mit 26 Items) • CGI-S • SDS <p>Bewertung der Sicherheit</p>
Michelson et al. 2003 (Studie)	<p>ATX</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verabreichung morgens und abends • Beginn mit täglich 60 mg • Ggf. Titration auf täglich 90 mg nach 2 Wo • Ggf. Titration auf täglich 120 mg nach 4 Wo 	<p>Placebo</p>	<p>Fremdbeurteilung nach CAARS-Summenscore für Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-Severity • WRAADDS • HAM-A, HAM-D • Sheehan Disability

Tabelle 14: Überblick zu Interventions- und Kontrollgruppen sowie primären und sekundären Endpunkten – Fortsetzung

Quelle	Intervention	Kontrolle	Primäre Endpunkte	Sekundäre Endpunkte
Weiss et al. 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Wash-out Phase von 1 Wo vor Studienbeginn • Wöchentliche Dosistitration über Zeitraum von 4 Wo (definiert nach CGI-I) • Während der Titrationsphase: Follow-up alle 2 Wo (6 Sitzungen) PAR: <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von täglich 20 mg; Dosistitration um 10 mg bis maximal 40 mg/täglich DEX: <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von täglich 5 mg; Dosistitration um 5 mg bis maximal 20 mg/täglich PAR/DEX: <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Verabreichung von beiden Wirkstoffen; k. A. über die genaue Dosierung • 9 Sitzungen einer problemorientierten Psychotherapie (von den Autoren entwickelt) 	Placebo/PAR Placebo/DEX <ul style="list-style-type: none"> • K. A. über Dosierung und Einnahmedauer • 9 Sitzungen einer problemorientierten Psychotherapie (von den Autoren entwickelt) 	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der ADHD-RS (investigator rated) • HAM-D • HAM-A 	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CGI-I von Studienbeginn bis -ende bzw. letztem erhobenen Wert • Messungen bei Studienende: CGI-I-ADHD, CGI-I, GAF, proportion of SCID mood and anxiety disorder • Gewicht, Blutdruck, Puls, unerwünschte Ereignisse, gleichzeitig eingenommene Medikation
Wilens et al. 2001	Bupropion <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von 100 mg Bupropion am Morgen • Dosistitration von 100 mg wöchentlich • Maximaldosis: 200 mg 2-mal täglich. 	Placebo Placebo-Verabreichung identisch zu der von Bupropion	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-Skala • ADHD-RS 	<ul style="list-style-type: none"> • HAM-D • Beck Depression Inventory • HAM-A
Wilens et al. 2008b	NS2359 Orale Verabreichung von 0,5 mg morgens für 8 Wo	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS (investigator rated) 	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD-Rating Scale (self-rating scale) • CGI • CAARS

AAQoL = Adult ADHD Quality of life Scale. ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHD-RS = ADHD-Rating Scale. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. AISRS-v.1.1 = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala, Version 1.1. ATX = Atomoxetin. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CAARS:Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale: Investigator-rated: Screening Version. CAARS-O = Conners Adult ADHD Rating Scale-Observed-rated. CAARS-S = Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-rated. CGI = Clinical Global Impression. CGI-I-ADHD = Clinical Global Impression-Improvement Scale ADHD. CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement. CGI-O-S = Clinical Global Impression-Overall-Severity. CGI-S = Clinical Global Impression Severity of Illness subscale. DEX = Dextroamphetamin. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. EKG = Elektrokardiogramm. GAF = Global assessment of functioning. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. K. A. = Keine Angabe. LIFE = Longitudinal Interval Follow-up Evaluation. LSAS = Liebowitz social anxiety scale. MPH = Methylphenidat. OROS = Osmotic-controlled release delivery system. OROS-MPH = Osmotic-controlled release delivery system. Methylphenidat extended release. PAR = Paroxetin. PAR/DEX = Paroxetin in Kombination mit Dextroamphetamin. PSS = Patient Satisfaction Survey. SAS = Social adjustment scale. SCID = Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. SDS = Shehann Disability Scale. STAI = State-Trait Anxiety Inventory. T = Tag. TAEA = Treatment-emergent adverse event. Wo = Woche. WRAADS = Wender Reimherr ADHD Scale.

Alle dargestellten Studien weisen als Interventionsgruppe eine medikamentöse Behandlung der ADHS und als Kontrollgruppe eine Behandlung mit Placebo auf, wobei sich die Interventionsgruppen vor allem durch die in ihnen verabreichten Wirkstoffe und deren Dosierungen deutlich voneinander unterscheiden. Von den neun identifizierten Publikationen werden vier^{7, 59, 67, 88} mit dem Wirkstoff MPH als Interventions- und Placebo als Kontrollarm durchgeführt. Die übrigen Studien untersuchen andere Wirkstoffe wie ATX^{4, 90}, Bupropion¹⁵², Paroxetin und Dextroamphetamin¹⁴⁴ sowie NS2359¹⁴⁸.

Eine individuelle Dosistitration gemessen an der Schwere der ADHS erfolgt in zwei Studien^{7, 59}. Bei Adler et al.⁷ beginnt die Behandlung mit 36 mg OROS-MPH täglich. Die wöchentliche Titration von 18 mg richtet sich nach der Verbesserung der Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala (AISRS) sowie der Clinical Global Impression (CGI). Die maximale Tagesdosierung beträgt 108 mg. Die Studie von Jain et al.⁵⁹ umfasst ebenfalls eine individuelle wöchentliche Titration, gemessen am CGI-Erfolg.

Kooij et al.⁶⁷ beschreiben eine Dosistitration über einen Zeitraum von drei Wochen, die sich jedoch nicht an dem individuellen Behandlungserfolg orientiert, sondern sukzessive bis zu 1 mg/kg Körpergewicht gesteigert wird.

Die Studie von Medori et al.⁸⁸ ist die einzige mit einem dreiarmligen Studiendesign und unterschiedlichen fixen Dosierungen je Interventionsarm. Eine individuelle Titration erfolgt nicht.

Eine einheitliche Messung der Verbesserung der Symptome ist über die verschiedenen Studien hinweg nicht gegeben. Bei den meisten Studien werden die ADHD-RS^{144, 148, 152} sowie die Fremd- und Selbstbeurteilungsskalen von Conners^{4, 59, 88, 90} verwendet. Die CAARS ist grundsätzlich eine zu bevorzugende Skala, da sich Validität und Reliabilität in Untersuchungen bestätigen². Weiterhin findet in einer Studie die Fremdbeurteilungsskala AISRS Anwendung, die im Prinzip ein ähnliches Beurteilungsverfahren wie die ADHD-RS vorsieht, nur dass die Beurteilung durch den Untersucher und nicht durch den Patienten selbst vorgenommen wird⁷. Ferner wird in drei Studien^{59, 67, 152} die Gesamtbefindlichkeit der Probanden mit der CGI dokumentiert.

5.4.2 Studiendesign

Wie aus der untenstehenden Tabelle 15: Studiendesign eingeschlossener Studien zur medizinischen Effektivität ersichtlich, werden sowohl Studien mit parallelem als auch mit Crossover-Studiendesign durchgeführt. Crossover-Design bedeutet, dass die Patienten nach der ersten in eine zweite Bewertungsphase wechseln, mit einer Umstellung auf Placebo bzw. Intervention.

Tabelle 15: Studiendesign eingeschlossener Studien zur medizinischen Effektivität

Quelle	Design	Zahl der Zentren	Setting
Adler et al. 2009a	RCT, multizentrisch, parallel, doppelblind	27 (USA)	K. A.
Adler et al. 2009c	RCT, multizentrisch, parallel, doppelblind	30 (keine näheren Angaben)	Ambulant
Jain et al. 2007	RCT, multizentrisch, crossover, doppelblind	K. A.	Ambulant
Kooij et al. 2004	RCT, crossover, doppelblind	K. A.	Ambulant
Medori et al. 2008	RCT, multizentrisch, parallel, doppelblind	51 (13 europäische Länder)	K. A.
Michelson et al. 2003 (Studie I)	RCT, multizentrisch, parallel, doppelblind	17 (alle in Nordamerika)	Ambulant
Weiss et al. 2006	RCT, multizentrisch, parallel, doppelblind	5 2 in den USA 3 in Kanada	Ambulant
Wilens et al. 2001	RCT, parallel, doppelblind	K. A.	Ambulant
Wilens et al. 2008b	RCT, multizentrisch, parallel, doppelblind	3 (USA)	Ambulant

K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Sieben^{4, 7, 59, 88, 90, 144, 148} der neun Studien sind Multicenter-Studien, wobei in keiner Auskunft über zentrale bzw. unterschiedliche Methoden der einzelnen Zentren gegeben wird.

Die Randomisierung (Tabelle 16: Randomisierung, Fallzahlplanung, Verblindung und angewandte statistische Verfahren der eingeschlossenen Studien) zur Gruppeneinteilung wird in drei Studien^{59, 148, 152} nicht beschrieben; somit kann in diesen Studien nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass auch tatsächlich randomisiert wurde. Aufgrund der weiteren guten methodischen Beschreibung und Vorgehensweise werden diese Studien dennoch in der nachfolgenden Bewertung berücksichtigt. Von entscheidender Bedeutung ist neben der Randomisierung selbst das Concealment der Randomisierung, also dass die Behandlungszuteilung nicht vorhergesagt werden kann. Hierzu wird jedoch nur in drei Studien^{7, 144, 148} eine Aussage gemacht.

In allen eingeschlossenen Studien sind die Patienten und die Untersucher verblindet.

Tabelle 16: Randomisierung, Fallzahlplanung, Verblindung und angewandte statistische Verfahren der eingeschlossenen Studien

Quelle	Art der Randomisierung	FZP	Statistische Analysemethoden	Verblindung
Adler et al. 2009a	<ul style="list-style-type: none"> 1 : 1 Randomisierung Stratifizierte Blockrandomisierung 	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ANCOVA Cochran-Mantel-Haenszel-Test ITT-Analyse LOCF-Ansatz 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Adler et al. 2009c	<ul style="list-style-type: none"> 1 : 1 Randomisierung ATX oder PI Verblindete computergenerierte Randomisierung 	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ANCOVA Maximum likelihood-based mixed model repeated measure Akaike's Informationskriterium Kenward-Rogers Methode ITT-Analyse LOCF-Ansatz Fisher's Exakter Test 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Jain et al. 2007	K. A.	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ITT-Analyse und PPA LOCF-Ansatz Wilcoxon Rangsummentest McNemar Test 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Kooij et al. 2004	Computergenerierte Randomisierung zur Bestimmung der Therapierihenfolge	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> McNemar Test T-Test Subgruppenanalyse: Chi-quadrat-Test/Fisher's Exakter Test 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Medori et al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> Computergenerierte, permutierte Blockrandomisierung Stratifizierung nach Studienzentrum 	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ANCOVA LOCF-Ansatz Methode der kleinsten Quadrate Dunnnett-Methode Cochran-Mantel-Haenszel-Test 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Michelson et al. 2003 (Studie I)	Computergenerierte Randomisierung	K. A.	<ul style="list-style-type: none"> ITT-Analyse LOCF-Ansatz Repeated measures mixed-Modell mit mixed procedure ANOVA Fisher's Exakter Test 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Weiss et al. 2006	Blockrandomisierung	Ja	<ul style="list-style-type: none"> 2 x 2 Faktormodell ITT-Analyse LOCF-Ansatz Sekundäre Endpunkte: Chi-quadrat-Test/Fisher's Exakter Test 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Wilens et al. 2001	K. A.	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ITT-Analyse LOCF-Ansatz Fisher's Exakter Test Wilcoxon-signed-rank Test Wilcoxon-Rangsummen Test Generalized Estimation Equation 	Doppelt (Patient, Untersucher)
Wilens et al. 2008b	K. A.	Ja	<ul style="list-style-type: none"> ANOVA Spatial-Correlation-Modell Hauptkomponentenanalyse 	Doppelt (Patienten, Untersucher)

ANCOVA = Kovarianzanalyse. ANOVA = Varianzanalyse. ATX = Atomoxetin. FZP = Fallzahlplanung. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. LOCF = Last observation carried forward. MPH = Methylphenidat. PI = Placebo. PPA = Per-protocol-Analyse.

5.4.3 Studiencharakteristika

Eingeschlossen werden Patienten über 18 Jahre mit der Diagnose einer adulten ADHS nach DSM. Zusätzlich werden andere Diagnoseskalen verwendet, von denen die meisten auf DSM-Kriterien basieren. Bei Adler et al.⁴ sind neben der ADHS soziale Angstzustände ein Einschlusskriterium.

Die Ausschlusskriterien sind unterschiedlich konkret formuliert, so fordern Autoren^{59, 148} die Abwesenheit von anderen symptomerklärenden Krankheiten sowie instabilen psychiatrischen Erkrankungen, andere^{4, 7, 88} dagegen spezifizieren genauer und schließen Schizophrenie und affektive Störungen aus. Ausgeschlossen werden in drei Studien^{7, 59, 88} weiterhin Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen auf den zu untersuchenden Wirkstoff. Keine der Studien schließt Probanden mit aktuellen Drogen- oder Alkoholmissbrauch sowie schwangere oder stillende Frauen ein.

Einen umfassenden Überblick der Ein- und Ausschlusskriterien gibt Tabelle 17: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität.

Tabelle 17: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Adler et al. 2009a	<ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18 und 65 Jahren • Vorliegen einer ADHS nach DSM-IV-Kriterien • Körpergewicht von mindestens 45,4 kg • Persistenz der ADHS-Symptome ins Erwachsenenalter • AISRS-Score von mindestens 24 • GAF-Score muss zwischen 41 und 60 liegen 	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Anzeichen von Angst- und Spannungszuständen, Ruhelosigkeit, HAM-A-Score ≥ 21, Depressionsanzeichen (HAM-D ≥ 17), Anfallserkrankungen, Schilddrüsenüberfunktion • Personen mit einer nach DSM-IV diagnostizierten Depression oder Angstzuständen • Personen mit bekanntem Nichtansprechen auf MPH, Allergien auf MPH • Vorliegen bestimmter ärztlicher Auflagen • Personen, die Medikamente einnehmen, die störend auf die Wirkung von MPH wirken können • Bekannte oder vermutete Herzauffälligkeiten • Diagnose oder Familienanamnese bezüglich eines Tourette-Syndroms oder motorischen bzw. verbalen Ticks • Patienten mit einer komorbiden psychiatrischen Diagnose nach DSM-IV-Kriterien • Personen, bei denen in den letzten 6 Monaten eine Drogen- oder Alkoholabhängigkeit bestand oder innerhalb des letzten Jahres suizidale Absichten oder suizidales Verhalten vorlagen • Personen, bei denen in den letzten 3 Jahren eine Essstörung vorlag • Personen, die antipsychotische Medikamente einnehmen
Adler et al. 2009c	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 65 Jahre • Diagnose: ADHS und soziale Angstzustände nach DSM-IV-TR • Diagnostische Kriterien der ADHS: CAARS • Diagnostische Kriterien der sozialen Angstzustände: Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV-TR Axis I Disorders-Research Version • LSAS ≥ 50 (Untersuchung 1) • LSAS-Verbesserung von $\leq 30\%$ (Untersuchung 2) • CGI-O-S-Score ≥ 4 (Untersuchung 1 und 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Major Depression Diagnose ist noch nicht länger als 6 Monate her (Untersuchung 1) • Akute oder chronische Zwangserkrankungen, bipolare Störungen, Psychosen, artifizielle Störungen, somatoforme Störungen und/oder akute panische Störungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Essstörungen innerhalb des Jahres (Untersuchung 1) • Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Missbrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten

Tabelle 17: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität – Fortsetzung

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Jain et al. 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 60 Jahre • Diagnose ADHS nach DSM-IV-Kriterien • Vorliegen der ADHS seit der Kindheit • Gewicht: 50 bis 90 kg • IQ: mindestens 80 nach der Wechsler adult intelligence scale-III bei Untersuchung 1 oder in den vergangenen 5 Jahren • CAARS-S oder CAARS-O \geq 65 	<ul style="list-style-type: none"> • Allergien auf MPH oder Amphetaminen • Bekannte schwere Nebenwirkungen auf MPH oder bekanntes Nichtansprechen auf MPH • Schwere Erkrankungen • Schwerer Bluthochdruck (Werte über 100 mm Hg diastolisch und 170 mm Hg systolisch) • Angststörungen nach HAM-A • Depressionen nach HAM-D • Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit • Erkrankungen der Sinnesorgane • Autismus • Psychosen oder andere labile psychische Zustände, die eine Behandlung erfordern • Patienten, die mit folgenden Medikamenten behandelt werden: Guanethidin, blutdrucksteigernde Medikamente, Monoaminoxidas-Inhibitoren, Coumarin-Antikoagulantien, etc.
Kooij et al. 2004	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose der ADHS nach DSM-IV-Kriterien • Komorbide psychische Erkrankungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation für MPH • Klinisch signifikante innere und instabile psychische Erkrankungen • Abnormale Laborwerte • Tickstörungen • IQ < 75 • Psychotropikagebrauch • Früherer Gebrauch von MPH/Amphetaminen • Schwanger/stillend
Medori et al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Diagnose nach DSM-IV und nach Conners Adult ADHD Diagnostic Interview • Alter: 16 bis 65 Jahre • Chronischer Verlauf der ADHS mit dem Vorliegen einiger ADHS-Symptome vor dem 7. Lebensjahr • CAARS-Score \geq 24 bei Screening 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf MPH • Vorliegen akuter instabiler psychiatrischer Erkrankungen (z. B. akute Stimmungsstörungen, bipolare Erkrankungen, akute Zwangsneurosen) • Substanzabhängige Suchterkrankungen (Missbrauch/Abhängigkeit) nach DSM-IV-Kriterien innerhalb der letzten 6 Monate • Schizophrenie oder affektive Psychosen in der Familie • Schwere Erkrankungen (z. B. Leber- oder Niereninsuffizienz oder kardiale, gastrointestinale, psychiatrische oder metabolische Störungen), Hyperthyreoidismus, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten vor dem Screening • Anfallserkrankungen, Glaukom oder nicht eingestellter Bluthochdruck in der Anamnese
Michelson et al. 2003 (Studie I)	<ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten • Diagnose: ADHS nach DSM-IV-Kriterien und CAARS • Mindestens moderater Schweregrad der ADHS • Bestätigung der Diagnose von einem 2. Gutachter 	<ul style="list-style-type: none"> • Komorbide Major Depression, Angststörungen, bipolare/psychotische Störungen • Patienten mit schweren Krankheiten • Patienten mit Alkoholabhängigkeit • Aktueller Drogenmissbrauch
Weiss et al. 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 66 Jahre • Diagnose der ADHS nach DSM-IV-Kriterien 	<ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Essstörungen, Substanzmissbrauch, hirnorganischem Psychosyndrom, neurologischen Störungen, Psychosen, akuter Suizidgefahr • Andere komorbide Störungen

Tabelle 17: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität – Fortsetzung

Quelle	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Wilens et al. 2001	<ul style="list-style-type: none"> Alter: 20 bis 59 Jahre Rekrutierung: Werbung und Überweisung Diagnose: ADHS nach DSM-III-R oder DSM-IV 	<ul style="list-style-type: none"> Schwere chronische Erkrankungen Herzrhythmusstörungen oder Anfallserkrankungen in der Vergangenheit IQ < 75 Organisches Hirnsyndrom Unbeständige psychische Verfassung Bipolare Störungen Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder Abhängigkeiten 6 Monate vor Studienbeginn Aktuelle Einnahme von Psychopharmaka
Wilens et al. 2008b	<ul style="list-style-type: none"> Alter: 18 bis 55 Jahre Diagnose: ADHS nach DSM-IV-Kriterien CGI-O-S-Score ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> Aktuelle gesundheitliche Störungen Pathologische Baseline-Laborwerte Entwicklungsverzögerungen Psychotische Störungen Bipolare Störungen HAM-D > 15 Essstörungen Organische Hirnstörungen mit nicht-fieberhaften Anfallerkrankungen Drogenmissbrauch, Alkoholmissbrauch, positiver Urindrogentest (Kokain, Heroin, Marihuana) in den vergangenen 6 Monaten. Einnahme von Stimulanzien 1 Woche vor Randomisierung; Benzodiazepine, Antiepileptika 2 Wochen vor Randomisierung, Antidepressiva 4 Wochen vor Randomisierung, Antipsychotika und Monoaminoxidase-Inhibitoren 8 Wochen vor Randomisierung.

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CAARS-O = Conners Adult ADHD Rating Scale-Observer-rated. CAARS-S = Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-rated. CGI = Clinical Global Impression Scale. CGI-O-S = Clinical Global Impression-Overall-Severity. DSM-III-R = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen; 3. Revision. DSM-IV = Diagnostisches und statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. DSM-IV-TR = Diagnostisches und Statistisches Handbuch psychischer Störungen, 4. Textrevision. GAF = Global assessment of functioning. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. IQ = Intelligenzquotient. ITT = Intention-to-treat. LSAS = Liebowitz social anxiety scale. LOCF = Last observation carried forward. MPH = Methylphenidat.

Die Interventionsdauer der Studien variiert zwischen zwei Wochen und fünf Monaten. Sie wird wesentlich von dem zu untersuchenden Wirkstoff bestimmt. Da der Wirkungseintritt von ATX bis zu vier Wochen dauern kann, wird in den ATX-Studien eine längere Interventionsdauer vorgesehen.

Ebenso wie die Dauer der Studien schwankt die berechnete Fallzahl. Die Anzahl der Probanden pro Studie reicht von 40¹⁵² bis 442⁴, da der Fallzahlplanung der einzelnen Studien unterschiedliche Annahmen zugrundeliegen.

Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher finden sich in allen Studien, jedoch sind diese verschieden detailliert berichtet. Die Beschreibung der Studienabbrecher in den Studien von Adler et al.^{4, 7} und Michelson et al.⁹⁰ ist jeweils ausreichend transparent dargestellt. In den Publikationen werden die Anzahl der vorzeitig ausgeschiedenen Patienten je Behandlungsgruppe genannt sowie die Gründe für das Ausscheiden umfassend dargestellt.

Für die Studien von Jain et al.⁵⁹ und Wilens et al.¹⁵² werden vorzeitig ausgeschiedene Teilnehmer nicht getrennt nach Interventions- und Kontrollgruppe aufgelistet, so dass Unterschiede zwischen den Gruppen nicht ersichtlich sind. Bei Medori et al.⁸⁸ werden die Studienabbrecher zwar pro Behandlungsgruppe aufgeführt, jedoch ohne Gründe zu nennen. In den Studien von Weiss et al.¹⁴⁴ und Wilens et al.¹⁴⁸ wird ausführlich die Anzahl der Studienabbrecher getrennt für Interventions- und Kontrollgruppe berichtet, die Gründe des Ausscheidens werden aber lediglich für beide Gruppen gemeinsam aufgeführt. In der Studie von Kooij et al.⁶⁷ finden sich keine Studienabbrecher.

Zur Compliance wird in drei Studien^{4, 144, 148} eine Aussage gemacht.

In Tabelle 18: Studiendauer, Patientenanzahl, Drop-outs und Compliance der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität werden die Studiencharakteristika zusammengefasst.

Tabelle 18: Studiendauer, Patientenanzahl, Drop-outs und Compliance der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität

Quelle	Studiendauer	Anzahl Gruppen/Anzahl Patienten	Drop-outs in %	Compliance
Adler et al. 2009a	7 Wochen	Anzahl randomisierter Patienten: N = 229 N(MPH) = 113; N(PI) = 116 Anzahl ausgewerteter Patienten: N = 226 N(MPH) = 110; N(PI) = 116	MPH = 27,2 PI = 22,4	Rückgabe der Packungen
Adler et al. 2009c	16 Wochen	Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten: N = 442 N(ATX) = 224; N(PI) = 218	ATX = 43,3 PI = 37,2	K. A.
Jain et al. 2007	5 bis 11 Wochen	Anzahl randomisierter Patienten: N = 50 Anzahl ausgewerteter Patienten (ITT): N = 48 Anzahl ausgewerteter Patienten (PPA): N = 39 Keine Angaben zur Verteilung der Patienten in den Vergleichsarmen.	Gesamt = 12	Rückgabe der Packungen und Befragung der Patienten
Kooij et al. 2004	2 x 3 Wochen, 1 Woche Wash-out	Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten: N = 45 N(MPH/PI) = 25; N(PI/MPH) = 20	Keine Drop-outs	Elektronische Überwachung (keine näheren Angaben hierzu)
Medori et al. 2008	5 Wochen	Anzahl randomisierter Patienten: N = 402 Anzahl ausgewerteter Patienten (primärer Endpunkt): N = 394 N(MPH 18 mg) = 99; N(MPH 36 mg) = 101; N(MPH 72 mg) = 99; N(PI) = 95	Gesamt = 9 MPH 18 mg = 5,9 MPH 36 mg = 9,8 MPH 72 mg = 13,7 PI = 6,2	Rückgabe der Packungen
Michelson et al. 2003 (Studie I)	10 Wochen	Anzahl randomisierter Patienten: N = 280 N(ATX) = 141; N(PI) = 139 Anzahl ausgewerteter Patienten: N(ATX) = 133; N(PI) = 134	ATX = 28 PI = 23	Rückgabe der Packungen
Weiss et al. 2006	5 Monate	Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten: N = 98 Keine Angaben zur Verteilung der Patienten.	Gesamt = 35 Intervention = 38 PI = 23	Rückgabe der Packungen
Wilens et al. 2001	6 Wochen	Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten: N = 40 N(Bp) = 21; N(PI) = 19	Gesamt = 0,05	Rückgabe der Packungen
Wilens et al. 2008b	8 Wochen	Anzahl randomisierter und ausgewerteter Patienten: N = 126 N(NS) = 63; N(PI) = 63	NS = 19 PI = 30	K. A.

ATX = Atomoxetin. Bp = Bupropion. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. NS = NS2359. PI = Placebo. PPA = Per-protocol-Analyse.

5.4.4 Charakteristika der Studienpopulation

Eine Übersicht über das eingeschlossene Patientenkollektiv gibt Tabelle 19: Charakteristika der Studienpopulation.

Tabelle 19: Charakteristika der Studienpopulation

Quelle	Verteilung des Geschlechts in % (Anteil Männer)	Durchschnittliches Alter (in Jahren)	Dosis/Tag (Mittelwert)	Ausprägung der ADHS in %	Durchschnittlicher primärer Endpunktwert Baseline
Adler et al. 2009a	MPH = 57,3 PI = 55,2	MPH = 39,9 (SD = 12,27) PI = 38,2 (SD = 11,40)	MPH = 67,7 mg (SD = 27,9) PI = 86,9 mg (SD = 27,81) Dosititration	Kombinierter Subtyp: MPH = 29,1; PI = 81	AISRS-Score: MPH = 38,6 (SD = 6,85) PI = 38,1 (SD = 7,31)
Adler et al. 2009c	Gesamt = 53,6	Gesamt = 38	Letzte ATX-Dosierung = 82,9 mg Dosititration	Kombinierter Subtyp: Gesamt = 57,2	CAARS-Inv Total Score: ATX = 29,6 (SD = 10,4) PI = 31,2 (SD = 9,4) CAARS-Inv index subscale: ATX = 19,8 (SD = 6,8) PI = 20,5 (SD = 5,8) CAARS-Inv Hyperaktivität/Impulsivität: ATX = 12,7 (SD = 5,9) PI = 12,7 (SD = 5,6) CAARS-Inv Unaufmerksamkeit: ATX = 17,0 (SD = 6,0) PI = 18,5 (SD = 21,3)
Jain et al. 2007	Nach ITT: Gesamt = 62,5 Nach PPA: Gesamt = 59	Nach ITT: Gesamt = 37,2 Nach PPA: Gesamt = 37,9	MPH = 57,8 mg (SD = 20,1) PI = 64,9 mg (SD = 17,5) Dosititration	K. A.	CAARS-S Skala ITT: Gesamt = 72,8 (SD = 8,4) CAARS-S Skala PPA: Gesamt = 72,3 (SD = 8,2) CAARS-O Skala ITT: Gesamt = 73,5 (SD = 7) CAARS-O Skala PPA: Gesamt = 73,4 (SD = 6,8)
Kooij et al. 2004	Gesamt = 53,3	Gesamt = 39,1	Ende Woche 3: MPH/PI = 0,91 mg/kg PI/MPH = 0,98 mg/kg	Kombinierter Subtyp: Gesamt = 43	K. A.
Medori et al. 2008	MPH_18 mg = 57,4 MPH_36 mg = 45,1 MPH_72 mg = 53,9 PI = 61,5	MPH_18 mg = 34,2 MPH_36 mg = 33,8 MPH_72mg = 33,6 PI = 24,5	Fixe Dosierung mit 18 mg, 36 mg, 72 mg	Kombinierter Subtyp: MPH_18 mg = 63,4 MPH_36 mg = 74,5 MPH_72 mg = 75,5 PI = 69,8	CAARS:O-SV Total Score: MPH_18 mg = 35,6 MPH_36 mg = 37,3 MPH_72 mg = 36,6 PI = 37,2

Tabelle 19: Charakteristika der Studienpopulation – Fortsetzung

Quelle	Verteilung des Geschlechts in % (Anteil Männer)	Durchschnittliches Alter (in Jahren)	Dosis/Tag (Mittelwert)	Ausprägung der ADHS in %	Durchschnittlicher primärer Endpunktwert Baseline
Michelson et al. 2003 (Studie I)	ATX = 64,5 PI = 62,6	ATX = 40,2 (SD = 11,7) PI = 40,3 (SD = 11,6)	Häufigste Dosierung Studie I: 90 mg: 40,4 % 120 mg: 39,7 % 60 mg: 19,9 % Dosistitration	Kombinierter Subtyp: ATX = 71,6 PI = 71,9	Durchschnittlicher CAARS-Inv score Total ADHD Symptom Score ATX = 33,6 (SD = 7,2) PI = 33,2 (SD = 7,8) Unaufmerksamkeit ATX = 18,4 (SD = 4,2) PI = 18,6 (SD = 4,4) Hyperaktivität/Impulsivität ATX = 15,2 (SD = 5,0) PI = 14,5 (SD = 5,4)
Weiss et al. 2006	Gesamt = 64	Gesamt = 37,5 (SD = 10,75)	Maximale Dosierung von PAR 40 mg/d und DEX 40 mg/d: 52,6 % Maximale Dosierung in PI: 68 %	Kombinierter Subtyp: Gesamt = 60	Durchschnittlicher ADHD-RS-IV-Inv gesamt: 32,20 (SD = 7,55)
Wilens et al. 2001	Gesamt = 55 Bp = 57 PI = 53	Gesamt = 38,3 (SD = 11,1) Bp = 37,0 (SD = 11,8) PI = 39,6 (SD = 10,4)	Verteilung der täglichen Bp-Dosierung: 400 mg: 76 % 300 mg: 10 % 200 mg: 14 %	Kombinierter Subtyp: Gesamt = 35 Unaufmerksamer Subtyp: Gesamt = 58	K. A.
Wilens et al. 2008b	NS = 74,6 PI = 66,7	NS = 35,0 PI = 35,2	K. A.	Kombinierter Subtyp: NS = 60,3; PI = 50,8 Unaufmerksamer Subtyp: NS = 27 PI = 46	K. A.

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. AISRS = Adult ADHD Investigator Ratingskala. ATX = Atomoxetin. Bp = Bupropion. CAARS-O = Conners Adult ADHD Rating Scale-Observation-rated. CAARS-Inv = Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator-rated. CAARS-S = Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-rated. DEX = Dextroamphetamin. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. MPH = Methylphenidat. NS = NS2359. PAR = Paroxetin. PI = Placebo. PPA = Per-protocol-Analyse. SD = Standardabweichung.

Die Studienpopulation umfasst bei allen Studien erwachsene Männer und Frauen mit einer ADHS, die ein Mindestalter von 18 Jahren aufweisen. Der Anteil der Männer bewegt sich zwischen 45,1 % und 74,6 %. Der höhere Anteil von Männern findet sich fast durchgängig in allen Studien, was mit der erhöhten Prävalenzrate bei Männern zusammenhängen kann. Das Alter der Teilnehmer wird durchschnittlich mit einer Spanne von 33 bis 40 Jahren angegeben.

Große Abweichungen in den Studien zeigen sich in der durchschnittlichen Tagesdosierung. MPH wird in unterschiedlichen Dosen oral verabreicht. Bei den MPH-Studien mit Dosistitration ist festzustellen, dass die Interventions- im Vergleich zur Placebogruppe durchweg niedriger dosiert wurde, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede festzustellen^{7, 59, 67}.

Die ATX-Gabe erfolgt ebenfalls oral und in unterschiedlichen Dosen. Bei Adler et al.⁴ beträgt die durchschnittliche letzte ATX-Tagesdosierung 82,9 mg. Michelson et al.⁹⁰ geben hingegen den prozentualen Anteil verschiedener Dosierungen an, der sich bei 120 mg auf 39,7 %, bei 90 mg auf 40,4 % und bei 60 mg auf 19,9 % beläuft. Die Dosierungen in den übrigen Studien sind in Tabelle 19: Charakteristika der Studienpopulation dargestellt. Keine der Studien weist einen signifikanten Unterschied hinsichtlich demografischer Parameter zwischen den Patientengruppen auf.

5.4.5 Ergebnisse zu den primären Endpunkten

Die Veränderung der primären Endpunkte im Gruppenvergleich ist in Tabelle 20: Veränderung der primären Endpunkte zwischen Studienbeginn und -ende dargestellt. Alle in Tabelle 20 aufgelisteten Studien werden zur Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen. Die größte Differenz der jeweiligen Veränderung zwischen Baseline und Studienende im Vergleich der Gruppen offenbart sich in der hochdosierten MPH-Gruppe der Studie von Medori et al.⁸⁸. Alle Studien zeigen eine Verbesserung der ADHS-Symptome gemessen an verschiedenen Skalen in den Interventionsgruppen. Insgesamt unterliegen die Gruppendifferenzen der MPH-Studien im Vergleich zu den ATX-Studien einer höheren Schwankungsbreite (ATX: -1,6 bis -3,1; MPH: -0,19 bis -6,1), was eine Folge der unterschiedlichen Skalen sein kann.

Das Signifikanzniveau wird in sechs Studien^{4, 7, 67, 90, 148, 152} mit 0,05 und in einer Studie⁸⁸ mit 0,016 festgelegt. Jain et al.⁵⁹ geben für die Prüfgröße der Stichprobe einen p-Wert von < 0,05 und Weiss et al.¹⁴⁴ einen p-Wert von 0,05 an.

Auf dieser Basis bewerten die Autoren von sieben Studien^{4, 59, 67, 88, 90, 148, 152} die Veränderung als statistisch signifikant. Somit ist von einer Tendenz zugunsten der untersuchten Wirkstoffe im Vergleich zu Placebo auszugehen. Die betrachtete Therapiedauer und die verwendete ADHS-Messskala sind dabei ohne Einfluss auf das Ergebnis, da sowohl in längeren als auch in kürzeren Studien mit unterschiedlichen Messskalen die Abweichungen gleichermaßen als signifikant bzw. nicht signifikant beurteilt werden. Im Hinblick auf die einzelnen Wirkstoffe ist eine Evidenz für ATX zu erkennen. Die Studie von Adler et al.⁴ zeigt durchweg in allen Skalen signifikante Ergebnisse, ebenso wie die Studie von Michelson et al.⁹⁰ in der Gesamtskala nach CAARS. Für MPH können Medori et al.⁸⁸ in allen Dosierungen statistisch signifikante Ergebnisse verzeichnen. Bei Jain et al.⁵⁹ und Kooij et al.⁶⁷ ergeben sich signifikante Resultate nur in der Selbstbeurteilungsskala nach CAARS bzw. in der CGI.

Insgesamt lässt sich sowohl bei ATX als auch bei MPH eine Evidenz der Effektivität zugunsten des jeweils untersuchten Wirkstoffs erkennen.

Für Dextroamphetamin kann sowohl in der Monotherapie als auch bei der Kombination mit Paroxetin eine deutliche Reduktion der ADHS-Symptome gezeigt werden ($p < 0,012$)¹⁴⁴. Bupropion und NS2359 weisen positive Therapieeffekte im Vergleich zu Placebo auf, die sich statistisch sichern lassen. Jedoch liegt für diese Wirkstoffe nur jeweils eine Studie zur Therapie der ADHS im Erwachsenenalter vor, um von einem hohen Grad an Evidenzbasierung ausgehen zu können^{148, 152}.

Tabelle 20: Veränderung der primären Endpunkte zwischen Studienbeginn und -ende

Quelle	Wirkstoff	Skala	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe		Differenz ¹⁾	p-Wert und KI
			N	Veränderung (SD)	N	Veränderung (SD)		
Adler et al. 2009a	MPH	AISRS	110	-10,6 (1,09)	116	-6,8 (1,06)	-3,8 ²⁾	0,12
Adler et al. 2009c	ATX	CAARS-Inv Total Score CAARS-Inv ADHD Index Subscale	224	-8,7 (10,0) -5,7 (7,3)	218	-5,6 (10,2) -3,2 (6,7)	-3,1 ²⁾ -2,5 ²⁾	< 0,001; 95 %-KI [-6,0;-2,2] ³⁾ < 0,001; 95 %-KI [-6,0;-2,2] ³⁾
Jain et al. 2007	MPH	CAARS-S CAARS-Inv CGI-I	Beide Arme: 48 (crossover)	K. A.	Beide Arme:48 (crossover)	K. A.	K. A.	0,0033 ³⁾ 0,0967 0,0005 ³⁾
Kooij et al. 2004	MPH	ADHD-RS CGI	20/25	K. A.	25/20	K. A.	-0,19 -0,72	0,064 0,026 ³⁾
Medori et al. 2008	MPH_18 mg MPH_36 mg MPH_72 mg	CAARS-Inv	99 101 99	-10,6 (10,34) -11,5 (9,97) -13,7 (11,11)	95	-7,6 (9,93)	-3,0 ²⁾ -3,9 ²⁾ -6,1 ²⁾	0,015; 95 % KI [-12,7;-8,55] ³⁾ 0,013; 95 % KI [-13,4;-9,5] ³⁾ < 0,001; 95 % KI [-15,9;-11,5] ³⁾
Michelson et al. 2003	ATX	CAARS-Inv sum score CAARS-Inv Inattentive CAARS-Inv Hyperact	133	-9,5 (10,1) -5,0 (5,7) -4,5 (5,1)	134	-6,0 (9,3) -3,1 (5,8) -2,9 (4,9)	-3,5 ²⁾ -1,9 ²⁾ -1,6 ²⁾	0,005; 95 % KI [-5,61;-0,99] ³⁾ 0,17; 95 % KI [-3,21;-0,45] 0,17; 95 % KI [-2,67;-0,27]
Weiss et al. 2006	PAR DEX PAR/DEX	ADHD-RS, HAM-A, HAM-D	24 23 25	K. A.	26	K. A.	K. A.	DEX und PAR/DEX vs. PAR und PI: 0,012
Wilens et al. 2001	Bp	ADHD-RS CGI	21	Um 42 % Verbesserung K. A.	19	Um 24 % Verbesserung K. A.	18 Prozentpunkte K. A.	0,05 ³⁾ K. A.
Wilens et al. 2008b	NS2359	ADHD-RS-Inv	63	-7,8 (1,3)	63	-6,4 (1,3)	-1,4 ²⁾	< 0,45 ³⁾

ADHD-RS = ADHD Ratingskala . AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. ATX = Atomoxetin. Bp = Bupropion. CAARS-Inv = Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator-rated. CAARS-S = Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-rated. CGI = Clinical Global Impression Scale. DEX = Dextroamphetamin. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. MPH = Methylphenidat. PAR = Paroxetin. PI = Placebo. SD = Standardabweichung.

¹⁾ Die Differenz stellt die jeweilige Veränderung zwischen Baseline und Follow-up im Vergleich der Gruppen dar.

²⁾ Eigene Berechnungen.

³⁾ Werte statistisch signifikant.

Eine einheitliche Messung und Evaluation der Therapiewirkung ist über die verschiedenen Studien hinweg nicht gegeben. Insgesamt werden zehn unterschiedliche Skalen für die Messung verwendet. Davon ist die Mehrzahl ADHS-spezifisch.

In den Studien werden Ansprechraten von 7 % bis 42 % in der Kontroll- sowie von 17 % bis 59,6 % in der Interventionsgruppe gezeigt (Tabelle 21: Darstellung der Response-Rate in Interventions- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität). Die beiden ATX-Studien machen keine Angaben zur prozentualen Response-Rate.

Dass die Response abhängig vom jeweiligen ADHS-Subtyp sein kann, zeigt die Studie von Wilens et al.¹⁴⁸. In dieser Studie sprechen Patienten mit ADHS des kombinierten Subtyps nach DSM-IV-Kriterien stärker auf Placebo (42 %) als auf NS2359 (30 %) an. Patienten des vorwiegend unaufmerksamen Subtyps nach DSM-IV-Kriterien zeigen hingegen eine signifikant höhere Response ($p < 0,001$) in der Interventionsgruppe (41 % vs. 7 %).

In drei Studien^{7, 59, 88} werden Patienten mit bekanntem Nichtansprechen auf MPH ausgeschlossen. Ein Unterschied bezüglich der Response-Rate ist im Vergleich zu den anderen Studien nicht ersichtlich, sollte jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse als möglicher Fehler Berücksichtigung finden. Der Einschluss von Patienten mit bekanntem Nichtansprechen auf MPH ist realitätsnäher und hätte unter Umständen zu einer niedrigeren Response-Rate geführt.

Werden die Response-Raten der Studien zu der verwendeten Dosis in Beziehung gesetzt, lässt sich eine Tendenz zur Steigerung der Response bei der Erhöhung der Tagesdosis erkennen.

Tabelle 21: Darstellung der Response-Rate in Interventions- und Kontrollgruppe der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität

Quelle	Wirkstoff	Endpunkt	Responder Wirkstoff in %	Responder Kontrolle in %	p-Wert***	Dosierung
Adler et al. 2009a	MPH	AISRS	36,9*	20,9*	0,009*	MPH = 67,7 mg PI = 86,9 mg Dosis titration
Adler et al. 2009c	ATX	CAARS-Inv	K. A.	K. A.	K. A.	N. r.
Jain et al. 2007	MPH	CAARS, CGI	48,7**	23,1**	0,0158**	MPH = 57,8 mg PI = 64,9 mg Dosis titration
Kooij et al. 2004	MPH	ADHD-RS, CGI	ADHD-RS + CGI: 38* Nur ADHD-RS: 42* Nur CGI: 51*	ADHD-RS + CGI: 7* Nur ADHD-RS: 13* Nur CGI: 18*	ADHD-RS + CGI: 0,003* Nur ADHD-RS: 0,011* Nur CGI: 0,011*	Ende Woche 3: MPH-PI = 0,91 mg/kg PI-MPH = 0,98 mg/kg
Medori et al. 2008	MPH	CAARS-Inv	18 mg = 50,5* 36 mg = 48,5* 72 mg = 59,6*	27,4*	< 0,001*	Fixe Dosierung
Michelson et al. 2003	ATX	CAARS-Summenscore (Fremd-bew.)	K. A.	K. A.	K. A.	N. R.
Weiss et al. 2006	PAR, DEX	ADHD-RS, HAM-D, HAM-A	DEX = 85,7** PAR/DEX = 66,7** PAR = 20**	21,1**	0,001 für DEX	Maximale Dosierung von PAR 40 mg/d und DEX 40 mg/d: 52,6 % Maximale Dosierung in PI: 68 %
Wilens et al. 2001	Bp	CGI, ADHD-RS	CGI: 52* ADHD-RS: 76*	CGI: 11* ADHD-RS: 37*	CGI: 0,007* ADHD-RS: 0,02*	Verteilung tgl. Dosierung: 400 mg: 76 % 300 mg: 10 % 200 mg: 14 %
Wilens et al. 2008b	NS2359	ADHD-RS	Gesamt: 33* Unaufmerksamer Subtyp: 41* Kombinierter Subtyp: 30*	Gesamt: 33* Unaufmerksamer Subtyp: 7* Kombinierter Subtyp: 42*	Gesamt: 0,55* < 0,001* Kombinierter Subtyp: 0,23*	K. A.

ATX = Atomoxetin. ADHD-RS = ADHD Ratingskala. AISRS = Adult ADHD Investigator Ratingskala. Bp = Bupropion. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CAARS-Inv = Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator-rated. CGI = Clinical Global Impression. DEX = Dextroamphetamin. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. K. A. = Keine Angabe. MPH = Methylphenidat. N. R. = Nicht relevant. PAR = Paroxetin. PI = Placebo.

* Responder ist definiert als eine mindestens 30 %ige Verbesserung bzgl. des primären Endpunkts.

** Responder ist definiert als große Verbesserung oder sehr große Verbesserung der CGI.

*** Der p-Wert gibt die statistische Signifikanz der Responder zwischen Wirkstoff- und Kontrollgruppe an.

In der Studie von Kooij et al.⁶⁷ führen die Autoren eine Subgruppenanalyse mit dem Ziel durch, mögliche Zusammenhänge zwischen MPH-Ansprechen und Alter, Geschlecht und Komorbidität aufzudecken. Die Ansprechraten von MPH werden jedoch nicht von Geschlecht, Alter, Komorbidität, Schweregrad der Angststörungen und Depressionen oder Intelligenz beeinflusst.

Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Studiendesign und Ansprechraten

Studiendesign	Responder des Wirkstoffs in %
Crossover	48,7, 38-51
Parallel	36,9, 48,5-59,6, 17-65, 52, 76, 30-41

Ein Einfluss der Dauer des jeweils aktiven medikamentösen Arms und des angewandten Studiendesigns auf die Response-Raten ist nicht zu erkennen. Wie aus Tabelle 22: Zusammenhang zwischen Studiendesign und Ansprechraten und Tabelle 23: Zusammenhang zwischen Studiendauer und Respondern ersichtlich, kommen sowohl Parallelstudien als auch im Crossover-Design angelegte Untersuchungen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Tabelle 23: Zusammenhang zwischen Studiendauer und Respondern

Dauer (Wochen)	Responder des Wirkstoffs in % (nur MPH)
Bis 3	38-51 (Kooij et al. ⁶⁷)
5	48,5-59,6 (Medori et al. ⁹⁰)
5-11	48,7 (Jain et al. ⁵⁹)
7	36,9 (Adler et al. ⁷)

MPH = Methylphenidat.

Des Weiteren werden in einigen Studien Effektgrößen berechnet, um eine Aussage über die Wirksamkeit der Medikation treffen zu können. Effektgrößen geben den Unterschied zwischen Medikation und Placebo an, unabhängig von den Messskalen, was den Vergleich verschiedener Studien mit unterschiedlichen Skalen ermöglicht. Die Effektgröße ist ein allgemeines Maß, das Mittelwertunterschiede zwischen Wirkung in der Interventions- gegenüber der Vergleichsgruppe in Relation zur Standardabweichung beschreibt. Es gilt, je größer der Unterschied zwischen Placebo und Wirkstoff, desto größer ist die Effektgröße.

Der Cohens d-Wert deutet ab 0,2 auf einen kleinen, ab 0,5 auf einen mittleren und ab 0,8 auf einen großen Effekt hin^{14, 108}. Die Festlegung einer Relevanzgrenze wie $d \geq 0,2$ ist jedoch subjektiv. Abbildung 3: Formel zur Berechnung der Effektgröße nach Cohens d zeigt die Formel zur Berechnung der Effektgröße nach Cohens d.

$$d = (m_t - m_c) / s$$

$$s = \left(\frac{(n_t - 1) s_t^2 + (n_c - 1) s_c^2}{N - 2} \right)^{1/2}$$

- s = Gepoolte Varianz
- m_t = Mittelwert der behandelten Gruppe
- m_c = Mittelwert der Kontrollgruppe
- s_t = Standardabweichung der behandelten Gruppe
- s_c = Standardabweichung der Kontrollgruppe
- n_t = Anzahl behandelte Gruppe
- n_c = Anzahl Kontrollgruppe
- N = n_t + n_c = Anzahl insgesamt

Abbildung 3: Formel zur Berechnung der Effektgröße nach Cohens d

Quelle: Sachs/Hedderich¹⁰⁸.

Tabelle 24: Effektgrößen in den eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität zeigt die Effektgröße für alle Studien.

Bei den MPH-Studien gibt es schon innerhalb der Studien große Schwankungen⁸⁸. Wie zu sehen ist, hängt die Effektgröße wesentlich von der Dosierung ab: je höher die Dosierung ist, desto größer ist der Effekt. Auch die Reihenfolge der Behandlung bei Crossover-Studien (Placebo – aktiv oder aktiv – Placebo) kann einen Unterschied machen, wie bei Kooij et al.⁶⁷ zu sehen ist.

Tabelle 24: Effektgrößen in den eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität

Quelle	Wirkstoff	Endpunkt	Effektgröße
Adler et al. 2009a	MPH	AISRS	K. A.
Adler et al. 2009c	ATX	CAARS-Inv	0,47
Jain et al. 2007	MPH	CAARS, CGI	CAARS: 0,53 CGI: 0,90
Kooij et al. 2004	MPH	ADHD-RS, CGI	CGI: Ende 3. Woche: 0,30* CGI: Ende 7. Woche: 0,63* ADHD-RS: Ende 3. Woche: 0,30* ADHD-RS: Ende 7. Woche: 0,32*
Medori et al. 2008	MPH	CAARS-Inv	MPH_18 mg = 0,38 MPH_36 mg = 0,43 MPH_72 mg = 0,62
Michelson et al. 2003	ATX	CAARS-Summenscore (Fremdbewertung)	0,35
Weiss et al. 2006	PAR, DEX	ADHD-RS, HAM-D, HAM-A	K. A.
Wilens et al. 2001	Bp	CGI, ADHD-RS	K. A.
Wilens et al. 2008b	NS2359	ADHD-RS	K. A.

ADHD-RS = ADHD Ratingskala. AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. ATX = Atomoxetin. Bp = Bupropion. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CAARS-Inv = Conners Adult ADHD Rating Scale-Investigator-rated. CGI = Clinical Global Impression. DEX = Dextroamphetamin. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. K. A. = Keine Angabe. MPH = Methylphenidat. PAR = Paroxetin.

* Eigenberechnung nach Cohens d.

Bei den ATX-Studien lässt sich ebenfalls eine Variation der Effektgröße nach Cohens d feststellen. Beide Effektgrößen bewegen sich im mittleren Bereich (0,35 und 0,47).

Werden die Effektgrößen von MPH und ATX verglichen, so wird deutlich, dass in den MPH-Studien höhere Effektgrößen und eine größere Spannweite der Effektgrößen (0,30 bis 0,90) vorliegen, was jedoch an der Mehrzahl der Studien und der zum Teil größeren Studienpopulation liegen kann.

Auf eine weiterführende Metaanalyse wird wegen qualitativer Mängel der Studien und aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulation und -charakteristika verzichtet.

5.4.6 Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten

Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind zusätzliche Anhaltspunkte für die Wirksamkeit einer Behandlung. Sie sind jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig, da auf sie keine statistische Methodik oder Fallzahlplanung abgestimmt ist.

In den eingeschlossenen Studien umfassen sekundäre Endpunkte sowohl Laborparameter und Aspekte der Lebensqualität als auch Skalen (CGI, CAARS), die in anderen Studien wiederum zur Messung primärer Endpunkte eingesetzt werden. Die folgenden Ausführungen umfassen die Ergebnisse der relevantesten sekundären Endpunkte. Für detaillierte Informationen stehen die Extraktionsbögen im Anhang 9.6 (Extraktionsbögen der bewerteten Studien (eingeschlossen nach Drittselektion)) zur Verfügung.

Depressionen und Angststörungen

Ergebnisse zu den Auswirkungen der Medikation auf Depressivität und Angststörungen werden von vier Studien^{59, 67, 90, 152} berichtet. Für die Quantifizierung der Störungen werden die Skalen HAM-D, Beck Depression, Ham-A, State-Trait Anxiety Inventory (STAI) und LSAS angewendet.

MPH ist in der Studie von Kooij et al.⁶⁷ assoziiert mit statistisch signifikant ($p = 0,002$) stärkeren Krankheitserscheinungen bezüglich Depressivität und Angststörungen im Vergleich zu Placebo. Die Studien

von Jain et al.⁵⁹, Michelson et al.⁹⁰ und Wilens et al.¹⁵² können hingegen keinen Zusammenhang zwischen Behandlung und Veränderung der Depressionen bzw. Angststörungen feststellen.

Vitalzeichen

Als weiterer Endpunkt werden Vitalzeichen betrachtet. Der Begriff Vitalzeichen umfasst Lebenszeichen wie Puls, Blutdruck und Herzfrequenz. In der Studie von Adler et al.⁷ werden eine Senkung des systolischen und eine Erhöhung des diastolischen Blutdrucks in beiden Gruppen sowie eine Erhöhung des Pulses in der MPH- und eine Senkung in der Placebogruppe beobachtet. Adler et al.⁴ und Weiss et al.¹⁴⁴ berichten ebenfalls von einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks. Medori et al.⁸⁸ weisen auf eine statistisch signifikante ($p < 0,001$) Senkung des Blutdrucks bis zur dritten Woche in der Interventions- mit 36 mg im Vergleich zur Placebogruppe hin.

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der Vitalzeichen keine einheitliche Aussage zu möglichen Veränderungen und insbesondere zur klinischen Relevanz machen.

Funktionsniveau und Lebensqualität

Die Lebensqualität und das Funktionsniveau werden anhand diverser Instrumente (Adult ADHD Quality of life Scale [AAQoL], Patient Satisfaction Survey [PSS], Sheehan Disability Scale [SDS]) bestimmt.

Die Erfassung des allgemeinen Funktionsniveaus erfolgt in der Studie von Kooik et al.⁶⁷ mithilfe der Global assessment of functioning (GAF) -Skala. Die GAF-Skala kann insbesondere dazu dienen, die umfassenden Aussagen über den klinischen Fortschritt der Patienten anhand eines einzigen Maßes zu verfolgen. Das Funktionsniveau der Betroffenen verbessert sich im Verlauf der Studien. Die Autoren stufen dieses Ergebnis als nicht statistisch signifikant ($p = 0,104$) ein⁶⁷.

Hinsichtlich der SDS machen drei Studien^{67, 88, 90} Angaben. Alle Studien kommen zu dem Ergebnis, dass in der Interventionsgruppe im Vergleich zu Placebo ein durchschnittlich geringerer SDS-Wert festzustellen ist und somit eine stärkere funktionelle Verbesserung. Ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,004$) manifestiert sich in der Studie von Medori et al.⁸⁸, vor allem in der hochdosierten MPH-Gruppe.

Die gewonnenen Daten zur AAQoL und PSS zeigen, dass die Behandlung der ADHS mit ATX bzw. MPH gegenüber Placebo überlegen ist^{4, 59}.

5.4.7 Ergebnisse zu den Nebenwirkungen

Da das Spektrum und die Häufigkeit möglicher Nebenwirkungen abhängig vom verabreichten Wirkstoff und seiner Dosierung sind, werden im Folgenden die Nebenwirkungen getrennt nach MPH, ATX, Bupropion, NS2359 und Dextroamphetamin/Paroxetin betrachtet.

Die Bandbreite der Nebenwirkungen von MPH reicht von relativ harmlosen Begleiterscheinungen (z. B. Müdigkeit) bis hin zu schweren unerwünschten Ereignissen. Adler et al.⁷ berichten eine große Zahl von Nebenwirkungen in der MPH- (84,5 %) und in der Placebogruppe (63,8 %), wobei keine schweren Nebenwirkungen auftreten. Zum Abbruch der Studie kommt es aufgrund von Nebenwirkungen bei MPH in 38 % und bei Placebo in 23 % der Fälle. Bei einem Auftreten von Nebenwirkungen kann die Dosis jederzeit reduziert werden. Bei allen Patienten werden am häufigsten verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Ängste beobachtet.

In der Studie von Jain et al.⁵⁹ werden vor allem Insomnie und Nervosität vermehrt unter MPH genannt. Schwere Nebenwirkungen werden keine beobachtet.

Bei Kooij et al.⁶⁷ sind von den therapeutisch unerwünschten Effekten unter MPH besonders verminderter Appetit (bei 22 % der Patienten) und Mundtrockenheit (bei 24 % der Patienten) hervorzuheben. Der Anteil aller Nebenwirkungen ist unter MPH mit 82 % höher als unter Placebo mit 69 %, jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,11$). Aufgrund der Nebenwirkungen verringern acht Patienten die MPH-Dosierung.

Die Nebenwirkungen bestehen in der Studie von Medori et al.⁸⁸ vor allem aus Appetitmangel (25 % unter MPH, 7 % unter Placebo), Kopfschmerzen (21 % unter MPH, 18 % unter Placebo) und Gewichts-

verlust ($p < 0,001$). Der Anteil der Nebenwirkungen steigt mit der Dosierung. Demzufolge belaufen sich die Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe mit 18 mg MPH täglich auf 75,2 % im Vergleich zu 72 mg täglich mit 82,4 %. Ebenso ist der Anteil der Studienabbrecher aufgrund unerwünschter therapeutischer Effekte in der hochdosierten Gruppe größer. Schwere Nebenwirkungen treten in der Gruppe mit 18 mg (2 %) und 72 mg (2 %) mit gleichem Anteil auf.

Das Spektrum der Nebenwirkungen von ATX ist weitgehend mit dem von MPH vergleichbar. Die häufigsten berichteten unerwünschten therapeutischen Effekte sind Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Übelkeit und Mundtrockenheit ($p < 0,001$)⁴.

Bupropion zeigt in der Anwendung eine gute Verträglichkeit und keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) bzgl. Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo¹⁵². Ebenso können unter einer NS2359-Behandlung keine Unterschiede festgestellt werden¹⁴⁸.

Die Zahl angezeigter schwerer unerwünschter Ereignisse sowie erhöhter Puls und Gewichtsabnahme ist unter Paroxetin in Kombination mit Dextroamphetamin statistisch signifikant ($p < 0,001$) erhöht. Patienten mit alleiniger Paroxetinbehandlung nehmen hingegen durchschnittlich an Gewicht zu¹⁴⁴.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen durch Medikamentenverabreichung verursachten Schaden.

5.4.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur medizinischen Effektivität

Bei den meisten untersuchten Wirkstoffen kann ein positiver Effekt im Hinblick auf Unruhe, Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität und depressive Verstimmung nachgewiesen werden, ohne dass sich eine Toleranz entwickelt. Eine statistisch signifikante Veränderung wird in acht Studien^{4, 59, 67, 88, 90, 144, 148, 152} berichtet. Insgesamt zeigen die Studien mit ATX die größte Verbesserung der ADHS-Symptome gemessen an verschiedenen Skalen in den Interventionsgruppen.

Die Responder-Raten der Studien schwanken zwischen 7 % und 42 % in der Kontroll- und 17 % bis 59,6 % in der Interventionsgruppe, wobei die Responder-Raten zum Teil unterschiedlich definiert sind. Die beiden ATX-Studien machen keine Angaben zur prozentualen Ansprechrates.

5.4.9 Kritische Beurteilung der Studienqualität

Im Folgenden wird die Studienqualität der einzelnen Studien dargestellt. Die Darstellung orientiert sich an den wichtigsten Punkten aus den Checklisten für randomisierte Studien: Fallzahlplanung, Randomisierung, Statistik, Studiendauer, Anzahl der Studienabbrecher, Validität der Ergebnisse. Zusätzlich werden die Studien hinsichtlich der Menge der Dosierung sowie der angewandten Messskalen beurteilt.

Adler LA et al. Efficacy and safety of OROS Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2009a; 29: 239-247⁷.

Positiv ist in der Studie zu bewerten, dass die Methodik (Fallzahlplanung, Randomisierung, Statistik) transparent beschrieben ist und adäquate statistische Tests verwendet werden. Um eine Ausgewogenheit der Einflussfaktoren zu erreichen, erfolgt eine computergenerierte stratifizierte Blockrandomisierung nach Zentren. Über die Rekrutierung der Patienten finden sich hingegen keine Angaben.

Als weitere Stärke der Studie ist die individuelle Dosierung, die sich an der Verbesserung der ADHS-Messskala AISRS orientiert, hervorzuheben. Im Fall von wiederholten verpassten Einnahmen muss der Studienuntersucher die Eignung der Person hinsichtlich der Studienanforderungen neu bewerten.

Negativ an der Studie ist, dass durch den Ausschluss von Patienten mit einem bekannten Nichtansprechen auf MPH die Generalisierbarkeit der exponierten Population eingeschränkt ist und es zu einer erheblichen Überschätzung der Ergebnisse kommen kann. Weiterhin werden Patienten mit komorbiden psychischen Störungen wie Depressionen und Angstzuständen ausgeschlossen. Einerseits wird hierdurch die ADHS nicht durch komorbide Erkrankungen negativ beeinflusst. Andererseits sind gerade diese Komorbiditäten sehr häufig bei Patienten mit ADHS vorzufinden und können auf eine Grunderkrankung wie ADHS zurückzuführen sein (vgl. Kapitel 2.7 Gesundheitsökonomische

Aspekte). Die externe Validität, d. h. die Übertragbarkeit der Zusammensetzung der Studienpopulation und der Ergebnisse auf Alltagsbedingungen, ist in RCT durch die Probandenselektion und das Studiendesign nicht immer gegeben.

Als problematisch wird ferner der hohe Anteil der Studienabbrecher gesehen. Zwar werden in die Fallzahlplanung Studienabbrecher von 20 % einberechnet, die tatsächliche Rate übersteigt diese jedoch bei weitem. Am Ende der Studie stehen somit die Daten nicht im geplanten und erforderlichen Umfang zur Verfügung und die durchgeführten Analysen beruhen in der Interventionsgruppe nur auf 62,8 % der primär eingeschlossenen Patienten. Die Werte der übrigen Patienten werden nach der LOCF-Methode fortgeschrieben. Folglich ist die Wahrscheinlichkeit gering, einen tatsächlich vorhandenen Wirkungsunterschied von moderater Größenordnung zu entdecken.

Adler et al. Atomoxetine treatment in adult with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. Depression and Anxiety 2009c; 26: 212-221⁴.

Die Publikation von Adler et al.⁴ ist im Hinblick auf die Beschreibung der statistischen Analyse als positiv zu bewerten. Ferner kann die Studiendauer von 16 Wochen als angemessen eingestuft werden, da ATX nicht sofort nach der Einnahme wirkt, sondern über einen Zeitraum von mindestens sechs Wochen eingenommen werden muss.

Als Schwäche der Publikation ist die lückenhafte Darstellung der Methodik zu sehen. Es gibt keine Beschreibung der Rekrutierung der Patienten sowie Erfassung der Compliance und des Concealment.

Wie bereits bei in einer anderen Publikation von Adler et al.⁷ dargestellt, ist auch in dieser Studie eine sehr hohe Rate an Studienabbrechern zu verzeichnen, was die Aussagekraft der Studie in hohem Maß einschränkt. Von den 442 randomisierten Patienten beenden lediglich 264 Patienten die Studie. Eine Fallzahlplanung wird zwar durchgeführt, jedoch ohne eine angenommene Anzahl an Studienabbrechern zu berücksichtigen.

Die Randomisierung der Patienten wird als verblindete computergenerierte Randomisierung bezeichnet, eine detaillierte Beschreibung der Randomisierung (z. B. dezentral oder zentral) wird nicht gegeben, wäre jedoch gerade aufgrund des multizentrischen Studiendesigns wichtig.

Als Schwäche der Studie ist zudem die fixe Dosistitration anzumerken, die sich nicht auf die Verbesserung der ADHS-Symptome oder auf das Körpergewicht bezieht. Jedoch bedarf insbesondere ATX aufgrund der unterschiedlichen Verstoffwechslungen des Medikaments eine individuell angepasste Dosierung.

Neben den bisher erläuterten Limitationen bleibt anzumerken, dass sich die Studie auf ein eingeschränktes Patientenkollektiv beschränkt, da nur Patienten mit ADHS und Angstzuständen nach DSM-IV-TR-Kriterien eingeschlossen werden.

Jain et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. J Clin Psychiatry 2007; 68: 268-277⁵⁹.

Positiv hervorzuheben sind in der Studie die individuelle Dosistitration, gemessen mit dem CGI, sowie die Definition der Compliance sowie die Verblindung der Patienten und Untersucher. Die Beschreibung der statistischen Analysen ist transparent dargestellt und die gängigen Verfahren werden angewandt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind klar definiert. Ausgeschlossen werden Patienten mit bekanntem Nichtansprechen auf MPH sowie Patienten mit psychischen Störungen wie Depressionen oder Angststörungen. Folglich ist die Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung eingeschränkt.

Eine Schwäche der Studie ist die Durchführung im Crossover- anstatt im hochwertigeren Parallel-design. Zu beachten ist, dass dieses Studiendesign nur bei wenigen medizinischen Fragestellungen in Betracht kommt. Voraussetzung für dieses Studiendesign ist, dass eine Heilung der Erkrankung ausgeschlossen und der Zustand von Periode 2 mit Periode 1 vergleichbar ist. Damit unerwünschte Zeit- oder Wechselwirkungseffekte (Carry-over-Effekte) abklingen können, wird eine Wash-out-Periode zwischengeschaltet, in der keine der beiden Behandlungen verabreicht wird. Der Wert von Crossover-Studien wird dadurch relativiert, dass Probanden in der Regel seltener ihre Studienteilnahme ab-

brechen, wenn sie mit Sicherheit davon ausgehen können, in einer der beiden Crossover-Studienphasen den Wirkstoff zu erhalten.

In der Publikation finden sich zudem keine Angaben über die Zahl der Zentren, Concealment und Randomisierung. Zudem sind die Patientencharakteristika nur für die Gesamtheit und nicht getrennt für die Gruppen angegeben.

Anhand der CAARS-Skalen haben die Patienten zu Studienbeginn stark ausgeprägte ADHS-Symptome. Das Ausgangsniveau ist bei der Besserung relevant, da sich Patienten mit starken Symptomen stärker verbessern können als Patienten mit mildereren Symptomen. Bei schwach betroffenen Patienten ist ein objektiver Erfolg schwieriger zu erreichen.

Kooij et al. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trials. *Psychological Medicine* 2004; 34(6): 973-982⁶⁷.

Insgesamt handelt es sich hier um eine doppelt-verblindete, monozentrische Crossover-Studie mit geringer Fallzahl, aber von ausreichender methodischer Qualität. Als positiv für die externe Validität zu bewerten ist der explizite Einschluss von komorbiden psychischen Erkrankungen. Ausgeschlossen werden Patienten mit dem vorangegangenen Gebrauch von MPH oder Amphetaminen. Durch den Ausschluss der Patienten ist jedoch keine Verzerrung der Studienergebnisse oder Limitation bezüglich der Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung zu erwarten.

Eine Wash-out Phase von einer Woche ist bei dem Wirkstoff MPH ausreichend, da nach maximal vier Tagen die Substanz komplett ausgeschieden ist. Eine Beeinflussung einer nachfolgenden Placebotherapie durch die vorherige Gabe von MPH ist nicht zu erwarten.

Die statistische Methodik ist ausreichend beschrieben und angemessene statistische Tests werden durchgeführt. Ein weiterer deutlicher Vorteil der Studie ist die Durchführung einer Subgruppenanalyse, die den Zusammenhang zwischen MPH-Ansprechen, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten analysiert. Ferner ist als positiv zu bewerten, dass alle Patienten die Studie beenden.

In der Publikation gibt es allerdings keine Angaben über den Zeitraum der Studiendurchführung, Concealment und Fallzahlplanung. Ferner sind auch die Einschlusskriterien unklar definiert, da sich hier keine Altersbegrenzung gegeben wird und somit auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen werden müssten. Tatsächlich werden aber ausschließlich erwachsene Personen mit ADHS eingeschlossen.

Ebenso problematisch wird die niedrige Compliance der Studienteilnehmer gesehen, wodurch ein Verzerrungspotenzial der Studie entsteht. Der Anteil der Patienten, die die Therapieanweisungen (mindestens 80 % der Medikamente einnehmen; elektronische Überwachung) nicht befolgen, beträgt 29 %. Eine schlechte Compliance kann zu einer verminderten Wirksamkeit von MPH führen, da die festgelegte Dosierung nicht erreicht wird und sich damit negativ auf die Response-Rate auswirken kann. Die Ursachen für die schlechte Compliance werden bei Kooij et al.⁶⁷ nicht erläutert, können jedoch vielschichtig sein, z. B. das Auftreten unerwünschter Ereignisse.

Weiterhin werden die Baseline-Charakteristika nur für das Gesamtstudienkollektiv, aber nicht für die einzelnen Gruppen getrennt berichtet, so dass keine initialen Gruppenunterschiede ersichtlich werden. Die Medikation wird nach einer und nach zwei Wochen titriert; es werden auf das Körpergewicht bezogene Dosen verabreicht.

Medori et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 981-989⁸⁸.

Positiv hervorzuheben sind das multizentrische Studiendesign, die Sicherstellung der Compliance und die transparente Darstellung angewandter statistischer Methoden (Kovarianzanalyse, Cochran-Mantel-Haenszel-Test, Dunnett-Methode). Die Randomisierung erfolgt als computergenerierte, permutierte Blockrandomisierung mit Stratifizierung nach Studienzentren, die in Anbetracht des multizentrischen Studiendesigns als adäquat erscheint. Ebenso werden eine ausreichend hohe Fallzahl sowie eine ausreichend hohe Anzahl an Patienten, die die Studie beenden, beschrieben.

Die Studie ist zudem weitgehend transparent dokumentiert. Die Ausnahme bildet die Beschreibung der Einschlusskriterien. Zwar wird vermerkt, dass Patienten mit Vorliegen akuter instabiler psychiatrischer Erkrankungen (z. B. akute Stimmungsstörungen, bipolare Erkrankungen, akute Zwangsneurosen) ausgeschlossen werden, jedoch geht nicht hervor, inwiefern Patienten mit akuten oder in der Vergangenheit vorliegenden Depressionen oder Angststörungen eingeschlossen werden. Ferner wird die externe Validität der Untersuchung durch die Tatsache geschwächt, dass Patienten mit einer geringen Ansprechrate auf MPH ausgeschlossen werden und alle Patienten eine fixe Dosierung erhalten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Ergebnis der Studie wenig Aussagekraft für individuelle Patienten hat. Eine optimale Effektivität von MPH kann nur mit einer Doseinstellung erfolgen und nicht mit einer fixen Dosierung. So ist es beispielsweise möglich, dass die Dosis der Patienten der 18 mg- und 36 mg-Gruppe zu hoch ist und deshalb kein optimales Ergebnis erreicht wird. Bei einer zu hohen Dosierung kann MPH zu einer Verschlechterung der ADHS-Symptome führen.

Michelson et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 112-120⁹⁰.

In der Publikation von Michelson et al.⁹⁰ werden zwei multizentrische RCT beschrieben. Vorteil der Studie ist das multizentrische Design. Aufgrund qualitativer Schwächen wird jedoch nur eine Studie in der Auswertung berücksichtigt.

Kritikpunkte sind der Ausschluss von Patienten mit komorbiden Störungen, die feste Dosierung, die kurze Interventionsdauer sowie die fehlende Beschreibung der Fallzahlplanung. Die Statistik und die Randomisierung werden ausführlich dargestellt. Eine getrennte Beschreibung der Statistik und der Randomisierung für beide Studien erfolgt nicht, wird aber auch nicht als notwendig angesehen.

Die Analyseverfahren in der Studie von Michelson et al.⁹⁰ ist zwar für eine Intention-to-treat (ITT)-Population angegeben, tatsächlich werden aber nur 265 der 289 randomisierten Patienten ausgewertet.

Weiss et al. A randomized double-blind trial of Paroxetine and/or Dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 611-619¹⁴⁴.

Ziel der Studie von Weiss et al.¹⁴⁴ ist die Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von Paroxetin und Dextroamphetamin in Einzel- und Kombinationstherapie bei erwachsenen Personen mit ADHS. Zudem erhalten alle Patienten eine problemorientierte Psychotherapie, die von den Autoren selbst entwickelt wurde. Hierzu wird ein multizentrisches Studiendesign mit fünf Zentren in Kanada und den USA gewählt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgt über psychiatrische Kliniken und Ambulanzen. Positiv ist in der Studie hervorzuheben die individuelle wöchentliche Dositration über einen Zeitraum von vier Wochen, definiert nach der Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I). Darüber hinaus sind das Concealment, die Compliance und die Fallzahlplanung transparent beschrieben. Die Randomisierung wird als Blockrandomisierung bezeichnet. Besser wäre in diesem Fall eine stratifizierte Randomisierung, um eine Verteilungsgleichheit in allen Zentren zu gewährleisten.

Als Kritikpunkt ist die hohe Drop-out-Rate von durchschnittlich 35 % über alle Gruppen zu vermerken. Als häufigster Abbruchgrund ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Zwar werden Drop-outs in der Fallzahlplanung berücksichtigt, jedoch nur in Höhe von 20 %. Die hohe Drop-out-Rate stellt einen limitierenden Faktor der Studiengüte dar, da bei 35 % der Patienten fehlende Werte ersetzt werden müssen, wodurch eine Verzerrung der Studienergebnisse entstehen kann. Welche Verzerrungen hieraus resultieren, kann nicht beurteilt werden.

Die statistische Analyse der primären patientenrelevanten Endpunkte werden mit einem 2 x 2-Faktormodell durchgeführt, nämlich Dextroamphetamin (DEX und PAR/DEX) vs. kein Dextroamphetamin (PAR und Placebo) x Paroxetin (PAR und PAR/DEX) vs. kein Paroxetin (DEX und Placebo).

Wilens et al. A controlled clinical trial of Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am Journal of Psychiatry* 2001; 158: 282-288¹⁵².

Bei der Studie von Wilens et al.¹⁵² sind die transparente Darstellung der Analysemethoden sowie die Anwendung gängiger statistischer Verfahren wie der Exakte Test nach Fisher und Wilcoxon-Rangsummen-Test positiv hervorzuheben.

Die Studie weist jedoch einige methodische Schwächen auf. Eine Beschreibung der Randomisierung ist nicht gegeben. Die Fallzahlplanung wird zwar dargestellt, ist in ihrer Ausführung jedoch schwer nachvollziehbar, da ohne Begründung eine Annahme von 20 Patienten pro Vergleichsgruppe zugrundegelegt wird und keine Drop-outs eingeplant werden.

Anhand der Baseline-Charakteristika zeigt sich, dass eine Gleichverteilung durch die Randomisierung nicht gelungen ist: Die Bupropiongruppe hat einen deutlich höheren Anteil an Patienten mit einer aktuell vorliegenden Depression und Depressionen in der Vergangenheit. Angaben über die Baseline-Werte des primären Endpunkts ADHD-RS fehlen gänzlich, so dass der Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn nicht erkennbar ist. Somit ist auch nicht zu beurteilen, ob Interventions- und Kontrollgruppe initial vergleichbar sind.

Ferner ist die Generalisierbarkeit eingeschränkt, da keine komorbiden Störungen berücksichtigt werden und die Mehrheit der eingeschlossenen Probanden einer höheren sozialen Schicht entstammt. Eine deutliche Schwäche der Arbeit ist zudem die geringe Fallzahl, die vermutlich keine validen statistischen Aussagen erlaubt.

Wilens et al. A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. Behavioral and Brain Functions 2008b; 4: 24-34¹⁴⁸.

Die relativ kurze Therapiedauer der Studie und die Homogenität der Studienpopulation, die auch von den Autoren selbst als Limitierung der Studie dargestellt wird, schränken die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein. Zudem umfasst die Studie nur eine niedrige Dosierung des Wirkstoffs NS2359, die für die Behandlung von ADHS-Patienten ungenügend sein kann. Methodische Schwächen sind in der fehlenden Beschreibung der Randomisierung und des Concealment zu sehen. Die Rekrutierung erfolgt per Werbung und in lokalen Medien.

Die Anzahl der Studienabbrecher ist mit 30 % als hoch einzustufen, jedoch werden Drop-outs (in Höhe von 20 %) in die Fallzahlberechnung einkalkuliert.

Zusammenfassende Bewertung der Studienqualität

Alle Arbeiten sind RCT mit einem hohen Evidenzniveau (Ib). Fast alle der bewerteten Studien werden im Auftrag der Industrie durchgeführt und sind von relativ kurzer Therapiedauer (Behandlungszeitraum unter einem Jahr), so dass sich keine Langzeiteffekte aus den Ergebnissen ableiten lassen.

Die Qualität und die Transparenz der Studien erweisen sich als sehr unterschiedlich, sowohl in der Berichtsqualität als auch in Design und Durchführung. Die Ergebnisse der Primärstudien beziehen sich teilweise auf ein kleines Patientenkollektiv. Zu kritisieren sind zudem die mangelhafte Beschreibung der Randomisierung und der Fallzahlplanung sowie das Fehlen von klinischen Handlungsempfehlungen. Trotz einer adäquaten Durchführung übergeordneter Studienaspekte (bspw. adäquate Randomisierung und Zuteilungsverdeckung) ist das Ergebnis aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit bereits bekanntem Nichtansprechen auf MPH in einigen Studien möglicherweise verfälscht. Weitere Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial sind die hohe Anzahl an Studienabbrechern und eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips.

Die statistischen Analysen werden als adäquat beurteilt. In allen Studien sind sowohl Patienten als auch Untersucher verblindet.

In Tabelle 25: Bewertung der Studienqualität und externen Validität der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität wird abschließend ein Überblick der Studienqualität und externen Validität dargestellt.

Tabelle 25: Bewertung der Studienqualität und externen Validität der eingeschlossenen Studien zur medizinischen Effektivität

Qualitätsitem	Adler et al. 2009a	Adler et al. 2009c	Jain et al. 2001	Kooij et al. 2007	Medori et al. 2008	Michelson et al. 2003	Weiss et al. 2006	Wilens et al. 2001	Wilens et al. 2008b
Einschlusskriterien definiert?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Diagnostische Kriterien beschrieben?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Einschluss von Patienten mit bekanntem Nichtansprechen?	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Randomisierung beschrieben?	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fallzahlplanung beschrieben?	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja
Doppelverblindung?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Response-Rate $\geq 70\%$ in beiden Studienarmen?	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Gründe für Ausscheiden der Teilnehmer berichtet?	Ja	Ja	Ja	N. R.	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Patientennahe relevante Endpunkte?	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

N. R. = Nicht relevant.

5.5 Ergebnisse der systematischen Reviews mit Metaanalysen

Aus der systematischen Literaturrecherche resultieren fünf systematische Reviews mit Metaanalysen. Die Extraktionsbögen und Checklisten sind in Anhang 9.5 (Checklisten der eingeschlossenen Studien) und 9.6 (Extraktionsbögen der bewerteten Studien (eingeschlossen nach Drittelektion)) hinterlegt.

5.5.1 Studienziel und Endpunkte

In allen systematischen Reviews mit Metaanalysen wird die Wirksamkeit von Medikamenten bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS im Vergleich zu Placebo untersucht. Die in den Analysen berücksichtigten Wirkstoffe unterscheiden sich in den Metaanalysen. Der patientenrelevante Endpunkt ist die Ausprägung von den ADHS-Symptomen gemessen anhand gängiger ADHS-Skalen wie CAARS.

5.5.2 Methodik

In allen vorliegenden systematischen Reviews mit Metaanalysen wird eine systematische Literaturrecherche in relevanten Datenbanken beschrieben. Zudem werden vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich des Studiendesigns berichtet sowie in zwei systematischen Reviews mit Metaanalysen das Vorgehen bei der Datenextraktion und die Qualität der zugrundegelegten Studien^{95, 139} beschrieben. Eine zusätzliche Definition von Ein- und Ausschlusskriterien bei Patienten mit komorbiden psychischen Störungen gibt nur eine Metaanalyse an⁶⁵.

Tabelle 26: Darstellung der Methodik der eingeschlossenen systematischen Reviews mit Metaanalysen gibt einen Überblick über die Methodik der systematischen Reviews mit Metaanalysen sowie die Anzahl der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 26: Darstellung der Methodik der eingeschlossenen systematischen Reviews mit Metaanalysen

Quelle	Anzahl eingeschlossener Studien	Wirkstoff	Berücksichtigte Datenbanken (Angabe der Autoren)
Faraone et al. 2004	6	MPH	PubMed*, Ovid**, ERIC, Cinahl, MEDLINE, PreMEDLINE, Cochrane, E-Psyche, Social Science Abstracts
Kösters et al. 2008	18	MPH	MEDLINE, Cochrane Clinical Trials Register, PsycInfo Ergänzung durch Handsuche
Meszaros et al. 2009	11	Ohne Einschränkung	PubMed*, MEDLINE Berücksichtigung von Literaturangaben
Peterson et al. 2008	22	Ohne Einschränkung	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE; EMBASE, PsycINFO
Veerbeck et al. 2009	8	Antidepressiva und Lithium	Cochrane Library (Central), PubMed*, PsycINFO Ergänzung der Recherche durch eine Handsuche

EMBASE = Experta Medica Database. ERIC = Education Ressources Information Center. MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. MPH = Methylphenidat. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

* PubMed ist keine Datenbank, sondern eine Suchoberfläche.

** Ovid ist keine Datenbank, sondern ein Datenbankanbieter.

Die Metaanalyse erfolgt bei Faraone et al.⁵⁰ mithilfe eines Random-effects-Modells. Die Heterogenität der Studien wird nicht mathematisch überprüft.

In der Arbeit von Kösters et al.⁶⁵ wird versucht, die Metaanalyse von Faraone et al.⁵⁰ zu aktualisieren und zu überprüfen, inwieweit methodische Aspekte das Ergebnis der Metaanalyse verfälscht haben könnten. Die Berechnung der MPH-Effektgrößen erfolgt unter Verwendung der Mittelwerte der Interventions- bzw. Kontrollgruppe und der gepoolten Standardabweichungen von Interventions- und Kontrollgruppe. Die Effektgrößen werden nur für Endpunkte kalkuliert, die ADHS-Symptome beurteilen. Wenn dabei verschiedene Messskalen verwendet werden, wird deren mittlere Effektgröße berechnet und in einem Random-effects-Modell gepoolt. Die Heterogenität der Studien wird mit der I^2 -Statistik geprüft⁶⁵.

Bei Peterson et al.⁹⁵ werden für alle Endpunkte (Messskalen, die ADHS-Symptome beurteilen wie z. B. ADHD-RS) die Daten der placebokontrollierten Studien nach Wirkstoff getrennt gepoolt, um das relative Risiko mit einem 95 % Konfidenzintervall zu errechnen. Die Durchführung der Metaanalyse erfolgt mit dem Random-effects-Modell und die Überprüfung der Heterogenität der Studien mit dem Cochran's Q-Test⁹⁵.

Die Berechnung der Effektgrößen erfolgt bei Meszaros et al.⁸⁹ nach Cohen. Anschließend werden die Effektgrößen in einem Random-effects-Modell zu einem gemeinsamen, gepoolten Effektschätzer zusammengefasst (Placebo vs. Intervention) und die Ergebnisse nach Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien getrennt dargestellt. Angaben über einen Heterogenitätstest werden in der Studie nicht gemacht⁸⁹.

Bei der von Veerbeck et al.¹³⁹ durchgeführten Analyse werden ebenfalls die einzelnen RCT falls möglich in einem Random-effects-Modell gepoolt. Eine Heterogenitätsprüfung erfolgt nicht.

5.5.3 Ergebnisse der Studien

Die durchschnittliche Effektgröße der ADHS-Symptome (Messskala: CGI und ADHD-RS) ist bei Faraone et al.⁵⁰ mit 0,9 zugunsten von MPH statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Effektgröße für MPH ist noch höher, wenn das Therapieergebnis durch die behandelnden Ärzte und nicht durch eine Selbsteinschätzung der Patienten bewertet wird. Bessere therapeutische Effekte (Effektgröße: 1,3) ergeben sich darüber hinaus unter höheren Dosen mit 70 mg/d (1,05 mg/kg) im Vergleich zu niedrigeren Dosen, in dieser Studie definiert als eine Zufuhr von 44 mg/d (0,63 mg/kg). Studienzeitpunkt, Geschlechtsverhältnis und Länge der Therapie (alle p-Werte $> 0,05$) haben keinen Einfluss auf das Studienergebnis. Ebenso ergeben sich keine Hinweise auf einen Publikationsbias.

MPH ist mit einer gepoolten Effektgröße (ADHS-Symptome) von 0,42 in der Studie von Kösters et al.⁶⁵ ebenfalls effektiver als Placebo ($p < 0,001$), jedoch ist der absolute Effekt deutlich niedriger als bei

Faraone et al.⁵⁰ berichtet. In der Subgruppe der ADHS-Patienten mit bestehendem Substanzmissbrauch war MPH nicht effektiv (Effektgröße: 0,36; 95 % KI [-0,17; -0,88]). Auch in der heterogenen Subgruppe der sechs Studien mit Parallelgruppendesign zeigt sich keine signifikante Überlegenheit von MPH im Vergleich zu Placebo (Effektgröße: 0,36; 95 % KI [0,27; 0,50]). Lediglich bei den zehn Studien mit Crossover-Design, die weniger heterogen sind, findet sich eine Überlegenheit von MPH (Effektgröße: 0,44; 95 % KI [0,27; 0,60]). Ein Zusammenhang zwischen der mittleren täglichen MPH-Dosis und der Effektgröße kann nicht bestätigt werden.

Meszaros et al.⁸⁹ kommen im Vergleich von zwölf Studien, in denen insgesamt 1.191 erwachsene ADHS-Patienten behandelt werden, zu dem Schluss, dass die Pharmakotherapie sich mit einer Effektgröße von 0,65 (95 % KI [0,48; 0,81]) als wirksam erweist. Es ergeben sich höhere Effektgrößen bei den Stimulanzien, wie bereits in der Studie von Faraone et al.⁵⁰ dargestellt, wenn höhere Dosierungen verordnet werden (Effektgröße: 0,69; 95 % KI [0,36; 0,97]; $p < 0,001$). Die gepoolte Effektgröße der Nicht-Stimulanzien beträgt 0,59 (95 % KI [0,37; 0,81]; ($p < 0,001$)).

In der Studie von Peterson et al.⁹⁵ ist das relative Risiko für ein klinisches Ansprechen bei ADHS-Medikamenten gegenüber Placebo über alle Medikamentengruppen hinweg höher, mit einem relativen Risiko von 4,32 bei kürzer wirkenden Stimulanzien 95 % KI [3,03; 6,16] und bei länger wirkenden Stimulanzien von 1,35 (95 % KI [1,0; 1,84]). Der indirekte Vergleich der relativen Risiken innerhalb der Medikamentengruppen zeigt signifikante Unterschiede ($p = 0,0001$), wobei die kürzer wirkenden Stimulanzien den übrigen Medikamentengruppen überlegen sind.

Bei Verbeek et al.¹³⁹ zeigt einzig die Behandlung mit Bupropion eine mittlere Effektgröße, die aber dennoch niedriger ist im Vergleich zu der mit Stimulanzien. In dieser Metaanalyse wird die gepoolte Odds Ratio angegeben, die zu dem Ergebnis kommt, dass Patienten unter einer Bupropionbehandlung 2,4-mal wahrscheinlicher eine Verbesserung klinischer Endpunkte erreichen im Vergleich zu Patienten unter einer Placebobehandlung.

Die Ergebnisse der Metaanalysen werden in Tabelle 27: Darstellung der Ergebnisse aus den systematischen Reviews mit Metaanalysen (medikamentöse Therapie vs. Placebo) vergleichend präsentiert.

Tabelle 27: Darstellung der Ergebnisse aus den systematischen Reviews mit Metaanalysen (medikamentöse Therapie vs. Placebo)

Quelle	Anzahl Patienten in allen Studien (N)	Primäre Endpunkte	Gepoolte Effektgröße
Faraone et al. 2004	N = 235 N(MPH) = 140 N(PI) = 113	ADHS-Symptome (CGI und ADHD-RS)	0,9, $p < 0,001$
Kösters et al. 2009	N = 683	Alle Messskalen, die sich auf ADHS-Symptome beziehen	0,42; 95 % KI [0,20;0,63] $p < 0,001$
Meszaros et al. 2009	N = 1191 N(med) = 1297 N(PI) = 694	ADHD-RS, CGI, CAARS, AISRS	Gesamt: 0,65; 95 % KI [0,48;0,81] Stimulanzien: 0,67; 95 KI [0,36-0,97]; $p < 0,001$ Nicht-Stimulanzien: 0,59; 95 % KI [0,37;0,81] $p < 0,001$
Peterson et al. 2008	N = 2203	ADHD-RS, AISRS, WRAADDS	K. A. RR Bp =1,87; 95 % KI [1,36;2,58] RR kurzwirkende Stimulanzien = 4,32; 95 % KI [3,03;6,16] RR langwirkende Stimulanzien = 1,35; 95 % KI [1,00;1,84]
Verbeek et al 2009	N = 617	ADHD-RS, CGI, WRAADS	K. A. Odds Ratio = 2,42; 95 % KI [1,09;5,36]

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHD-RS = ADHD Ratingskala. AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. Bp= Bupropion. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CGI = Clinical Global Improvement Scale. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. Med = Medikament. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. PI = Placebo. RR = Relatives Risiko. WRAADDS = Wender Reimherr ADHD Scale.

5.5.4 Studienqualität

Die Qualität der eingeschlossenen systematischen Reviews mit Metaanalysen ist sehr unterschiedlich. Jedoch weisen alle Publikationen mehr oder weniger ausgeprägte Schwächen auf. Hierzu zählen die fehlende Subgruppenanalyse beispielsweise nach einzelnen Wirkstoffen oder zugrundeliegendem Studiendesign. Bei einer Subgruppenanalyse werden die Primärstudien nach identischen oder ähnlichen Merkmalen aufgeteilt, woraufhin eine Metaanalyse für jede Subgruppe getrennt durchgeführt wird. Zudem fehlen Sensitivitätsanalysen (z. B. die Überprüfung der Metaanalyse mit nur qualitativ hochwertigen Studien) ganz. In der Sensitivitätsanalyse wird versucht, mögliche Faktoren zu prüfen, die das Ergebnis der Metaanalyse beeinflussen können. Diese Einflussfaktoren können methodischer (z. B. Verblindung der Studie) oder inhaltlicher Art (z. B. Art der verwendeten Skala zur Messung der ADHS-Symptome) sein. Insbesondere bei Heterogenität ist es notwendig Sensitivitätsanalysen durchzuführen, um die Ursache der Heterogenität aufzuklären.

Die Schwächen der Metaanalysen von Faraone et al.⁵⁰, Meszaros et al.⁸⁹ und Kösters et al.⁶⁵ zeigen sich insbesondere in der fehlenden qualitativen Bewertung der einzelnen Studien sowie fehlenden Angaben zur Datenextraktion. Die Überprüfung der methodischen Qualität der Studien ist notwendig, um verschiedene Biasarten zu identifizieren. Der Einschluss von Studien mit niedriger Qualität in einer Metaanalyse kann zur Entwertung ihrer Schlussfolgerung führen und sollte deshalb in der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

In der Studie von Verbeek et al.¹³⁹ erfolgt zudem die nur sehr knappe methodische Beschreibung der Metaanalyse, die in der Studie von Peterson et al.⁹⁵ hingegen ausführlich dargestellt wird.

Die Metaanalyse von Meszaros et al.⁸⁹ führt die Literaturrecherche nur in einer Literaturliteraturdatenbank durch. Damit besteht die Wahrscheinlichkeit, dass relevante Publikationen nicht identifiziert werden.

Validitätskriterien und eine Evidenzbewertung der Studien werden in keiner Metaanalyse dargestellt, ebenso wenig wie eine Auflistung der ausgeschlossenen Literatur. Ebenfalls fehlen Angaben zu den Ausschlussgründen.

Ein weiterer großer Kritikpunkt ist die fehlende Überprüfung der Heterogenität der Studien in den Publikationen von Verbeek et al.¹³⁹ und Meszaros et al.⁸⁹. In Metaanalysen bezeichnet die Heterogenität, inwieweit die in den eingeschlossenen Studien gefundenen Effekte ähnlich (homogen) oder verschieden (heterogen) sind. Mit statistischen Heterogenitätstests kann festgestellt werden, ob die Unterschiede zwischen den Studien größer sind als zufallsbedingt zu erwarten wäre. Als Ursache für Heterogenität kommen Unterschiede in den Patientencharakteristika, Intervention oder patientenrelevante Endpunkte zwischen den Studien infrage, was aus klinischer Sicht beurteilt werden muss. Die Durchführung einer Metaanalyse heterogener Studien ist grundsätzlich als problematisch einzustufen, da davon auszugehen ist, dass die Studien nicht den gleichen Therapieeffekt abbilden und somit nicht vergleichbar sind.

Die einzige Metaanalyse mit einer Überprüfung der Heterogenität der Studien mit der I^2 -Statistik stammt von Kösters et al.⁶⁵. Der I^2 -Wert entspricht dem durch Heterogenität bedingten Anteil an der Gesamtvarianz zwischen den Studien. Ein I^2 -Wert bis zu 25 % zeigt eine geringe Studienheterogenität an. Der I^2 -Wert der Metaanalyse von Kösters et al.⁶⁵ liegt mit 61 % in einem hohen Bereich. Die Daten werden jedoch trotz der Heterogenität in einem Random-effects-Modell gepoolt. Die Metaanalyse von Peterson et al.⁹⁵ überprüft die Heterogenität der Studien anhand des Cochran's Q-Test. Bei kurz wirksamen Stimulanzen beträgt der Q-Test 6,83 ($p = 0,45$), bei länger wirksamen Stimulanzen 16,62 ($p = 0,005$) und bei Bupropion 1,07 ($p = 0,59$).

Die Aussagekraft der Metaanalysen ist aufgrund der genannten methodischen Schwächen eingeschränkt, jedoch erscheinen die Interpretationen der Ergebnisse durch die Autoren sowie die Schlussfolgerungen plausibel.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass vier Publikationen sowohl Ergebnisse der Parallel- als auch der Crossover-Gruppe in ihrer Metaanalyse kombinieren. Curtin et al.^{35, 36} bemerken jedoch in zwei Publikationen, dass Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns aufgrund möglicher Carry-over-Effekte nicht in einer Metaanalyse kombiniert werden sollten. So kann das Ergebnis der Behandlung in der zweiten Phase beeinflusst und der Vergleich verzerrt werden.

Obwohl sich in keiner der Metaanalysen statistische Hinweise auf einen Publikationsbias finden, kann ein solcher nicht sicher ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Zahl der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien könnte die in der Metaanalyse ermittelte Effektgröße schon durch einige wenige unpublizierte Studien beeinflusst werden.

5.6 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien

Anhand der systematischen Literaturrecherche werden drei Volltexte^{87, 115, 154} identifiziert, die für die Bewertung der gesundheitsökonomischen Aspekte von inhaltlicher Relevanz erscheinen.

Im Folgenden werden die Studien einzeln dargestellt. Die Darstellung erfolgt in Anlehnung an die Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien¹¹⁷.

Die Extraktionsbögen und Checklisten sind in Anhang 9.5 (Checklisten der eingeschlossenen Studien) und 9.6 (Extraktionsbögen der bewerteten Studien (eingeschlossen nach Drittselektion)) hinterlegt.

5.6.1 Darstellung der Studien

Secnik et al. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit disorder. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(1): 93-102¹¹⁵.

Studienziel und -design

Ziel der retrospektiven Fallkontroll-Studie ist die Ermittlung volkswirtschaftlicher Konsequenzen der ADHS im Erwachsenenalter. Es wird differenziert nach direkten und indirekten Kosten. Direkte Kosten sind definiert als ambulante, stationäre Kosten und verschreibungspflichtige Medikamente. Indirekte Kosten sind definiert als Kosten entstanden durch krankheitsbedingte Fehlzeiten (ermittelt mithilfe von firmenspezifischen Abwesenheitsraten, Krankengeld und Arbeitsausgleichszahlungen). Neben den Kosten werden in der Studie auch die den Kosten zugrundeliegenden Ressourcenverbräuche der ADHS- (N = 2.252) und der Kontrollgruppe (N = 2.252) dargestellt. Basisjahr der Kostenerhebung war 2001. Die Studie wird in den USA durchgeführt.

Die Überprüfung der Homogenität der ADHS-Studien mit der Kontrollgruppe hinsichtlich Komorbiditäten und Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen erfolgt anhand des Chi-quadrat-Tests und der T-Statistik. Die Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich der Arbeitsfehlzeiten werden anhand der Kovarianzanalyse (ANCOVA) überprüft.

Ergebnisse der Kosten

Unterschiede bzgl. der Ressourcenverbräuche zwischen den Gruppen finden sich vor allem bei den Arztkontakten. Während 27,53 % der Patienten mit einer ADHS einen Psychiater und 16,03 % einen Psychologen aufsuchen, nehmen in der Kontrollgruppe lediglich 2,22 % der Patienten Kontakt zu einem Psychiater bzw. 1,83 % zu einem Psychologen auf. Der Vergleich direkter Kosten durch medizinische Behandlungen ist in allen Bereichen signifikant ($p < 0,01$). So belaufen sich die Kosten durch ambulante Behandlungen bei den ADHS-Patienten auf 3.009 US-Dollar (gegenüber 1.492 US-Dollar für die Kontrollgruppe) und die Kosten durch stationäre Behandlung auf 1.259 US-Dollar (gegenüber 514 US-Dollar für die Kontrollgruppe). Die Kosten durch die Verschreibung von Medikamenten betragen 1.673 US-Dollar (gegenüber 1.008 US-Dollar für die Kontrollgruppe). Der Gesamtanteil an direkten Kosten liegt in der ADHS-Gruppe bei 5.651 US-Dollar (gegenüber 2.771 US-Dollar).

Kein signifikanter Unterschied zeigt sich bei Fehltagen, allerdings bleiben Arbeitnehmer mit einer ADHS häufiger unentschuldigt ihrer Arbeit fern (4,33 Tage vs. 1,13 Tage; $p < 0,01$). Insgesamt wird festgestellt, dass Arbeitnehmer mit einer ADHS häufiger am Arbeitsplatz fehlen als Arbeitnehmer der Kontrollgruppe (43,03 Tage vs. 29,34 Tage; $p = 0,03$).

Die jährlichen Gesamtkosten für Arbeitnehmer mit einer ADHS sind signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (11.816 US-Dollar vs. 8.024 US-Dollar; $p < 0,01$).

Studienqualität

Laut den Autoren wird die volkswirtschaftliche Bedeutung der ADHS in dieser Studie unterschätzt, da die Anzahl der nicht-diagnostizierten Erkrankten hoch ist. Außerdem werden gemäß den Einschlusskriterien nur Teilnehmer eingeschlossen, die ein Jahr kontinuierlichen Versicherungsschutz bzw. eine feste Arbeit hatten. Jedoch sind gerade häufiger Arbeitsplatzverlust und -wechsel Merkmale von Personen mit einer ADHS. Somit ist eine Unterschätzung der Kosten möglich. Beispielsweise werden Personen, denen bereits aufgrund wiederholter Fehlzeiten in den ersten Monaten gekündigt wird, nicht berücksichtigt. Ebenso ist zu beachten, ob es sich um Angestellte von großen Firmen mit einer anderen Entlassungspolitik oder kleineren Firmen handelt. Große Unternehmen reagieren stärker auf Krisen als kleine und entlassen vor allem in schlechten wirtschaftlichen Zeiten mehr Mitarbeiter. Kleine Unternehmen halten hingegen länger an ihrem Personal fest, da sie stärker auf ihre Fachkräfte angewiesen sind. Demzufolge sind die Untersuchungsergebnisse nur begrenzt generalisierbar.

Kritisch anzumerken ist auch, dass Charakteristika der Studienpopulation wie Ethnie, Alkohol- oder Tabakkonsum aus den Daten nicht ersichtlich sind.

Matza et al. A review of the economic burden of ADHD. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2005; 3: 5-13⁸⁷.**Studienziel und -design**

Bei der Studie von Matza et al.⁸⁷ handelt es sich um eine Bewertung und Zusammenfassung der Literatur bezüglich der Kosten von ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Im Folgenden werden jedoch nur die Aspekte zu Erwachsenen ausgeführt.

Zur Identifizierung relevanter Studien wird in der Datenbank MEDLINE eine Literaturrecherche durchgeführt. Hinweise zur Methodik der Datenextraktion und Qualitätsbewertung werden nicht gegeben. Die Literaturrecherche resultiert in den folgenden drei Studien zu ökonomischen Aspekten der ADHS im Erwachsenenalter, die sich alle auf die US-Bevölkerung beziehen: Swensen et al.¹³³, Birnbaum et al.²⁴ und Secnik et al.¹¹⁵.

Ergebnisse des Kostenvergleichs

Bei der Kostenanalyse von Swensen und Mitarbeiter¹³³ werden anhand der Daten von Erwachsenen mit einer ADHS für 1998 durchschnittliche Kosten in Höhe von 3.786 US-Dollar im Vergleich zu 1.131 US-Dollar bei Nicht-ADHS-Erkrankten ermittelt.

Neben den direkten medizinischen Kosten ist davon auszugehen, dass die ADHS im Erwachsenenalter mit weiteren ökonomischen Einbußen aufgrund berufsbedingter Probleme assoziiert ist. Arbeitnehmer mit einer diagnostizierten ADHS haben beispielsweise mehr Fehlzeiten am Arbeitsplatz (43,03 Tage vs. 29,34 Tage; $p = 0,03$). Die gesamten jährlichen indirekten Kosten belaufen sich bei Arbeitnehmern, die an ADHS erkrankt sind, auf 5.043 US-Dollar im Vergleich zu 1.656 US-Dollar in der Kontrollgruppe.

Birnbaum et al.²⁴ untersuchen die Mehrkosten aufgrund der ADHS bei Patienten im Alter von sieben bis 44 Jahren ($N = 1.219$) und ihren Familienangehörigen unter 65 Jahren ($N = 3.692$). Im Ergebnis finden sich jährlich durchschnittliche direkte Kosten der ADHS-Behandlung in Höhe von 412 US-Dollar für Frauen und 529 US-Dollar für Männer. Insgesamt betragen die Mehrkosten für Frauen 130 Millionen US-Dollar für Frauen und 400 Millionen US-Dollar für Männer. Die sonstigen durchschnittlichen Mehrkosten belaufen sich bei den Frauen pro Jahr auf 2.609 US-Dollar und bei den Männern auf 3.022 US-Dollar.

Die Studie und die Ergebnisse von Secnik et al.¹¹⁵ sind in diesem Kapitel bereits erläutert und dargestellt worden.

Wu et al. Health care costs of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drug therapies. J Manag Care Pharm 2007; 13 (7): 561-569¹⁵⁴.

Studienziel und -design

Studienziel ist der Vergleich der Arzneimittel- sowie der Gesamtkosten aus der Perspektive von Eigenversicherung betreibenden Firmen bei Erwachsenen mit ADHS, die eine Therapie mit OROS-MPH, Amphetaminen (Mixed amphetamine salts extended-release [MAS-XR]) oder ATX beginnen. Datengrundlage ist ein Datensatz von fünf Millionen Versicherten großer Betriebskrankenkassen aus den Jahren 1999 bis 2004 in den USA. Eingeschlossen werden privat versicherte Arbeitnehmer, Rentner und mitversicherte Familienangehörige im Alter von 18 bis 64 Jahren und mit der Diagnose ADHS nach ICD-9-Kriterien und mindestens einer Verschreibung für OROS-MPH, MAS-XR oder ATX über einen definierten Zeithorizont. In die Analysen eingeschlossen werden die Daten von 4.569 Versicherten.

Alle Kosten werden über einen Zeitraum von sechs Monaten erhoben und unter Verwendung des Verbraucherpreisindex für medizinische Behandlung für das Jahr 2004 inflationsbereinigt. Die Ermittlung der medizinischen Kosten basiert auf der Zahlung des Arbeitgebers an Leistungserbringer für die stationäre und die ambulante Versorgung im Krankenhaus, ärztliche Leistungen, Besuche in Notaufnahmen sowie sonstige Leistungen.

Die Datenanalysen beruhen auf einer ITT-Analyse. Zum Vergleich der direkten medizinischen Kosten zwischen OROS-MPH und denen anderer Therapien werden multivariate Regressionsmodelle adjustiert für Patientencharakteristika zu Studienbeginn. Vergleiche der Inanspruchnahme durch Anteile von Patienten werden über den Chi-quadrat-Test, die deskriptive Analyse der Kosten unter Verwendung von T-Tests analysiert.

Studienpopulation

Die in die Analyse eingeschlossenen Patienten sind im Mittel 32 Jahre alt. Die Kohorte besteht zu 43 % aus Frauen, 3 % berichten einen Drogenmissbrauch in den vorausgegangenen sechs Monaten. 26 % der Patienten leiden unter Depressionen und Angststörungen in den vorausgegangenen sechs Monaten. Bezüglich demografischer Daten werden in den drei untersuchten Interventionsarmen signifikante Unterschiede gezeigt.

Ergebnisse der Kosten

In der nachfolgenden Tabelle 28: Darstellung der direkten Kosten werden die direkten Kosten der Studie dargestellt.

Tabelle 28: Darstellung der direkten Kosten

	OROS-MPH (US-Dollar)	MAS-XR (US-Dollar)	ATX (US-Dollar)
Absolute Kosten (6 Monate)	2.008	2.169	2.540
Arzneimittelkosten (6 Monate)	282	322	392

ATX = Atomoxetin. MAS-XR = Mixed amphetamine salts extended release. OROS-MPH = Osmotic-controlled release delivery system- Methylphenidat extended release.

Die absoluten Kosten für die Therapie mit ATX sind signifikant höher im Vergleich zu den beiden Vergleichsinterventionen ($p = 0,023$). Der Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten beträgt für OROS-MPH und ATX 38 %, für MAS-XR 34 %. Der größte Anteil an den Gesamtkosten mit 53 % wird durch ambulante Kosten verursacht. Die Kosten für stationäre Behandlungen bewegen sich zwischen 7 % und 13 %.

In der multivariaten Regressionsanalyse werden für mit OROS-MPH behandelte Patienten im Durchschnitt über einen Zeitraum von sechs Monaten nach Therapiebeginn 156 US-Dollar weniger direkte Kosten als für Patienten, die mit MAS-XR behandelt werden, und 226 US-Dollar weniger für Patienten mit ATX ausgewiesen. Die genannten Unterschiede sind statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Studienqualität

Eine Limitation der Studie ist darin zu sehen, dass für die drei Interventionsarme die Gesamtausgaben im Beobachtungszeitraum analysiert werden, nicht allein die Kosten aufgrund einer ADHS. Insofern müssen die berichteten Daten mit Vorsicht interpretiert werden, da keine Vergleichsgruppe ohne ADHS untersucht wurde und Aussagen über die der ADHS zuschreibbaren Kosten nicht möglich sind.

Die Autoren führen weiterhin an, dass die Ergebnisse der Studie nicht auf die US-amerikanische Allgemeinbevölkerung übertragbar sind, da Versicherte mit niedrigem Einkommen nicht eingeschlossen und darüber hinaus mögliche Selbst- oder Zuzahlungen unberücksichtigt sind.

5.6.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Anzahl durchgeführter Studien zu den ökonomischen Aspekten der ADHS im Erwachsenenalter ist als gering.

Zusammenfassend lassen sich für das Krankheitsbild ADHS im Erwachsenenalter hohe direkte und indirekte Kosten feststellen, wobei die indirekten Kosten die direkten um ein Vielfaches übersteigen.

In Tabelle 29: Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe werden die jährlichen direkten Kosten der Studien von Secnik et al.¹¹⁵ und Swensen et al.¹³³ vergleichend gegenüber dargestellt.

Insgesamt lassen sich in der Studie von Secnik et al.¹¹⁵ höhere Gesamtkosten im Vergleich zu denen bei Swensen et al.¹³³ feststellen. Zu beachten ist aber, dass die Bezugsjahre der Berechnungen unterschiedlich sind und so nur eine bedingte Vergleichsbasis geschaffen werden kann. Damit die Kosten besser miteinander zu vergleichen sind, müssen sie inflationsbereinigt werden. Ebenso ist die Kalkulationsgrundlage der Kosten in den beiden Studien verschieden.

Tabelle 29: Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe

	ADHS (US-Dollar)	Kontrolle (US-Dollar)
Secnik et al. 2005 (Bezugsjahr 2001)		
Ambulante Kosten	3.009	1.492
Stationäre Kosten	1.259	514
Medikamentenkosten	1.673	1.008
Gesamt	5.941	3.014
Swensen et al. 2004 (Bezugsjahr 1998)		
Bürodienstleistungen	522	211
Stationäre Kosten	591	95
Ambulante Kosten im Krankenhaus	1.302	400
Medikamentenkosten	1.262	375
Sonstige Kosten	110	49
Gesamt	3.787	1.130

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Die nachfolgende Tabelle 30: Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe: Währungskonvertiert und inflationsbereinigt zeigt die Kosten währungskonvertiert und inflationsbereinigt.

Tabelle 30: Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe: Währungskonvertiert und inflationsbereinigt

	ADHS (Euro)	Kontrolle (Euro)
Secnik et al. 2005		
Ambulante Kosten	2.912	1.444
Stationäre Kosten	1.218	497
Medikamentenkosten	1.619	975
Gesamt	5.749	2.917

Tabelle 30: Vergleichende Darstellung der direkten Kosten pro Jahr einer ADHS- zu einer Kontrollgruppe: Währungskonvertiert und inflationsbereinigt – Fortsetzung

	ADHS (Euro)	Kontrolle (Euro)
Swensen et al. 2004		
Bürodienstleistungen	525	212
Stationäre Kosten	595	96
Ambulante Kosten im Krankenhaus	1.310	402
Medikamentenkosten	1.270	377
Sonstige Kosten	111	49
Gesamt	3.810	1.137

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Angesichts steigender Ausgaben für die Behandlung von an ADHS leidenden Patienten gewinnt der Aspekt der Kosten-Effektivität zunehmend an Bedeutung für eine rationale Wahl therapeutischer Strategien. Die Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapieoptionen der ADHS bei Erwachsenen kann nicht bewertet werden.

Die Ergebnisse der identifizierten ökonomischen Studien müssen auf ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse des deutschen Versorgungssystems geprüft werden.

Eine Limitation, die die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den deutschen Kontext einschränkt, sind mögliche Unterschiede der Patientencharakteristika, wie höherer/niedriger Körpermassenindex (Body-Mass-Index [BMI]) und Gewicht. Beispielsweise kann ein niedrigeres Gewicht mit einem verminderten Ressourcenverbrauch und damit geringeren Kosten einhergehen.

Bezüglich der Prävalenz sind keine Unterschiede zu erwarten. Ebenso scheinen die in der Studie von Secnik et al.¹¹⁵ ermittelten Mengenverhältnisse für Arztkontakte auf Deutschland übertragbar.

Was die Kosten betrifft, ist bei der Bewertung der Ressourcenverbräuche mit Preisen von der Nichtvergleichbarkeit auszugehen, da die Vergütungen in den verschiedenen Gesundheitssystemen (Versicherungspflicht aller Personen in Deutschland) und auch die Medikamentenpreise (Festbeträge und Rabattverträge in Deutschland) verschieden sind. Wie sich diese unterschiedlichen Rahmenbedingungen auf die Höhe der Kosten auswirken, kann nicht abgeschätzt werden.

5.7 Ergebnisse der ethischen und sozialen Bewertung

Für die Bewertung der ethischen und sozialen Aspekte bei der medikamentösen Behandlung von erwachsenen Personen mit ADHS werden keine relevanten Literaturstellen identifiziert. Eine Bewertung ist demzufolge nicht möglich.

5.8 Ergebnisse der juristischen Bewertung

Anhand der systematischen Literaturrecherche werden zwei Publikationen^{31, 55} identifiziert, die juristische Aspekte der ADHS im Erwachsenenalter und in der Behandlung der ADHS erörtern. Bei den Publikationen handelt es sich jedoch nicht um Studien, in denen beispielsweise der Einfluss von rechtlichen Gesichtspunkten auf die Lebensqualität dargestellt wird, sondern um unsystematisch aufgearbeitete Studien. Leider erweisen sich die beiden Studien zu dieser Frage als methodisch schwach. Dennoch sollen die Erkenntnisse aufgegriffen werden.

Aus der Handrecherche resultieren ebenfalls keine relevanten Treffer, die zur juristischen Bewertung herangezogen werden können.

Juristische Fragestellungen in Bezug auf ADHS ergeben sich vorwiegend im Kontext der Medikation mit Stimulanzien, da diese unter das BtMG fallen. Bei der Anwendung von Stimulanzien sind vor allem rechtliche Besonderheiten in den Bereichen Straßenverkehr, Reisen, Wehrdienst und Leistungssport zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse können aufgrund der limitierten Studienqualität jedoch nur bedingt zur Beantwortung der Forschungsfrage herangezogen werden.

5.9 Ergebnisse zu Aspekten der Gesellschaft und der Versorgung

Zur Beantwortung der Fragestellungen zu Aspekten der Gesellschaft und der Versorgung werden mit der beschriebenen Suchstrategie und der Handrecherche keine relevanten Literaturquellen identifiziert.

6 Diskussion und Beantwortung der Forschungsfragen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz zur klinischen Effektivität und Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie von ADHS im Erwachsenenalter.

Die in diesem Bericht vorgestellten Ergebnisse basieren auf einer breit angelegten systematischen Literaturrecherche in den relevanten medizinischen Literaturdatenbanken. Die methodische Vorgehensweise der Literaturrecherche und -selektion entspricht den methodischen Standards der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des DIMDI.

Studien, die eine reine Verhaltenstherapie oder einen anderen therapeutischen Ansatz untersuchen, werden ausgeschlossen.

6.1 Diskussion der Methodik und Vergleich mit anderen Übersichtsarbeiten

Die Recherche erfolgt computergestützt in zahlreichen relevanten Datenbanken sowie durch Überprüfung der Referenzlisten der eingeschlossenen Publikationen.

Für Studien mit negativen Ergebnissen besteht die Gefahr, nicht publiziert zu werden. Mit dem Vorliegen von Studien mit vornehmlich positiven Studienergebnissen kann im Rahmen einer systematischen Übersicht ihrer untersuchten Effekte eine Intervention in der Folge überschätzt werden.

Im Vergleich zu anderen systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen werden in der eigenen Arbeit eine entsprechende Anzahl an Studien in die Aufarbeitung der Evidenz eingeschlossen. Die Anzahl der eingeschlossenen Studien schwankt in den Metaanalysen zwischen sechs und 21 (Tabelle 31: Vergleich der eingeschlossenen Studien). Ein wesentlicher Unterschied zwischen dem vorliegenden HTA und den Metaanalysen liegt darin, dass in dieser Arbeit zahlreiche Studien aufgrund schwerwiegender methodischer Schwächen ausgeschlossen werden und das Publikationsjahr eingeschränkt wird. Des Weiteren beziehen sich nur zwei Metaanalysen auf alle Wirkstoffe für die Behandlung der ADHS im Erwachsenenalter.

Die Ergebnisse des vorliegenden HTA zeigen im Vergleich zu den Metaanalysen Übereinstimmungen. In allen Arbeiten ergibt sich eine Effektivität zugunsten der Medikation im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 31: Vergleich der eingeschlossenen Studien

Quelle	DIMDI-HTA	Kösters et al. 2009	Peterson et al. 2008	Faraone et al. 2002	Meszaros et al. 2009	Verbeeck et al. 2009
Adler et al. 2008					X	
Adler et al. 2009a	X					
Adler et al. 2009c	X					
Biederman et al. 2006		X	X			
Bouffard et al. 2003		X				
Carpentier et al. 2005		X	X			
Dorrego et al. 2002						X
Gualtieri et al. 1985		X		X		
Jain et al. 2007	X	X				
Kooij et al. 2004	X	X	X			
Kuperman et al. 2001		X		X	X	X
Levin et al. 2001		X	X			
Levin et al. 2006		X	X			X
Levin et al. 2007		X	X			
Mattes et al. 1984		X		X		
Medori et al. 2008	X					
Michelson et al. 2003	X		X		X	
Paterson et al. 1999			X			
Reimherr et al. 2007			X			
Reimherr et al. 2005		X	X			X

Tabelle 31: Vergleich der eingeschlossenen Studien – Fortsetzung

Quelle	DIMDI-HTA	Kösters et al. 2009	Peterson et al. 2008	Faraone et al. 2002	Meszaros et al. 2009	Verbeeck et al. 2009
Schubiner et al. 2002		X	X			
Spencer et al. 1995		X	X	X		
Spencer et al. 1998			X			
Spencer et al. 2001			X		X	
Spencer et al. 2005		X	X		X	
Spencer et al. 2007		X	X		X	
Spencer/Biederman 2002				X		
Tenenbaum et al. 2002		X				
Weisler et al. 2006			X		X	
Weiss et al. 2006	X		X			X
Wender et al. 1985		X	X	X		
Wilens et al. 1996					X	X
Wilens et al. 2001	X		X		X	
Wilens et al. 2005					X	X
Wilens et al. 2008b	X					

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.

6.2 Diskussion der Bewertung der Publikationsqualität

6.2.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Im Folgenden werden Einflussfaktoren auf die Ergebnisse und Limitationen der Studien dargestellt und diskutiert.

Studienqualität

Die in die Auswertung aufgenommenen RCT erfüllen alle eine geforderte Mindestqualität der Methodik; einige Studien weisen jedoch bezüglich Studiendesign, Durchführung sowie Berichterstattung diverse Schwachstellen auf.

Die Mehrheit der Studien ist adäquat randomisiert, nur in drei fehlen detaillierte Angaben, wie die Randomisierung durchgeführt ist.

Die Diagnosestellung der in die Studien eingeschlossenen Patienten erfolgt durchgängig über das DSM. Abweichungen zwischen den Studien zeigen sich in den Ausschlusskriterien. Eine Einschränkung der Vergleichbarkeit der Studienpopulation wird insbesondere gesehen, wenn Patienten ohne früheres Ansprechen auf eine Therapie von der Studie ausgeschlossen werden, in anderen Studien hingegen nicht. Bei Patienten, die nachweislich bereits einmal auf die Studienmedikation ansprachen, kann auch in der Folge von einer höheren Effektivität ausgegangen werden. Im Vergleich hierzu ist in Studien, in denen Non-Responder eingeschlossen werden und in eine ITT-Analyse eingehen, mit vergleichsweise schlechten Effekten in der Gesamtauswertung zu rechnen. Als weiteres Ausschlusskriterium werden Komorbiditäten wie Depressionen oder Angststörungen genannt. Da die genannten Erkrankungen einen hohen Einfluss auf das Gesamtbefinden haben, sind Studienpopulationen die sich im Ausschlusskriterium „Komorbidität“ unterscheiden, schwer vergleichbar.

Die Geschlechterverteilung der Teilnehmer spiegelt nicht die oft gezeigte Überzahl der männlichen Probanden der ADHS wieder. Ob die Überzahl der männlichen ADHS-Patienten mit dem Alter sinkt oder ob Frauen eher dazu neigen, sich behandeln zu lassen und damit für Studien erreichbar werden, kann nicht beurteilt werden. Welche Verzerrungen hieraus resultieren, ist nicht einzuschätzen.

Anzahl der Studienabbrecher

Die Ergebnisse einiger Studien müssen aufgrund der hohen Anzahl von Studienabbrechern vorsichtig interpretiert werden. Die Drop-out-Raten der Studien sind relativ inkonsistent, erreichen aber zumeist über 20 %. Sehr hohe Drop-out-Raten werden von Adler et al.⁴ berichtet. In der Interventionsgruppe

mit ATX erreichen diese 43,3 % und in der Kontrollgruppe 37,2 %. Diese hohen Raten stellen einen limitierenden Faktor der Studiengüte dar. Entsprechend der hohen Abbrecherquote kann eine Auswertung der Ergebnisse zu hohen Verzerrungen führen. Zwar verwenden die meisten Studien einen ITT-Ansatz, jedoch ist auch dieser Ansatz für die Studien nicht unproblematisch. Werden Ergebnisse von Studienabbrechern mit dem letzten erfassbaren Wert ausgewertet (LOCF), bleiben eventuelle ADHS-Veränderungen der entsprechenden Studienteilnehmer unberücksichtigt. In welche Richtung dadurch die Ergebnisse aus dem Gruppenvergleich verzerrt werden, kann nicht vorausgesagt werden. Zudem führt ein Unterschied der Drop-out-Raten zwischen den Gruppen zu methodischen Problemen. Ist wie beispielsweise bei Wilens et al.¹⁴⁸ die Drop-out-Rate in der Kontroll- sehr viel höher als in der Interventionsgruppe, so führt das zu einem systematischen Fehler in der statistischen Analyse, der schwer einzuschätzen ist. Eine Drop-out-Rate von null berichten Kooij et al.⁶⁷ für die gesamte Studienpopulation. Dies dürfte aber in der relativ kleinen Studienpopulation begründet sein, die nur 45 Teilnehmer umfasst.

Subgruppenanalysen

Alle eingeschlossenen Studien berichten eine Veränderung der ADHS-Symptome als Mittelwert der jeweiligen Gruppe. Die Interpretation von Mittelwerten wirft oft das Problem auf, dass ein Prozentsatz von Patienten gar nicht, ein anderer Teil der Patienten im Vergleich zum Mittelwert mehr von einer Therapie profitiert.

Zur Einschätzung, welchen Einfluss patientenspezifische Merkmale wie z. B. Alter, Geschlecht oder Ausprägung der ADHS-Symptomatik auf die Ergebnisse haben, können Subgruppenanalysen hilfreich sein. Subgruppenanalysen sind vorab im Studienprotokoll festzulegen.

Eine Subgruppenanalyse wird nur in den Studie von Kooij et al.⁶⁷ durchgeführt, mit dem Ziel mögliche Zusammenhänge zwischen MPH-Ansprechen und Alter, Geschlecht und Komorbidität aufzudecken. Die Ansprechraten von MPH verändern sich jedoch in keiner Subgruppe.

Langzeitfolgen

Die Dauer der Studien beläuft sich meist auf wenige Wochen und war zur Abschätzung von Langzeiteffekten damit zu kurz.

Somit sind derzeit Fragen bezüglich der Effektivität und Sicherheit bei der Langzeitanwendung von Medikamenten zur Behandlung bei Erwachsenen mit ADHS noch offen.

Bedeutung der Dosiseinstellung

Die Medikation wird teils in absoluten, teils auf das Körpergewicht bezogenen Dosen verabreicht. Nur bei zwei Studien^{7, 59} erfolgt eine individuelle Abstimmung der Dosierung bezogen auf die Veränderung der ADHS-Symptome.

Insgesamt ist eine Tendenz zu höheren Response-Raten bei höherer Dosierung von MPH zu erkennen. Jedoch bergen hohe Dosen die Gefahr von Nebenwirkungen und führen bei manchen Patienten sogar zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Der mangelnde Nachweis einer Effektivität kann somit entweder darin begründet sein, dass der Wirkstoff nicht anspricht oder aber, dass aufgrund zu starrer Dosierungsschemata die optimale individuelle Dosierung nicht erreicht wird. Bei den übrigen Wirkstoffen lässt sich keine Auswirkung der Dosis auf den Anteil der Responder erkennen.

Messung der ADHS-Symptome

Ein großes Problem stellt die uneinheitliche Messung der Response auf die Medikation dar. Eine einheitliche und standardisierte Methode für die Messung der Besserung der ADHS-Symptome wie beispielsweise die HAM-D existiert bisher noch nicht.

Die quantitative Beurteilung der ADHS-Symptome beruht auf Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen, die erheblich voneinander abweichen, subjektiv und situationsabhängig sind. Hierdurch können teilweise konträre Ergebnisse entstehen.

Klinische Relevanz der ADHS-Symptomveränderung

Als weiteres methodisches Problem soll die Frage der klinischen Relevanz eines beobachteten Effekts diskutiert werden. Im Gegensatz zu harten Endpunkten wie Überlebensraten kann bei subjektiven Endpunkten wie der Veränderung von Symptomen der Aufmerksamkeit, Hyperaktivität und Impulsivität an der klinischen Relevanz gezweifelt werden.

Hierbei ist es wichtig, eine klare Abgrenzung zwischen der in allen Studien beschriebenen statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz zu treffen. Im Methodenpapier 3.0 des IQWiG wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich die klinische Relevanz eines Studienergebnisses in keinem Fall am p-Wert ablesen lässt⁵⁷.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Studienergebnissen gibt es noch kein standardisiertes Verfahren. Eine Möglichkeit zur Quantifizierung kann die Berechnung von Effektgrößen nach Cohens d sein, der als Maß für die Effektivität herangezogen werden kann. Diese Festlegung ist jedoch subjektiv und willkürlich. Vorteil der Berechnung dieser Effektgröße ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse unabhängig von der angewandten Messskala und Dosierung.

Die Effektivität der Medikamente stellt sich nicht nur zwischen den Studien sehr unterschiedlich dar, sondern auch innerhalb einer Studie gibt es manchmal sehr große Unterschiede. Eine Erklärung für diese Unterschiede der Effektivität der Medikamente zwischen den Studien können die verschiedenen methodischen Anforderungen der einzelnen Studien sowie uneinheitliche Ausschlusskriterien und damit heterogene Studienpopulationen sein.

6.2.2 Metaanalysen

Im Rahmen der Literaturrecherche werden fünf relevante Metaanalysen identifiziert, die sich mit der Frage der medizinischen Effektivität bei Erwachsenen mit ADHS auseinandersetzen.

Die Metaanalysen unterscheiden sich hinsichtlich Methodik und Ergebnissen, jedoch weisen alle qualitative Schwächen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. So werden in der systematischen Literaturrecherche von Meszaros et al.⁸⁹ in der Recherche wichtige Datenbanken außer Acht gelassen. Ferner fehlt in drei Metaanalysen die qualitative Bewertung der einzelnen Studien sowie die Beschreibung der Datenextraktion^{50, 65, 89}.

Metaanalysen sind grundsätzlich sinnvoll, wenn die eingehenden Studien möglichst ähnlich in Design und Studienpopulation sind. In den vorliegenden Metaanalysen variieren die ausgewählten Studien gerade im Hinblick auf das Studiendesign und die Messskala stark. Die Durchführung einer Metaanalyse aus heterogenen Studien ist generell als problematisch einzustufen, da davon auszugehen ist, dass die Studien nicht den gleichen Therapieeffekt abbilden und somit nicht vergleichbar sind. Eine Überprüfung der Heterogenität der Studien wird lediglich in zwei Metaanalysen^{89, 139} durchgeführt und belegt diese deutlich. Damit lassen sich aus den identifizierten fünf Metaanalysen nur bedingt Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung ableiten.

6.2.3 Ökonomische Studien

Ausgehend von 2.081 Literaturtreffern der Recherche werden 183 ökonomische Studien identifiziert, von denen letztendlich drei als relevant eingestuft werden. Hierbei handelt es sich um Publikationen, die eine Kostenerhebung zu ADHS im Erwachsenenalter durchführen. Zur Kosten-Effektivität werden in der systematischen Literaturrecherche keine Treffer erzielt, weshalb eine Abschätzung der Kosten-Effektivität bei Erwachsenen mit ADHS nicht möglich ist.

Da es in den verschiedenen Studien keine standardisierte methodische Vorgehensweise zur Festlegung von Kostenkomponenten gibt, kann die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Studien nicht vorausgesetzt werden. Allerdings wird deutlich, dass sich höhere direkte Kosten bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne ADHS zeigen. Neben den direkten Kosten sind weitere ökonomische Einbußen in Form von indirekten Kosten (Arbeitsplatzverlust, Abwesenheit vom Arbeitsplatz) zu berücksichtigen.

Anhand eines Datensatzes von fünf Millionen Versicherten großer Betriebskrankenkassen in den USA lassen sich für einen Zeitraum von sechs Monaten absolute Kosten in Höhe von 2.008 bis 2.540 US-

Dollar pro Person nachweisen. Jedoch sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren, da keine Vergleichsgruppe ohne eine ADHS untersucht wird und Aussagen über die der ADHS zuschreibbaren Kosten nicht möglich sind.

Weiterhin befindet sich unter den eingeschlossenen ökonomischen Publikationen eine systematische Übersichtsarbeit von Matza et al.⁸⁷, in der eine Bewertung und Zusammenfassung der Literatur zu Kosten der ADHS durchgeführt werden. In der Auswertung werden die Studien von Swensen et al.¹³³, Birnbaum et al.²⁴ und Secnik et al.¹¹⁵ einbezogen. Methodische Limitationen ergeben sich aus der fehlenden Qualitätsbewertung und Beschreibung der Datenextraktion der einzelnen Studien.

Die Studie von Secnik et al.¹¹⁵ wird in dem vorliegenden HTA als Primärpublikation identifiziert und in die ökonomische Bewertung eingeschlossen. Ziel der retrospektiven Fallkontroll-Studie ist die Ermittlung der volkswirtschaftlichen Konsequenzen der ADHS im Erwachsenenalter. Diese werden differenziert nach den direkten medizinischen und den indirekten Kosten. Neben den Kosten werden auch die Ressourcenverbräuche dargestellt. Gemäß den Einschlusskriterien werden nur Teilnehmer einbezogen, die ein Jahr kontinuierlichen Versicherungsschutz bzw. eine feste Arbeit hatten. Jedoch erleben gerade Personen mit einer ADHS häufig Arbeitsplatzverlust und -wechsel. Somit ist eine Unterschätzung der Kosten möglich.

Zusammenfassend lassen sich in der Studie von Secnik et al.¹¹⁵ höhere Gesamtkosten im Vergleich zu der von Swensen et al.¹³³ feststellen. Zu beachten ist aber, dass die Bezugsjahre der Berechnungen unterschiedlich sind und so nur eine bedingte Vergleichsbasis geschaffen werden kann. Ebenso ist die Kalkulationsgrundlage der Kosten in den beiden Studien verschieden.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Anzahl durchgeführter Studien zu den ökonomischen Aspekten der ADHS im Erwachsenenalter gering ist. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland ist einschränkt aufgrund möglicher Unterschiede der Patientencharakteristika und verschiedener Vergütungssysteme gegeben.

6.2.4 Ethische, soziale und juristische Aspekte

ADHS kann durch die Störung der Aufmerksamkeit, dem Mangel an Ausdauer, dem unruhigen Verhalten sowie durch Impulsivität zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen im sozialen Verhalten und im sozialen Umfeld wie Familie, Beruf und Freizeit führen. Menschen, die an einer ADHS leiden, haben ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens zusätzliche psychische Störungen zu entwickeln. Ebenso verunglücken sie vermehrt zu Hause, in der Schule, bei der Arbeit oder bei Freizeitaktivitäten. Personen mit einer ADHS wechseln öfter den Arbeitsplatz und werden häufiger als andere Arbeitnehmer gekündigt.

Eine adäquate medikamentöse Behandlung kann bei ausgeprägten psychischen und sozialen Beeinträchtigungen erforderlich sein, um die Krankheitssymptome der ADHS zu verringern. Ziel einer solchen Therapie ist, dem Betroffenen zu ermöglichen ein stabiles Selbstwertgefühl aufzubauen, sich sozial zu integrieren und seiner Begabung entsprechend beruflich erfolgreich zu sein. Wirkstoffe, wie MPH, verfügen über eine arzneimittelrechtliche Zulassung für die Behandlung der ADHS ab dem sechsten Lebensjahr bis zur Volljährigkeit. Für die Behandlung von Erwachsenen sind sie nicht zugelassen. In der Regel werden sie dann nicht von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Dies führt dazu, dass viele Betroffene aus finanziellen Gründen eine entsprechende Medikation nicht erhalten. Beispielsweise kosten nach Angaben der Roten Liste¹⁰⁵ 2009 50 Ritalin® 10 mg Tabletten 27,07 Euro. Wird die Höchstdagesdosierung von 60 mg zugrundegelegt, muss ein Patient rund 97 Euro monatlich für das Medikament ausgeben.

Weiterhin ist anzumerken, dass es sich bei der Behandlung der ADHS bei Erwachsenen nicht um die Medikation für eine andere als die zugelassene Erkrankung handelt, sondern vielmehr um die Weiterführung der im Kindesalter begonnenen Therapie. Vor allem bei Patienten mit dem unaufmerksamen Typ der ADHS, die nicht im Kindesalter durch eine die Umgebung störende Symptomatik auffielen, wird oft eine adäquate Therapie in der Kindheit versäumt. Die fehlende Zulassung der Medikamente scheint vor allem in Anbetracht der genetischen Komponente der ADHS widersprüchlich, da eine genetisch bedingte Erkrankung auch nach Vollendung des 18. Lebensjahres einer Behandlung bedarf.

Wird die Medikation nach dem 18. Lebensjahr abgesetzt, kann dies dazu führen, dass der Jugendliche die Schule oder seine Ausbildung abbricht. Ferner sind Suchtentwicklungen oder mögliche Strafvergehen zu erwarten, so dass die Auswirkungen in ihrer Summe gravierende Folgen auf die persönliche und berufliche Entwicklung haben können.

6.2.5 Aspekte der Gesellschaft und der Versorgung

Die fehlende Zulassung der medikamentösen Therapie umfasst nicht nur soziale und juristische Aspekte. Sie kann auch zu einer Unterversorgung von erwachsenen ADHS-Patienten mit Behandlungsbedarf führen, da viele Ärzte aufgrund möglicher drohender Regressforderungen weniger Medikamente verordnen. MPH unterliegt zudem den Bestimmungen des BtMG. Dies hält viele behandelnde Ärzte davon ab, es Erwachsenen zu verordnen, auch wenn diese bereit und in der Lage sind, die Kosten selbst zu tragen. So ist aktuell davon auszugehen, dass vielen schwer von ADHS-Betroffenen und dadurch in ihrer Lebensgestaltung beeinträchtigten Erwachsenen trotz Behandlungsbedürftigkeit der Zugang zu einer adäquaten Medikation versperrt ist.

Es stellt sich die Frage, ob die fehlende adäquate Behandlung mangels der Zulassung für medikamentöse Therapieformen der ADHS im Erwachsenenalter nicht letztendlich hohe wirtschaftliche Auswirkungen durch Behandlung von psychiatrischen Sekundärerkrankungen, wie Depressionen, Angsterkrankungen, Persönlichkeitsstörungen oder Ausfall von Arbeitstagen bzw. vorzeitige Arbeitsunfähigkeit, möglicherweise vermehrt Strafvergehen bedingt. Diese Kosten trägt in der Regel die Gesellschaft.

6.3 Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen

6.3.1 Beantwortung der Fragestellung zur medizinischen Effektivität

1. Wie stellt sich die Effektivität der medikamentösen Therapie im Vergleich zu keiner Intervention dar?

Mittels qualitativ hochwertigen RCT liegt eine hohe Evidenz für die Effektivität der medizinischen Wirksamkeit von MPH und ATX bei der Behandlung von Erwachsenen mit ADHS bezüglich der Symptomverbesserung vor. Für den Wirkstoff Dextroamphetamin zeigt sich gleichfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis, nicht dagegen für Paroxetin. In den beiden Studien mit den Wirkstoffen Bupropion und NS2359 werden signifikante Ergebnisse festgestellt, allerdings beruht die Evidenz auf RCT deren Qualität limitiert ist.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage werden außerdem die Ergebnisse von fünf Metaanalysen herangezogen. Davon wird in drei der Metaanalysen^{50, 89, 95} eine Überlegenheit von MPH im Vergleich zu Placebo belegt. Die Autoren einer weiteren Metaanalyse⁶⁵ zeigen ebenfalls die Effektivität von MPH. Diese fällt jedoch deutlich geringer aus. In der Studie von Veerbeek et al.¹³⁹, in der explizit nur Antidepressiva Placebo gegenüber gestellt werden, zeigt die Behandlung mit Bupropion eine Effektgröße im mittleren Bereich.

2. Wie stellt sich die Effektivität verschiedener medikamentöser Therapien dar?

Hinsichtlich der medizinischen Effektivität im Vergleich verschiedener pharmazeutischer Wirkstoffe untereinander kann aufgrund fehlender direkter Vergleiche keine abschließende Aussage getroffen werden. Insgesamt weisen jedoch die Studien mit ATX die größte Verbesserung der ADHS-Symptome gemessen an verschiedenen Skalen in den Interventionsgruppen auf. In einer Metaanalyse⁸⁹ werden hingegen höhere Effektgrößen zugunsten von Stimulanzien gezeigt.

3. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu keiner Intervention dar?

Die Frage der Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu keiner Intervention kann aufgrund der mangelnden Datenlage nicht abschließend beantwortet werden. Die einzige Studie, bei der Patienten mit Psychotherapie und Stimulanzienbehandlung mit einer Gruppe mit der gleichen Psychotherapie und Placebo verglichen wird, zeigt eine hochsignifikante Überlegenheit der Wirkung der Kombination von Psychotherapie und Medikation gegenüber der alleinigen Psychotherapie auf die ADHS-Symptomatik¹⁴⁴.

4. Wie stellt sich die Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie dar?

Die Frage der Effektivität einer medikamentösen Therapie als Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Behandlung im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie kann aufgrund der mangelnden Datenlage nicht abschließend beantwortet werden.

6.3.2 Beantwortung der Fragestellung zur ökonomischen Bewertung

1. Welche Kosten ergeben sich für eine medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Mono- und/oder Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Intervention (pro Jahr)?

Für das Krankheitsbild ADHS im Erwachsenenalter lassen sich hohe direkte und indirekte Kosten feststellen, wobei die indirekten Kosten die direkten um ein Vielfaches übersteigen. Die jährlichen Kosten für die medikamentöse Therapie der ADHS-Patienten betragen für 2009 zwischen 1.270 Euro und 1.619 Euro (währungskonvertiert und inflationsbereinigt).

Die Kosten für eine verhaltenstherapeutische Intervention können nicht abgeschätzt werden, da es hierzu keine Datenerhebungen gibt.

2. Wie ist die Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei erwachsenen Patienten mit einer ADHS als Mono- und/oder Zusatztherapie zu einer verhaltenstherapeutischen Intervention zu bewerten?

Die Frage zur Kosten-Effektivität kann aufgrund mangelnder Daten nicht beantwortet werden.

6.3.3 Beantwortung der weiteren Fragestellungen

Die Forschungsfragen können anhand der systematischen Literatur- und der Handrecherche angesichts fehlender Daten/Publicationen nicht ausreichend beantwortet werden. In den folgenden Ausführungen wird deshalb Bezug auf den wissenschaftlichen Hintergrund genommen.

1. Welche ethischen, sozialen und juristischen Aspekte sind bei der Anwendung der medikamentösen Therapie zu berücksichtigen?

Die ADHS kann zu erheblichen psychischen und sozialen Problemen führen, die sich auf zahlreiche Lebensbereiche auswirken können. Eine medikamentöse Behandlung kann die Krankheitssymptome der ADHS lindern und ein adäquates Leben ermöglichen. Ethische Probleme einer unbehandelten ADHS entstehen nicht nur primär aus der Erkrankung selbst, sondern auch aus der Tatsache, dass eine ADHS häufig andere psychische Erkrankungen begünstigt.

Bei der Behandlung der ADHS mit Psychostimulanzien ist zu beachten, dass unter Berücksichtigung aller Eventualitäten Psychostimulanzien auch als Lifestyle-Drogen Verwendung finden können und somit ein Missbrauch nicht ganz auszuschließen ist.

Juristische Fragestellungen in Bezug auf ADHS ergeben sich vorwiegend im Kontext der Medikation mit Stimulanzien, da diese unter das BtMG fallen. Bei der Anwendung von Stimulanzien sind insbesondere rechtliche Besonderheiten in den Bereichen Straßenverkehr, Reisen, Wehrdienst und Leistungssport zu berücksichtigen.

2. Wie beeinflussen diese Aspekte die gesundheitsökonomische/gesundheitspolitische Bewertung der Therapie?

Neben den beträchtlichen direkten Behandlungskosten sind auch die durch die ADHS verursachten volkswirtschaftlichen Schäden von großer Bedeutung.

Eine ADHS und die häufig damit verbundenen psychischen Erkrankungen können zu beruflichen Problemen führen, da der Patient sowohl in seiner Arbeitsleistung eingeschränkt sein kann, aber auch in der Kommunikation mit Mitarbeitern und Vorgesetzten Probleme auftreten können. Dies kann in der Folge zu häufigeren Kündigungen des Arbeitsverhältnisses führen mit finanziellen Einbußen für den Betroffenen. Indirekte Kosten entstehen ebenfalls durch häufige Fehlzeiten der ADHS-kranken Arbeitnehmer¹³³.

Die medikamentöse Behandlung der ADHS ist auch aufgrund des hohen Risikos, dass diese Krankheit andere psychische Erkrankungen begünstigen, zu sozialen Beeinträchtigungen führen kann und hohe gesellschaftliche Kosten entstehen ein gesundheitsökonomisch und gesundheitspolitisch relevantes Thema. Gesundheitsökonomische Analysen werden daher für die Versorgung der ADHS an Bedeutung gewinnen. Inwieweit sich eine zu beobachtende Zunahme der medikamentösen Therapien im Allgemeinen und Erstattungsausschlüsse im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung die Waage halten, ist schwer abschätzbar. Im Hinblick auf diesen Punkte ist zwar mit einer wachsenden Akzeptanz der Pharmakotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit einer ADHS im gesundheitspolitischen Umfeld zu rechnen. Allerdings müssen hierfür erst die erstattungsrechtlichen Rahmenbedingungen geschaffen werden. Weitere Hilfestellungen können die Ergebnisse von internationalen Studien, der laufenden deutschen Studie und der DGPPN-Leitlinie geben, die der Pharmakotherapie einen hohen Stellenwert in der Behandlung der ADHS bei Erwachsenen einräumen.

3. Wie ist die Einschätzung/Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Betroffenen/Öffentlichkeit? Die Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Betroffenen/Öffentlichkeit kann anhand der Literaturrecherchen nicht eingeschätzt werden.

Im Internet findet sich jedoch eine Vielzahl an Informationsportalen, in denen nicht nur Betroffene Auskünfte und Hilfen zum Thema ADHS im Erwachsenenalter erhalten, sondern auch die Öffentlichkeit sowie Angehörige informiert werden. Auf den Internetseiten des ADHS-Informationsportals⁸ können beispielsweise Schnell- oder Wissenstests zum Thema ADHS durchgeführt werden. Weiterhin finden sich in einer separaten Rubrik Antworten auf häufig gestellte Fragen.

Ebenso gibt es (abgesehen von der Fachliteratur) Literatur und Ratgeber speziell für Betroffene. Sie geben konkrete Hilfen und praktische Tipps zum besseren Umgang mit ADHS^{30, 107}.

Zusammenfassend ist ein vermehrtes Problembewusstsein der Betroffenen, der Angehörigen sowie der Öffentlichkeit festzustellen.

4. Wie ist die Einschätzung/Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Leistungserbringer und welche Konsequenzen haben diese für die Betroffenen und Leistungserbringer?

Die ADHS im Erwachsenenalter muss nicht grundsätzlich behandelt werden. Die Entscheidung für eine Behandlung ist abhängig von der Ausprägung der ADHS-Symptome sowie von den psychischen und sozialen Beeinträchtigung der Betroffenen⁴³. Da im Medizinstudium und der psychiatrischen Ausbildung bis vor wenigen Jahren das Krankheitsbild der ADHS im Erwachsenenalter unbekannt war, wird die Diagnose von vielen in der Versorgung tätigen Ärzten immer noch abgelehnt, Das hat fatale Folgen für die Betroffenen. Inzwischen hat sich das Krankheitsbild etabliert und es gibt eine Reihe von spezialisierten niedergelassenen Psychiatern und Klinikambulanzen, die die Diagnostik und die Therapie durchführen. Durch die notwendige aufwändige Diagnose und die therapeutische Führung dieser Patienten besteht in Anbetracht der von den Gesetzlichen Krankenkassen bezahlten minimalen pauschalen Vergütungen aus wirtschaftlichen Gründen häufig wenig Bereitschaft, sich dieses Patientenkollektivs anzunehmen.

5. Wie ist die Einschätzung/Akzeptanz des Versorgungsbedarfs durch die Kostenträger und welche Konsequenzen haben diese für die Betroffenen und Leistungserbringer?

Leistungserbringer dürfen die Medikamente zur Behandlung der ADHS nicht zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung verordnen. Ärzte sind nicht verpflichtet, ein Kassenrezept auszustellen, wenn ein Regress im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsprüfung zu erwarten ist. Bei Vorliegen einer entsprechenden Indikation müssen sie aber ein wirksames Medikament verordnen, um sich nicht strafbar zu machen; dies kann nur über ein Privat Rezept erfolgen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage besteht bei Gesetzlichen Krankenkassen in Einzelfällen bei entsprechender psychiatrischer Indikation der Patienten die Bereitschaft zur Kostenübernahme.

7 Schlussfolgerung/Empfehlung

Ein früher Beginn einer medikamentösen Behandlung der ADHS ist gesundheitsökonomisch und -politisch höchst relevant aufgrund:

- der sozialen Beeinträchtigungen, die sich auf zahlreiche Lebensbereiche auswirken können
- des hohen Risikos andere psychische Erkrankungen zu entwickeln und
- den hohen gesellschaftlichen Kosten.

Abgesehen vom zweifelsfrei psychiatrischen Krankheitsbild wird allein schon aus gesundheitsökonomischen Gründen empfohlen, die Voraussetzungen für eine angemessene Versorgung mit diesen Medikamenten auch für Erwachsene zu schaffen.

Zusammenfassend lässt sich eine Evidenz für positive Effekte (Abnahme der Symptome bzw. Symptomstärke) bei den Wirkstoffen MPH, Dextroamphetamin und ATX zur Behandlung einer ADHS bei Erwachsenen aus der Literatur nachweisen. Zudem ergeben sich Hinweise für ein Dosis-Wirkungsprinzip. Eine individuelle Dosisfindung im Erwachsenenalter ist wichtig, um ein optimales Ansprechen der Medikamente zu erreichen.

Die Schlussfolgerung bezieht sich auf die in diesem Bericht dargestellten neun RCT, fünf Metaanalysen und drei ökonomischen Studien. Die Dauer der Studien beläuft sich meist auf wenige Wochen und ist zur Abschätzung von Langzeiteffekten zu kurz. Somit können negative Langzeiteffekte einer medikamentösen Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Weitere Forschung in diesem Bereich ist notwendig.

Ferner werden die Wirkstoffe gegen Placebo getestet. Hochwertige direkte Vergleichsstudien zwischen den Wirkstoffen, die für die Fragestellung der medizinischen Effektivität einer Therapie relevant sind, fehlen.

Um eine Aussage der Kosten-Effektivität der medikamentösen Therapie bei Erwachsenen mit ADHS zu treffen, sind weitere gesundheitsökonomische Studien erforderlich, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind.

8 Literaturverzeichnis

1. Adam C, Döpfner M, Lehmkuhl G. Der Verlauf von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen im Jugend- und Erwachsenenalter. *Kindheit und Entwicklung* 2002; 11(2): 73-81.
2. Adler LA, Faraone SV, Spencer TJ, Michelson D, Reimherr FW, Glatt SJ, Marchant BK, Biederman J. The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults. *Journal of attention disorders* 2008b; 11: 711-719.
3. Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, Biederman J, Study G. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of clinical psychiatry* 2008a; 69(9): 1364-1373.
4. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, Deldar A, Schuh K, Durell T. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 2009c; 26(3): 212-221.
5. Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2009b; 29(1): 44-50.
6. Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, Ball SG, Allen AJ, Biederman J. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2008b; 11(6): 720-727.
7. Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2009a; 29(3): 239-247.
8. ADHS-Erwachsene. www.adhs-erwachsene.net. (30.07.2010).
9. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition. Text Revised.* Washington D. C.: American Psychiatric Association. 2000.
10. Arolt V, Reimer C, Dilling H. *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie, 6. Auflage*, Springer Verlag Heidelberg, 2006.
11. Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. *Journal of attention disorders* 2007; 10(3): 306-316.
12. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2002; 111(2): 279-289.
13. Barkley RA. Driving impairments in teens and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 2004; 27: 233-260.
14. Bärlocher F. *Biostatistik, 2. Auflage*, Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 2008.
15. Barton J. Atomoxetine: a new pharmacotherapeutic approach in the management of attention deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Disease in Childhood* 2005; 90(Suppl 1): i26-29.
16. Barton P, Bryan S, Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of Health Services Research & Policy* 2004; 9(2): 110-118.
17. Becker K, Wehmeier PM. Atomoxetine for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *PsychoNeuro*. 2003; 29(10): 472-476.
18. Betäubungsmittelgesetz. www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/anlage_iii_61.html (27.11.2009).
19. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-248.
20. Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleardi M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 59(9): 829-835.

21. Biederman J, Wilens TE, Mick E, Faraone SV, Spencer T. Does Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Impact the Developmental Course of Drug and Alcohol Abuse and Dependence? *Biological Psychiatry* 1998; 44: 269-273.
22. Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry* 2005; 57: 1215-1220.
23. Biedermann J, Wilens T, Mick E, Spencer T, Faraone SV. Pharmacotherapy of attention-deficit disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999; 104(2): e20.
24. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21: 195-206.
25. Braham J, Young S, Bickerdike A, Spain D, McCartan D, Xenitidis K. Evaluation of group cognitive behavioral therapy for adults with ADHD. *Journal of Attention Disorders* 2009; 12(5): 434-441.
26. Bundessozialgericht. AZ: B1 KR 5/09, verkündet am 30.06.2009.
27. Cadoret RJ, Stewart MA. An adoption study of attention deficit/hyperactivity/aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Comprehensive Psychiatry* 1991; 32(1): 73-82.
28. Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. *Addiction (Abingdon, England)* 2005; 100(12): 1868-1874.
29. Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 2007; 62(9): 977-984.
30. Claus D, Aust-Claus A, Hammer PM. A. D. S (ADS. Das Erwachsenen Buch: Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom. Neue Konzentrations- und Organisations-Hilfen für Ihr Berufs- und Privatleben. Obererbrin. 2005.
31. Collins P, White T. Forensic implications of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood. *Journal of Forensic Psychiatry* 2002; 13: 263-284.
32. Conners CK, Erhardt D, Sparrow E. Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS). North Tonawanda: Multi-Health Systems 1999.
33. Connor DF. Preschool Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Review of Prevalence, Diagnosis, neurobiology, and Stimulant Treatment. *Journal of Development & Behavioral Pediatrics* 2002; 23: 1-9.
34. Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev B, Seward R. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2000; 188(4): 230-234.
35. Curtin F, Altman DG, Elbourne D. Meta-analysis combining parallel and cross-over clinical trials. I: Continuous outcomes. *Statistics in Medicine* 2002; 21: 2131-2144.
36. Curtin F, Elbourne D, Altman DG. Meta-analysis combining parallels and cross-over clinical trials. II: Binary outcomes. *Statistics in Medicine* 2002; 21: 2145-2159.
37. D'Amelio R, Retz W, Philipsen A, Rösler M. Psychoedukation und Coaching. ADHS im Erwachsenenalter – Manual zur Leitung von Patienten- und Angehörigengruppen. Urban & Fischer Verlag München 2009.
38. De Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, ten Have M, Alonso J, Angermeyer M, et al. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2008; 65(12): 835-842.
39. Disney RE, Elkins IJ, McGue M, Iacono W. Effects of ADHD, Conduct Disorder, and Gender on Substance Use and Abuse in Adolescence. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 1515-1521.

40. Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. A randomized, double-blind, cross-over study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 2002; 14(3): 289-295.
41. Downey IKK, Pomerleau CS, Pomerleau OF. Personality Differences Related to Smoking and Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Substance Abuse* 1996; 8(1): 129-135.
42. Drummond MF, Sculper MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd edition. Oxford University Press. 2005.
43. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. ADHS im Erwachsenenalter – Leitlinie auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. *Nervenarzt* 2003; 74(10): 939-946.
44. Edel MA, Vollmoeller W. *Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen*. Heidelberg, 2006.
45. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A (fluorine-18) fluordopa positron emission tomographic study. *Journal of Neuroscience* 1998; 18: 5901-5907.
46. Essau CA, Groen G, Conradt J, Turbanisch U, Petermann F. Häufigkeit, Komorbidität und psychosoziale Korrelate der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung – Ergebnisse der Bremer Jugendstudie. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 1999; 67: 296-305.
47. Fachinformation Ritalin 10 mg Tabletten. www.fachinfo.de/viewFI?FINR=002958&RL=Ritalin%26reg%3B%2010%26nbsp%3Bmg%20Tabletten (06.11.2009).
48. Fachinformation STRATTERA® 10 mg/-18 mg/-25 mg/-40 mg/-60 mg/-80 mg Hartkapseln. www.fachinfo.de/viewFI?FINR=008758&RL=STRATTERA%26reg%3B%2010%26nbsp%3Bmg/-18%26nbsp%3Bmg/-25%26nbsp%3Bmg/-40%26nbsp%3Bmg/-60%26nbsp%3Bmg/-80%26nbsp%3Bmg%20Hartkapseln (06.11.2009).
49. Fahrerlaubnisrecht Homepage. www.fahrerlaubnisrecht.de/Anlage%20FeV/Anlage%204.htm (18.12.2009).
50. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004; 24(1): 24-29.
51. Gerlach M. ADHS Stimulantien Therapie: Gefahr für Kinder und Jugendliche. *Neurotransmitter* 2002; 7/8: 69-72.
52. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Hrsg.) *Methodenmanual zur Erstellung von HTA-Berichten*. 2000.
53. Gillis JJ, Gilder JW, Pennington BF, de Fries JC. Attention deficit disorders in reading disabled twins: evidence for a genetic aetiology. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1992; 20: 303-315.
54. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1985; 42(10): 937-947.
55. Häßler F, Reis O, Buchmann J, Bohne-Suraj. HKS/ADHS und rechtliche Aspekte. *Nervenarzt* 2008; 79: 820-826.
56. Heßlinger B, Philipsen A, Richter H, Ebert D. Zur Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Verhaltenstherapie* 2003; 13: 276-282.
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden* 3.0. 2008. Köln.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Urin- und Blutzucker-selbstmessung bei Diabetes mellitus Typ 2. Berichtsplan*. 2008. Köln.
59. Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GA, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. *The Journal of clinical psychiatry* 2007; 68(2): 268-277.

60. Juckel G, Laux G. Wie wird das psychosoziale Funktionsniveau gemessen? DNP. 2008; Sonderheft September; 15-20.
61. Justiz-Online. www.justiz.nrw.de/nrwe/olgs/hamm/j2007/3_Ss_461_07beschluss20071105.html (18.12.2009).
62. Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, Leison CL, Jacobsen SJ. Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based, birth cohort study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2005; 15(5): 764-776.
63. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(4): 716-23.
64. Kessler RC, Lane M, Stang PE, Van Brunt DL. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychological Medicine* 2009; 39(1): 137-47.
65. Kösters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of psychopharmacology* 2009; 23(7): 733-744.
66. Kohn J, Esser G. ADHS im Jugend- und Erwachsenenalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2008; 156: 748-756.
67. Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine* 2004; 34(6): 973-982.
68. Kordon A, Hofecker Fallahpour M. Pharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 2006; 54/2: 99-110.
69. Krause J, Krause KH. ADHS im Erwachsenenalter. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. Schattauer Verlag. 3. Auflage, Stuttgart-New York 2009.
70. Krause J, Ryffel-Rawak D. Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Psycho* 2000; 26: 209-223.
71. Krause J. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. *Fortschritte der Neurologie, Psychologie* 2007; 75: 295-395.
72. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters* 2000; 285(2): 107-110.
73. Krause KH, Krause J, Trott GE. Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters. *Nervenarzt* 1998; 69: 543-556.
74. Krauth C, Hessel F, Hansmeier T, Wasem J, Seitz R, Schweikert B. Empirische Bewerungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation – ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG). *Gesundheitswesen* 2005; 67: 736-746.
75. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 2001; 13(3): 129-134.
76. Lauth GW, Raven H. Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS) im Erwachsenenalter. Ein Review. *Psychotherapeutenjournal*. 2009; 1: 17-30.
77. Lehmkuhl G, Poustka F, Schmidt MH. Behandlung von ADHS mit Atomoxetin – Empfehlung zur Medikamentenumstellung von Stimulanzien auf Atomoxetin. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; 155: 645-648.
78. Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz F, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg.). *Das Public Health Buch*. 2. Auflage Urban und Fischer. München. S. 346-369. 2003.

79. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 87(1): 20-29.
80. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. *Drug and Alcohol Dependence* 2006; 81(2): 137-148.
81. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* 2009; 62(10): 1-34.
82. Lou HC, Henriksen J, Bruhn P. Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Archives of Neurology* 1984; 41: 825-829.
83. Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Borner H, Nielsen JB. Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Archives of Neurology* 1989; 46: 48-52.
84. Mannuzza A, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993; 50(7): 565-576.
85. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPaula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 493-498.
86. Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(1): 77-83.
87. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2005; 3: 5.
88. Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2008; 63(10): 981-989.
89. Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology/official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 2009; 12(8): 1137-1147.
90. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: Two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry* 2003; 53: 112-120.
91. Nadder TS, Silber JL, Eaves LJ, Meas HH, Meyer JM. Genetic effects on ADHD symptomatology in 7- to 13-year-old twins: results from a telephone survey. *Behavior Genetics* 1998; 28: 83-99.
92. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. NICE clinical guideline 72;2008.
93. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Standardisation of costs. The Dutch manual for costing in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(7): 443-454.
94. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD): Purchasing Power Parities 2009. stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4. (17.06.2010).
95. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology* 2008; 197(1): 1-11.
96. Philipsen A, Heßlinger B, Tebartz van Elst L. Aufmerksamkeitsdefizit- Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter – Diagnostik, Ätiologie und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(17): 311-317.

97. Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000; 39(11): 1424-1431.
98. Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68(1): 93-101.
99. Reinecker H. Verhaltenstherapie. In Senf W, Broda M. *Praxis der Psychotherapie*. 3. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart 2005b.
100. Renner TJ, Gerlach M, Romanos M, Herrmann M, Reif A, Fallgatter AJ, Lesch KP. Neurobiologie des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms. *Nervenarzt* 2008; 79: 771-781.
101. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, Rösler M. Wender Utah Rating Scale (WURS-k) – Die deutsche Kurzform zur retrospektiven Erfassung des hyperkinetischen Syndroms bei Erwachsenen. *Nervenarzt* 2002; 73: 830-838.
102. Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W, on behalf of the study. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2009; 259(2): 120-129.
103. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Hengesch G, Schneider M, Supprian T, Schwitzgebel, P, Pinhard K, Dovi-Akue N, Wender P, Thome J. Prevalence of attention deficit-/hyperactivity disorder (ADHD) and comorbid disorders in young male prison inmates. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience* 2004; 254: 365-371.
104. Rostain AL, Ramsay JR. A combined treatment approach for adults with adhd – results of an open study of 43 patients. *Journal of Attention Disorders* 2006; 2: 150-159.
105. Rote Liste Homepage. www.rote-liste.de (27.11.2009).
106. Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET. Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 891-896.
107. Ryffel-Rawak D. *Wir fühlen uns anders! Wie betroffene Erwachsene mit ADS/ADHS sich selbst und ihre Partnerschaft erleben*. Huber. 2. Auflage, Bern 2008.
108. Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R*. 13. Auflage. 2009. Springer. Heidelberg.
109. Safren SA, Otto MW, Sprich S, Winett CL, Wilens TE, Biederman J. Cognitive-behavioral therapy for ADHD in medication-treated adults with continued symptoms. *Behav Res Ther* 2005; 43(7): 831-842.
110. Safren SA. Cognitive-behavioral approaches to adhd treatment in adulthood. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67(Suppl. 8): 46-50.
111. Schlack R, Holling H, Kurth BM, Huss M. The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2007; 50(5-6): 827-35.
112. Schlander M, Trott GE, Schwarz O. Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland – Teil 1: Versorgungsepidemiologie und Krankheitskosten. *Nervenarzt* 2009 Nov 21. (Epub ahead of print).
113. Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002; 10(3): 286-294.
114. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost wayward. *The Lancet*; 359; 781-785.

115. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *PharmacoEconomics*. 2005; 23(1): 93-102.
116. Sozialgesetzbuch V. www.gesetze-im-internet.de/sgb_5 (10.06.2010).
117. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, Schulenburg JM Graf von der, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, Schulenburg JM Graf von der, Wasem J (Hrsg.). *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine Internationale Perspektive*. Health Technology Assessment, Bd. 9. Baden-Baden: Nomos.
118. Siebert U, Kurth T. Lebensqualität als Parameter von medizinischen Entscheidungsanalysen. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A, von Steinbüchel N, Bullinger M (Hrsg.). *Lebensqualitätsforschung und Gesundheitsökonomie in der Medizin*. Ecomed Landsberg 2000.
119. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? *European Journal of Health Economics* 2003; 4: 143-150.
120. Silva RR, Munoz DM, Alpert M. Carbamazepin use in children and adolescents with features of attention-deficit hyperactivity disorders: a meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1996; 35 (3): 352-358.
121. Simpson D, Plosker GL. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* 2004; 64(2): 205-222.
122. Smidt J, Heisper P, Dempfle A, Konrad K, Hemminger U, Kathöfer A, Halbach A, Strub B, Crabarkiewicz J, Kiefl H, Linder M, Knibler U, Warnke A, Remschmidt H, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Formalgenetische Befunde zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 2003; 71: 366-377.
123. Sobanski E, Alm B. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter – Ein Überblick. *Nervenarzt* 2004; 75: 697-716.
124. Sobanski E. Psychiatrische Komorbidität bei Erwachsenen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung – ein Überblick. *Nervenheilkunde* 2006; 25: 430-436.
125. Solanto MV, Marks DJ, Wasserstein J, Kofman MD. Development of a new psychosocial treatment for adult adhd. *Journal of Attention Disorders* 2008; 6: 728-736.
126. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005; 57(5): 456-463.
127. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman SK. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58(8): 775-782.
128. Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L, Adult ARG. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007; 61(12): 1380-1387.
129. Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH, Youcha SH. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(9): 1437-1448.
130. Spencer TJ, Landgraf JM, Adler LA, Weisler RH, Anderson CS, Youcha SH. 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. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008; 69(11): 1766-1775.
131. Statistisches Bundesamt Deutschland: Allgemeiner Verbraucherpreisindex 2009. www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Zeitreihen/WirtschaftAktuell/Basisdaten/Content100/vpi101a.templateId=renderPrint.psml (17.06.2010).
132. Stevenson CS, Stevenson RJ, Whimont S. A self-directed psychosocial intervention with minimal therapist contact for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2003; 10: 93-101.

133. Swensen A, Birnbaum HG, Hamadi RB, Greenberg P, Cremieux PY Secnik K. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *Journal of Adolescent Health* 2004; 35(4): 346.e1-9.
134. Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001; 21(N2): 223-228.
135. Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Attention Disorders* 2002; 6(2): 49-60.
136. The Department of Health Care Policy at Harvard Medical School.
www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpd/adir/adhd/18%20Question%20ADHD-ASRS-v1-1.pdf
(18.12.2009).
137. Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 2005; 178(2-3): 286-295.
138. Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* 2004; 55(10): 1031-1040.
139. Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. *Advances in Therapy* 2009; 26(2): 170-184.
140. Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJ, Kooij JJ, Buitelaar JK, Kenemans JL, Verbaten MN, Olivier B, Volkerts ER. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 2008; 22(3): 230-237.
141. Virta M, Vedenpää A, Grönross N, Chydenius E, Partinen M, Vataja R, Kaski M, Iivanainen M. Adults with ADHD benefit from cognitive-behaviorally oriented group rehabilitation: a study of 29 participants. *Journal of Attention Disorders* 2008; 12(3): 218-226.
142. Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: An Aid in the Retrospective Diagnosis of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 885-890.
143. Weber P. Neue Aspekte in der Pharmakotherapie von ADHS im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrie* 2005; 4: 16-21.
144. Weiss M, Hechtman L. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67: 611-619.
145. Weltgesundheitsorganisation (WHO): Composite International Diagnostic Interview (2003). Screening-Test mit Selbstbeurteilungs-Skala V.1.1 für Erwachsene mit ADHS (ASRS-V.1.1).
www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftpd/adir/adhd/6Q-German.pdf (11.11.2009).
146. Wiesegger G, Kienbacher C, Pellegrini E, Scheidinger H, Vesely C, Bangerl W, Freidrich M. Medikamentöse Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und komorbiden Störungen. *Neuropsychiatrie*, Band 21 Nr. 2, S. 187-206.
147. Wiggins D, Singh K, Getz HG, Hutchins DE. Effects of brief group intervention for adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Mental Health Counseling* 1999; 21: 82-92.
148. Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, Renard D, Brady KT, Trzepacz PT, Schuh LM, Ahrbecker LM, Levine LR, Atomoxetine ASUD. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. *Drug and Alcohol Dependence* 2008a; 96(1-2): 145-154.
149. Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DE, Hampton KD, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* 2005; 57: 793-801.

150. Wilens TE, Klint T, Adler L, West S, Wesnes K, Graff O, Mikkelsen B. A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. *Behavioral and Brain Functions* 2008b; 4: 24.
151. Wilens TE, McDermott SP, Biederman J, Abrantes A, Haesy A, Spencer T. Cognitive therapy in the treatment of adults with adhd. A systematic chart review of 26 cases. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1999; 13: 215-226.
152. Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Boyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 282-288.
153. World Health Organization (WHO). ICD-10. Geneva: World Health Organization 1990.
154. Wu EQ, Birnbaum HG, Zhang HF, Ivanova JI, Yang E, Mallet D. Health care costs of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drug therapies. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP* 2007; 13(7): 561-569.
155. Zametkin AJ, Nordahl TE, Gross M, King AC, Semple WE, Rumsy J, Hamburger S, Cohen RM. Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicine* 1990; 323: 1361-1366.

9 Anhang

9.1 Literaturrecherche

Tabelle 32: Rechercheergebnisse

No	Hits	Search Expression
1	88642632	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME83; EM83; CB85; BA83; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I178; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS83; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; DD83; IA70; GM03; LQ97; HN69; HG05; TVPP; KP05
2	11341	ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY AND ADULT?/SAME SENT
3	11149	ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER AND ADULT?/SAME SENT
4	10504	ATTENTION DEFICIT DISORDER AND ADULT?/SAME SENT
5	5235	(ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY) AND ADULT?/SAME SENT
6	10552	ADHD AND ADULT?/SAME SENT
7	302	ADHS AND ERWACHSENE?/SAME SENT
8	25	HKS AND ERWACHSENE?/SAME SENT
9	144	AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-HYPERAKTIVITAETSSTOERUNG AND ERWACHSENE?/SAME SENT
10	153	AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-HYPERAKTIVIT%TSST%RUNG AND ERWACHSENE?/SAME SENT
11	12	AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-HYPERAKTIVIT%TSSYNDROM AND ERWACHSENE?/SAME SENT
12	0	AUSMERKSAMKEITSDEFIZIT-HYPERAKTIVITAETSSYNDROM AND ERWACHSENE?/SAME SENT
13	15	HYPERKINETISCHE STOERUNG AND ERWACHSENE?/SAME SENT
14	15	HYPERKINETISCHE ST%RUNG AND ERWACHSENE?/SAME SENT
15	17438	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14
16	35193	CT=ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER
17	36783	CT=ATTENTION#DEFICIT#HYPERACTIVITY DISORDER
18	18249	CT=ADHD
19	37719	CT=ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY
20	2134	CT=ATTENTION DEFICIT DISORDER AND CT=HYPERACTIVITY
21	682	UT=ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER
22	4766	UT=ATTENTION#DEFICIT#HYPERACTIVITY DISORDER
23	4281	UT=ADHD
24	191	UT=ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY
25	196	UT=ATTENTION#DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY
26	166	UT=ATTENTION#DEFICIT DISORDER AND UT=HYPERACTIVITY
27	993	IT=ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER
28	3099	IT=ATTENTION#DEFICIT#HYPERACTIVITY DISORDER
29	129	IT=ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY
30	2774	IT=ADHD
31	149	IT=ATTENTION#DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY
32	53	IT=ATTENTION#DEFICIT DISORDER AND IT=HYPERACTIVITY
33	4	CT=ADHS
34	53	CT=ADD
35	3	CT=HKS
36	50550	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35
37	5475547	CT=ADULT
38	2696583	CT=ADULTS
39	4859	CT=ADULTHOOD
40	6475	CT=ERWACHSENE?
41	48237	UT=ADULT
42	47877	UT=ADULTS
43	3195	UT=ADULTHOOD

Tabelle 32: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

No	Hits	Search Expression
44	368	UT=ERWACHSENE?
45	3637	IT=ADULT
46	2834	IT=ADULTS
47	310	IT=ADULTHOOD
48	0	IT=ERWACHSENE?
49	5621997	37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48
50	7892	36 AND 49
51	17440	15 OR 50
52	4172	ATOMOXETIN#
53	27972	METHYLPHENIDAT#
54	400059	MEDICATION
55	2552	MEDIKATION
56	440583	MEDIKAMENTE OR ARZNEIMITTEL
57	515692	PHARMACOLOGICAL
58	544	PHARMAKOLOGISCH
59	9152	PSYCHOPHARMACOLOGICAL
60	1353595	52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59
61	5238	51 AND 60
62	4408	61 AND PY>=2000
63	2119	check duplicates: unique in s=62
64	0	63 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
65	0	63 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
66	0	63 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
67	0	63 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
68	2	63 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
69	0	63 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
70	0	63 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
71	0	63 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
72	0	63 AND HTA
73	0	63 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
74	0	63 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
75	0	63 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
76	0	63 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
77	0	63 AND EVALUATION#, MEDICAL?
78	0	63 AND EVALUATION#, BIOMEDICAL?
79	0	63 AND EVALUATION#, HEALTH CARE
80	2	64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79
81	3	63 AND CT=REVIEW LITERATURE
82	18	63 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
83	0	63 AND CTG=UEBERSICHTSARBEIT
84	243	63 AND DT=REVIEW LITERATURE
85	460	63 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
86	77	63 AND REVIEW/TI
87	32	63 AND CT=PRACTICE GUIDELINE#
88	2	63 AND DT=PRACTICE GUIDELINE#
89	2	63 AND REVIEW LITERATURE
90	0	63 AND REVIEW SYSTEMATIC
91	0	63 AND REVIEW ACADEMIC
92	25	63 AND LITERATURE REVIEW#
93	40	63 AND SYSTEMATIC REVIEW#
94	0	63 AND ACADEMIC REVIEW#

Tabelle 32: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

No	Hits	Search Expression
95	3	63 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
96	55	63 AND PRACTICE GUIDELINE#
97	529	81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90 OR 91 OR 92 OR 93 OR 94 OR 95 OR 96
98	12	63 AND CT=META ANALYSIS
99	50	63 AND META-ANALYSIS
100	12	63 AND CT=META-ANALYSIS
101	14	63 AND DT=META-ANALYSIS
102	63	63 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
103	63	98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102
104	555	97 OR 103
105	118	63 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
106	44	63 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
107	4	63 AND CTG=RANDOMISIERUNG
108	5	63 AND CT D RANDOM ALLOCATION
109	4	63 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
110	1	63 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
111	4	63 AND CT=SINGLE BLIND METHOD
112	26	63 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
113	115	63 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
114	143	63 AND CT D PLACEBO?
115	53	63 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
116	13	63 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
117	14	63 AND RCT
118	258	63 AND (RANDOMIED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
119	90	63 AND (RANDOMIED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? CLINICAL? ? STUD?)
120	292	63 AND (RANDOMIED? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? STUD?)
121	42	63 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
122	12	63 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
123	7	63 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
124	240	63 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
125	0	63 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
126	0	63 AND EINFACH? ? BLIND?
127	0	63 AND DOPPEL? ? BLIND?
128	0	63 AND DREIFACH? ? BLIND?
129	254	63 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
130	2	63 AND ZUFALL?
131	96	63 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
132	0	63 AND (ÜBERKREUZ? OR UEBERKREUZ?)
133	379	63 AND PLA%EBO?
134	4	63 AND MASK?
135	528	105 OR 106 OR 107 OR 108 OR 109 OR 110 OR 111 OR 112 OR 113 OR 114 OR 115 OR 116 OR 117 OR 118 OR 119 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 128 OR 129 OR 130 OR 131 OR 132 OR 133 OR 134
136	190	63 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
137	47	63 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
138	44	63 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
139	5	63 AND CCT
140	224	63 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
141	5	63 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)

Tabelle 32: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

No	Hits	Search Expression
142	570	63 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
143	49	63 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
144	619	136 OR 137 OR 138 OR 139 OR 140 OR 141 OR 142 OR 143
145	22	63 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
146	15	63 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
147	34	63 AND PROSPE%TIVE# (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
148	34	145 OR 146 OR 147
149	770	135 OR 144
150	549	135 OR 148
151	625	144 OR 148
152	774	135 OR 144 OR 148
153	0	63 AND CTD (TRIAL OR TRIALS)
154	0	63 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
155	2	63 AND DT=VALIDATION STUDIES
156	0	63 AND DT=REPORT
157	186	63 AND DT=CLINICAL TRIAL
158	4	63 AND DT=EVALUATION STUDIES
159	0	63 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
160	32	63 AND DT=MULTICENTER STUDY
161	0	63 AND DT=TECHNICAL REPORT
162	1391	63 AND (STUDY OR STUDIE?)
163	676	63 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
164	603	63 AND REPORT?
165	1	63 AND RESEARCH ARTICLE?
166	1	63 AND TECHNICAL REPORT?
167	1696	153 OR 154 OR 155 OR 156 OR 157 OR 158 OR 159 OR 160 OR 161 OR 162 OR 163 OR 164 OR 165 OR 166
168	1832	80 OR 104 OR 152 OR 167
169	41	63 AND CT D ECONOMICS
170	36	63 AND CTG D ÖKONOMIE
171	8	63 AND CT D SOCIOECONOMICS
172	3	63 AND CT D MODELS, ECONOMIC
173	0	63 AND (ÖKONOMISCH## MODELL# OR OEKONOMISCH## MODELL#)
174	62	63 AND CT D ECONOMIC ASPECT
175	51	63 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
176	51	63 AND CT D HEALTH ECONOMICS
177	63	63 AND CT D COST?
178	13	63 AND CTG D KOSTEN?
179	27	63 AND CT D EFFICIENCY?
180	19	63 AND CT D COST ANALYSIS
181	82	63 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
182	0	63 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
183	17	63 AND EFFICIENC?
184	4	63 AND ECONOMIC EVALUATION?
185	0	63 AND HEALTH CARE FINANCING?
186	15	63 AND (COST? ? BENEFIT? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
187	5	63 AND (COST? ? UTILIT? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
188	20	63 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
189	6	63 AND (COST? ? EVALUATION? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
190	0	63 AND (COST? ? EFFICIENC? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))

Tabelle 32: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

No	Hits	Search Expression
191	13	63 AND (COST? ? CONTROL? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
192	0	63 AND (COST? ? MINIMI%ATION? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
193	6	63 AND (COST? ? ILLNESS? ? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
194	30	63 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
195	5	63 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYS?))
196	0	63 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYS?))
197	2	63 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYS?))
198	0	63 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYS?))
199	0	63 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYS?))
200	3	63 AND (KOSTEN? ? ANALYS?) AND STUDIE?
201	181	169 OR 170 OR 171 OR 172 OR 173 OR 174 OR 175 OR 176 OR 177 OR 178 OR 179 OR 180 OR 181 OR 182 OR 183 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 188 OR 189 OR 190 OR 191 OR 192 OR 193 OR 194 OR 195 OR 196 OR 197 OR 198 OR 199 OR 200
202	2	63 AND CT=PHARMACOECONOMICS
203	31	63 AND (PHARMACOECONOMI? OR PHARMAKOOEKONOMI? OR PHARMAKOÖKONOMI?)
204	31	202 OR 203
205	183	201 OR 204
206	7	63 AND CT D ETHICS
207	0	63 AND CT D MORALS
208	4	63 AND CT D INFORMED CONSENT
209	0	63 AND CT=MORALITY
210	0	63 AND CT=SOCIAL JUSTICE
211	0	63 AND HEALTH SERCVICES ACCESSIBILITY
212	3	63 AND CT=HEALTH CARE ACCESS?
213	0	63 AND CT=FREEDOM
214	0	63 AND CT=ALTRUIISM
215	0	63 AND CT=HUMAN RIGHTS
216	18	63 AND ETHIC?
217	0	63 AND BIOETHIC?
218	0	63 AND HUMAN RIGHTS
219	1	63 AND PATIENT# RIGHT#
220	6	63 AND CONSUMER?
221	4	63 AND MORAL?
222	0	63 AND JUSTICE
223	3	63 AND AUTONOMY
224	0	63 AND BENEFICIENC?
225	6	63 AND ETHIK?
226	3	63 AND ETHISCH##
227	0	63 AND MENSCHENRECHTE
228	11	63 AND RECHTSPRECHUNG?
229	1	63 AND JURISDICTION
230	20	63 AND LEGAL?
231	6	63 AND LAW#
232	66	206 OR 207 OR 208 OR 209 OR 210 OR 211 OR 212 OR 213 OR 214 OR 215 OR 216 OR 217 OR 218 OR 219 OR 220 OR 221 OR 222 OR 223 OR 224 OR 225 OR 226 OR 227 OR 228 OR 229 OR 230 OR 231
233	1846	168 OR 205 OR 232
234	1846	check duplicates: unique in s=233
235	1832	168
236	183	205
237	66	232

9.2 Liste der im Volltext bestellten Literatur

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
1.	Adler L, Dietrich A, Reimherr FW, Taylor LV, Sutton VK, Bakken R, Allen AJ, Kelsey D. Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD. <i>Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists</i> 2006; 18(2): 107-113.
2.	Adler L, Dittmann RW, Kelsey D, Reimherr FW, Sangal BR, Saylor KE, Secnik K, Sutton V, Moore RJ, Suppl. Atomoxetine in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorders in adults: effects on quality of life. Conference abstract: German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Neuropsychology, Congress 2004, Berlin, Germany, November 24-27, 2004.
3.	Adler L, Spencer TJ, Williams DW, Moore R, Dittmann RW, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: final report of a 4-year study. <i>Pharmacopsychiatry</i> 2007; 40(5): 241.
4.	Adler LA, Faraone SV, Spencer TJ, Michelson D, Reimherr FW, Glatt SJ, Marchant BK, Biederman J. The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults. <i>Journal of attention disorders</i> 2008; 11(6): 711-719.
5.	Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, Biederman J, Study G. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2008; 69(9): 1364-1373.
6.	Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, Deldar A, Schuh K, Durell T. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. <i>Depression and anxiety</i> 2009; 26(3): 212-221.
7.	Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2009; 29(1): 44-50.
8.	Adler LA, Spencer T, McGough JJ, Jiang H, Muniz R. Long-term effectiveness and safety of dextromethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2009; 12(5): 449-459.
9.	Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, Ball SG, Allen AJ, Biederman J. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2008; 11(6): 720-727.
10.	Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2005; 66(3): 294-299.
11.	Adler LA, Spencer TJ, Stein MA, Newcorn JH. Best practices in adult ADHD: Neurobiology, pharmacology, and emerging treatments. <i>CNS spectrums</i> 2008; 13(9 Suppl. 13): 2-16.
12.	Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Final report of a 4-year study. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2006; 9(Suppl. 1): 134-135.
13.	Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. <i>Journal of attention disorders</i> 2008; 12(3): 248-253.
14.	Adler LA, Sutton VK, Moore RJ, Dietrich AP, Reimherr FW, Sangal RB, Saylor KE, Secnik K, Kelsey DK, Allen AJ. Quality of life assessment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2006; 26(6): 648-652.
15.	Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2009; 29(3): 239-247.
16.	Adler LA. Non-stimulant trials of adult ADHD. <i>CNS spectrums</i> 2007; 12(4 Suppl 6): 11-13.
17.	Aharonovich E, Garawi F, Bisaga A, Brooks D, Raby WN, Rubin E, Nunes EV, Levin FR. Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome. <i>The American journal of drug and alcohol abuse</i> 2006; 32(4): 629-635.
18.	Asherson P, Libretto SE. Long-acting methylphenidate for the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>British Journal of Developmental Disabilities</i> 2004; 50(2): 143-151.
19.	Asherson P. Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Expert review of neurotherapeutics</i> 2005; 5(4): 525-539.
20.	Ashton H, Gallagher P, Moore B. The adult psychiatrist's dilemma: psychostimulant use in attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2006; 20(5): 602-610.
21.	Bangs ME, Jin L, Zhang S, Desai D, Allen AJ, Read HA, Regev A, Wernicke JF. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience</i> 2008; 31(4): 345-354.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
22.	Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2007; 10(3): 306-316.
23.	Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. <i>Journal of safety research</i> 2007; 38(N1): 113-128.
24.	Becker K, Wehmeier PM. Atomoxetin zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). <i>Atomoxetine for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)</i> . <i>PsychoNeuro</i> 2003; 29(10): 472-476.
25.	Bekker EM, Verster JC, Kenemans JL, Suppl. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention deficit/hyperactivity disorder. Conference abstract: 19th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, France, 16/09/2006-20/09/2006.
26.	Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. <i>Molecular psychiatry</i> 2009; 14(2): 123-142.
27.	Biederman J, Faraone S, Spencer T, Michelson D, Jones D, Adler L. Effects of atomoxetine treatment on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2003; 13(Supplement 4): 458.
28.	Biederman J, Mick E, Spencer T, Surman C, Hammerness P, Doyle R, Dougherty M, Aleari M, Schweitzer K. An open-label trial of OROS methylphenidate in adults with late-onset ADHD. <i>CNS spectrums</i> 2006; 11(5): 390-396.
29.	Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2005; 15(Suppl. 3): 631-632.
30.	Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2006; 59(9): 829-835.
31.	Biederman J, Mick EO, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Michel E, Martin J, Spencer TJ. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>BMC psychiatry</i> 2007; 7: 49.
32.	Biederman J, Seidman LJ, Petty CR, Fried R, Doyle AE, Cohen DR, Kenealy DC, Faraone SV. Effects of stimulant medication on neuropsychological functioning in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2008; 69(7): 1150-1156.
33.	Biederman J, Spencer T, Surman C, Aleari M, Dougherty M, Schweitzer K, Mick E. Open-label study of OROS methylphenidate in the treatment of adults with ADHD - Not otherwise specified (NOS). <i>Biological psychiatry</i> 2005; 57(8): 106.
34.	Biederman J, Spencer T. Methylphenidate in treatment of adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Journal of attention disorders</i> 2002; 6(Suppl 1): 101-107.
35.	Biederman J, Spencer TJ, Mick E, Suppl. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with ADHD. <i>Eur Neuro-psychopharmacol.</i> 2006; 16: 8-21.
36.	Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Weisler RH, Read SC, Tulloch SJ, Study G. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. <i>CNS spectrums</i> 2005; 10(12 Suppl 20): 16-25.
37.	Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Primary Psychiatry</i> 2004; 11(7): 57-62.
38.	Biederman J. Comparative and acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2006; 59(8, Suppl. S): 115.
39.	Blix O, Dalteg A, Nilsson P. Treatment of opioid dependence and ADHD/ADD with opioid maintenance and central stimulants. <i>Heroin Addiction and Related Clinical Problems</i> 2009; 11(1): 5-14.
40.	Boerner RJ, Rupprecht R, Martinius J, Müller HJ. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters (ADHD), Alkoholabhängigkeit sowie kombinierte Persönlichkeitsstörung. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adult (ADHD), alcohol dependency, and combined personality disorder. <i>Nervenheilkunde</i> 2001; 20(7): 403-407.
41.	Boonstra AM, Kooij JJ, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJ. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. <i>Sleep</i> 2007; 30(4): 433-442.
42.	Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. <i>Psychological medicine</i> 2005; 35(N8): 1097-1108.
43.	Bouffard R, Hechtman L, Minde K, laboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie</i> 2003; 48(8): 546-554.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
44.	Bright GM. Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: Results from a large-scale community survey. <i>MedGenMed Medscape General Medicine</i> 2008; 10(5).
45.	Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. <i>Journal of child and adolescent psychopharmacology</i> 2004; 14(1): 129-136.
46.	Buddensiek N, Te Wildt BT, Ziegenbein M, Emrich HM, Ohlmeier MD. Einsatz von atomoxetin bei erwachsenen mit ADHS und sucht: Vier fallberichte Medical therapy of adults with ADHD and addiction: Four case reports. <i>Psychopharmakotherapie</i> 2007; 14(2): 76-81.
47.	Buitelaar JK. Pharmacological treatment of adult ADHD. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2006; 16(Suppl. 4): 576-577.
48.	Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Clinical therapeutics</i> 2003; 25(12): 3065-3083.
49.	Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> 2005; 100(12): 1868-1874.
50.	Centre for Reviews and. A review of the research on interventions for attention deficit hyperactivity disorder: what works best (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2002; (2009 Issue 3): 12002006678.
51.	Centre for Reviews and. Efficacy of stimulants in adult ADHD (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2003; (2009 Issue 3): 12003002537.
52.	Centre for Reviews and. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder (Provisional abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2004; (2009 Issue 3): 12004009139.
53.	Centre for Reviews and. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2000; (2009 Issue 3): 12001003548.
54.	Centre for Reviews and. The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2003; (2009 Issue 3): 12003006908.
55.	Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2007; 62(9): 977-984.
56.	Christman AK, Fermo JD, Markowitz JS. Atomoxetine, a novel treatment for attention-deficit-hyperactivity disorder. <i>Pharmacotherapy</i> 2004; 24(8): 1020-1036.
57.	Chronis-Tuscano A, Seymour KE, Stein MA, Jones HA, Jiles CD, Rooney ME, Conlon CJ, Efron LA, Wagner SA, Pian J, Robb AS. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2008; 69(12): 1938-1947.
58.	Coetsee M, Kaminer Y, Morales A. Megadose intranasal methylphenidate (ritalin) abuse in adult attention deficit hyperactivity disorder. <i>Substance abuse: official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse</i> 2002; 23(3): 165-169.
59.	Collins P, White T. Forensic implications of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood. <i>Journal of Forensic Psychiatry</i> 2002; 13(2): 263-284.
60.	Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. <i>Drug and alcohol dependence</i> 2006; 82(2): 158-167.
61.	Corman SL, Fedutes BA, Culley CM. Atomoxetine: the first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists</i> 2004; 61(22): 2391-2399.
62.	Cowles BJ. Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2009; 43(4): 669-676.
63.	Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev B, Seward R. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. <i>The Journal of nervous and mental disease</i> 2000; 188(4): 230-234.
64.	Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Pediatrics</i> 2006; 118(3): 704-710.
65.	Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B, Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2004; 43(3): 269-275.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
66.	Cox DJ, Mikami AY, Cox BS, Coleman MT, Mahmood A, Sood A, Moore M, Burket R, Merkel RL. Effect of long-acting OROS methylphenidate on routine driving in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of pediatrics & adolescent medicine 2008; 162(8): 793-794.
67.	Cox DJ, Moore M, Burket R, Merkel RL, Mikami AY, Kovatchev B. Rebound effects with long-acting amphetamine or methylphenidate stimulant medication preparations among adolescent male drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2008; 18(1): 1-10.
68.	Darredeau C, Barrett SP, Jardin B, Pihl RO. Patterns and predictors of medication compliance, diversion, and misuse in adult prescribed methylphenidate users. Human psychopharmacology 2007; 22(8): 529-536.
69.	Davids E, Gastpar M. Atomoxetin in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Erwachsenen Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 2004; 72(10): 586-591.
70.	Davids E, Kis B, Specka M, Gastpar M. A pilot clinical trial of oxcarbazepine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2006; 30(6): 1033-1038.
71.	Davidson MA. ADHD in adults: a review of the literature. Journal of attention disorders 2008; 11(6): 628-641.
72.	De Lucas Taracena MT, Rada FM. Atomoxetina: Luces y sombras Atomoxetine: Lights and shadows. Psiquiatria Biologica 2007; 14(1): 13-23.
73.	Dittmann RW, Adler L, Michelson D, Wernicke J. Efficacy and safety of atomoxetine in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 221.
74.	Dodson WW. Pharmacotherapy of adult ADHD. Journal of clinical psychology 2005; 61(5): 589-606.
75.	Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 2002; 14(3): 289-295.
76.	Downey KK, Sclrubiner H, Schuster CR. Double-blind placebo controlled stimulant trial for cocaine dependent ADHD adults. NIDA Research Monograph 2000; 180: 116.
77.	Dowson JH. Pharmacological treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Current Psychiatry Reviews 2006; 2(3): 317-331.
78.	Drimmer EJ. Stimulant treatment of bulimia nervosa with and without attention-deficit disorder: three case reports. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 2003; 19(1): 76-77.
79.	Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. ADHS im Erwachsenenalter: Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. Nervenarzt 2003; 74(10): 939-946.
80.	Edel MA, Pütze EM, Lieder A, Assion HJ, Ribbert H, Juckel G, Brüne M. Self concept, action control and ADHD symptoms under methylphenidate treatment in adults with ADHD. Pharmacopsychiatry 2009; 42(3): 109-113.
81.	Eiland LS, Guest AL. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. The Annals of pharmacotherapy 2004; 38(1): 86-90.
82.	Fallu A, No. OROS*-Methylphenidate and executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. conference abstract: 39th International Danube Symposium for Neurological Science and Continuing Education 1st International Congress on ADHD from Childhood to Adult Disease, Würzburg, Deutschland, 02/06/2007-05/06/2007.
83.	Fallu A, Prinzo R, Binder C. Safety and effectiveness of OROS*Methylphenidate in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Results of an open label study. International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9(Suppl. 1): 134.
84.	Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. Does OROS-methylphenidate improve core symptoms and deficits in executive function? Results of an open-label trial in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Current medical research and opinion 2006; 22(12): 2557-2566.
85.	Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. Executive functioning in adult attention deficit hyperactivity disorder: Results of an open label study evaluating OROS*Methylphenidate. International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9(Suppl. 1): 134.
86.	Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. OROS-methylphenidate - How safe and how effective is it in ameliorating executive functioning deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder? Results of an open label study. Biological psychiatry 2006; 59(8, Suppl. S): 203.
87.	Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Glatt SJ. Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. Behavioral and brain functions : BBF 2005; 1: 16.
88.	Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Seidman L. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2005; 15(4): 664-670.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
89.	Faraone SV, Biederman J. Efficacy of Adderall for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a meta-analysis. <i>Journal of attention disorders</i> 2002; 6(2): 69-75.
90.	Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2004; 24(1): 24-29.
91.	Frölich J, Lehmkuhl G. Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. <i>Pharmacological treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Der Nervenarzt</i> 2004; 75(11): 1074-1082.
92.	Frölich J, Lehmkuhl G. Die Psychopharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. <i>The psychopharmacological treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Nervenheilkunde</i> 2004; 23(6): 343-353.
93.	Gagne JJ, Singh M, Talati AR. Manifestation of adult attention-deficit/hyperactivity disorder available treatment options. <i>P and T</i> 2006; 31(12): 736-741.
94.	Garces K. Atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Issues in emerging health technologies</i> 2003; (46): 1-4.
95.	Gerwe M, Philipsen A, Roesler M, Sobanski E, Schauble B, Medori R, Trott GE. Effectiveness and compatibility of OROS (R)-methylphenidate for adult with ADHS - The long-acting methylphenidate in adult ADHD (LAMDA) trial. <i>Nervenarzt</i> 2007; 78(S2): 208-209.
96.	Gerwe M, Rosler M, Trott GE, Philipsen A, Sobanski E, Medori R, Schauble B. Offene extensions-study for compatibility of OROS-methylphenidate for adult with ADHD – The long-acting methylphenidate in adult ADHD (LAMDA) trial. <i>Nervenarzt</i> 2007; 78(S2): 208.
97.	Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2009; 23(2): 194-205.
98.	Gomatos OG, Antonopoulos MS, Delorme AJ, DePamphilis JL, Garalis DD. Bupropion SR versus methylphenidate in the treatment of adults with ADHD with or without comorbid depression: A cost-effective study. <i>ASHP Midyear Clinical Meeting</i> 2002; 37(DEC): 667.
99.	Goodman DW, Ginsberg L, Weisler RH, Cutler AJ, Hodgkins P. An interim analysis of the quality of life, effectiveness, safety, and tolerability (QUEST) evaluation of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. <i>CNS spectrums</i> 2005; 10(N12,S20): 26-34.
100.	Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Expert review of neurotherapeutics</i> 2005; 5(1): 107-121.
101.	Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S, Kroeger K. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2001; 40(11): 1352-1355.
102.	Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S, American Academy of Child and Adolescent. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2002; 41(2 Suppl): 26.
103.	Gross-Tsur V, Shalev RS, Badihi N, Manor O. Efficacy of Methylphenidate in patients with Cerebral Palsy and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). <i>Journal of child neurology</i> 2002; 17(12): 863-866.
104.	Haasen C, Fink T, Schäfer I, Reimer J. ADHS und Sucht: erste Erfahrungen in der Behandlung mit Atomoxetin. <i>Suchttherapie</i> . 2005; 6: 133-136.
105.	Hammerness P. Stimulant therapy in adult ADHD. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2006; 9(Suppl. 1): 51.
106.	Hargarter L, Gerwe M, Czekalla J, Mattejat F, Schauble B. Transition from IR methylphenidate (IR-MPH) to OROS (R)-MPH (concerta((R))) is associated with an improvement in quality of life in patients with ADRD – results from an open label study. <i>Journal of Neural Transmission</i> 2007; 114(7).
107.	Häßler F, Reis O, Buchmann J, Bohne-Suraj S. HKS/ADHS und rechtliche Aspekte. <i>Der Nervenarzt – Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde</i> 2008. Springer-Verlag - Berlin/Heidelberg.
108.	Häßler F, Reis O, Buchmann J, Bohne-Suraj S. HKS/ADHS und rechtliche Aspekte. Legal aspects of hyperkinetic disorders/ADHD. <i>Der Nervenarzt</i> 2008; 79(7): 820-826.
109.	Hazell P. Review of new compounds available in Australia for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i> 2004; 12(4): 369-375.
110.	Heinzl S. Atomoxetin für Kinder und Erwachsene mit ADHS. <i>Psychopharmakotherapie</i> 2003; 10(3): 120-124.
111.	Himpel S, Banaschewski T, Heise CA, Rothenberger A. The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Expert opinion on drug safety</i> 2005; 4(2): 311-321.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
112.	Hornig-Rohan M, Amsterdam JD. Venlafaxine versus stimulant therapy in patients with dual diagnosis ADD and depression. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry 2002; 26(3): 585-589.
113.	Horrigan JP, Barnhill LJ. Low-dose amphetamine salts and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. The Journal of clinical psychiatry 2000; 61(6): 414-417.
114.	Horrigan JP. Present and future pharmacotherapeutic options for adult attention deficit/hyperactivity disorder. Expert opinion on pharmacotherapy 2001; 2(4): 573-586.
115.	Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GA, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. The Journal of clinical psychiatry 2007; 68(2): 268-277.
116.	Jerome L, Segal A. Benefit of long-term stimulants on driving in adults with ADHD. The Journal of nervous and mental disease. 2001; 189: 63-64. United States.
117.	Johnson M, Cederlund M, Rastam M, Areskoug B, Gillberg C. Open-Label Trial of Atomoxetine Hydrochloride in Adults With ADHD. Journal of attention disorders 2009 May 20.
118.	Kay GG, Michaels MA, Pakull B. Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. Journal of attention disorders 2009; 12(4): 316-329.
119.	Kemner JE, Lage MJ. Effect of methylphenidate formulation on treatment patterns and use of emergency room services. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2006; 63(4): 317-322.
120.	Kinsbourne M, De Quiros GB, Rufo DT. Adult ADHD: Controlled medication assessment. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 931: 287-296.
121.	Kösters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of psychopharmacology 2009; 23(7): 733-744.
122.	Kollins SH, English J, Robinson R, Hallyburton M, Chrisman AK. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Psychopharmacology 2009; 204(1): 73-83.
123.	Kollins SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. Journal of attention disorders 2008; 12(2): 115-125.
124.	Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. The Journal of clinical psychiatry 2003; 64(Suppl 11): 14-18.
125.	Koo PJ. Once daily formulation of MPH for treatment of adolescents and adults ADHD: interim results. ASHP Summer Meeting 2002; 59(Jun): 18.
126.	Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. Psychological medicine 2004; 34(6): 973-982.
127.	Kooij JJ, Middelkoop HA, van Gils K, Buitelaar JK. The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open-label case-control study. The Journal of clinical psychiatry 2001; 62(12): 952-956.
128.	Kooij S, Medori R, Buitelaar J, Ramos-Quiroga JA, Lee E, Casas M. Open-label extension trial of the safety and tolerability of OROSO methylphenidate in adults with ADHD – the long-acting methylphenidate in adult ADHD (lamda) trial. Journal of Neural Transmission 2007; 114(7).
129.	Kordon A, Hofecker FM. Pharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter – Allgemeine Grundlagen, Epidemiologie, Psychopathologie, Klassifikation, Verlauf, Neurobiologie und soziale Adaptation. Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie 2006; 54(2): 99-110.
130.	Kratochvil CJ, Vaughan BS, Daughton JM, Mayfield-Jorgensen ML, Burke WJ. Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Expert review of neurotherapeutics 2004; 4(4): 601-611.
131.	Kratochvil CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert opinion on pharmacotherapy 2003; 4(7): 1165-1174.
132.	Krause J, Trott GE, Krause KH. Medikamentöse Therapie der ADHS im Erwachsenenalter Pharmacological therapy in ADHD of adulthood. PsychoNeuro 2005; 31(11): 569-575.
133.	Krause J. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. Attentiondeficit/hyperactivity disorder in adults. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie 2007; 75(5): 293-305.
134.	Krause KH, Krause J. Ist methylphenidat bei komorbidität von epilepsie und aufmerksamkeitsdefizit/hyperaktivitätsstörung kontraindiziert oder nicht? Is methylphenidate contraindicated or not in comorbidity of epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder? Aktuelle Neurologie 2000; 27(2): 72-76.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
135.	Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists</i> 2001; 13(3): 129-134.
136.	Kurscheidt JC, Peiler P, Behnken A, Abel S, Pedersen A, Suslow T, Deckert J. Acute effects of methylphenidate on neuropsychological parameters in adults with ADHD: possible relevance for therapy. <i>Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)</i> 2008; 115(2): 357-362.
137.	Laing A, Aristides M. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: SF-6D utilities from SF-36 scores in a randomised trial of atomoxetine. <i>Value in Health</i> 2005; 8(N6): 199.
138.	Landgraf JM. Monitoring quality of life in adults with ADHD: reliability and validity of a new measure. <i>Journal of attention disorders</i> 2007; 11(3): 351-362.
139.	Leibson CL, Long KH. Economic implications of attention-deficit hyperactivity disorder for healthcare systems. <i>Pharmacoeconomics</i> 2003; 21(17): 1239-1262.
140.	Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. <i>Human psychopharmacology</i> 2004; 19(3): 151-180.
141.	Levin FR, Bisaga A, Raby W, Aharonovich E, Rubin E, Mariani J, Brooks DJ, Garawi F, Nunes EV. Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on the outcome of treatment for cocaine dependence. <i>Journal of substance abuse treatment</i> 2008; 34(1): 80-89.
142.	Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. <i>Drug and alcohol dependence</i> 2007; 87(1): 20-29.
143.	Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. <i>Drug and alcohol dependence</i> 2006; 81(2): 137-148.
144.	Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of addictive diseases</i> 2002; 21(2): 1-16.
145.	Levin FR, Mariani JJ, Secora A, Brooks D, Cheng WY, Bisaga A, Nunes E, Aharonovich E, Raby W, Hennessy G. Atomoxetine Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Preliminary Open Trial. <i>Journal of dual diagnosis</i> 2009; 5(1): 41-56.
146.	Levine L, Tamura RN, Kelsey DK, Schoepp DD, Allen AJ. Functional outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder following treatment with atomoxetine vs. placebo. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2005; 30(Suppl. 1): 137.
147.	Lindsay SE, Gudelsky GA, Heaton PC. Use of modafinil for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2006; 40(N10): 1829-1833.
148.	Loncarek E, Unglaub W, Lerner E, Guerlach G, Eilles C, Suppl. Stationary treatment of polytoxomania and ADHD in adults using slow-release methylphenidate. (Ger.). <i>Nervenarzt</i> . 2002; 73: 203-204.
149.	Madaan V, Daughton J, Lubberstedt B, Mattai A, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Assessing the efficacy of treatments for ADHD: Overview of methodological issues. <i>CNS Drugs</i> 2008; 22(4): 275-290.
150.	Maidment ID. Efficacy of stimulants in adult ADHD. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> 2003; 37(12): 1884-1890.
151.	Maidment ID. The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2003; 17(3): 332-336.
152.	Martsenkovsky I, Melakh I, Bikshaeva Y, Suppl. Milnacipran and atomoxetine efficacy over time in adolescents and adults with depression who have comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. conference abstract: 26th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacology Congress, Munich, Germany, 13/07/2008-17/07/2008.
153.	Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. Cost effectiveness and resource allocation : C/E 2005; 3: 5.
154.	Matza LS, Stoeckl MN, Shorr JM, Johnston JA. Impact of atomoxetine on health-related quality of life and functional status in patients with ADHD. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> 2006; 6(4): 379-390.
155.	Medori R, Kooij S, Buitelaar J, Ramos-Quiroga JA, Trott GE, Lee E, Casas M, Suppl. Double-blind study of the efficacy and safety of prolonged-release methylphenidate in adults with ADHD – the LAMDA trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2007; 17: 8.
156.	Medori R, Kooij S, Ramos-Quiroga JA, Buitelaar J, Lee E, Casas M. Efficacy and safety of OROSO methylphenidate in adults with ADHD the long-acting methylphenidate in adult ADHD (lamda) trial. <i>Journal of Neural Transmission</i> 2007; 114(7).
157.	Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemeijer A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2008; 63(10): 981-989.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
158.	Meijer WM, Faber A, van den Ban E, Tobi H. Current issues around the pharmacotherapy of ADHD in children and adults. <i>Pharmacy world & science</i> : PWS 2009.
159.	Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. <i>The international journal of neuropsychopharmacology/official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)</i> 2009; 12(8): 1137-1147.
160.	Meszaros A, Czobor P, Balint S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review. <i>Psychiatria Hungarica</i> 2007; 22(4): 259-270.
161.	Michelson D, Adler L, Spencer T, Milton D, Jones D. Long-term treatment effects of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2003; 13(Supplement 4): 458.
162.	Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. <i>Biological psychiatry</i> 2003; 53(2): 112-120.
163.	Michelson D, Milton D, Spencer T, Adler L, Dittmann RW, Suppl. Efficacy and tolerability of atomoxetine in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. (Ger.). <i>Nervenarzt.</i> 2003; 74: 0766.
164.	Montanes-Rada F, Gangoso-Fermoso AB, Martiinez-Granero MA. Drugs for attention deficit hyperactivity disorder. <i>Revista de neurologia</i> 2009; 48(9): 469-481.
165.	N. N. A naturalistic study of the effects of pharmacotherapy on substance use disorders among ADHD adults. <i>Psychological medicine</i> 2007; 37(N12): 1743-1752.
166.	N. N. Effectiveness of attention-deficit/hyperactivity treatment and diagnosis methods tested. 2000; 11: 1-2.
167.	N. N. Erste Ergebnisse der europäischen LAMDA-Studie zu ADHS: Retardiertes Methylphenidat ist auch bei Erwachsenen effektiv und verträglich. <i>Journal für Pharmakologie und Therapie</i> 2007; 16(6): 181.
168.	N. N. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2002; 41(2 Suppl.): 26.
169.	N. N. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2001; 40(11): 1352-1355.
170.	Najib J. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. <i>Clinical therapeutics</i> 2009; 31(1): 142-176.
171.	Newcorn JH. Nonstimulants and emerging treatments in adults with ADHD. <i>CNS spectrums</i> 2008; 13(N9,S13): 12-16.
172.	Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, Morris KA, Santosh P, Sonuga-Barke E, Taylor E, Weiss M, Young S. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. <i>Journal of Psychopharmacology</i> 2007; 21(1): 10-41.
173.	Ohlmeier MD, Prox V, Zhang Y, Zedler M, Ziegenbein M, Emrich HM, Dietrich DE. Effects of methylphenidate in ADHD adults on target evaluation processing reflected by event-related potentials. <i>Neuroscience letters</i> 2007; 424(3): 149-154.
174.	Ohlmeier MD. Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter bei komorbider Depression. <i>Pharmacotherapy of ADHD in adults with comorbid depression. Psychiatrische Praxis</i> 2007; 34 Suppl 3: 296-299.
175.	Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ. Stimulant dosing in the community treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of clinical psychopharmacology.</i> 2008; 28: 255-257. United States.
176.	Overtoom CC, Bekker EM, van der Molen MW, Verbaten MN, Kooij JJ, Buitelaar JK, Kenemans JL. Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2009; 65(7): 614-619.
177.	Overtoom CCE, Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN, van der Molen MW, Kooij JJS, Buitelaar JK. A dose-response study of methylphenidate and paroxetine on inhibition and attention in adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Journal of Cognitive Neuroscience</i> 2005; 221.
178.	Perry PJ. Bupropion sustained release versus methylphenidate versus placebo in the treatment of adult adhd. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2002.
179.	Perry PJ, Gaffney GR, Bever Stille K, Holman T, Paulsen J. Bupropion sustained release versus methylphenidate versus placebo in the treatment of adult adhd. 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2000.
180.	Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. <i>Psychopharmacology</i> 2008; 197(1): 1-11.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
181.	Philipsen A, Heßlinger B, van Elst LT. Attention deficit and hyperactivity disorder in adulthood. Deutsches Arzteblatt 2008; 105(17): 311-317.
182.	Philipsen A, Hesslinger B, van Elst LT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adulthood. Deutsches Arzteblatt International 2009; 105(N17): 311-319.
183.	Philipsen A, Trott GE, Roesler M, Gerwe M, Lee E, Medori R, Schauble B, No. Open-label (OL) extension trial of the safety and tolerability of OROS((R)) methylpheniclate in adults with ADHD – the long-acting methylpheniclate in adult ADHD (LAMDA) trial. Pharmacopsychiatry. 2007; 40: 204.
184.	Pietras CJ, Cherek DR, Lane SD, Tcheremissine OV, Steinberg JL. Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. Psychopharmacology 2003; 170(4): 390-398.
185.	Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. Neuropsychology review 2007; 17(1): 61-72.
186.	Pohl GM, Van Brunt DL, Ye W, Stoops WW, Johnston JA. A retrospective claims analysis of combination therapy in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). BMC health services research 2009; 9: 95.
187.	Prasad S, Arellano J, Steer C, Libretto SE. Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. International journal of clinical practice 2009; 63(7): 1031-1040.
188.	Preuss U. ADHD for neurologists: ADHD in children, adolescents and adults. Aktuelle Neurologie 2007; 34(5): 291-310.
189.	Quinn PO. Treating adolescent girls and women with ADHD: gender-specific issues. Journal of clinical psychology 2005; 61(5): 579-587.
190.	Radigan M, Lannon P, Roohan P, Gesten F. Medication patterns for attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid psychiatric conditions in a low-income population. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2005; 15(1): 44-56.
191.	Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Gomez N, Yelmo S, Ferrer M, Martinez Y, Casas M. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate: a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. CNS Drugs 2008; 22(7): 603-611.
192.	Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Yelmo S, Garcia E, Martinez I, Casas M. A 6 month study of the adherence, effectiveness and safety with methylphenidate adults with ADHD. European Psychiatry 2007; 22(S1): 63.
193.	Ramos-Quiroga JA, Corominas M, Castells X, Bosch R, Casas M. OROS methylphenidate for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert review of neurotherapeutics 2009; 9(8): 1121-1131.
194.	Ray R, Rukstalis M, Jepson C, Strasser A, Patterson F, Lynch K, Lerman C. Effects of atomoxetine on subjective and neurocognitive symptoms of nicotine abstinence. Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 2009; 23(2): 168-176.
195.	Reimherr FW, Faraone SV, Marchant BK, Robison RJ, Strong R, Soni P, Adler L. Gender differences in adults with ADHD, pretreatment and following treatment with atomoxetine under double-blind conditions. European Neuropsychopharmacology 2005; 15(Suppl. 3): 604.
196.	Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, West SA, Soni P. Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. Biological psychiatry 2005; 58(2): 125-131.
197.	Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. The Journal of clinical psychiatry 2007; 68(1): 93-101.
198.	Robinson DM, Keating GM. Dexamethylphenidate extended release: in attention-deficit hyperactivity disorder. Drugs 2006; 66(5): 661-668.
199.	Roesler M, Trott GE, Philipsen A, Gerwe M, Lee E, Medori R, Schauble B, No. Efficacy and safety of OROS((R)) methylpheniclate in adults with ADHD: the long-acting methylphenidate in adult ADHD (LAMDA) trial. Pharmacopsychiatry. 2007; 40: 205.
200.	Ron E, Dolan P, Ringer AF, DeLuca JE, Shah P. Cost-utility of osmotic release as compared to immediate release methylphenidate in an adult attention deficit hyperactivity disorder patient. ASHP Midyear Clinical Meeting 2001; 36(Dec): 660.
201.	Rössler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W, on behalf of the study. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2009.
202.	Rostain AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: evidence-based recommendations for management. Postgraduate medicine 2008; 120(3): 27-38.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
203.	Roy M, Dillo W, Bessling S, Emrich HM, Ohlmeier MD. Effective methylphenidate treatment of an adult Aspergers Syndrome and a comorbid ADHD: a clinical investigation with fMRI. <i>Journal of attention disorders</i> 2009; 12(4): 381-385.
204.	Rush CR, Higgins ST, Vansickel AR, Stoops WW, Lile JA, Glaser PE. Methylphenidate increases cigarette smoking. <i>Psychopharmacology</i> 2005; 181(4): 781-789.
205.	Sachdev PS, Trollor JN. How high a dose of stimulant medication in adult attention deficit hyperactivity disorder? <i>The Australian and New Zealand journal of psychiatry</i> 2000; 34(4): 645-650.
206.	Safren SA, Duran P, Yovel I, Perلمان CA, Sprich S. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2007; 10(3): 257-260.
207.	Safren SA, Sprich SE, Cooper-Vince C, Knouse LE, Lerner JA. Life Impairments in Adults with Medication-Treated ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2009.
208.	Sandner F. Retardiertes methylphenidat ist auch bei erwachsenen effektiv und verträglich First results of the European LAMDA study on ADHD: Long-acting methylphenidate is effective and well tolerated in adults. <i>Journal fur Pharmakologie und Therapie</i> 2007; 16(6): 181-182.
209.	Sargent E, Arnold SD, Costa M, De Maio YM, Vaughan F. Modeled cost-effectiveness analysis comparing atomoxetine and methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>ASHP Midyear Clinical Meeting</i> 2004; 39: 433.
210.	Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. <i>Experimental and clinical psychopharmacology</i> 2002; 10(3): 286-294.
211.	Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>PharmacoEconomics</i> 2005; 23(1): 93-102.
212.	Sevecke K, Battel S, Dittmann RW, Lehmkuhl G, Döpfner M. The effectiveness of atomoxetine in children, adolescents, and adults with ADHD. A systematic overview. <i>Der Nervenarzt</i> 2006; 77(3): 294.
213.	Simpson A, Kratochvil C, Spencer TJ, Buitelaar JK, Newcorn JH, Wilens TE, Allen AJ, Faries DE, Milton DR, Feldman PD, Michelson D, Biederman J. Efficacy of atomoxetine in placebo-controlled studies in children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Psychiatry</i> 2004; 19(S1): 240.
214.	Simpson D, Plosker GL. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>Drugs</i> 2004; 64(2): 205-222.
215.	Simpson D, Plosker GL. Spotlight on atomoxetine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs</i> 2004; 18(6): 397-401.
216.	Slatkoff J, Greenfield B. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. <i>Expert opinion on investigational drugs</i> 2006; 15(6): 649-667.
217.	Sobanski E, Alm B, Krumm B, N. Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Nervenarzt</i> . 2007; 78: 328-330.
218.	Sobanski E, Alm B, Krumm B, No. Effect of subtype and psychiatric comorbidities on methylphenidate treatment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. (German). <i>Nervenarzt</i> . 2007; 78: 333-337.
219.	Sobanski E, Alm B, Krumm B, Suppl. Methylphenidate action in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder with reference to disorder subtype and psychiatric comorbidity. (Ger.). Conference abstract: Congress of the German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Neurology, Berlin, Germany, November 19-22, 2003.
220.	Sobanski E, Alm B, Krumm B. Effect of subtype and psychiatric comorbidities on methylphenidate treatment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Der Nervenarzt</i> 2007; 78(3): 328-330.
221.	Sobanski E, Brueggemann D, Alm B, Kern S, Philipsen A, Schmalzried H, Hesslinger B, Waschowski H, Rietschel M. Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. <i>European psychiatry</i> 2008; 23(N2): 142-149.
222.	Solhkhah R, Wilens TE, Daly J, Prince JB, Van Patten SL, Biederman J. Bupropion SR for the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. <i>Journal of child and adolescent psychopharmacology</i> 2005; 15(5): 777-786.
223.	Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, Rotrosen JP, Vanderburg DG, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Ciraulo DA, Wulsin LR, Barrett JA. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of addictive diseases</i> 2004; 23(1): 77-92.
224.	Spencer T, Biederman J, Mick E, Faraone SV. Efficacy in a 6 month trial of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2004; 14: 369.
225.	Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2005; 57(5): 456-463.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
226.	Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman SK. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of general psychiatry 2001; 58(8): 775-782.
227.	Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L, Adult ARG. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry 2007; 61(12): 1380-1387.
228.	Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH, Youcha SH. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. The Journal of clinical psychiatry 2008; 69(9): 1437-1448.
229.	Spencer TJ, Faraone SV, Michelson D, Adler LA, Reimherr FW, Glatt SJ, Biederman J. Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: the effects of comorbidity. The Journal of clinical psychiatry 2006; 67(3): 415-420.
230.	Spencer TJ, Landgraf JM, Adler LA, Weisler RH, Anderson CS, Youcha SH. 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. The Journal of clinical psychiatry 2008; 69(11): 1766-1775.
231.	Spencer TJ. Efficacy and safety of atomoxetine in adults with adhd. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA. 2003; 32.
232.	Spencer TJ. Pharmacology of adult ADHD with stimulants. CNS spectrums 2007; 12(4 Suppl 6): 8-11.
233.	Spencer TJ. Preliminary results of a six-month trial of methylphenidate in adults with adhd. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA. 2003; 54.
234.	Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of clinical psychopharmacology 2001; 21(N2): 223-228.
235.	Tcheremissine OV, Salazar JO. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: Review of evidence-based practices and future directions. Expert opinion on pharmacotherapy 2008; 9(8): 1299-1310.
236.	Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). Journal of attention disorders 2002; 6(2): 49-60.
237.	Tepner R, Michelson D, Wernicke J, Allen AJ, Heiligenstein J, Laws H, Faries D, Suppl. Placebo controlled trials of atomoxetine for adhd in children, adolescents, and adults. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2002; 5: 162.
238.	Thanos PK, Michaelides M, Benveniste H, Wang GJ, Volkow ND. Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents. Pharmacology, biochemistry, and behavior 2007; 87(4): 426-433.
239.	Thomson A, Maltezos S, Paliokosta E, Xenitidis K. Amphetamine for attention deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2009; (1): 007009.
240.	Tirado CF, Goldman M, Lynch K, Kampman KM, Obrien CP. Atomoxetine for treatment of marijuana dependence: a report on the efficacy and high incidence of gastrointestinal adverse events in a pilot study. Drug and alcohol dependence 2008; 94(1-3): 254-257.
241.	Tirado CF, Maullin N, Kyle K, Klein L, O'Brien C. An open label pilot trial of atomoxetine and four-session motivational interviewing for cannabis dependence. Neuropsychopharmacology 2005; 30(Suppl. 1): 216-217.
242.	Tucha O, Mecklinger L, Laufkötter R, Klein HE, Walitza S, Lange KW. Methylphenidate-induced improvements of various measures of attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996) 2006; 113(10): 1575-1592.
243.	Turgay A. Atomoxetine in the treatment of children, adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. Therapy 2006; 3(1): 19-38.
244.	Turner D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. Expert review of neurotherapeutics 2006; 6(4): 455-468.
245.	Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychopharmacology 2005; 178(2-3): 286-295.
246.	Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Biological psychiatry 2004; 55(10): 1031-1040.
247.	Tutee O, Tutee L, Waltz S, Stasik D, Laufkötter R, Gerlach M, Klein HE, Lange KW. Differential effects of methylphenidate on problem solving of adults with attention deficit hyperactivity disorder. J Neural Transm. 2007; 114: 1004.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
248.	Unglaub W, Wismath M, Johann M, Wodarz N, Klein H. The addictive potential of methylphenidate. Psychiatrische Praxis, Supplement 2007; 34(1): 109-110.
249.	Upadhyaya HP, Brady KT, Wang W. Bupropion SR in adolescents with comorbid ADHD and nicotine dependence: a pilot study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004; 43(2): 199-205.
250.	Upadhyaya HP, Rose K, Wang W, O'Rourke K, Sullivan B, Deas D, Brady KT. Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2005; 15(5): 799-809.
251.	Upadhyaya HP. Methylphenidate and pramipexole drug effects in adolescents and young adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and nicotine dependence. Neuropsychopharmacology 2006; 31(Suppl. 1): 139.
252.	Van Brunt DL, Johnston JA, Ye W, Pohl GM, O'Hara NN. Factors associated with initiation with atomoxetine versus stimulants in the treatment of adults with ADHD: retrospective analysis of administrative claims data. Journal of managed care pharmacy : JMCP 2006; 12(3): 230-238.
253.	Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert opinion on pharmacotherapy 2009; 10(4): 669-676.
254.	Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. Advances in Therapy 2009; 26(2): 170-184.
255.	Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJ, Kooij JJ, Buitelaar JK, Kenemans JL, Verbaten MN, Olivier B, Volkerts ER. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. Journal of psychopharmacology (Oxford, England) 2008; 22(3): 230-237.
256.	Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJE, Kooij JJS, Buitelaar JK, Kenemans JL, Verbaten MN, et al, Suppl. Driving ability in adults with attention-deficit hyperactivity disorder significantly improves when treated with methylphenidate. Eur Neuropsychopharmacol. 2006; 16: 8-39.
257.	Verster JC, Cox DJ. ADHD, methylphenidate and driving: Does some legislation endanger public health? Journal of Psychopharmacology 2008; 22(3): 227-229.
258.	Weber J, Siddiqui MA. Lisdexamfetamine dimesylate: in attention-deficit hyperactivity disorder in adults. CNS Drugs 2009; 23(5): 419-425.
259.	Wehmeier PM, Schacht A, Rothenberger A. Change in the direct cost of treatment for children and adolescents with hyperkinetic disorder in Germany over a period of four years. Child and adolescent psychiatry and mental health 2009; 3.
260.	Weih M, Thürauf N, Bleich S, Kornhuber J. Off-label use in psychiatry. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 2008; 76(1): 7-13.
261.	Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. CNS spectrums 2005; 10(12 Suppl 20): 35-43.
262.	Weiss M, Hechtman L, The Adult ARG. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. The Journal of clinical psychiatry 2006; 67(4): 611-619.
263.	Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. The Journal of clinical psychiatry 2006; 67(Suppl 8): 38-45.
264.	Wender Paul H. A placebo-controlled, long-term trial of methylphenidate in the treatment of adults with adhd. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2002.
265.	Wender PH, Reimherr FW, Marchant B, Czajkowski L, Sanford ME. A placebo-controlled, long-term trial of methylphenidate in the treatment of adults with ADHD. 2001 Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2001.
266.	Wender PH, Szajkowski L, Marchant B, Reimherr FW, Sanford E, Eden J. A Long-Term Study of Methylphenidate in the Treatment of ADHD in Adults. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA. 2003; 708.
267.	Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, Milton D, Ruff D, Brown WJ, Kelsey D, Michelson D. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. Journal of clinical psychopharmacology 2004; 24(1): 30-35.
268.	Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience 2003; 26(10): 729-740.
269.	Wetzel MW, Burke WJ. Addressing attention-deficit/hyperactivity disorder in later adulthood. Clinical Geriatrics 2008; 16(11): 33-39.
270.	Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. CNS Drugs 2009; 23(Suppl. 1): 21-31.

Nr.	Referenz (im Volltext bestellte Literatur)
271.	Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, Renard D, Brady KT, Trzepacz PT, Schuh LM, Ahrbecker LM, Levine LR, Atomoxetine ASUD. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. <i>Drug and alcohol dependence</i> 2008; 96(1-2): 145-154.
272.	Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Ramsey JL, Moore RF, Renard D, Trzepacz PT, Schuh LM, Dittmann RW, Levine LR, No. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol abuse disorder. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2007; 40: 150.
273.	Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. <i>Pediatrics</i> 2003; 111(1): 179-185.
274.	Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, Hampton KD, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. <i>Biological psychiatry</i> 2005; 57(7): 793-801.
275.	Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, Scott M, Podolski A, Dittlerline JW, Morris MC, Moore H. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2005; 66(2): 253-259.
276.	Wilens TE, Klint T, Adler L, West S, Wesnes K, Graff O, Mikkelsen B. A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. <i>Behavioral and Brain Functions</i> 2008; 4: 24.
277.	Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Poliser D, Solkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>The American journal of psychiatry</i> 2001; 158(2): 282-288.
278.	Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of attention disorders</i> 2002; 5(4): 189-202.
279.	Wilens TE, Verlinden MH, Adler LA, Wozniak PJ, West SA. ABT-089, a neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a pilot study. <i>Biological psychiatry</i> 2006; 59(11): 1065-1070.
280.	Wilens TE, Zusman RM, Hammerness PG, Podolski A, Whitley J, Spencer TJ, Gignac M, Biederman J. An open-label study of the tolerability of mixed amphetamine salts in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and treated primary essential hypertension. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2006; 67(5): 696-702.
281.	Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, who is at risk, and treatment issues. <i>Primary Psychiatry</i> 2004; 11(7): 63-70.
282.	Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Drugs</i> 2003; 63(22): 2395-2411.
283.	Williams E, Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Halls C, Soni P. Personality Disorder Assessment in Adult ADHD Utilizing Subjects Enrolled in a Clinical Trial of OROS (R) Methylphenidate (OROS (R) MPH). <i>Journal of child and adolescent psychopharmacology</i> 2008; 18(6): 635-636.
284.	Wu EQ, Birnbaum HG, Zhang HF, Ivanova JI, Yang E, Mallet D. Health care costs of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drug therapies. <i>Journal of managed care pharmacy: JMCP</i> 2007; 13(7): 561-569.
285.	Young JL. Treatment of adult ADHD and comorbid disorders. <i>CNS spectrums</i> 2006; 11(10 Suppl 11): 10-12.

9.3 Nach Durchsicht im Volltext eingeschlossene Literatur

Nr.	Referenz (im Volltext eingeschlossene Literatur)	Studiendesign
1.	Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, Weisler RH, Krishnan S, Zhang Y, Biederman J, Study G. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2008; 69(9): 1364-1373.	Medizinische Effektivität; RCT
2.	Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, Deldar A, Schuh K, Durell T. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. <i>Depression and Anxiety</i> 2009; 26(3): 212-221.	Medizinische Effektivität; RCT
3.	Adler LA, Spencer T, Brown TE, Holdnack J, Saylor K, Schuh K, Trzepacz PT, Williams DW, Kelsey D. Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 2009; 29(1): 44-50.	Medizinische Effektivität; RCT

Nr.	Referenz (im Volltext eingeschlossene Literatur)	Studiendesign
4.	Adler LA, Spencer TJ, Levine LR, Ramsey JL, Tamura R, Kelsey D, Ball SG, Allen AJ, Biederman J. Functional outcomes in the treatment of adults with ADHD. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2008; 11(6): 720-727.	Medizinische Effektivität; RCT
5.	Adler LA, Zimmerman B, Starr HL, Silber S, Palumbo J, Orman C, Spencer T. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 2009; 29(3): 239-247.	Medizinische Effektivität; RCT
6.	Barkley RA, Anderson DL, Kruesi M. A pilot study of the effects of atomoxetine on driving performance in adults with ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2007; 10(3): 306-316.	Medizinische Effektivität; RCT
7.	Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleardi M, Spencer T. A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2006; 59(9): 829-835.	Medizinische Effektivität; RCT
8.	Carpentier PJ, de Jong CA, Dijkstra BA, Verbrugge CA, Krabbe PF. A controlled trial of methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and substance use disorders. <i>Addiction (Abingdon, England)</i> 2005; 100(12): 1868-1874.	Medizinische Effektivität; RCT
9.	Chamberlain SR, Del Campo N, Dowson J, Müller U, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2007; 62(9): 977-984.	Medizinische Effektivität; Cross-over
10.	Collins P, White T. Forensic implications of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adulthood. <i>Journal of Forensic Psychiatry</i> 2002; 13(2): 263-284.	Juristische Aspekte
11.	Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. <i>The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences</i> 2002; 14(3): 289-295.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
12.	Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2004; 24(1): 24-29.	Medizinische Effektivität; Metaanalyse
13.	Godfrey J. Safety of therapeutic methylphenidate in adults: a systematic review of the evidence. <i>Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2009; 23(2): 194-205.	Medizinische Effektivität; systematischer Review
14.	Hässler F, Reis O, Buchmann J, Bohne-Suraj S. HKS/ADHS und rechtliche Aspekte. Legal aspects of hyperkinetic disorders/ADHD. <i>Der Nervenarzt</i> 2008; 79(7): 820-826.	Juristische Aspekte
15.	Jain U, Hechtman L, Weiss M, Ahmed TS, Reiz JL, Donnelly GA, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2007; 68(2): 268-277.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
16.	Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Journal of psychopharmacology</i> 2009; 23(7): 733-744.	Medizinische Effektivität; Metaanalyse
17.	Kooij JJ, Burger H, Boonstra AM, Van der Linden PD, Kalma LE, Buitelaar JK. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. <i>Psychological Medicine</i> 2004; 34(6): 973-982.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
18.	Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists</i> 2001; 13(3): 129-134.	Medizinische Effektivität; RCT
19.	Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate and placebo. <i>Drug and Alcohol Dependence</i> 2007; 87(1): 20-29.	Medizinische Effektivität; RCT

Nr.	Referenz (im Volltext eingeschlossene Literatur)	Studiendesign
20.	Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Kalbag AS, Garawi F, Nunes EV. Treatment of methadone-maintained patients with adult ADHD: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo. <i>Drug and Alcohol Dependence</i> 2006; 81(2): 137-148.	Medizinische Effektivität; RCT
21.	Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. <i>Cost Effectiveness and Resource Allocation</i> 2005; 3: 5.	Ökonomische Studie
22.	Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, Kooij JJ, Niemelä A, Trott GE, Lee E, Buitelaar JK. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2008; 63(10): 981-989.	Medizinische Effektivität; RCT
23.	Meszaros A, Czobor P, Balint S, Komlosi S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. <i>The international journal of neuropsychopharmacology/official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)</i> 2009; 12(8): 1137-1147.	Medizinische Effektivität; Metaanalyse
24.	Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. <i>Biological Psychiatry</i> 2003; 53(2): 112-120.	Medizinische Effektivität; RCT
25.	Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. <i>Psychopharmacology</i> 2008; 197(1): 1-11.	Medizinische Effektivität; Metaanalyse
26.	Purdie N, Hattie J, Carroll A. A review of the research on interventions for attention deficit hyperactivity disorder: what works best. <i>Review of Educational Research</i> 2002; 72(1): 61-99.	Medizinische Effektivität; Metaanalyse
27.	Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK. A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2007; 68(1): 93-101.	Medizinische Effektivität; RCT
28.	Rösler M, Fischer R, Ammer R, Ose C, Retz W, on behalf of the study. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience</i> 2009; 259(2): 120-129.	Medizinische Effektivität; RCT
29.	Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, Schuster CR, Lockhart N, Edwards A, Donlin J, Pihlgren E. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. <i>Experimental and Clinical Psychopharmacology</i> 2002; 10(3): 286-294.	Medizinische Effektivität; RCT
30.	Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Pharmacoeconomics</i> 2005; 23(1): 93-102.	Ökonomische Studie
31.	Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, Mick E, Aleardi M, Herzig K, Faraone S. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2005; 57(5): 456-463.	Medizinische Effektivität
32.	Spencer T, Biederman J, Wilens T, Faraone S, Prince J, Gerard K, Doyle R, Parekh A, Kagan J, Bearman SK. Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Archives of General Psychiatry</i> 2001; 58(8): 775-782.	Medizinische Effektivität; RCT
33.	Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, Muniz R, Jiang H, Pestreich L, Adult ARG. Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2007; 61(12): 1380-1387.	Medizinische Effektivität; RCT
34.	Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH, Youcha SH. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2008; 69(9): 1437-1448.	Medizinische Effektivität; RCT

Nr.	Referenz (im Volltext eingeschlossene Literatur)	Studiendesign
35.	Spencer TJ, Landgraf JM, Adler LA, Weisler RH, Anderson CS, Youcha SH. 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. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2008; 69(11): 1766-1775.	Medizinische Effektivität; RCT
36.	Taylor FB, Russo J. Comparing guanfacine and dextroamphetamine for the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 2001; 21(N2): 223-228.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
37.	Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP, Dodd DK, Green L. An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). <i>Journal of Attention Disorders</i> 2002; 6(2): 49-60.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
38.	Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH, McLean A, Sahakian BJ. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Psychopharmacology</i> 2005; 178(2-3): 286-295.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
39.	Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ. Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological psychiatry</i> 2004; 55(10): 1031-1040.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
40.	Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. <i>Advances in Therapy</i> 2009; 26(2): 170-184.	Medizinische Effektivität; RCT
41.	Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJ, Kooij JJ, Buitelaar JK, Kenemans JL, Verbaten MN, Olivier B, Volkerts ER. Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. <i>Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2008; 22(3): 230-237.	Medizinische Effektivität; RCT, Cross-over
42.	Weiss M, Hechtman L, The Adult ARG. A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2006; 67(4): 611-619.	Medizinische Effektivität; RCT
43.	Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Michelson D, Ramsey JL, Moore RJ, Renard D, Brady KT, Trzepacz PT, Schuh LM, Ahrbecker LM, Levine LR, Atomoxetine ASUD. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol use disorders. <i>Drug and Alcohol Dependence</i> 2008; 96(1-2): 145-154.	Medizinische Effektivität; RCT
44.	Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP, Hudziak JJ, Rosenthal NE, Connor DF, Hampton KD, Richard NE, Modell JG. Bupropion XL in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. <i>Biological Psychiatry</i> 2005; 57(7): 793-801.	Medizinische Effektivität; RCT
45.	Wilens TE, Klint T, Adler L, West S, Wesnes K, Graff O, Mikkelsen B. A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. <i>Behavioral and Brain Functions</i> 2008; 4: 24.	Medizinische Effektivität; RCT
46.	Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solhkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>The American Journal of Psychiatry</i> 2001; 158(2): 282-288.	Medizinische Effektivität; RCT
47.	Wu EQ, Birnbaum HG, Zhang HF, Ivanova JI, Yang E, Mallet D. Health care costs of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drug therapies. <i>Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP</i> 2007; 13(7): 561-569.	Ökonomische Studie

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

9.4 Nach Durchsicht im Volltext ausgeschlossene Literatur mit Ausschlussgrund

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
48.	Adler L, Dietrich A, Reimherr FW, Taylor LV, Sutton VK, Bakken R, Allen AJ, Kelsey D. Safety and tolerability of once versus twice daily atomoxetine in adults with ADHD. <i>Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists</i> 2006; 18(2): 107-113.	Vergleichsintervention: Bei dieser Studie handelt es sich um eine Dosisfindungsstudie; in beiden Gruppen wird Methylphenidat verabreicht
49.	Adler L, Dittmann RW, Kelsey D, Reimherr FW, Sangal BR, Saylor KE, Secnik K, Sutton V, Moore RJ, Suppl. Atomoxetin in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorders in adults: effects on quality of life. Conference abstract: German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Neuropathy, Congress 2004, Berlin, Germany, November 24-27, 2004.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
50.	Adler L, Spencer TJ, Williams DW, Moore R, Dittmann RW, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: final report of a 4-year study. <i>Pharmacopsychiatry</i> 2007; 40(5): 241.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
51.	Adler LA, Faraone SV, Spencer TJ, Michelson D, Reimherr FW, Glatt SJ, Marchant BK, Biederman J. The reliability and validity of self- and investigator ratings of ADHD in adults. <i>Journal of attention disorders</i> 2008; 11(6): 711-719.	Studiendesign: Daten von 2 Studien werden analysiert
52.	Adler LA, Spencer T, McGough JJ, Jiang H, Muniz R. Long-term effectiveness and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adult ADHD. <i>Journal of attention disorders</i> 2009; 12(5): 449-459.	Studiendesign: Open-label-Studie
53.	Adler LA, Spencer TJ, Milton DR, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label study of the safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: an interim analysis. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2005; 66(3): 294-299.	Studiendesign: Open-label-Studie
54.	Adler LA, Spencer TJ, Stein MA, Newcorn JH. Best practices in adult ADHD: Neurobiology, pharmacology, and emerging treatments. <i>CNS Spectrums</i> 2008; 13(9 Suppl. 13): 2-16.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
55.	Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: Final report of a 4-year study. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i> 2006; 9(Suppl. 1): 134-135.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
56.	Adler LA, Spencer TJ, Williams DW, Moore RJ, Michelson D. Long-term, open-label safety and efficacy of atomoxetine in adults with ADHD: final report of a 4-year study. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2008; 12(3): 248-253.	Gehört zu Adler et al. 2005
57.	Adler LA, Sutton VK, Moore RJ, Dietrich AP, Reimherr FW, Sangal RB, Saylor KE, Secnik K, Kelsey DK, Allen AJ. Quality of life assessment in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 2006; 26(6): 648-652.	Studiendesign: Nicht kontrollierte Studie; Daten beziehen sich auf eine Dosisfindungsstudie
58.	Adler LA. Non-stimulant trials of adult ADHD. <i>CNS Spectrums</i> 2007; 12(4 Suppl 6): 11-13.	Studiendesign: Hierbei handelt es sich um ein Diskussionspapier
59.	Aharonovich E, Garawi F, Bisaga A, Brooks D, Raby WN, Rubin E, Nunes EV, Levin FR. Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome. <i>The American Journal of Drug and Alcohol Abuse</i> 2006; 32(4): 629-635.	Studienfrage: Zielt nicht auf die Bewertung der Effektivität einer Pharmakotherapie ab
60.	Asherson P, Libretto SE. Long-acting methylphenidate for the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>British Journal of Developmental Disabilities</i> 2004; 50(2): 143-151.	Studiendesign: Fallstudie
61.	Asherson P. Clinical assessment and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> 2005; 5(4): 525-539.	Studiendesign: unsystematischer Review

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
62.	Ashton H, Gallagher P, Moore B. The adult psychiatrist's dilemma: psychostimulant use in attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of Psychopharmacology</i> (Oxford, England) 2006; 20(5): 602-610.	Studiendesign: unsystematischer Review; keine Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien
63.	Bangs ME, Jin L, Zhang S, Desai D, Allen AJ, Read HA, Regev A, Wernicke JF. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Drug safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience</i> 2008; 31(4): 345-354.	Patientenrelevanter Endpunkt erfüllt nicht das Einschlusskriterium (Hepatic Events)
64.	Barkley RA, Cox D. A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. <i>Journal of Safety Research</i> 2007; 38(N1): 113-128.	Studiendesign: unsystematischer Review
65.	Becker K, Wehmeier PM. Atomoxetin zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS). <i>Atomoxetine for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)</i> . <i>Psycho-Neuro</i> 2003; 29(10): 472-476.	Studiendesign: unsystematischer Review
66.	Bekker EM, Verster JC, Kenemans JL, Suppl. Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention deficit/hyperactivity disorder. Conference abstract: 19th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, France, 16/09/2006-20/09/2006.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
67.	Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. <i>Molecular Psychiatry</i> 2009; 14(2): 123-142.	Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien
68.	Biederman J, Faraone S, Spencer T, Michelson D, Jones D, Adler L. Effects of atomoxetine treatment on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2003; 13(Supplement 4): 458.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
69.	Biederman J, Mick E, Spencer T, Surman C, Hammerness P, Doyle R, Dougherty M, Aleari M, Schweitzer K. An open-label trial of OROS methylphenidate in adults with late-onset ADHD. <i>CNS Spectrums</i> 2006; 11(5): 390-396.	Studiendesign: Open-label-Studie ohne Vergleichsintervention oder Kontrollgruppe
70.	Biederman J, Mick E, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Harpold T, Dunkel S, Dougherty M, Aleari M, Spencer T. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of OROS methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2005; 15(Suppl. 3): 631-632.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
71.	Biederman J, Mick EO, Surman C, Doyle R, Hammerness P, Michel E, Martin J, Spencer TJ. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>BMC Psychiatry</i> 2007; 7: 49.	Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien: Daten von 2 RCT werden gepoolt
72.	Biederman J, Seidman LJ, Petty CR, Fried R, Doyle AE, Cohen DR, Kenealy DC, Faraone SV. Effects of stimulant medication on neuropsychological functioning in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2008; 69(7): 1150-1156.	Patientenrelevanter Endpunkt
73.	Biederman J, Spencer T, Surman C, Aleari M, Dougherty M, Schweitzer K, Mick E. Open-label study of OROS methylphenidate in the treatment of adults with ADHD – Not otherwise specified (NOS). <i>Biological Psychiatry</i> 2005; 57(8): 106.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
74.	Biederman J, Spencer T. Methylphenidate in treatment of adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2002; 6(Suppl 1): 101-107.	Studiendesign: unsystematischer Review
75.	Biederman J, Spencer TJ, Mick E, Suppl. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with ADHD. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2006; 16: 8-21.	Studiendesign: Keine Vergleichsgruppe vorhanden

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
76.	Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE, Weisler RH, Read SC, Tulloch SJ, Study G. Long-term safety and effectiveness of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. <i>CNS Spectrums</i> 2005; 10(12 Suppl 20): 16-25.	Studiendesign: Open-label-Studie; keine Vergleichsgruppe vorhanden
77.	Biederman J, Spencer TJ. Psychopharmacology of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Primary Psychiatry</i> 2004; 11(7): 57-62.	Studiendesign: unsystematischer Review
78.	Biederman J. Comparative and acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2006; 59(8, Suppl. S): 115.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
79.	Blix O, Dalteg A, Nilsson P. Treatment of opioid dependence and ADHD/ADD with opioid maintenance and central stimulants. <i>Heroin Addiction and Related Clinical Problems</i> 2009; 11(1): 5-14.	Intervention entspricht nicht den Einschlusskriterien: Keine medikamentöse Therapie, keine verhaltenstherapeutische-medikamentöse Therapie
80.	Boerner RJ, Rupprecht R, Martinius J, Müller HJ. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters (ADHD), Alkoholabhängigkeit sowie kombinierte Persönlichkeitsstörung. <i>Attention-deficit/hyperactivity disorder in adult (ADHD), alcohol dependency, and combined personality disorder. Nervenheilkunde</i> 2001; 20(7): 403-407.	Studiendesign entspricht nicht den Einschlusskriterien
81.	Boonstra AM, Kooij JJ, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK, Van Someren EJ. Hyperactive night and day? Actigraphy studies in adult ADHD: a baseline comparison and the effect of methylphenidate. <i>Sleep</i> 2007; 30(4): 433-442.	Patientenrelevante Endpunkte erfüllen nicht das Einschlusskriterium
82.	Boonstra AM, Oosterlaan J, Sergeant JA, Buitelaar JK. Executive functioning in adult ADHD: a meta-analytic review. <i>Psychological Medicine</i> 2005; 35(N8): 1097-1108.	Studienfrage zielt nicht auf eine Bewertung der medikamentösen Therapie
83.	Bouffard R, Hechtman L, Minde K, Iaboni-Kassab F. The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie</i> 2003; 48(8): 546-554.	Studiendesign: Dosierungsvergleichsstudie
84.	Bright GM. Abuse of medications employed for the treatment of ADHD: Results from a large-scale community survey. <i>MedGenMed Medscape General Medicine</i> 2008; 10(5).	Studiendesign: Keine kontrollierte Studie, keine Vergleichsintervention
85.	Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2004; 14(1): 129-136.	Studiendesign: Fallstudie
86.	Buddensiek N, Te Wildt BT, Ziegenbein M, Emrich HM, Ohlmeier MD. Einsatz von atomoxetin bei erwachsenen mit ADHS und sucht: Vier fallberichte medical therapy of adults with ADHD and addiction: Four case reports. <i>Psychopharmakotherapie</i> 2007; 14(2): 76-81.	Studiendesign: Fallstudie
87.	Buitelaar JK. Pharmacological treatment of adult ADHD. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2006; 16(Suppl. 4): 576-577.	Sprache
88.	Caballero J, Nahata MC. Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Clinical Therapeutics</i> 2003; 25(12): 3065-3083.	Studiendesign: Methodik nicht ausreichend beschrieben
89.	Centre for Reviews and. Efficacy of stimulants in adult ADHD (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2003; (2009 Issue 3): 12003002537.	Doppelt vorhanden
90.	Centre for Reviews and. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder (Provisional abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2004; (2009 Issue 3): 12004009139.	Doppelt vorhanden
91.	Centre for Reviews and. The efficacy, safety, and practicality of treatments for adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> 2000; (2009 Issue 3): 12001003548.	Studienpopulation: auch Kinder sind eingeschlossen

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
92.	Centre for Reviews and. The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2003; (2009 Issue 3): 12003006908.	Doppelt vorhanden
93.	Christman AK, Fermo JD, Markowitz JS. Atomoxetine, a novel treatment for attention-deficit-hyperactivity disorder. Pharmacotherapy 2004; 24(8): 1020-1036.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung
94.	Chronis-Tuscano A, Seymour KE, Stein MA, Jones HA, Jiles CD, Rooney ME, Conlon CJ, Efron LA, Wagner SA, Pian J, Robb AS. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. The Journal of Clinical Psychiatry 2008; 69(12): 1938-1947.	Studienpopulation ist nicht repräsentativ: Nur Mütter werden eingeschlossen
95.	Coetzee M, Kammer Y, Morales A. Megadose intranasal methylphenidate (ritalin) abuse in adult attention deficit hyperactivity disorder. Substance abuse: official publication of the Association for Medical Education and Research in Substance Abuse 2002; 23(3): 165-169.	Studiendesign: Fallstudie
96.	Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. Drug and Alcohol Dependence 2006; 82(2): 158-167.	Auch Personen ohne ADHS
97.	Corman SL, Fedutes BA, Culley CM. Atomoxetine: the first nonstimulant for the management of attention-deficit/hyperactivity disorder. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2004; 61(22): 2391-2399.	Studiendesign: unsystematischer Review
98.	Cowles BJ. Lisdexamfetamine for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Annals of Pharmacotherapy 2009; 43(4): 669-676.	Studiendesign: mangelhafte Methodenbeschreibung; keine stand. Datenextraktion oder Bewertung der Studien
99.	Cox DJ, Merkel RL, Kovatchev B, Seward R. Effect of stimulant medication on driving performance of young adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a preliminary double-blind placebo controlled trial. The Journal of Nervous and Mental Disease 2000; 188(4): 230-234.	Studiendesign: Nicht randomisiert, preliminary results, kein finales Paper
100.	Cox DJ, Merkel RL, Moore M, Thorndike F, Muller C, Kovatchev B. Relative benefits of stimulant therapy with OROS methylphenidate versus mixed amphetamine salts extended release in improving the driving performance of adolescent drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2006; 118(3): 704-710.	Studienpopulation: sehr junge Patienten (16-19) Jahre; Studiendesign: kleine Fallzahl; keine Fallzahlschätzung
101.	Cox DJ, Merkel RL, Penberthy JK, Kovatchev B, Hankin CS. Impact of methylphenidate delivery profiles on driving performance of adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004; 43(3): 269-275.	Studienpopulation bezieht sich nicht auf Erwachsene
102.	Cox DJ, Mikami AY, Cox BS, Coleman MT, Mahmood A, Sood A, Moore M, Burket R, Merkel RL. Effect of long-acting OROS methylphenidate on routine driving in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2008; 162(8): 793-794.	Studiendesign: Fallstudie von 2 Personen
103.	Cox DJ, Moore M, Burket R, Merkel RL, Mikami AY, Kovatchev B. Rebound effects with long-acting amphetamine or methylphenidate stimulant medication preparations among adolescent male drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2008; 18(1): 1-10.	Studienpopulation: sehr junge Patienten (17-19 Jahre); Studiendesign: Keine Fallzahlschätzung
104.	Darredeau C, Barrett SP, Jardin B, Pihl RO. Patterns and predictors of medication compliance, diversion, and misuse in adult prescribed methylphenidate users. Human Psychopharmacology 2007; 22(8): 529-536.	Studienfrage wird nicht beantwortet

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
105.	Davids E, Gastpar M. Atomoxetin in der Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Erwachsenen Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie 2004; 72(10): 586-591.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Qualitätsbeurteilung der Studien, sondern eine reine Auflistung
106.	Davids E, Kis B, Specka M, Gastpar M. A pilot clinical trial of oxcarbazepine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry 2006; 30(6): 1033-1038.	Studiendesign: keine Vergleichs- oder Kontrollgruppe vorhanden
107.	Davidson MA. ADHD in adults: a review of the literature. Journal of Attention Disorders 2008; 11(6): 628-641.	Studienfrage zielt nicht auf die medizinische Effektivität der Pharmakotherapie ab
108.	De Lucas Taracena MT, Rada FM. Atomoxetina: Luces y sombras Atomoxetine: Lights and shadows. Psiquiatria Biologica 2007; 14(1): 13-23.	Sprache
109.	Dittmann RW, Adler L, Michelson D, Wernicke J. Efficacy and safety of atomoxetine in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Pharmacopsychiatry 2003; 36(5): 221.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
110.	Dodson WW. Pharmacotherapy of adult ADHD. Journal of Clinical Psychology 2005; 61(5): 589-606.	Studiendesign: unsystematischer Review
111.	Downey KK, Schrubiner H, Schuster CR. Double-blind placebo controlled stimulant trial for cocaine dependent ADHD adults. NIDA Research Monograph 2000; 180: 116.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
112.	Dowson JH. Pharmacological treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in adults. Current Psychiatry Reviews 2006; 2(3): 317-331.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
113.	Drimmer EJ. Stimulant treatment of bulimia nervosa with and without attention-deficit disorder: three case reports. Nutrition 2003; 19(1): 76-77.	Studiendesign: Fallstudie
114.	Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C. ADHS im Erwachsenenalter: Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus mit Unterstützung der DGPPN. Nervenarzt 2003; 74(10): 939-946.	Studiendesign: Keine ausführliche Methodenbeschreibung und Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien
115.	Edel MA, Pütze EM, Lieder A, Assion HJ, Ribbert H, Juckel G, Brüne M. Self concept, action control and ADHD symptoms under methylphenidate treatment in adults with ADHD. Pharmacopsychiatry 2009; 42(3): 109-113.	Keine Kontrollgruppe
116.	Eiland LS, Guest AL. Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. The Annals of Pharmacotherapy 2004; 38(1): 86-90.	Keine Beschreibung der Methodik
117.	Fallu A, No. OROS*-Methylphenidate and executive functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Conference abstract: 39th International Danube Symposium for Neurological Science and Continuing Education 1st International Congress on ADHD from Childhood to Adult Disease, Würzburg, Germany, 02/06/2007-05/06/2007.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
118.	Fallu A, Prinzo R, Binder C. Safety and effectiveness of OROS*Methylphenidate in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): Results of an open label study. International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9(Suppl. 1): 134.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
119.	Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. Does OROS-methylphenidate improve core symptoms and deficits in executive function? Results of an open-label trial in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Current Medical Research and Opinion 2006; 22(12): 2557-2566.	Unkontrollierte Studie
120.	Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. Executive functioning in adult attention deficit hyperactivity disorder: Results of an open label study evaluating OROS*Methylphenidate. International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9(Suppl. 1): 134.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
121.	Fallu A, Richard C, Prinzo R, Binder C. OROS-methylphenidate – How safe and how effective is it in ameliorating executive functioning deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder? Results of an open label study. <i>Biological Psychiatry</i> 2006; 59(8, Suppl. S): 203.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
122.	Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Glatt SJ. Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. <i>Behavioral and Brain Functions</i> : BBF 2005; 1: 16.	Studiendesign erfüllt nicht die Einschlusskriterien: Daten aus 2 RCT werden gegenübergestellt (Kurvenganalyse)
123.	Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Seidman L. Atomoxetine and stroop task performance in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2005; 15(4): 664-670.	Einschluss von nur 2 Studien
124.	Faraone SV, Biederman J. Efficacy of Adderall for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a meta-analysis. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2002; 6(2): 69-75.	Studienpopulation: Kinder und Jugendliche eingeschlossen
125.	Frölich J, Lehmkuhl G. Die medikamentöse Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. <i>Pharmacological treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Der Nervenarzt</i> 2004; 75(11): 1074-1082.	Studiendesign: unsystematischer Review
126.	Frölich J, Lehmkuhl G. Die Psychopharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. <i>The psychopharmacological treatment in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Nervenheilkunde</i> 2004; 23(6): 343-353.	Studiendesign: unsystematischer Review
127.	Gagne JJ, Singh M, Talati AR. Manifestation of adult attention-deficit/hyperactivity disorder available treatment options. <i>P and T</i> 2006; 31(12): 736-741.	Studiendesign
128.	Garces K. Atomoxetine for attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Issues in emerging health technologies</i> 2003; (46): 1-4.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung
129.	Gerwe M, Philipsen A, Roesler M, Sobanski E, Schauble B, Medori R, Trott GE. Effectiveness and compatibility of OROS (R)-methylphenidate for adult with ADHS - The long-acting methylphenidate in adult ADHD (LAMDA) trial. <i>Nervenarzt</i> 2007; 78(S2): 208-209.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
130.	Gerwe M, Rosler M, Trott GE, Philipsen A, Sobanski E, Medori R, Schauble B. Offene extensions-study for compatibility of OROS-methylphenidate for adult with ADHD - The long-acting methylphenidate in adult ADHD (LAMDA) trial. <i>Nervenarzt</i> 2007; 78(S2): 208.	Keine Kontroll- oder Vergleichsgruppe
131.	Gomatos OG, Antonopoulos MS, Delorme AJ, DePamphilis JL, Galalis DD. Bupropion SR versus methylphenidate in the treatment of adults with ADHD with or without comorbid depression: A cost-effective study. <i>ASHP Midyear Clinical Meeting</i> 2002; 37(DEC): 667.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
132.	Goodman DW, Ginsberg L, Weisler RH, Cutler AJ, Hodgkins P. An interim analysis of the quality of life, effectiveness, safety, and tolerability (QUEST) evaluation of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. <i>CNS Spectrums</i> 2005; 10(N12,S20): 26-34.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
133.	Greenfield B, Hechman L. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> 2005; 5(1): 107-121.	Studiendesign: Methodik unzureichend beschrieben; kein systematischer Review
134.	Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S, Kroeger K. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2001; 40(11): 1352-1355.	Kein Volltext, nur Zusammenfassung

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
135.	Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, Bernet W, Arnold V, Beitchman J, Benson RS, Bukstein O, Kinlan J, McClellan J, Rue D, Shaw JA, Stock S, American Academy of Child and Adolescent. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2002; 41(2 Suppl): 26.	Studienpopulation: Es werden Kinder und Jugendliche eingeschlossen
136.	Gross-Tsur V, Shalev RS, Badihi N, Manor O. Efficacy of Methylphenidate in patients with Cerebral Palsy and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). Journal of Child Neurology 2002; 17(12): 863-866.	Keine repräsentative Studienpopulation (cerebral palsy)
137.	Haasen C, Fink T, Schäfer I, Reimer J. ADHS und Sucht: erste Erfahrungen in der Behandlung mit Atomoxetin. Suchttherapie. 2005; 6: 133-136.	Studiendesign: Fallstudie
138.	Hammerness P. Stimulant therapy in adult ADHD. International Journal of Neuropsychopharmacology 2006; 9(Suppl. 1): 51.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
139.	Hargarter L, Gerwe M, Czekalla J, Mattejat F, Schauble B. Transition from IR methylphenidate (IR-MPH) to OROS (R)-MPH (concerta((R))) is associated with an improvement in quality of life in patients with ADRD – results from an open label study. Journal of Neural Transmission 2007; 114(7).	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
140.	Hässler F, Reis O, Buchmann J, Böhne-Suraj S. HKS/ADHS und rechtliche Aspekte. Der Nervenarzt – Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde 2008. Springer-Verlag – Berlin/Heidelberg.	Doppelt vorhanden
141.	Hazell P. Review of new compounds available in Australia for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists 2004; 12(4): 369-375.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung
142.	Heinzl S. Atomoxetin für Kinder und Erwachsene mit ADHS. Psychopharmakotherapie 2003; 10(3): 120-124.	Studiendesign: kein systematischer Review
143.	Himpel S, Banaschewski T, Heise CA, Rothenberger A. The safety of non-stimulant agents for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. Expert Opinion on Drug Safety 2005; 4(2): 311-321.	Studiendesign: kein systematischer Review
144.	Hornig-Rohan M, Amsterdam JD. Venlafaxine versus stimulant therapy in patients with dual diagnosis ADD and depression. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry 2002; 26(3): 585-589.	Studiendesign: retrospektive Studie
145.	Horrigan JP, Barnhill LJ. Low-dose amphetamine salts and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. The Journal of Clinical Psychiatry 2000; 61(6): 414-417.	Keine Kontrollgruppe
146.	Horrigan JP. Present and future pharmacotherapeutic options for adult attention deficit/hyperactivity disorder. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2001; 2(4): 573-586.	Studiendesign: unsystematischer Review
147.	Jerome L, Segal A. Benefit of long-term stimulants on driving in adults with ADHD. The Journal of Nervous and Mental Disease. 2001; 189: 63-64.	Kommentar zu einer anderen Publikation
148.	Johnson M, Cederlund M, Rastam M, Areskoug B, Gillberg C. Open-Label Trial of Atomoxetine Hydrochloride in Adults With ADHD. Journal of Attention Disorders 2009 May 20.	Open-label-Studie
149.	Kay GG, Michaels MA, Pakull B. Simulated driving changes in young adults with ADHD receiving mixed amphetamine salts extended release and atomoxetine. Journal of Attention Disorders 2009; 12(4): 316-329.	Studiendesign: Pilotstudie; kleine Fallzahl; Generalisierbarkeit wird von den Autoren selbst angezweifelt
150.	Kemner JE, Lage MJ. Effect of methylphenidate formulation on treatment patterns and use of emergency room services. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists 2006; 63(4): 317-322.	Studienpopulation: Notfallpatienten
151.	Kinsbourne M, De Quiros GB, Rufo DT. Adult ADHD: Controlled medication assessment. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 931: 287-296.	Mangelhafte Methodenbeschreibung

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
152.	Kollins SH, English J, Robinson R, Hallyburton M, Chrisman AK. Reinforcing and subjective effects of methylphenidate in adults with and without attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). <i>Psychopharmacology</i> 2009; 204(1): 73-83.	Studienpopulation: Auch Patienten ohne ADHS werden eingeschlossen
153.	Kollins SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2008; 12(2): 115-125.	Studienfrage: Keine Bewertung der medizinischen Effektivität einer Pharmakotherapie
154.	Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2003; 64(Suppl 11): 14-18.	Studienfrage: Untersuchung des Abhängigkeitspotenzials von Methylphenidat
155.	Koo PJ. Once daily formulation of MPH for treatment of adolescents and adults ADHD: interim results. <i>ASHP Summer Meeting 2002</i> ; 59(Jun): 18.	Abstract
156.	Kooij JJ, Middelkoop HA, van Gils K, Buitelaar JK. The effect of stimulants on nocturnal motor activity and sleep quality in adults with ADHD: an open-label case-control study. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2001; 62(12): 952-956.	Studiendesign: Fallkontrollstudie
157.	Kooij S, Medori R, Buitelaar J, Ramos-Quiroga JA, Lee E, Casas M. Open-label extension trial of the safety and tolerability of OROSO methylphenidate in adults with ADHD - the long-acting methylphenidate in adult ADHD (lamda) trial. <i>Journal of Neural Transmission</i> 2007; 114(7).	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
158.	Kordon A, Hofecker FM. Pharmakotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter – Allgemeine Grundlagen, Epidemiologie, Psychopathologie, Klassifikation, Verlauf, Neurobiologie und soziale Adaptation. <i>Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie</i> 2006; 54(2): 99-110.	Studiendesign: unsystematischer Review
159.	Kratovich CJ, Vaughan BS, Daughton JM, Mayfield-Jorgensen ML, Burke WJ. Atomoxetine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> 2004; 4(4): 601-611.	Studiendesign: unsystematischer Review
160.	Kratovich CJ, Vaughan BS, Harrington MJ, Burke WJ. Atomoxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2003; 4(7): 1165-1174.	Studiendesign: unsystematischer Review
161.	Krause J, Trott GE, Krause KH. Medikamentöse Therapie der ADHS im Erwachsenenalter. <i>Pharmacological therapy in ADHD of adulthood. PsychoNeuro</i> 2005; 31(11): 569-575.	Studiendesign: Kein systematischer Review
162.	Krause J. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Erwachsenen. <i>Attentiondeficit-/hyperactivity disorder in adults. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie</i> 2007; 75(5): 293-305.	Studiendesign: Kein systematischer Review
163.	Krause KH, Krause J. Ist methylphenidat bei Komorbidität von Epilepsie und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung kontraindiziert oder nicht? Is methylphenidate contraindicated or not in comorbidity of epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder? <i>Aktuelle Neurologie</i> 2000; 27(2): 72-76.	Studienpopulation: Patienten mit epileptischen Anfällen
164.	Kurscheidt JC, Peiler P, Behnken A, Abel S, Pedersen A, Suslow T, Deckert J. Acute effects of methylphenidate on neuropsychological parameters in adults with ADHD: possible relevance for therapy. <i>Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)</i> 2008; 115(2): 357-362.	Analyse neuropsychologischer Tests
165.	Laing A, Aristides M. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults: SF-6D utilities from SF-36 scores in a randomised trial of atomoxetine. <i>Value in Health</i> 2005; 8(N6): 199.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
166.	Landgraf JM. Monitoring quality of life in adults with ADHD: reliability and validity of a new measure. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2007; 11(3): 351-362.	Keine Interventionsgruppe
167.	Leibson CL, Long KH. Economic implications of attention-deficit hyperactivity disorder for healthcare systems. <i>PharmacoEconomics</i> 2003; 21(17): 1239-1262.	Studienpopulation: Einschluss von Kindern und Jugendlichen

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
168.	Leonard BE, McCartan D, White J, King DJ. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. <i>Human psychopharmacology</i> 2004; 19(3): 151-180.	Studiendesign: unsystematischer Review
169.	Levin FR, Bisaga A, Raby W, Aharonovich E, Rubin E, Mariani J, Brooks DJ, Garawi F, Nunes EV. Effects of major depressive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder on the outcome of treatment for cocaine dependence. <i>Journal of Substance Abuse Treatment</i> 2008; 34(1): 80-89.	Patientenrelevante Endpunkte erfüllen nicht die Anforderungen der Einschlusskriterien
170.	Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Brooks DJ, Nunes E. Bupropion treatment for cocaine abuse and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of Addictive Diseases</i> 2002; 21(2): 1-16.	Keine Vergleichsgruppe vorhanden
171.	Levin FR, Mariani JJ, Secora A, Brooks D, Cheng WY, Bisaga A, Nunes E, Aharonovich E, Raby W, Hennessy G. Atomoxetine Treatment for Cocaine Abuse and Adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Preliminary Open Trial. <i>Journal of Dual Diagnosis</i> 2009; 5(1): 41-56.	Keine Vergleichsgruppe vorhanden
172.	Levine L, Tamura RN, Kelsey DK, Schoepp DD, Allen AJ. Functional outcomes in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder following treatment with atomoxetine vs. placebo. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2005; 30(Suppl. 1): 137.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
173.	Lindsay SE, Gudelsky GA, Heaton PC. Use of modafinil for the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2006; 40(N10): 1829-1833.	Studiendesign: keine Methodenbeschreibung
174.	Loncarek E, Unglaub W, Lermer E, Guerlach G, Eilles C, Suppl. Stationary treatment of polytoxicomania and ADHD in adults using slow-release methylphenidate. (Ger.). <i>Nervenarzt</i> . 2002; 73: 203-204.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
175.	Madaan V, Daughton J, Lubberstedt B, Mattai A, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Assessing the efficacy of treatments for ADHD: Overview of methodological issues. <i>CNS Drugs</i> 2008; 22(4): 275-290.	Studiendesign erfüllt nicht die Einschlusskriterien
176.	Maidment ID. Efficacy of stimulants in adult ADHD. <i>The Annals of Pharmacotherapy</i> 2003; 37(12): 1884-1890.	Studiendesign: keine systematische Recherche beschrieben
177.	Maidment ID. The use of antidepressants to treat attention deficit hyperactivity disorder in adults. <i>Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2003; 17(3): 332-336.	Es werden nur Studien eingeschlossen die Antidepressiva untersucht haben; Methodik mangelhaft beschrieben (Ein- und Ausschlusskriterien); keine Qualitätsbewertung der Studienqualität, keine vergleichende Darstellung der Studienergebnisse
178.	Martsenkovsky I, Melakh I, Bikshaeva Y, Suppl. Milnacipran and atomoxetine efficacy over time in adolescents and adults with depression who have comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. Conference abstract: 26th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacology Congress, Munich, Germany, 13/07/2008-17/07/2008.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
179.	Matza LS, Stoeckl MN, Shorr JM, Johnston JA. Impact of atomoxetine on health-related quality of life and functional status in patients with ADHD. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> 2006; 6(4): 379-390.	Studienpopulation: Einschluss von Kindern und Jugendlichen
180.	Medori R, Kooij S, Buitelaar J, Ramos-Quiroga JA, Trott GE, Lee E, Casas M, Suppl. Double-blind study of the efficacy and safety of prolonged-release methylphenidate in adults with ADHD – the LAMDA trial. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> . 2007; 17: 8.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
181.	Medori R, Kooij JJ, Ramos-Quiroga JA, Buitelaar J, Lee E, Casas M. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in Adults with ADHD-the long acting methylphenidate in adult ADHD (LMDA) trial. Paper presented at: The 160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 2007; San Diego, CA	Abstract

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
182.	Meijer WM, Faber A, van den Ban E, Tobi H. Current issues around the pharmacotherapy of ADHD in children and adults. <i>Pharmacy World & Science</i> : PWS 2009.	Studienfrage: Keine Bewertung der medizinischen Effektivität einer Pharmakotherapie
183.	Meszaros A, Czobor P, Balint S, Simon V, Bitter I. Pharmacotherapy of adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review. <i>Psychiatria Hungarica</i> 2007; 22(4): 259-270.	Sprache
184.	Michelson D, Adler L, Spencer T, Milton D, Jones D. Long-term treatment effects of atomoxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2003; 13(Supplement 4): 458.	Abstract
185.	Michelson D, Milton D, Spencer T, Adler L, Dittmann RW, Suppl. Efficacy and tolerability of atomoxetine in the treatment of attention deficit/hyperactivity disorder in adults. (Ger.). <i>Nervenarzt</i> . 2003; 74: 0766.	Abstract
186.	Montanes-Rada F, Gangoso-Fermoso AB, Martiinez-Granero MA. Drugs for attention deficit hyperactivity disorder. <i>Revista de Neurologia</i> 2009; 48(9): 469-481.	Sprache
187.	N. N. A naturalistic study of the effects of pharmacotherapy on substance use disorders among ADHD adults. <i>Psychological Medicine</i> 2007; 37(N12): 1743-1752.	Keine kontrollierte Studie
188.	N. N. Effectiveness of attention-deficit/hyperactivity treatment and diagnosis methods tested. 2000; 11: 1-2.	Kein Volltext verfügbar
189.	N. N. Erste Ergebnisse der europäischen LAMDA-Studie zu ADHS: Retardiertes Methylphenidat ist auch bei Erwachsenen effektiv und verträglich. <i>Journal für Pharmakologie und Therapie</i> 2007; 16(6): 181.	Nicht als Volltext vorliegen (vom DIMDI nicht bestellbar)
190.	N. N. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2002; 41(2 Suppl.): 26.	Doppelt vorhanden
191.	N. N. Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> 2001; 40(11): 1352-1355.	Doppelt vorhanden
192.	Najib J. The efficacy and safety profile of lisdexamfetamine dimesylate, a prodrug of d-amphetamine, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults. <i>Clinical Therapeutics</i> 2009; 31(1): 142-176.	Studienpopulation beschränkt sich nicht auf Erwachsene
193.	Newcorn JH. Nonstimulants and emerging treatments in adults with ADHD. <i>CNS Spectrums</i> 2008; 13(N9,S13): 12-16.	Studiendesign: unsystematischer Review
194.	Nutt DJ, Fone K, Asherson P, Bramble D, Hill P, Matthews K, Morris KA, Santosh P, Sonuga-Barke E, Taylor E, Weiss M, Young S. Evidence-based guidelines for management of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents in transition to adult services and in adults: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. <i>Journal of Psychopharmacology</i> 2007; 21(1): 10-41.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung, Darstellung der Ergebnisse mangelhaft
195.	Ohlmeier MD, Prox V, Zhang Y, Zedler M, Ziegenbein M, Emrich HM, Dietrich DE. Effects of methylphenidate in ADHD adults on target evaluation processing reflected by event-related potentials. <i>Neuroscience Letters</i> 2007; 424(3): 149-154.	Patientenrelevante Endpunkte und Studiendesign entsprechen nicht den definierten Einschlusskriterien
196.	Ohlmeier MD. Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter bei komorbider Depression Pharmacotherapy of ADHD in adults with comorbid depression. <i>Psychiatrische Praxis</i> 2007; 34 Suppl 3: 296-299.	Studiendesign: unsystematischer Review
197.	Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ. Stimulant dosing in the community treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> . 2008; 28: 255-257.	Letters to the Editor; kein ausführlicher Volltext
198.	Overtoom CC, Bekker EM, van der Molen MW, Verbaten MN, Kooij JJ, Buitelaar JK, Kenemans JL. Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2009; 65(7): 614-619.	Studienendpunkte entsprechen nicht den geforderten Einschlusskriterien

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
199.	Overtoom CCE, Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN, van der Molen MW, Kooij JJS, Buitelaar JK. A dose-response study of methylphenidate and paroxetine on inhibition and attention in adults with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. <i>Journal of Cognitive Neuroscience</i> 2005; 221.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
200.	Perry Paul J. Bupropion sustained release versus methylphenidate versus placebo in the treatment of adult adhd. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2002.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
201.	Perry PJ, Gaffney GR, Bever Stille K, Holman T, Paulsen J. Bupropion sustained release versus methylphenidate versus placebo in the treatment of adult adhd. 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2000.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
202.	Philipson A, Heßlinger B, van Elst LT. Attention deficit and hyperactivity disorder in adulthood. <i>Deutsches Arzteblatt</i> 2008; 105(17): 311-317.	Studiendesign: unsystematischer Review
203.	Philipson A, Hesslinger B, van Elst LT. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adulthood. <i>Deutsches Ärzteblatt International</i> 2009; 105(N17): 311-319.	Studiendesign: unsystematischer Review
204.	Philipson A, Trott GE, Roesler M, Gerwe M, Lee E, Medori R, Schauble B, No. Open-label (OL) extension trial of the safety and tolerability of OROS((R)) methylpheniclate in adults with ADHD – the long-acting methylpheniclate in adult ADHD (LAMDA) trial. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2007; 40: 204.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
205.	Pietras CJ, Cherek DR, Lane SD, Tcheremissine OV, Steinberg JL. Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. <i>Psychopharmacology</i> 2003; 170(4): 390-398.	Studienpopulation nicht repräsentativ: nur männliche Probanden mit krimineller Vergangenheit
206.	Pliszka SR. Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: efficacy, safety and mechanisms of action. <i>Neuropsychology Review</i> 2007; 17(1): 61-72.	Studiendesign: unsystematischer Review
207.	Pohl GM, Van Brunt DL, Ye W, Stoops WW, Johnston JA. A retrospective claims analysis of combination therapy in the treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). <i>BMC Health Services Research</i> 2009; 9: 95.	Studiendesign erfüllt nicht die geforderten Einschlusskriterien: retrospektive „claim analysis“
208.	Prasad S, Arellano J, Steer C, Libretto SE. Assessing the value of atomoxetine in treating children and adolescents with ADHD in the UK. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2009; 63(7): 1031-1040.	Studienpopulation bezieht sich auf Kinder
209.	Preuss U. ADHD for neurologists: ADHD in children, adolescents and adults. <i>Aktuelle Neurologie</i> 2007; 34(5): 291-310.	Studiendesign: unsystematischer Review
210.	Quinn PO. Treating adolescent girls and women with ADHD: gender-specific issues. <i>Journal of Clinical Psychology</i> 2005; 61(5): 579-587.	Studiendesign: unsystematischer Review
211.	Radigan M, Lannon P, Roohan P, Gesten F. Medication patterns for attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid psychiatric conditions in a low-income population. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2005; 15(1): 44-56.	Studienpopulation: Kinder und Jugendliche bis 19 Jahre
212.	Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Gomez N, Yelmo S, Ferrer M, Martiinez Y, Casas M. Effect of switching drug formulations from immediate-release to extended-release OROS methylphenidate: a chart review of Spanish adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs</i> 2008; 22(7): 603-611.	Intervention: OROS-MPH vs. IR-MPH
213.	Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Castells X, Valero S, Nogueira M, Yelmo S, Garcia E, Martinez I, Casas M. A 6 month study of the adherence, effectiveness and safety with methylphenidate adults with ADHD. <i>European Psychiatry</i> 2007; 22(S1): 63.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
214.	Ramos-Quiroga JA, Corominas M, Castells X, Bosch R, Casas M. OROS methylphenidate for the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Review of Neurotherapeutics 2009; 9(8): 1121-1131.	Methodik der Literaturrecherche unzureichend beschrieben; keine standardisierte Datenextraktion, keine Qualitätsbewertung; ggf. für die Diskussion verwenden
215.	Ray R, Rukstalis M, Jepson C, Strasser A, Patterson F, Lynch K, Lerman C. Effects of atomoxetine on subjective and neurocognitive symptoms of nicotine abstinence. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England) 2009; 23(2): 168-176.	Studienfrage: Die Effekte von Atomoxetin werden auf Symptome bei Nikotinabstinenz bewertet
216.	Reimherr FW, Faraone SV, Marchant BK, Robison RJ, Strong R, Soni P, Adler L. Gender differences in adults with ADHD, pretreatment and following treatment with atomoxetine under double-blind conditions. European Neuropsychopharmacology 2005; 15(Suppl. 3): 604.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
217.	Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, West SA, Soni P. Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. Biological Psychiatry 2005; 58(2): 125-131.	Studienpopulation ist nicht repräsentativ: nur Patienten mit „brain dysfunction“
218.	Robinson DM, Keating GM. Dexamethylphenidate extended release: in attention-deficit hyperactivity disorder. Drugs 2006; 66(5): 661-668.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung
219.	Roesler M, Trott GE, Philipsen A, Gerwe M, Lee E, Medori R, Schauble B, No. Efficacy and safety of OROS((R)) methylpheniclate in adults with ADHD: the long-acting methylphenidate in adult ADHD (LAMDA) trial. Pharmacopsychiatry. 2007; 40: 205.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
220.	Ron E, Dolan P, Ringer AF, DeLuca JE, Shah P. Cost-utility of osmotic release as compared to immediate release methylphenidate in an adult attention deficit hyperactivity disorder patient. ASHP Midyear Clinical Meeting 2001; 36(Dec): 660.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
221.	Rostain AL. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: evidence-based recommendations for management. Postgraduate Medicine 2008; 120(3): 27-38.	Studiendesign: unsystematischer Review
222.	Roy M, Dillo W, Bessling S, Emrich HM, Ohlmeier MD. Effective methylphenidate treatment of an adult Aspergers Syndrome and a comorbid ADHD: a clinical investigation with fMRI. Journal of Attention Disorders 2009; 12(4): 381-385.	Studiendesign: Fallstudie
223.	Rush CR, Higgins ST, Vansickel AR, Stoops WW, Lile JA, Glaser PE. Methylphenidate increases cigarette smoking. Psychopharmacology 2005; 181(4): 781-789.	Patientenrelevante Endpunkte erfüllen nicht die Einschlusskriterien
224.	Sachdev PS, Trollor JN. How high a dose of stimulant medication in adult attention deficit hyperactivity disorder? The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2000; 34(4): 645-650.	Studiendesign: unsystematischer Review
225.	Safren SA, Duran P, Yovel I, Perlman CA, Sprich S. Medication adherence in psychopharmacologically treated adults with ADHD. Journal of Attention Disorders 2007; 10(3): 257-260.	Studienziel ist die Einhaltung der Medikation und nicht die medizinische Effektivität
226.	Safren SA, Sprich SE, Cooper-Vince C, Knouse LE, Lerner JA. Life Impairments in Adults with Medication-Treated ADHD. Journal of Attention Disorders 2009.	Abstract
227.	Sandner F. Retardiertes methylphenidat ist auch bei erwachsenen effektiv und verträglich First results of the European LAMDA study on ADHD: Long-acting methylphenidate is effective and well tolerated in adults. Journal fur Pharmakologie und Therapie 2007; 16(6): 181-182.	Studiendesign: unsystematischer Review
228.	Sargent E, Arnold SD, Costa M, De Maio YM, Vaughan F. Modeled cost-effectiveness analysis comparing atomoxetine and methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder. ASHP Midyear Clinical Meeting 2004; 39: 433.	Abstract

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
229.	Sevecke K, Battel S, Dittmann RW, Lehmkuhl G, Döpfner M. The effectiveness of atomoxetine in children, adolescents, and adults with ADHD. A systematic overview. <i>Der Nervenarzt</i> 2006; 77(3): 294.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Beschreibung der Methodik
230.	Simpson A, Kratochvil C, Spencer TJ, Buitelaar JK, Newcorn JH, Wilens TE, Allen AJ, Faries DE, Milton DR, Feldman PD, Michelson D, Biederman J. Efficacy of atomoxetine in placebo-controlled studies in children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Psychiatry</i> 2004; 19(S1): 240.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
231.	Simpson D, Plosker GL. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. <i>Drugs</i> 2004; 64(2): 205-222.	Studiendesign: unsystematischer Review
232.	Simpson D, Plosker GL. Spotlight on atomoxetine in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>CNS Drugs</i> 2004; 18(6): 397-401.	Studiendesign: unsystematischer Review
233.	Slatkoff J, Greenfield B. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 2006; 15(6): 649-667.	Studiendesign: unsystematischer Review
234.	Sobanski E, Alm B, Krumm B, N. Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Nervenarzt</i> . 2007; 78: 328-330.	Studiendesign: offene unkontrollierte Anwendungsbeobachtung
235.	Sobanski E, Alm B, Krumm B, No. Effect of subtype and psychiatric comorbidities on methylphenidate treatment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. (German). <i>Nervenarzt</i> . 2007; 78: 333-337.	Doppelt vorhanden
236.	Sobanski E, Alm B, Krumm B, Suppl. Methylphenidate action in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder with reference to disorder subtype and psychiatric comorbidity. (Ger.). Conference abstract: Congress of the German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Neurology, Berlin, Germany, November 19-22, 2003.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
237.	Sobanski E, Alm B, Krumm B. Effect of subtype and psychiatric comorbidities on methylphenidate treatment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Der Nervenarzt</i> 2007; 78(3): 328-330.	Doppelt vorhanden
238.	Sobanski E, Brueggemann D, Alm B, Kern S, Philipsen A, Schmalzried H, Hesslinger B, Waschkowski H, Rietschel M. Subtype differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. <i>European Psychiatry</i> 2008; 23(N2): 142-149.	Studiendesign und Intervention erfüllen nicht die Einschlusskriterien; keine 2 Gruppen im Vergleich
239.	Solhkhah R, Wilens TE, Daly J, Prince JB, Van Patten SL, Biederman J. Bupropion SR for the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2005; 15(5): 777-786.	Studienpopulation: Einschluss von Kindern und Jugendlichen im Alter von 12-19 Jahren
240.	Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, Rotrosen JP, Vanderburg DG, Harrer JM, Mezinskis JP, Montgomery MA, Ciraulo DA, Wulsin LR, Barrett JA. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of Addictive Diseases</i> 2004; 23(1): 77-92.	Keine Kontrollgruppe
241.	Spencer T, Biederman J, Mick E, Faraone SV. Efficacy in a 6 month trial of methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2004; 14: 369.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
242.	Spencer TJ, Faraone SV, Michelson D, Adler LA, Reimherr FW, Gatt SJ, Biederman J. Atomoxetine and adult attention-deficit/hyperactivity disorder: the effects of comorbidity. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2006; 67(3): 415-420.	Studiendesign erfüllt nicht die Einschlusskriterien: 2 RCT werden miteinander verglichen
243.	Spencer TJ. Efficacy and safety of atomoxetine in adults with adhd. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA. 2003; 32.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
244.	Spencer TJ. Pharmacology of adult ADHD with stimulants. <i>CNS Spectrums</i> 2007; 12(4 Suppl 6): 8-11.	Studiendesign: unsystematischer Review
245.	Spencer TJ. Preliminary results of a six-month trial of methylphenidate in adults with adhd. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA. 2003; 54.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
246.	Tcheremissine OV, Salazar JO. Pharmacotherapy of adult attention deficit/hyperactivity disorder: Review of evidence-based practices and future directions. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2008; 9(8): 1299-1310.	Keine standardisierte Datenextraktion, Qualitätsbewertung
247.	Tepner R, Michelson D, Wernicke J, Allen AJ, Heiligenstein J, Laws H, Faries D, Suppl. Placebo controlled trials of atomoxetine for adhd in children, adolescents, and adults. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2002; 5: 162.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
248.	Thanos PK, Michaelides M, Benveniste H, Wang GJ, Volkow ND. Effects of chronic oral methylphenidate on cocaine self-administration and striatal dopamine D2 receptors in rodents. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior 2007; 87(4): 426-433.	Studiendesign: tierexperimentelle Studie
249.	Thomson A, Maltezos S, Paliokosta E, Xenitidis K. Amphetamine for attention deficit hyperactivity disorder in people with intellectual disabilities. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2009; (1): 007009.	Eingeschränkte Studienpopulation
250.	Tirado CF, Goldman M, Lynch K, Kampman KM, O'Brien CP. Atomoxetine for treatment of marijuana dependence: a report on the efficacy and high incidence of gastrointestinal adverse events in a pilot study. Drug and Alcohol Dependence 2008; 94(1-3): 254-257.	Studienfrage: Atomoxetin wird gegen die Bekämpfung der Marihuana-sucht eingesetzt
251.	Tirado CF, Maullin N, Kyle K, Klein L, O'Brien C. An open label pilot trial of atomoxetine and four-session motivational interviewing for cannabis dependence. Neuropsychopharmacology 2005; 30(Suppl. 1): 216-217.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
252.	Tucha O, Mecklinger L, Laufkötter R, Klein HE, Walitza S, Lange KW. Methylphenidate-induced improvements of various measures of attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. Journal of Neural Transmission 2006; 113(10): 1575-1592.	Studiendesign und Einschlusskriterien stimmen nicht mit den geforderten Einschlusskriterien überein
253.	Turgay A. Atomoxetine in the treatment of children, adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder. Therapy 2006; 3(1): 19-38.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung
254.	Turner D. A review of the use of modafinil for attention-deficit hyperactivity disorder. Expert Review of Neurotherapeutics 2006; 6(4): 455-468.	Studiendesign: unsystematischer Review, keine Methodenbeschreibung
255.	Tutee O, Tutee L, Waltz S, Stasik D, Laufkötter R, Gerlach M, Klein HE, Lange KW. Differential effects of methylphenidate on problem solving of adults with attention deficit hyperactivity disorder. Journal of Neural Transmission. 2007; 114: 1004.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
256.	Unglaub W, Wismath M, Johann M, Wodarz N, Klein H. The addictive potential of methylphenidate. Psychiatrische Praxis, Supplement 2007; 34(1): 109-110.	Studienziel: Suchtgefahr von Methylphenidat
257.	Upadhyaya HP, Brady KT, Wang W. Bupropion SR in adolescents with comorbid ADHD and nicotine dependence: a pilot study. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2004; 43(2): 199-205.	Studienpopulation: Patienten bis 19 Jahre eingeschlossen und ab einem Alter von 12 Jahren
258.	Upadhyaya HP, Rose K, Wang W, O'Rourke K, Sullivan B, Deas D, Brady KT. Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 2005; 15(5): 799-809.	Studiendesign und Intervention erfüllen nicht die geforderten Einschlusskriterien
259.	Upadhyaya HP. Methylphenidate and pramipexole drug effects in adolescents and young adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and nicotine dependence. Neuropsychopharmacology 2006; 31(Suppl. 1): 139.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
260.	Van Brunt DL, Johnston JA, Ye W, Pohl GM, O'Hara NN. Factors associated with initiation with atomoxetine versus stimulants in the treatment of adults with ADHD: retrospective analysis of administrative claims data. Journal of Managed Care Pharmacy : JMCP 2006; 12(3): 230-238.	Studiendesign: „exploratory analysis“
261.	Vaughan B, Fegert J, Kratochvil CJ. Update on atomoxetine in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2009; 10(4): 669-676.	Studiendesign: unsystematischer Review

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
262.	Verster JC, Bekker EM, de Roos M, Minova A, Eijken EJE, Kooij JJS, Buitelaar JK, Kenemans JL, Verbaten MN, et al. Suppl. Driving ability in adults with attention-deficit hyperactivity disorder significantly improves when treated with methylphenidate. <i>European Neuropsychopharmacology</i> 2006; 16: 8-39.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
263.	Verster JC, Cox DJ. ADHD, methylphenidate and driving: Does some legislation endanger public health? <i>Journal of Psychopharmacology</i> 2008; 22(3): 227-229.	Studiendesign: unsystematischer Review
264.	Weber J, Siddiqui MA. Lisdexamfetamine dimesylate: in attention-deficit hyperactivity disorder in adults. <i>CNS Drugs</i> 2009; 23(5): 419-425.	Studiendesign: unsystematischer Review
265.	Wehmeier PM, Schacht A, Rothenberger A. Change in the direct cost of treatment for children and adolescents with hyperkinetic disorder in Germany over a period of four years. <i>Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health</i> 2009; 3 (1): 3.	Studienpopulation: Kinder und Jugendliche
266.	Weih M, Thürauf N, Bleich S, Kornhuber J. Off-label use in psychiatry. <i>Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie</i> 2008; 76(1): 7-13.	Studienfrage: Keine Bewertung der medizinischen Effektivität einer medikamentösen Therapie
267.	Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, Wilens TE. Long-term cardiovascular effects of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. <i>CNS Spectrums</i> 2005; 10(12 Suppl 20): 35-43.	Patientenrelevanter Endpunkt: Kardiovaskuläre Erkrankungen
268.	Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB. Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2006; 67(Suppl 8): 38-45.	Studiendesign: unsystematischer Review
269.	Wender Paul H. A placebo-controlled, long-term trial of methylphenidate in the treatment of adults with adhd. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 2002.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
270.	Wender PH, Reimherr FW, Marchant B, Czajkowski L, Sanford ME. A placebo-controlled, long-term trial of methylphenidate in the treatment of adults with ADHD. 2001 Annual Meeting of the American Psychiatric Association 2001.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
271.	Wender PH, Szajkowski L, Marchant B, Reimherr FW, Sanford E, Eden J. A Long-Term Study of Methylphenidate in the Treatment of ADHD in Adults. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 17-22, San Francisco CA. 2003; 708.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
272.	Wernicke JF, Adler L, Spencer T, West SA, Allen AJ, Heiligenstein J, Milton D, Ruff D, Brown WJ, Kelsey D, Michelson D. Changes in symptoms and adverse events after discontinuation of atomoxetine in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder: a prospective, placebo-controlled assessment. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 2004; 24(1): 30-35.	Studiendesign: unsystematischer Review; es werden nur 2 RCT herangezogen
273.	Wernicke JF, Faries D, Girod D, Brown J, Gao H, Kelsey D, Quintana H, Lipetz R, Michelson D, Heiligenstein J. Cardiovascular effects of atomoxetine in children, adolescents, and adults. <i>Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience</i> 2003; 26(10): 729-740.	Patientenrelevanter Endpunkt: Kardiovaskuläre Erkrankungen
274.	Wetzel MW, Burke WJ. Addressing attention-deficit/hyperactivity disorder in later adulthood. <i>Clinical Geriatrics</i> 2008; 16(11): 33-39.	Studiendesign: unsystematischer Review
275.	Wigal SB. Efficacy and safety limitations of attention-deficit hyperactivity disorder pharmacotherapy in children and adults. <i>CNS Drugs</i> 2009; 23(Suppl. 1): 21-31.	Studiendesign: unsystematischer Review
276.	Wilens TE, Adler LA, Weiss MD, Ramsey JL, Moore RF, Renard D, Trzepacz PT, Schuh LM, Dittmann RW, Levine LR, No. Atomoxetine treatment of adults with ADHD and comorbid alcohol abuse disorder. <i>Pharmacopsychiatry</i> . 2007; 40: 150.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
277.	Wilens TE, Faraone SV, Biederman J, Gunawardene S. Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. <i>Pediatrics</i> 2003; 111(1): 179-185.	Studienfrage: Zusammenhang zwischen Stimulanzien und einer Abhängigkeit; keine Effektivität

Nr.	Referenz (im Volltext ausgeschlossene Literatur)	Ausschlussgrund/ nicht erfülltes Einschlusskriterium
278.	Wilens TE, Hammerness PG, Biederman J, Kwon A, Spencer TJ, Clark S, Scott M, Podolski A, Ditterline JW, Morris MC, Moore H. Blood pressure changes associated with medication treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2005; 66(2): 253-259.	Patientenrelevanter Endpunkt: Blutdruck und Puls
279.	Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J. A review of the pharmacotherapy of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Journal of Attention Disorders</i> 2002; 5(4): 189-202.	Mangelhafte Methodenbeschreibung
280.	Wilens TE, Verlinden MH, Adler LA, Wozniak PJ, West SA. ABT-089, a neuronal nicotinic receptor partial agonist, for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: results of a pilot study. <i>Biological Psychiatry</i> 2006; 59(11): 1065-1070.	Nikotinbehandlung
281.	Wilens TE, Zusman RM, Hammerness PG, Podolski A, Whitley J, Spencer TJ, Gignac M, Biederman J. An open-label study of the tolerability of mixed amphetamine salts in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and treated primary essential hypertension. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> 2006; 67(5): 696-702.	Patienten leiden unter Bluthochdruck und werden dagegen behandelt; keine Vergleichsintervention
282.	Wilens TE. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the substance use disorders: The nature of the relationship, who is at risk, and treatment issues. <i>Primary Psychiatry</i> 2004; 11(7): 63-70.	Studiendesign: unsystematischer Review
283.	Wilens TE. Drug therapy for adults with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Drugs</i> 2003; 63(22): 2395-2411.	Studiendesign: unsystematischer Review
284.	Williams E, Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Halls C, Soni P. Personality Disorder Assessment in Adult ADHD Utilizing Subjects Enrolled in a Clinical Trial of OROS (R) Methylphenidate (OROS (R) MPH). <i>Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology</i> 2008; 18(6): 635-636.	Hierbei handelt es sich um einen Abstract
285.	Young JL. Treatment of adult ADHD and comorbid disorders. <i>CNS Spectrums</i> 2006; 11(10 Suppl 11): 10-12.	Studiendesign: keine Primärstudie, kein systematischer Review

ADHS = Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung. IR MPH = Immediate-release methylphenidate. OROS-MPH = Osmotic-controlled release delivery system-Methylphenidat extended release. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

9.5 Checklisten der eingeschlossenen Studien

9.5.1 Randomisierte kontrollierte Studien

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)			
Bericht Nr.:				
Titel:	Efficacy and safety of OROS Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study			
Autoren:	Adler LA, Zimmermen B, Starr L et al.			
Quelle:	<i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> 2009; 29: 239-247			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adler et al. 2009a – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder				
Autoren: Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W				
Quelle: Depression and Anxiety 2009; 26: 212-221				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adler et al. 2009c – Fortsetzung

	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study
Autoren:	Jain U, Hechtman L, Weiss M et al.
Quelle:	J Clin Psychiatry 2007; 68: 268-277
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Jain et al. 2007 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial
Autoren:	Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM et al.
Quelle:	Psychological Medicine 2004; 34(6): 973-982
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kooij et al. 2004 – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder				
Autoren: Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M et al.				
Quelle: Biol Psychiatry 2008; 63: 981-989				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	Atomoxetine in adults with adhd: two randomized, placebo-controlled studies
Autoren:	Michelson D, Adler L, Spencer T et al.
Quelle:	Biol Psychiatry 2003; 53: 112-120
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Michelson et al. 2003 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)			
Bericht Nr.:				
Titel:	A randomized double-blind trial of paroxetine and/or dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults			
Autoren:	Weiss M, Hechtman L et al.			
Quelle:	J Clin Psychiatry 2006; 67: 611-619			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Weiss et al. 2006 – Fortsetzung

G Statistische Analyse		Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults				
Autoren: Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J et al.				
Quelle: Am J Psychiatry 2001; 158: 282-288				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wilens et al. 2001 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD
Autoren:	Wilens TE, Klingt T, Adler L et al.
Quelle:	Behavioral and Brain Functions 2008; 4: 24-34
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Wilens et al. 2008b – Fortsetzung

	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

9.5.2 Metaanalysen

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen				
Bericht Nr.:				
Titel:		Meta-Analysis of the Efficacy of Methylphenidate for Treating Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder		
Autoren:		Faraone S, Spencer T, Aleardi M et al.		
Quelle:		Journal of Clinical Psychopharmacology 2004; 24(1): 24-29		
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/> quantitative Informationssynthesen <input type="checkbox"/>				
		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Faraone et al. 2004 – Fortsetzung

	E Schlussfolgerungen	ja	nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Bericht Nr.:

Titel: Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder

Autoren: Koesters M, Becker T, Kilian R, Fegert JM, Weinmann S

Quelle: Journal of Psychopharmacology 2009; 23(7): 733-744

Das vorliegende Dokument enthält:

qualitative Informationssynthesen **ja** quantitative Informationssynthesen **ja**

		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kösters et al. 2009 – Fortsetzung

	E Schlussfolgerungen	ja	nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen				
Bericht Nr.:				
Titel:		Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis		
Autoren:		Meszaros A, Czober P, Balint S et al.		
Quelle:		International Journal of Neuropsychopharmacology 2009; 12(8): 1137-1147		
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen nein quantitative Informationssynthesen ja				
		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Meszaros et al. 2009 – Fortsetzung

	E Schlussfolgerungen	ja	nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Bericht Nr.:

Titel: Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis

Autoren: Peterson K, McDonagh MS, Fu R

Quelle: Psychopharmacology 2008; 197: 1-11

Das vorliegende Dokument enthält:

qualitative Informationssynthesen

quantitative Informationssynthesen

		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Peterson et al. 2008 – Fortsetzung

	E Schlussfolgerungen	ja	nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen

Bericht Nr.:

Titel: Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review

Autoren: Verbeek W, Tuinier S, Bekkering GE

Quelle: Adv Ther 2009; 26(2): 170-184

Das vorliegende Dokument enthält:

qualitative Informationssynthesen **ja** quantitative Informationssynthesen **ja**

		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Verbeek et al. 2009 – Fortsetzung

	E Schlussfolgerungen	ja	nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen? ***	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/>		ausgeschlossen <input type="checkbox"/>		

9.5.3 Ökonomische Studien

Checkliste 1b: Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen				
Bericht Nr.:				
Titel:		A review of the economic burden of ADHS		
Autoren:		Matza LS, Paramore C, Prasad M		
Quelle:		Cost Effectiveness and Ressource Allocation 2005; 3(5): 1-9		
Das vorliegende Dokument enthält:				
qualitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
quantitative Informationssynthesen <input checked="" type="checkbox"/>				
		ja	nein	?
Klas	A Fragestellung			
QA	1. Ist die Forschungsfrage relevant für die eigene Fragestellung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Informationsgewinnung			
	1. Dokumentation der Literaturrecherche:			
QA	a) Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Bewertung der Informationen			
	1. Dokumentation der Studienbewertung:			
QA	a) Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	2. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	3. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	D Informationssynthese			
	1. Quantitative Informationssynthesen:			
QA	a) Wurde das Meta-Analyse-Verfahren angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	b) Wurden Heterogenitätstestungen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	c) Sind die Ergebnisse in einer Sensitivitätsanalyse auf Robustheit überprüft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Qualitative Informationssynthesen:			
QA	a) Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	b) Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Matza et al. 2005 – Fortsetzung

	E Schlussfolgerungen	ja	nein	?
QB	1. Wird die Forschungsfrage beantwortet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wird die bestehende Evidenz in den Schlussfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen? ***	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	5. Gibt es einen Differenzierungsgrad der Empfehlungen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Wird weiterer Forschungsbedarf identifiziert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	7. Ist eine Aktualisierung der Übersichtsarbeit eingeplant?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Übertragbarkeit der internationalen/ausländischen Ergebnisse und Schlussfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der/des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input checked="" type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/>				

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Secnik K, Swensen A, Lage MA Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder Pharmacoeconomics 2005; 23(1): 93-102	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant		1, 1/2, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1/2
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			nr
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			nr
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			0
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			nr
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			nr
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			nr
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?			nr
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr

Secnik et al. 2005 – Fortsetzung

Gesundheitseffekte (Fortsetzung)	
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	nr
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	nr
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Wu E, Birnbaum HG, Zhang HF et al. Health care costs of Adult treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drugs Managed Care Pharmacy 2007; 13(7): 561-9	1 = Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant		1, 1/2, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1/2
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			nr
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			nr
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1/2
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			nr
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			nr
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			nr
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			nr
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			nr
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			1
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			1
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?			nr
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			nr
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			nr

Wu et al. 2007 – Fortsetzung

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	0
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	0
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeit-horizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	

9.6 Extraktionsbögen der bewerteten Studien (eingeschlossen nach Drittselektion)

9.6.1 RCT

Studienbezeichnung	Randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Studie
Studientyp (bewertet)	RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ib
Quelle	Adler et al. Efficacy and safety of OROS Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. Journal of Clinical Psychopharmacology 2009; 29: 239-247.
Zeitraum der Studiendurchführung	08.05.2006 bis 21.11.2006
Land der Studiendurchführung	USA
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der medizinischen Effektivität und Sicherheit von OROS-MPH vs. PI bei Erwachsenen mit ADHS
Setting	K. A.
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18 und 65 Jahren • Vorliegen einer ADHS nach DSM-IV-Kriterien • Körpergewicht von mindestens 45,4 kg • Persistenz der ADHS-Symptome ins Erwachsenenalter • AISRS-Score \geq 24 • GAF-Score zwischen 41 und 60 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Anzeichen von Angst- und Spannungszuständen, Ruhelosigkeit oder Anzeichen einer Depression (nach HAM-A, HAM-D oder DSM-IV) • Personen mit bekanntem Nichtansprechen auf MPH, Allergien auf MPH • Medizinische Bedingungen und Medikamente mit möglichen Beeinträchtigung der MPH-Therapie • Bekannte oder vermutete kardiale Auffälligkeiten • Diagnose oder Familienanamnese bezüglich eines Tourette-Syndroms oder motorischen bzw. verbalen Ticks • Anfallserkrankungen, Hyper- oder Hypothyroidismus in der Anamnese • Patienten mit einer komorbiden psychiatrischen Diagnose nach DSM-IV-Kriterien • Personen, mit Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in den letzten 6 Monaten, suizidale Absichten oder suizidales Verhalten innerhalb des letzten Jahres • Personen mit Essstörung in den letzten 3 Jahren • Medikamenteneinnahme von antipsychotischen Medikamenten, Bupropion; Modafinil, Clonidine oder andere Alpha-2 adrenerge Rezeptoragonisten, trizyklische Antidepressiva, Theophyllin, Coumarin-Antikoagulantien, Antiepileptika, Monoaminoxidase Inhibitoren, Guanethidin, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Venlafaxin und Duloxetin)
Anzahl Gruppen	2

Adler et al. 2009a – Fortsetzung

Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 36 mg/Tag; Dosistitration um 18 mg/Tag alle 7 Tage bis die individuelle Dosierung erreicht wird • Individuelle Dosierung wird erreicht, wenn AISRS um 30 % seit der ersten Untersuchung sinkt und das CGI-I-Rating 1 (sehr starke Verbesserung) oder 2 (starke Verbesserung) ist oder die maximale Dosistitration von 108 mg/Tag erreicht wird • Bei Unverträglichkeiten kann die Dosis 1-malig um 18 mg reduziert werden • Dosiserniedrigung bei kardialen Auffälligkeiten möglich • Patienten, die 36 mg/Tag nicht tolerierten, werden von der Studie ausgeschlossen
Kontrolle	Placebo
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	27
Details, falls >1	-
Randomisierung	Randomisierung 1 : 1 OROS-MPH zu PI Computergenerierte stratifizierte Blockrandomisierung mit einer Blocklänge von 4. Stratifizierung erfolgt nach Studienzentrum. Zur Randomisierung verwendet das Studienpersonal ein Spracherkennungssystem und verbucht darin das Geburtsdatum, Geschlecht und Rückantwort. Das System überprüft, dass jeder Proband nur 1-mal registriert ist.
Concealment	Tabletten mit gleichen Aussehen Bei jedem festgelegten Arztkontakt geben die Patienten alle Medikamente zurück und erhalten neue.
Verblindung	Ja
Studiendauer gesamt	7 Wochen
Primäre Endpunkte	Die Veränderung des AISRS-Scores vom Zeitpunkt der ersten Untersuchung bis zur letzten Untersuchung/nach 2 Wochen (OROS-MPH vs. PI).
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Vitalzeichen • Gewicht • EKG • Blutdruck, Herzfrequenzverhalten • Unerwünschte Ereignisse • Symptomverbesserung der ADHS bewertet anhand CGI-I zwischen Baseline und Studienende
Subgruppenanalysen	Keine durchgeführt/angegeben
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Stichprobengröße von 83 Patienten pro Behandlungsarm, um mit einer Power von 90 % einen Unterschied von 5,5 Einheiten zwischen OROS-MPH und PI bzgl. des AISRS-Scores festzustellen. • Bei Annahme einer 20 %igen Drop-out-Rate sind ca. 208 Personen erforderlich • Zweiseitiger T-Test mit alpha-Fehler = 0,05, SD = 10,8
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • ITT-Analyse bzgl. primären Endpunkt: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Studienmedikation erhalten • LOCF-Ansatz • Vergleich der 2 Behandlungsgruppen bei jeder Untersuchung mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) (Baseline als Kovariate) • Cochran-Mantel-Haenszel-Test
Patientencharakteristika	<p>Anteil männlicher Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 57,3 % • PI = 55,2 % <p>Anteil Patienten mit weißer Hautfarbe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 87,3 % • PI = 85,3 % <p>Durchschnittliches Alter (in Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 39,9 (SD = 12,27; Spannweite: 18-65) • PI = 38,2 (SD = 11,40; Spannweite: 19-64) <p>Durchschnittlicher BMI (kg/m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 28,22 (SD = 6,3; Spannweite: 17,9-58,6) • PI = 28,81 (SD = 5,44; Spannweite: 19,0-51,4)

Adler et al. 2009a – Fortsetzung

<p>Patientencharakteristika (Fortsetzung)</p>	<p>Anteil Patienten mit einem kombinierten ADHS-Typ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 79,1 % • PI = 81 % <p>Anteil Patienten mit dem unaufmerksamen ADHS-Typ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 20 % • PI = 18,1 % <p>Anteil Patienten mit dem hyperaktiven/impulsiven ADHS-Typ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 0,9 % • PI = 0,9 % <p>Durchschnittlicher GAF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 53,1 (SD = 3,83; Spannweite: 41-60) • PI = 53,0 (SD = 4,23; Spannweite: 42-60) <p>Anteil Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung keine ADHS-Medikamente einnehmen: 93 %</p> <p>Anteil Patienten, die im Vorfeld der Studie bereits ADHS-Medikamente eingenommen haben: 35,4 %</p> <p>Durchschnittlicher AISRS-Score (Studienbeginn):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 38,6 (SD = 6,85) • PI = 38,1 (SD = 7,31)
<p>Anzahl gescreenter Patienten</p>	<p>N = 348</p>
<p>Anzahl randomisierter Patienten</p>	<p>N = 229 N(OROS-MPH) = 113 N(PI) = 116</p>
<p>Anzahl ausgewerteter Patienten</p>	<p>N = 226 N(OROS-MPH) = 110 N(PI) = 116</p>
<p>Lost-to-follow-up-Patienten</p>	<p>Studienabbrecher:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 37,2 % (42/113) • PI = 22,4 % (26/116) <p>Abbruchgründe:</p> <p>a) Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 16/42 (38 %) • PI = 6/26 (23 %) <p>b) Abbruch auf Wunsch des Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 8/42 • PI = 5/26 <p>c) Mangelnde Einhaltung der Therapieanweisungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 5/42 • PI = 5/26 <p>d) Andere Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 2/42 • PI = 6/26 <p>Lost-to-follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 8 • PI = 4
<p>Patientenfluss</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3 randomisierte Patienten der Gruppe OROS-MPH erfüllen nicht die Einschlusskriterien und werden von der Studie ausgeschlossen • 226 Patienten werden in die ITT-Analyse eingeschlossen (N(OROS-MPH) = 110; N(PI) = 116)
<p>Vergleichbarkeit der Gruppen</p>	<p>Gegeben</p> <p>Behandlungsgruppen weisen gleiche demografische Charakteristika und gleiche Charakteristika zu Studienbeginn auf.</p>
<p>Ergebnisse zur Dosierung</p>	<p>Einhaltung der Therapieanweisungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 72,7 % • PI = 84,5 % <p>Durchschnittliche Anzahl Tage unter Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 38,9 (SD = 17,23) • PI = 42,6 (SD = 14,06)

Adler et al. 2009a – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Dosierung (Fortsetzung)</p>	<p>Anteil Patienten mit mindestens 49 Tage Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 59,1 % • PI = 57,8 % <p>Durchschnittliche letzte Dosis (mg/Tag):</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 67,7 (SD = 27,9) • PI = 86,9 (SD = 27,8) <p>Niedrigste Dosierung (36 mg/Tag); als letzte Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 32,7% der Patienten • PI = 12,9 % der Patienten <p>Höchste Dosierung (108 mg/Tag); als letzte Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 20,9 % der Patienten • PI = 58,6 % der Patienten <p>Letzte Dosierung in der OROS-MPH-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 mg/Tag, 36 Patienten (32,7 %) • 54 mg/Tag, 16 Patienten (14,5 %) • 72 mg/Tag, 19 Patienten (17,3 %) • 90 mg/Tag, 16 Patienten (14,5 %) • 108 mg/Tag, 23 Patienten (20,9 %) <p>Letzte Dosierung in der Placebogruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 mg/Tag, 15 Patienten (12,9 %) • 54 mg/Tag, 16 Patienten (13,8 %) • 72 mg/Tag, 11 Patienten (9,5 %), • 90 mg/Tag, 6 Patienten (5,2 %) • 108 mg/d, 68 Patienten (58,6 %)
<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Durchschnittliche Veränderung des AISRS-Scores seit Studienbeginn:</p> <p><i>Titration 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -7,2 (SD = 0,82) • PI = -4,0 (SD = 0,78) • p = 0,006 <p><i>Titration 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -8,8 (SD = 0,95) • PI = -5,9 (SD = 0,91) • p = 0,027 <p><i>Titration 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -10,4 (SD = 1,11) • PI = -7,4 (SD = 1,04) • p = 0,050 <p><i>Titration 4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -13,5 (SD = 1,19) • PI = -8,2 (SD = 1,12) • p = 0,001 <p><i>Titration 5:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -13,9 (SD = 1,29) • PI = -8,6 (SD = 1,3) • p = 0,003 <p><i>2-Wochen-Effektivitätbewertung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -13,2 (SD = 1,33) • PI = -7,5 (SD = 1,21) • p = 0,002 <p><i>Final (LOCF):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = -10,6 (SD = 1,09) • PI = -6,8 (SD = 1,06) • p = 0,012 <p>Durchschnittliche Veränderung des CGI-I-Scores seit Studienbeginn:</p> <p><i>Titration 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 3,28 (SD = 0,076) • PI = 3,64 (SD = 0,072) • p < 0,001 <p><i>Titration 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 3,07 (SD = 0,097) • PI = 3,47 (SD = 0,092) • p = 0,003

Adler et al. 2009a – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)</p>	<p><i>Titration 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 3,02 (SD = 0,109) • PI = 3,34 (SD = 0,103) • p = 0,035 <p><i>Titration 4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 2,70 (SD = 0,110) • PI = 3,26 (SD = 0,104) • p < 0,001 <p><i>Titration 5:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 2,68 (SD = 0,122) • PI = 3,21 (SD = 0,117) • p = 0,002 <p><i>2-Wochen-Effektivitätsbewertung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 2,73 (SD = 0,125) • PI = 3,36 (SD = 0,115) • p < 0,001 <p><i>Final (LOCF):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 3,02 (SD = 0,111) • PI = 3,43 (SD = 0,106) • p = 0,008 <p>Patienten, die auf die Behandlung ansprechen (mind. 30 %ige Verbesserung des AISRS- und CGI-I-Score von 1 oder 2):</p> <p><i>Titration 1:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 19,4 % • PI = 5,2 % • p = 0,002 <p><i>Titration 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 23,5 % • PI = 12 % • p = 0,037 <p><i>Titration 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 33,0 % • PI = 18,4 % • p = 0,028 <p><i>Titration 4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 41,2 % • PI = 21,6 % • p = 0,003 <p><i>Titration 5:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 49,4 % • PI = 23,7 % • p < 0,001 <p><i>2-Wochen-Effektivitätsbewertung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 44,6 % • PI = 24,4 % • p = 0,003 <p><i>Final (LOCF):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 36,9 % • PI = 20,9 % • p = 0,009
<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen</p>	<p>Irgendein unerwünschtes Ereignis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 93 (84,5 %) • PI = 74 (63,8 %) <p>Verminderter Appetit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 28 (25,5 %) • PI = 7 (6 %) <p>Kopfschmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 28 (25,5 %) • PI = 16 (13,8 %) <p>Mundtrockenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 22 (20,0 %) • PI = 6 (5,2 %)

Adler et al. 2009a – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (<i>Fortsetzung</i>)</p>	<p>Ängste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 18 (16,4 %) • PI = 4 (3,4 %) <p>Übelkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 14 (12,7 %) • PI = 3 (2,6 %) <p>Erhöhter Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 11 (10,0 %) • PI = 6 (5,2 %) <p>Schlafstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 10 (9,1 %) • PI = 6 (5,2 %) <p>Steigende Herzfrequenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 8 (7,3 %) • PI = 5 (4,3 %) <p>Anfängliche Schlafstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 8 (7,3 %) • PI = 4 (3,4 %) <p>Nächtliches Zähneknirschen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 7 (6,4 %) • PI = 1 (0,9 %) <p>Reizbarkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 7 (6,4 %) • PI = 2 (1,7 %) <p>Muskelanspannungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 7 (6,4 %) • PI = 0 (0,0 %) <p>Durchfall:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 4 (3,6 %) • PI = 6 (5,2 %) <p>Schläfrigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH = 3 (2,7 %) • PI = 8 (6,9 %) <p>Keine Todesfälle, keine schweren unerwünschten Ereignisse</p>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien • Patienten werden in beiden Gruppen gleich behandelt • Methodik (Fallzahlplanung, Randomisierung, Statistik) ordentlich beschrieben. Die gängigen Tests werden verwendet. • Hoher Anteil der Studienabbrecher, die zu Verzerrungen der Ergebnisse führen können • Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in der OROS-MPH-Gruppe höher • Ergebnis: OROS-MPH im Vergleich zu PI statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich AISRS- und CGI-I-Score • Patienten der OROS-MPH haben im Vergleich zu PI die Therapieanweisungen besser befolgt • Patienten, bei denen ein Nichtansprechen auf MPH bekannt ist, werden ausgeschlossen. Dies kann zu einer Überschätzung der Ergebnisse führen
<p>Kommentar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Einhaltung der Anweisungen wird überprüft, indem alle Personen die Medikamentenpackungen zurückgeben und die ungenutzte Medikation bei jedem Studienbesuch. Im Fall von wiederholten verpassten Einnahmen musste der Studienuntersucher die Eignung der Person hinsichtlich der Studienanforderungen neu bewerten. • Die Daten ausgeschiedener Personen werden nach der LOCF-Methode fortgeschrieben. • In der Diskussion wird ein Bezug zu anderen Studien hergestellt • Keine Begründung der Endpunkte

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. ANCOVA = Kovarianzanalyse. BMI = Body-Mass-Index. CGI = Clinical Global Impression Scale. CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement Scale. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. EKG = Elektrokardiogramm. GAF = Global assessment of functioning. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. ITT = Intention-to-treat. LOCF = Last observation carried forward. MPH = Methylphenidat. OROS = Osmotic-controlled release delivery system. OROS-MPH = Osmotic-controlled release delivery system-Methylphenidate extended release. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung.

Studienbezeichnung	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte, Parallelstudie
Studientyp (bewertet)	RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ib
Quelle	Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W et al. Atomoxetine treatment in adult with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. Depression and Anxiety 2009; 26: 212-221.
Zeitraum der Studiendurchführung	Juli 2005 bis Mai 2007
Land der Studiendurchführung	USA, Puerto Rica
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der Effektivität von ATX bei erwachsenen Personen mit ADHS und komorbiden sozialen Angstzuständen. Annahme: ATX verbessert die therapeutische Effektivität signifikant.
Setting	Ambulant, multizentrisch
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 65 Jahre • Diagnose: ADHS und soziale Angstzustände nach DSM-IV-TR • Diagnostische Kriterien der ADHS: CAARS • Diagnostische Kriterien der sozialen Angstzustände: Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV-TR Axis I Disorders-Research Version • LSAS \geq 50 (Untersuchung 1) • LSAS-Verbesserung von \leq 30 % (Untersuchung 2) • CGI-O-S-Score \geq 4 (Untersuchung 1 und 2) Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Major Depression Diagnose ist noch nicht länger als 6 Monate her (Untersuchung 1) • Akute oder chronische Zwangserkrankungen, bipolare Störungen, Psychoosen, artifizielle Störungen, somatoforme Störungen und/oder akute panische Störungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Essstörungen innerhalb des Jahres (Untersuchung 1) • Alkohol- oder Drogenmissbrauch • Missbrauch von verschreibungspflichtigen Medikamenten
Anzahl Gruppen	2
Intervention	ATX: <ul style="list-style-type: none"> • 2-mal täglich, morgens und nachmittags/abends • 2-wöchige Einführungsphase ohne Medikamente • Dosierung: mindestens 7 Tage 40 mg täglich, danach mindestens 7 Tage 80 mg täglich. Patienten mit verbleibenden signifikanten Symptomen bei Woche 10 oder später erhalten eine Dosis von maximal 100 mg täglich. • Dosisabsenkungen sind möglich, jedoch nicht unterhalb von 40 mg täglich • Wash-out-Phase von Stimulanzien: 24 Stunden • Evaluation nach 2, 4, 8, 10, 12, 14 Wochen nach aktiver Einnahme der Medikamente
Kontrolle	PI
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	30
Details, falls > 1	Alle Zentren befinden sich in den USA
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> • 1 : 1 Randomisierung ATX oder PI • Verblindete computergenerierte Randomisierung
Concealment	K. A.
Verblindung	Ja
Erfassung der Compliance	K. A.
Studiendauer gesamt	16 Wochen
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CAARS: CAARS:Inv:SV Total ADHD Symptom Score von Studienbeginn bis -ende • Veränderung der CAARS:Inv:SV Unterskalen Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität-Impulsivität, ADHS Index von Studienbeginn bis -ende

Adler et al. 2009c – Fortsetzung

Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • LSAS • CGI-O-S • STAI • AAQoL • SAS • TEAE und Vitalzeichen zur Bewertung der Sicherheit
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Power (Teststärke) von 85 %, um einen Unterschied von 3,64 Punkte der CAARS:Inv:SV Skala aufzuzeigen • Signifikanzniveau: 0,05 • 2-seitiger T-Test • SD von 9,98 Punkten
Statistische Methodik	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA für CAARS:Inv:SV Total ADHD Symptome Score (Wert zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe, Zentrum) • Ersetzung fehlender Werte nach der LOCF-Methode • Bewertung der allgemeinen Robustheit, die durchschnittliche Veränderung des CAARS:Inv:SV Total ADHD Symptome Scores, LSAS-Gesamtscore und der CGI-O-S mittels Methode der kleinsten Quadrate • Akaikes Informationskriterium • Bestimmung der Freiheitsgrade mit der Kenward-Rogers-Methode • Effektivitätsanalysen mit der ITT-Population <p>Sekundärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LSAS und CGI-O-S: LOCF ANCOVA und Methode der kleinsten Quadrate • STAI, SAS und AAQoL: LOCF ANCOVA <p>Patientencharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fishers Exakter Test • ANCOVA
Patientencharakteristika	<p>Durchschnittliches Alter (in Jahren) gesamt: 38</p> <p>Durchschnittlicher Anteil männlicher Patienten gesamt (%): 53,6</p> <p>Durchschnittlicher Anteil weißer Patienten gesamt (%): 74</p> <p>Durchschnittlicher Anteil Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • kombiniertem Subtyp gesamt (%): 57,2 • sozialen Angststörungen gesamt (%): 86,9 • Angststörungen gesamt (%): 23,3 <p>Durchschnittliches Gewicht (kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 85,1 • PI = 81,3 <p>Durchschnittliche letzte ATX-Dosierung: 82,9 mg pro Tag</p> <p>Patienten, die die Studie beenden (Ausgang Randomisierung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 56,7 % • PI = 62,8 % <p>Durchschnittlicher CAARS:Inv:SV Total ADHD Symptoms Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 29,6 (SD = 10,4) • PI = 31,2 (SD = 9,4) <p>Durchschnittlicher CAARS:Inv:SV ADHD index subscale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 19,8 (SD = 6,8) • PI = 20,5 (SD = 5,8) <p>Durchschnittlicher CAARS:Inv:SV Hyperaktivität/Impulsivität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 12,7 (SD = 5,9) • PI = 12,7 (SD = 5,6) <p>Durchschnittlicher CAARS:Inv:SV Unaufmerksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 17,0 (SD = 6,0) • PI = 18,5 (SD = 5,4) <p>Durchschnittlicher LSAS-Gesamtscore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 85,3 (SD = 23,3) • PI = 82,1 (SD = 21,3)

Adler et al. 2009c – Fortsetzung

Patientencharakteristika (Fortsetzung)	<p>Durchschnittlicher CGI-O-S:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 4,3 (SD = 0,8) • PI = 4,4 (SD = 0,9) <p>Durchschnittlicher STAI-Trait:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 56,2 (SD = 10,4) • PI = 54,7 (SD = 10,2) <p>Durchschnittlicher SAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 2,4 (SD = 0,4) • PI = 2,4 (SD = 0,5) <p>Durchschnittlicher AAQoL-Gesamtscore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 44,1 (SD = 15,2) • PI = 45,3 (SD = 13,6)
Anzahl gescreenter Patienten	N = 590
Anzahl randomisierter Patienten	N = 442; N(ATX) = 224; N(PI) = 218
Anzahl ausgewerteter Patienten	ITT-Analyse
Lost-to-follow-up-Patienten	<p>Während PI-Einführungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(ATX) = 15 • N(PI) = 14 <p>Nach PI-Einführungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(ATX) = 82 • N(PI) = 87
Patientenfluss	<p>Abbruchgründe während PI-Einführungsphase:</p> <p>ATX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up: N = 9 • UE: N = 1 • Beschluss des Patienten: N = 4 • Protokollverletzung: N = 1 <p>PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up: N = 7 • UE: N = 5 • Beschluss des Patienten: N = 1 • Nichterfüllung der Einschlusskriterien: N = 1 <p>Abbruchgründe nach PI-Einführungsphase:</p> <p>ATX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up: N = 30 • UE: N = 30 • Beschluss des Patienten: N = 11 • Protokollverletzung: N = 3 • Nichterfüllung der Einschlusskriterien: N = 1 • Mangel an Wirksamkeit: N = 9 • Andere Gründe: N = 6 <p>PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lost-to-follow-up: N = 29 • UE: N = 13 • Beschluss des Patienten: N = 12 • Protokollverletzung: N = 1 • Nichterfüllung der Einschlusskriterien: N = 1 • Mangel an Wirksamkeit: N = 8 • Andere Gründe: N = 3
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine signifikanten Ergebnisse
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Auswertungen nach LOCF, ANCOVA:</p> <p>Durchschnittliche CAARS:Inv:SV Total Score Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -8,7 (SD = 10,0) • PI = -5,6 (SD = 10,2) • $p < 0,001$; 95 % KI (-6,0;-2,2) • Effektgröße = 0,47

Adler et al. 2009c – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)</p>	<p>Durchschnittliche CAARS:Inv:SV ADHD index subscale Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -5,7 (SD = 7,3) • PI = -3,2 (SD = 6,7) • $p < 0,001$; 95 %-KI (-6,0;-2,2) • Effektgröße = 0,47 <p>Durchschnittliche CAARS:Inv:SV Veränderung „Hyperaktivität/Impulsivität“ zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -3,9 (SD = 5,3) • PI = -2,0 (SD = 5,2) • $p < 0,001$; 95 % KI (-6,0;-2,2) • Effektgröße = 0,47 <p>Durchschnittliche CAARS:Inv:SV Veränderung „Unaufmerksamkeit“ zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -4,8 (SD = 5,7) • PI = -3,6 (SD = 6,2) • $p = 0,001$; 95 % KI (-6,0;-2,2) • Effektgröße = 0,47 <p>Durchschnittliche LSAS-Geamtsscore zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -22,9 (SD = 25,3) • PI = -14,4 (SD = 20,3) • $p < 0,001$; 95 % KI (-13,4;-3,9) • Effektgröße = 0,40 <p>Durchschnittliche CGI-O-S-Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -0,76 (SD = 1,1) • PI = -0,60 (SD = 1,0) • $P = 0,02$; 95 % KI (-0,39;-0,03) • Effektgröße = 0,23 <p>Durchschnittliche STAI-Trait-Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -8,9 (SD = 11,2) • PI = -6,0 (SD = 9,0) • $p = 0,008$; 95 % KI (-4,7;-0,7) • Effektgröße = 0,27 <p>Durchschnittliche SAS-Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -0,3 (SD = 0,4) • PI = -0,2 (SD = 0,4) • $p = 0,0504$; 95 % KI (-0,1;0,0) <p>Durchschnittliche AAQoL-Gesamtsscore-Veränderung zwischen Studienbeginn und -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 14,9 (SD = 17,1) • PI = 11,1 (SD = 15,0) • $p = 0,03$; 95 % KI (0,35;7,0) • Effektgröße = 0,24 <p>Methode der kleinsten Quadrate-Analyse des primären Endpunkts CAARS: Inv:SV Total ADHD symptoms score und Subskalen verdeutlicht, dass ATX im Vergleich zu PI statistisch signifikant ist ($p < 0,001$).</p> <p>Methode der kleinsten Quadrate-Analyse zeigt eine signifikante Reduktion ($p < 0,001$) des LSAS-Gesamtsscores und ein Ergebnis von $p = 0,014$ der CGI-O-S bei ATX im Vergleich zu PI.</p> <p>Korrelationskoeffizient nach Pearson (post hoc): Zwischen CAARS:Inv:SV Total Score und LSAS besteht ein linearer Zusammenhang: $r = 0,61$; 95 %-KI (0,54;0,67)</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede bei komorbider Angststörung (ATX vs. PI) hinsichtlich CAARS:Inv:SV-Gesamtsscore für ADHS-Symptome ($p = 0,586$) und LSAS-Gesamtsscore (0,526).</p>
<p>Ergebnisse zu UE</p>	<p>Personen UE (N(ATX) = 212; N(PI) = 211) in %:</p> <p>Mindestens 1 UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 86,3 • PI = 79,1 • $p = 0,05$

Adler et al. 2009c – Fortsetzung

Ergebnisse zu UE (Fortsetzung)	<p>Kopfschmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 20,3 • PI = 14,2 • p = 0,12 <p>Schlafstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 17,0 • PI = 9,0 • p = 0,02 <p>Übelkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 16,0 • PI = 7,6 • p = 0,01 <p>Mundtrockenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 15,6 • PI = 4,3 • p < 0,001 <p>Veränderung diastolischer Blutdruck:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 1,4 mmHg • PI = -0,4 mmHg • p = 0,003 <p>Veränderung Puls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 3,6 bpm • PI = 1,3 bpm • p < 0,001 <p>Veränderung Gewicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -0,41 kg • PI = -0,08 kg • p = 0,190
Schlussfolgerung der Autoren	ATX ist im Vergleich zu PI bei der Behandlung von erwachsenen Personen mit ADHS und komorbiden sozialen Angststörungen effektiver
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Ein- und Ausschlusskriterien nachvollziehbar und verständlich • Rekrutierung der Personen? • K. A. über die Compliance • Keine Definition und Angaben über Responder • Hohe Drop-out-Rate

AAQoL = Adult ADHD Quality of Life Scale. ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ANCOVA = Kovarianzanalyse. ATX = Atomoxetin. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CAARS:Inv:SV = Conners Adult ADHD Rating Scale: Investigator-Rated: Screening Version. CGI-O-S = Clinical Global Impression-Overall-Severity. DSM-IV-TR = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Textrevision. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. LOCF = Last observation carried forward. LSAS = Liebowitz social anxiety scale. N = Anzahl. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SAS = Social adjustment scale. SD = Standardabweichung. STAI = State-Trait Anxiety Inventory. TEAE = Treatment-emergent adverse events. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Studienbezeichnung	Randomisierte, kontrollierte, Crossover-Studie
Studientyp (bewertet)	RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ib
Quelle	Jain U, Hechtman L, Weiss M et al. Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 2007; 68: 268-277.
Zeitraum der Studiendurchführung	Oktober 2003 bis April 2004
Land der Studiendurchführung	Finnland, Helsinki
Fragestellung/Zielsetzung	Effektivität von biphasischem MPH bei erwachsenen Personen mit ADHS
Setting	Multizentrisch, ambulant

Jain et al. 2007 – Fortsetzung

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 60 Jahre • Diagnose ADHS nach DSM-IV-Kriterien • Vorliegen der ADHS seit der Kindheit • Gewicht: 50 bis 90 kg • IQ: mindestens 80 nach der Wechsler Intelligenzskala für Erwachsene III bei Untersuchung 1 oder in den vergangenen 5 Jahren • CAARS-S oder CAARS-O \geq 65 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergien auf MPH oder Amphetaminen • Bekannte schwere Nebenwirkungen auf MPH oder bekannte Nichtansprecher auf MPH • Schwere Erkrankungen • Schwere Bluthochdruck (Werte über 100 mm Hg diastolisch und 170 mm Hg systolisch) • Angststörungen nach HAM-A • Depressionen nach HAM-D • Drogen- oder Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit • Erkrankungen der Sinnesorgane • Autismus • Psychosen oder andere labile psychische Zustände, die eine Behandlung erfordern • Patienten, die mit folgenden Medikamenten behandelt werden: Guanethidin, blutdrucksteigernde Medikamente, Monoaminoxidas-Inhibitoren, Coumarin-Antikoagulantien, etc.
Anzahl Gruppen	2
Intervention	<p>MPH:</p> <p>Wash-out: 1 Woche</p> <p>Orale Verabreichung 1-mal täglich (10-, 15-, 20-, 30-, 40-, 50-, 60- oder 80-mg Kapseln)</p> <p>Wöchentliche Dosistitration bis zur optimalen Einstellung während der ersten 3 Wochen. 2 Wochen konstante Dosierung, dann Wechsel der Behandlungsgruppe</p> <p>Die Notwendigkeit und der Zeitpunkt einer Dosistitration werden anhand der CGI abgeschätzt.</p>
Kontrolle	<p>PI:</p> <p>Wash-out: 1 Woche</p> <p>Orale Verabreichung 1-mal täglich</p>
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	K. A.
Randomisierung	K. A.
Concealment	K. A.
Complianceerfassung	<p>Zurückgabe der Packungen</p> <p>Ausschluss von Patienten mit einer Compliance < 80 % und >120 %</p>
Verblindung	Patient, Randomisierung, Untersucher
Studiendauer gesamt	5 bis 11 Wochen (je nach Dosistitration)
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • CGI während konstanter Dosis • CAARS insbesondere die E-Skala (Conners' ADHD Index)
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Übrigen CAARS-Skalen (Selbst- und Fremdbeurteilung) • PSS • HAM-A, HAM-D • LIFE
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. Geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Fallzahlplanung basiert auf: 5 T Units der CAARS-Skala „ADHD Index“ während der konstanten MPH-Dosierung zwischen MPH und PI erkennen • Fehler 1. Art: 5 % • Fehler 2. Art: 20 %; also Power (Teststärke) von 80 % • Varianz von anderen Studien abgeleitet • Die Stichprobengröße wird auf 40 Patienten geschätzt, um einen Unterschied von 8 T units aufzuzeigen • 2-seitiger Test

Jain et al. 2007 – Fortsetzung

Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • Alle Patienten, bei denen Daten des primären Endpunkts während der konstanten Dosierung und keine Protokollverletzungen vorliegen werden für die PPA-Population ausgewertet. • Alle Patienten, bei denen Daten des primären Endpunkts in irgendeiner Form vorliegen werden für die ITT-Population ausgewertet. • PPA-Analyse: Durchschnittliche Scores der CGI- und CAARS-Skala während konstanter Dosis verglichen (MPH vs. PI). Hierbei wird eine Varianzanalyse (2-seitig) durchgeführt. • ITT: last-observation-carried-forward • PSS und LIFE: Wilcoxon Rangsummentest • Fehlende Werte werden nicht ersetzt • Primäre statistische Tests: a priori festgelegt • UE: Kodierung mit COSTART IV • McNemar Test: Unterscheidet sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen in den Stichproben • Statistische Signifikanz: $p < 0,05$ (2-seitig)
Patientencharakteristika	<p>Durchschnittliches Alter (Jahre): ITT: 37,2 (18,8 bis 57,1); PPA = 37,9 (18,8 bis 57,1)</p> <p>Anteil Frauen: ITT = 37,5 %; PPA = 41 %</p> <p>Anteil Männer: ITT = 62,5 %; PPA = 59 %</p> <p>Anteil Weiße: ITT = 87,5 %; PPA = 92,3 %</p> <p>CAARS-S-Skala: ITT = 72,8 (SD = 8,4); PPA = 72,3 (SD = 8,2)</p> <p>CAARS-O-Skala: ITT = 73,5 (SD = 7); PPA = 73,4 (SD = 6,8)</p>
Anzahl gescreenter Patienten	N = 54
Anzahl randomisierter Patienten	N = 50
Anzahl ausgewerteter Patienten	In ITT: N = 48 In PPA: N = 39
Lost-to-follow-up-Patienten	N = 6 (12 %)
Patientenfluss	<p>Abbruchgründe:</p> <p>1 wegen unzureichender Effektivität</p> <p>1 wegen Rückzug der Einverständniserklärung</p> <p>2 wegen Non-Compliance</p> <p>2 wegen Lost-to-follow-up</p> <p>Für die PPA werden von den 44 Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, 5 Patienten aufgrund von Protokollverletzungen ausgeschlossen.</p> <p>Für die ITT werden 2 Patienten ausgeschlossen aufgrund des Mangels an Daten.</p>
Vergleichbarkeit der Gruppen	K. A.
Ergebnisse zur Dosierung	<p>Durchschnittliche Dosierung (mg/d):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 57,8 (SD = 20,1) • PI = 64,9 (SD = 17,5) <p>Maximale Dosistitration: 1 mg/kg oder 80 mg/d</p> <p>Patienten, die max. Dosis von 80 mg erhalten: 65 %</p> <p>Konstante Dosis von MPH: 0,2 mg/kg bis 1,0 mg/kg</p>
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>PPA (N = 39):</p> <p>MPH-Verbesserung gemessen an CGI-Global Impr. gegen PI: $p = 0,0015$</p> <p>MPH-Verbesserung gemessen an CGI Therapieeffekt gegen PI: $p = 0,0033$</p> <p>MPH-Verbesserung gemessen an CGI Schwere der UE gegen PI: $p = 0,0066$</p> <p>MPH-Verbesserung „much improved“ oder „very much improved“ (CGI): 48,7 %; PI Verbesserung „much improved“ oder „very much improved“ (CGI): 23,1 %; $p = 0,0158$</p> <p>Effektgröße (CGI): 0,90 (95 % KI 0,43;1,36)</p> <p>MPH-Verbesserung gemessen an CAARS-S von Studienbeginn bis konstanter Dosierung: $p = 0,0083$</p> <p>Effektgröße (CAARS-S): 0,53 (95 % KI 0,008 bis 0,99)</p> <p>CAARS-S ADHD Index (T score < 65): MPH = 73,7 %; PI = 33,3 %; $p = 0,001$</p> <p>MPH vs. PI: CAARS-S-Subskala</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unaufmerksamkeit/Gedächtnisprobleme: $p = 0,0037$ • Probleme der Selbsteinschätzung: $p = 0,0601$ • Impulsivität/Affektlabilität: $p = 0,0899$

Jain et al. 2007 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)</p>	<p>MPH-Verbesserung gemessen an CAARS-O von Baseline bis konstanter Dosierung: $p = 0,1404$ CAARS-O-ADHD-Index: Normalisierungsraten: MPH = 65,8 %; PI = 45,9 %; $p = 0,0707$ HAM-A: MPH vs. PI kein Unterschied ($p = 0,5312$) HAM-D: MPH vs. PI kein Unterschied ($p = 0,1724$) ITT (N = 48): MPH-Verbesserung gemessen an CGI-Global Impr. gegen PI: $p = 0,0005$ MPH-Verbesserung gemessen an CGI: Therapieeffekt gegen PI: $p = 0,0006$ MPH-Verbesserung gemessen an CGI: Therapieeffekt gegen PI: $p = 0,0014$ MPH-Verbesserung gemessen an CAARS-S: Studienbeginn bis konstante Dosierung: $p = 0,0033$ MPH-Verbesserung gemessen an CAARS-O: Studienbeginn bis konstante Dosierung: $p = 0,0967$ Keine statistisch signifikanten Unterschiede bzgl. LIFE</p>
<p>Ergebnisse zu UE</p>	<p>Durchschnittlicher Gewichtsverlust während der Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 1,1 kg (SD = 0,9 kg); $p = 0,0001$ • PI = 0,1 kg (SD = 1,6 kg); $p = 0,5982$ • P = 0,0001 <p>Durchschnittliche Veränderung des Blutdrucks während der Behandlung in mmHg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH: syst. = 0,6 (SD = 10,4) $p = 0,7055$; diast. = 0 (SD = 6,7) $p = 1,0$ • PI: syst. = 0,9 (SD = 10,6) $p = 0,6719$; diast. = 1,4 (SD = 8,3) $p = 0,5719$ <p>Durchschnittliche Veränderung der Herzfrequenz (Schläge pro Minute):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 1,8 (SD = 10,9); $p = 0,2703$ • PI = 0,7 (SD = 12,8); $p = 0,6981$ <p>Während der Studie werden keine schweren UE beobachtet Mindestens 1 UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 84 % • PI = 58 % <p>Kopfschmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 13 % • PI = 12 % • $p = 0,8083$ <p>Magersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 11 % • PI = 3 % • $p = 0,0325$ <p>Schlafstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 11 % • PI = 4 % • $p = 0,1088$ <p>Nervosität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 10 % • PI = 2 % • $p = 0,0047$ <p>Übelkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 8 % • PI = 4 % • $p = 0,2482$ <p>Angstzustände:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 7 % • PI = 0 • P = 0,0082 <p>Mundtrockenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 6 % • PI = 1 % • $p = 0,0588$

Jain et al. 2007 – Fortsetzung

Ergebnisse zu UE (Fortsetzung)	<p>Affektlabilität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 5 % • PI = 1 % • p = 0,1025 <p>Depressionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 4 % • PI = 1 % • p = 0,0833 <p>Kraftlosigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 4 % • PI = 4 % • P = 1,0000 <p>Schweißausbrüche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 3 % • PI = 0 • p = 0,0833
Schlussfolgerung der Autoren	Die Behandlung mit MPH ist im Vergleich zu PI effektiv
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Wie sind Ansprecher definiert? • Positiv ist die individuelle Dosiseinstellung • Anhand der CAARS-Skalen haben die Patienten zu Studienbeginn stark ausgeprägte ADHS-Symptome. Das Ausgangsniveau ist bei der Verbesserung relevant, da sich Patienten mit starken Symptomen mehr verbessern können als Patienten mit mildereren Symptomen. Bei schwach betroffenen Patienten ist ein objektiver Erfolg schwieriger zu erreichen. • In der Diskussion wird angemerkt, dass die Ergebnisse auch klinisch relevant sind. Aussagen über die klinische Relevanz bei ADHS sind sehr schwer festzulegen. Hierbei sollte man sich auf die subjektiven Angaben der Patienten verlassen. • Die Fremdbeurteilung erfolgt lediglich während einer Zeitspanne am Tag. Das Verhalten und der Zustand der Patienten über den ganzen Tag hinweg können somit nicht beurteilt werden.

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. CAARS = Conners Adult ADHA Rating Scale. CAARS-S = Conners Adult ADHA Rating Scale-Self-rated. CAARS-O = Conners Adult ADHA Rating Scale-Observer-rated. CGI = Clinical Global Impression. COSTART = Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. IQ = Intelligenzquotient. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. LIFE = Longitudinal Interval Follow-up Evaluation. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. PI = Placebo. PPA = Per-protocol-Analyse. PSS = Patienten Satisfaction Survey. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Studienbezeichnung	Randomisierte, doppelblinde Crossover-Studie
Studientyp (bewertet)	RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ib
Quelle	Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM et al. Efficacy and safety of Methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. Psychol Med 2004; 34(6): 973-982.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	Niederlande
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der Effektivität und Sicherheit von MPH in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ADHS
Setting	Ambulant
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose der ADHS nach DSM-IV-Kriterien • Komorbide psychische Erkrankungen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikation für MPH • Klinisch signifikante innere und instabile psychische Erkrankungen • Abnormale Laborwerte • Tickstörungen • IQ < 75 • Psychotropikagebrauch • Voriger Gebrauch von MPH/Amphetaminen • Schwanger/stillend

Kooij et al. 2001 – Fortsetzung

Anzahl Gruppen	2
Intervention	MPH <ul style="list-style-type: none"> • Beginn mit 0,5 mg/kg täglich in der 1. Woche • Titration auf 0,75 mg/kg täglich in der 2. Woche • Titration auf 1,00 mg/kg täglich in der 3. Woche
Kontrolle	PI
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	-
Randomisierung	Computergenerierte Randomisierung zur Bestimmung der Therapierihenfolge
Concealment	K. A.
Verblindung	Ja
Compliance	Elektronische Überwachung der Compliance
Studiendauer gesamt	2-mal 3 Wochen, 1 Woche Wash-out zwischen den Therapiephasen
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • DSM-IV ADHD-Rating Scale modifiziert • CGI-ADHD
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • HAM-D • HAM-A • SDS • GAF • Effect Rating Scale from Barkley modifiziert
Subgruppenanalysen	Zusammenhang zwischen MPH-Ansprechen und Alter, Geschlecht und Komorbiditäten
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • McNemar Test • T-Test • Alpha: 0,05 (2-seitig) • Subgruppenanalyse: Chi-quadrat-Test bzw. bei kleiner Stichprobengröße Fishers Exakter Test
Patientencharakteristika	Anteil männlicher Patienten: 53,3 % Durchschnittliches Alter: 39,1 Jahre (Spannbreite: 20-56) Anzahl der Patienten mit Major Depression: 15 Anzahl der Patienten mit Dysthymia: 7 Anzahl der Patienten mit bipolaren Störungen: 6 Durchschnittlicher HAM-D (Studienbeginn): 8,0 (SD = 5,8) Durchschnittlicher HAM-A (Studienbeginn): 7,8 (SD = 6,0) Anzahl der Patienten mit substanzabhängigen Suchterkrankungen: 37 Anzahl der Patienten mit ADHS „kombinierter Typ“: 43 Anzahl der Patienten mit ADHS „hyperaktiver/impulsiver Typ“: 2
Anzahl gescreenter Patienten	N = 108
Anzahl randomisierter Patienten	N = 45 Behandlungsreihenfolge MPH – PI: N = 25 Behandlungsreihenfolge PI – MPH: N = 20
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 45
Lost-to-follow-up-Patienten	Alle Patienten beenden die Studie
Patientenfluss	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Patient beendet die Studie 1 Woche später • 1 Patient benutzt Morphium in der 5. Woche • 13 Patienten sind non-compliant, 18 compliant
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine statistisch signifikanten Unterschiede
Ergebnisse zur Dosierung	Durchschnittliche tägliche Dosierung von MPH am Ende von <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1: 0,5 mg/kg (0,31-0,55 mg/kg) und 0,5 mg/kg (0,45-0,55 mg/kg) • Woche 2: 0,75 mg/kg (0,31-0,82 mg/kg) und 0,76 mg/kg (0,69-0,82 mg/kg) • Woche 3: 0,91 mg/kg (0,54-1,04 mg/kg) und 0,98 mg/kg (0,71-1,04 mg/kg)

Kooij et al. 2001 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Ansprechrate gemessen an DSM-IV ADHD-RS und CGI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PI = 7 % • MPH = 38 % • P = 0,003 <p>Ansprechrate nur an DSM-IV ADHD-RS gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PI = 13 % • MPH = 42 % • p = 0,011 <p>Ansprechrate nur an CGI gemessen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PI = 18 % • MPH = 51 % • p = 0,011 <p>Unter MPH ist die durchschnittliche DSM-IV ADHD-RS um 0,19 niedriger (p = 0,064) und die CGI um 0,72 niedriger (p = 0,026) im Vergleich zu PI.</p> <p>Ansprechrate bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compliance-Patienten = 43 % • Non-Compliance-Patienten = 23 % • p = 0,31 (Fishers Exakter Test) <p>Unter MPH ist die durchschnittliche SDS um 0,93 niedriger (p = 0,029) im Vergleich zu PI.</p> <p>Unter MPH ist der durchschnittliche GAF-Score um 2,5 höher (p = 0,104) als unter PI.</p> <p>Unter MPH ist die HAM-D und HAM-A höher (2,4 (p = 0,002) bzw. 2,9 (p = 0,002)) als unter PI.</p> <p>Die Ansprechraten von MPH werden nicht von Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Schweregrad der Angststörungen und Depressionen oder Intelligenz beeinflusst.</p>
<p>Ergebnisse zu UE</p>	<p>Irgendein UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH = 82 % • PI = 69 % • p = 0,11 <p>Die durchschnittliche Anzahl der UE ist unter MPH höher als unter PI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • p = 0,004 <p>Häufigste UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Appetitlosigkeit: MPH = 22 %; PI = 4 %; p = 0,039 • Schlafstörungen: MPH = 33 %; PI = 22 %; p = 0,27 • Kopfschmerzen: MPH = 16 %; PI = 4 %; p = 0,18) • Tachykardie: MPH = 9 %; PI = 2 %; p = 0,25 • Schwindel: MPH = 16 %; PI = 7 %; p = 0,34 • Unterleibsbeschwerden: MPH = 13 %; PI = 4 %; p = 0,22) • Mundtrockenheit: MPH = 24 %; PI = 7 %; p = 0,06 • Ticks: MPH = 7 %; PI = 2 %; p = 0,05 <p>Aufgrund UE verringern 8 Patienten die MPH-Dosierung.</p> <p>Der systolische Blutdruck ist unter MPH 0,13 mmHg höher als unter PI (p = 0,954).</p>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>MPH ist eine effektive und gut verträgliche Behandlung bei erwachsenen Patienten mit ADHS</p>
<p>Kommentar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Alter wird in den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt • Baseline-Charakteristika werden nicht getrennt für MPH und PI berichtet • Kurze Therapiephasen • Keine Beschreibung der Fallzahlplanung • Crossover-Studie, nicht multizentrisch • Dosistitration • Durchführung einer Subgruppenanalyse • Berücksichtigung von Komorbiditäten • Fremd- und Selbstbeurteilungsskala • Kleine Studienpopulation

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. CGI-ADHD = Clinical Global Impression Scale for ADHD. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. GAF = Global assessment of functioning. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. K. A. = Keine Angabe. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. SDS = Sheehan Disability Scale. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Studienbezeichnung	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	Ib
Quelle	Medori R, Ramos-Quiroga A, Casas M et al. A randomized, placebo-controlled trial of three fixed dosages of prolonged-release OROS Methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. <i>Biol Psychiatry</i> 2008; 63:981-989.
Zeitraum der Studiendurchführung	April 2005 bis Juni 2006
Land der Studiendurchführung	13 europäische Länder
Fragestellung/Zielsetzung	Beurteilung der kurzfristigen Effektivität und Sicherheit von lang anhaltenden OROS-MPH in 3 verschiedenen Dosierungen (18 mg, 36 mg, 72 mg) bei erwachsenen Personen mit ADHS
Setting	Multizentrisch
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Diagnose nach DSM-IV und nach Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview • Alter: 16 bis 65 Jahre • Chronischer Verlauf der ADHS mit dem Vorliegen einiger ADHS-Symptome vor dem 7. Lebensjahr • CAARS-Score \geq 24 bei Screening Ausschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Geringes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf MPH • Vorliegen akuter instabiler psychiatrischer Erkrankungen (z. B. akute Stimmungsstörungen, bipolare Erkrankungen, akute Zwangsneurosen) • Substanzabhängige Suchterkrankungen (Missbrauch/Abhängigkeit) nach DSM-IV-Kriterien innerhalb der letzten 6 Monate • Schizophrenie oder affektive Psychosen in der Familie • Schwere Erkrankungen (z. B. Leber- oder Niereninsuffizienz oder kardiale, gastrointestinale, psychiatrische oder metabolische Störungen), Hyperthyreoidismus, Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 6 Monaten vor dem Screening • Anfallserkrankungen, Glaukom oder nicht eingestellter Bluthochdruck in der Anamnese
Anzahl Gruppen	4
Intervention	MPH 18 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von 1-mal täglich 18 mg MPH über 5 Wochen MPH 36 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von 1-mal täglich 36 mg MPH über 5 Wochen MPH 72 mg: <ul style="list-style-type: none"> • Dosistitration; Tag 1-4: 36 mg/d, danach 54 mg/d für 3 Tage, anschließend 72 mg/d für 4 Wochen • Wash-out-Phase von 4 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation
Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> • 1-mal täglich 1 Placebo-Tablette über 5 Wochen • Wash-out-Phase von 4 Wochen vor Gabe der 1. Studienmedikation
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	51
Details, falls >1	Zentren verteilt auf 13 europäische Länder
Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> • Computergenerierte, permutierte Blockrandomisierung • Stratifizierung nach Studienzentrum
Concealment	K. A.
Verblindung	Ja
Studiendauer gesamt	5 Wochen
Primäre Endpunkte	Veränderung des Gesamtscores der Fremdbeurteilungsskala CAARS:O mit 18 Items zwischen Studienbeginn und -ende, bzw. letzten erhobenen Wert
Sekundäre Endpunkte	Veränderung des CAARS:-SV Gesamtscores und Subskala in Woche 1, 3 und 5. Veränderungen von Studienbeginn bis -ende in: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore und Subskala der Selbstbeurteilungsskala CAARS:S (Kurzversion mit 26 Items) • CGI-S • SDS Bewertung der Sicherheit: Überwachung unerwünschter Ereignisse, Labortests, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Kalkulierte Fallzahl von 94 Patienten pro Gruppe • Power (Teststärke) von $\geq 90\%$ • Zu entdeckender Unterschied: 6 Units zwischen Interventions- und Placebo-gruppe von Studienbeginn bis -ende • 2-seitiger T-Test • Alpha: 0,016 • SD: 11
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • Die Veränderung von Studienbeginn bis -ende (LOCF) wird mittels einer Kovarianzanalyse untersucht. <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung, Geschlecht, Land als Faktoren ○ Baseline-Scores als Kovariate • Effekte der Behandlung: Methode der kleinsten Quadrate • Anpassung für multiple Vergleiche: Dunnett-Methode • Paarweise Vergleiche der MPH-Dosierungsgruppen: Kovarianzanalyse mit den Faktoren Behandlung, Geschlecht, Land und der Kovariate Baseline-Scores • Ansprecher auf die Behandlung: Verbesserung der CAARS:O total score von $\geq 30\%$ von Studienbeginn bis -ende • Primärer Endpunkt: Cochran-Mantel-Haenszel-Test • Sidak Korrektur: Anpassung für multiple Vergleiche der 3 MPH-Gruppen vs. PI in der Responder-Analyse • Zusätzliche Analyse aller Patienten mit einer CAARS:O total score Verbesserung von $\geq 50\%$ • CGI-S: Varianzanalyse; Faktoren: Veränderung seit Studienbeginn, Behandlung, Geschlecht, Land; Kovariate: Baseline-Score • Durchführung der statistischen Analysen in SAS Version 8.02
Patientencharakteristika	<p>Durchschnittliches Alter (in Jahren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 34,2 • MPH 36 mg = 33,8 • MPH 72 mg = 33,6 • PI = 34,5 • Gesamt = 34,0 <p>Anteil Männer (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 57,4 • MPH 36 mg = 45,1 • MPH 72 mg = 53,9 • PI = 61,5 • Gesamt = 54,4 <p>Anteil weiße Personen (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 99 • MPH 36 mg = 96,1 • MPH 72 mg = 97,1 • PI = 97,9 • Gesamt = 97,5 <p>Anteil Personen mit anderer Ethnizität (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 1 • MPH 36 mg = 3,9 • MPH 72 mg = 2,9 • PI = 2,1 • Gesamt = 2,5 <p>Durchschnittliches Alter bei Diagnosestellung (in Jahren):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 30,5 • MPH 36 mg = 29,2 • MPH 72 mg = 28,9 • PI = 31,4 • Gesamt = 29,9 <p>Anteil Personen mit ADHS im Kindesalter (%): „Kombinierter Subtyp“</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 71,3 • MPH 36 mg = 78,4 • MPH 72 mg = 77,5 • PI = 70,8 • Gesamt = 74,6

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

<p>Patientencharakteristika (Fortsetzung)</p>	<p>„Unaufmerksamer Subtyp“</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 22,8 • MPH 36 mg = 15,7 • MPH 72 mg = 18,6 • PI = 21,9 • Gesamt = 19,7 <p>„Hyperaktiver Subtyp“</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 5 • MPH 36 mg = 5,9 • MPH 72 mg = 2,9 • PI = 5,2 • Gesamt = 4,7 <p>Anteil Personen ADHS im Erwachsenenalter (%):</p> <p>„Kombinierter Subtyp“</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 63,4 • MPH 36 mg = 74,5 • MPH 72 mg = 75,5 • PI = 69,8 • Gesamt = 70,8 <p>„Unaufmerksamer Subtyp“</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 31,7 • MPH 36 mg = 18,6 • MPH 72 mg = 21,6 • PI = 25 • Gesamt = 24,2 <p>„Hyperaktiver Subtyp“</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 4 • MPH 36 mg = 6,9 • MPH 72 mg = 2,9 • PI = 2,1 • Gesamt = 4 <p>Anteil Personen mit Komorbiditäten:</p> <p>Aktuelle Alkohol/Substanzabhängige Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 1 % • MPH 36 mg = 1 % • MPH 72 mg = 1 % • PI = 0 • Gesamt = 0,7 % <p>Alkohol/Substanzabhängige Erkrankungen in der Vergangenheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 11,9 % • MPH 36 mg = 14,7 % • MPH 72 mg = 14,7 % • PI = 12,5 % • Gesamt = 13,5 % <p>Aktuelle Gemüts- und Angststörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 9,9 % • MPH 36 mg = 10,8 % • MPH 72 mg = 16,7 % • PI = 10,4 % • Gesamt = 12 % <p>Gemüts- und Angststörungen in der Vergangenheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 26,7 % • MPH 36 mg = 35,3 % • MPH 72 mg = 31,4 % • PI = 26,0 % • Gesamt = 29,9 % <p>Durchschnittlicher CAARS:O Total Score (95 % KI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 35,6 (34,2;37,0) • MPH 36 mg = 37,3 (35,9;38,6) • MPH 72 mg = 36,6 (35,2;37,8) • PI = 37,2 (35,8;38,6)
---	--

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

Patientencharakteristika (Fortsetzung)	<p>Durchschnittlicher CAARS:S Total Score (95 % KI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 48,5 (46,0;50,9) • MPH 36 mg = 51,2 (49,0;53,4) • MPH 72 mg = 50,6 (48,2;53,0) • PI = 51,1 (49,0;53,2) <p>Durchschnittlicher CGI-S-Gesamtscore (95 % KI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 4,9 (4,7;5,0) • MPH 36 mg = 5,0 (4,8;5,1) • MPH 72 mg = 4,9 (4,7;5,1) • PI = 4,9 (4,7;5,0)
Anzahl gescreenter Patienten	N = 448
Anzahl randomisierter Patienten	N = 402
Anzahl ausgewerteter Patienten	<p>Ausgewertet werden Patienten, die mindestens 1 Studiendosis erhalten haben und für die ein Wert zur Effektivitätsmessung post-baseline vorliegt.</p> <p>Analyse des primären Endpunkts: N = 394 N(MPH 18 mg) = 99; N(MPH 36 mg) = 101; N(MPH 72 mg) = 99; N(PI) = 95</p> <p>Bewertung der Sicherheit: N = 401 N(MPH 18 mg) = 101; N(MPH 36 mg) = 102; N(MPH 72 mg) = 102; N(PI) = 96</p>
Lost-to-follow-up-Patienten	<p>Anzahl Studienabbrecher aufgrund UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 1 (1 %) • MPH 36 mg = 4 (3,9 %) • MPH 72 mg = 8 (7,8 %) • PI = 1 (1 %) <p>Sonst keine Aussagen.</p>
Patientenfluss	<p>365 Patienten (91 %) beenden die Studie</p> <p>N(MPH 18 mg) = 94,1 % N(MPH 36 mg) = 90,2 % N(MPH 72 mg) = 86,3 % N(PI) = 93,8 %</p>
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine statistischen Vergleiche gegeben
Ergebnisse zur Dosierung	<p>Durchschnittliche Einnahme: 33,9 Tage (SD = 6,53 Tage)</p> <p>Durchschnittliche Tagesdosierung:</p> <p>MPH 18 mg = 0,24 mg/kg (SD = 0,048 mg/kg; range = 0,1-0,4 mg/kg) MPH 36 mg = 0,50 mg/kg (SD = 0,112 mg/kg; range = 0,3-0,8 mg/kg) MPH 72 mg = 0,96 mg/kg (SD = 0,198 mg/kg; range = 0,6-1,7 mg/kg)</p>
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:O total score von Studienbeginn bis -ende in Punkten (LOCF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -10,6 (SD = 10,34); 95 % KI (-12,7;-8,55); p = 0,015 • MPH 36 mg = -11,5 (SD = 9,97); 95 % KI (-13,4;-9,5); p = 0,013 • MPH 72 mg = -13,7 (SD = 11,11); 95 % KI (-15,9;-11,5); p < 0,001 • PI = -7,6 (SD = 9,93); 95 % KI (-9,63;-5,59) <p>Effektgröße:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 0,38 • MPH 36 mg = 0,43 • MPH 72 mg = 0,62 <p>Responder (≥ 30 % Reduktion der CAARS:O):</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 50,5 % • MPH 36 mg = 48,5 % • MPH 72 mg = 59,6 % • PI = 27,4 % • p < 0,001 <p>Patienten mit einer Verbesserung der CAARS:O von ≥ 50 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 22,2 % • MPH 36 mg = 24,8 % • MPH 72 mg = 31,3 % • PI = 13,7 % • p < 0,01

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)</p>	<p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:O-Subskala „unaufmerksamer Typ“ von Studienbeginn bis -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -5,9; 95 % KI (-7,08;-4,78); p < 0,001 • MPH 36 mg = -6,5; 95 % KI (-7,7;-5,37); p < 0,001 • MPH 72 mg = -7,6; 95 % KI (-8,87;-6,36); p < 0,001 • PI = -3,7; 95 % KI (-4,74;-2,61) <p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:O-Subskala „hyperaktiver Typ“ von Studienbeginn bis -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -4,7; 95 % KI (-5,78;-3,57); p = 0,272 • MPH 36 mg = -4,9; 95 % KI (-5,93;-3,94); p = 0,406 • MPH 72 mg = -6,0; 95 % KI (-7,28;-4,82); p = 0,003 • PI = -3,9; 95 % KI (-5,05;-2,82) <p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:S total score von Studienbeginn bis -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -10,4; 95 % KI (-13,0;-7,73); p = 0,003 • MPH 36 mg = -11,3; 95 % KI (-13,8;-8,73); p = 0,003 • MPH 72 mg = -14,4; 95 % KI (-17,6;-11,2); p < 0,001 • PI = -5,8; 95 % KI (-8,14;-3,45) <p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:S-Subskala von Studienbeginn bis -ende:</p> <p>Unaufmerksamkeit/Gedächtnisprobleme</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -1,9; 95 % KI (-2,46;-1,25); p = 0,003 • MPH 36 mg = -2,1; 95 % KI (-2,70;-1,56); p < 0,001 • MPH 72 mg = -3,0; 95 % KI (-3,83;-2,25); p < 0,001 • PI = -0,9; 95 % KI (-1,49;-0,29) <p>Hyperaktivität</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -2,5; 95 % KI (-3,11;-1,87); p = 0,005 • MPH 36 mg = -2,2; 95 % KI (-2,78;-1,54); p = 0,109 • MPH 72 mg = -2,6; 95 % KI (-3,32;-1,93); p = 0,001 • PI = -1,4; 95 % KI (-1,99;-0,85) <p>Impulsivität/emotionale Labilität</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -1,8; 95 % KI (-2,45;-1,22); p = 0,049 • MPH 36 mg = -2,1; 95 % KI (-2,67;-1,51); p = 0,160 • MPH 72 mg = -2,8; 95 % KI (-3,45;-2,19); p < 0,001 • PI = -1,3; 95 % KI (-1,92;-0,76) <p>Probleme der Selbsterkenntnis</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -1,8; 95 % KI (-2,50;-1,12); p = 0,016 • MPH 36 mg = -2,0; 95 % KI (-2,64;-1,38); p = 0,007 • MPH 72 mg = -2,3; 95 % KI (-3,04;-1,49); p < 0,001 • PI = -0,6; 95 % KI (-1,17;-0,01) <p>ADHS-Index</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -4,4; 95 % KI (-5,73;-3,14); p = 0,015 • MPH 36 mg = -5,5; 95 % KI (-6,82;-4,13); p = 0,002 • MPH 72 mg = -6,9; 95 % KI (-8,41;-5,34); p < 0,001 • PI = -2,7; 95 % KI (-3,78;-1,58) <p>Durchschnittliche Veränderung der CGI-S total score von Studienbeginn bis -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -0,9; 95 % KI (-1,16;-0,72); p = 0,003 • MPH 36 mg = -0,9; 95 % KI (-1,14;-0,72); p = 0,005 • MPH 72 mg = -1,2; 95 % KI (-1,45;-0,96); p < 0,001 • PI = -0,5; 95 % KI (-0,69;-0,32) <p>Durchschnittliche Veränderung der SDS total score von Studienbeginn bis -ende:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -4,8; 95 % KI (-6,19;-3,34); p = 0,008 • MPH 36 mg = -4,1; 95 % KI (-5,31;-2,79); p = 0,061 • MPH 72 mg = -5,1; 95 % KI (-6,69;-3,49); p = 0,004 • PI = -2,2; 95 %-KI (-3,08;-1,27) <p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:O total score Woche 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -8,0; 95 % KI (-9,71;-6,33); p = 0,009 • MPH 36 mg = -9,1; 95 % KI (-10,9;-7,42); p = 0,001 • MPH 72 mg = -9,5; 95 % KI (-11,3;-7,73); p < 0,001 • PI = -5,5; 95 % KI (-6,93;-4,09)
---	--

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)</p>	<p>Woche 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -9,6; 95 % KI(-11,4;-7,77); p = 0,059 • MPH 36 mg = -11,2; 95 % KI(-13,2;-9,21); p = 0,011 • MPH 72 mg = -13,3; 95 % KI(-15,5;-11,1); p < 0,001 • PI = -7,5; 95 % KI(-9,42;-5,66) <p>Woche 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -10,6; 95 % KI (-12,8;-8,4); p = 0,036 • MPH 36 mg = -12,4; 95 % KI (-14,5;-10,2); p = 0,008 • MPH 72 mg = -13,6; 95 % KI (-15,9;-11,2); p < 0,001 • PI = -8,0; 95 % KI (-10,1;-5,83) <p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:O (Subskala Unaufmerksamkeit)</p> <p>Woche 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -4,5; 95 % K I(-5,50;-3,52); p = 0,010 • MPH 36 mg = -5,5; 95 % KI (-6,48;-4,47); p < 0,001 • MPH 72 mg = -5,6; 95 % KI (-6,59;-4,58); p < 0,001 • PI = -3,1; 95 %-KI(-3,82;-2,28) <p>Woche 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -5,3; 95 % KI (-6,31;-4,26); p = 0,030 • MPH 36 mg = -6,6; 95 % KI (-7,79;-5,41); p < 0,001 • MPH 72 mg = -7,6; 95 % KI (-8,90;-6,39); p < 0,001 • PI = -3,8; 95 % KI (-4,82;-2,83) <p>Woche 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -5,9; 95 % KI (-7,14;-4,71); p = 0,003 • MPH 36 mg = -7,2; 95 % KI (-8,42;-5,92); p < 0,001 • MPH 72 mg = -7,7; 95 % KI (-8,99;-6,33); p < 0,001 • PI = -3,7; 95 % KI (-4,86;-2,62) <p>Durchschnittliche Veränderung der CAARS:O (Subskala Hyperaktivität)</p> <p>Woche 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -3,5; 95 % KI (-4,47;-2,55); p = 0,046 • MPH 36 mg = -3,7; 95 % KI (-4,63;-2,72); p = 0,077 • MPH 72 mg = -3,9; 95 % KI (-4,85;-2,96); p = 0,013 • PI = -2,5; 95 % KI (-3,27;-1,64) <p>Woche 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -4,3; 95 % KI (-5,35;-3,27); p = 0,320 • MPH 36 mg = -4,6; 95 % KI (-5,67;-3,59); p = 0,420 • MPH 72 mg = -5,7; 95 % KI (-6,92;-4,43); p = 0,002 • PI = -3,7; 95 % KI (-4,78;-2,64) <p>Woche 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = -4,6; 95 % KI(-5,81;-3,47); p = 0,496 • MPH 36 mg = -5,2; 95 % KI (-6,26;-4,12); p = 0,536 • MPH72mg = -5,9; 95 % KI (-7,21;-4,60); p = 0,019 • PI = -4,2; 95 % KI (-5,37;-3,06)
<p>Ergebnisse zu UE</p>	<p>Anzahl schwere UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 2 (2 %) • MPH 36 mg = 0 • MPH 72 mg = 2 (2 %) • PI = 0 • Alle MPH = 4 (1,3 %) <p>Anzahl Studienabbrecher aufgrund UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 1 (1 %) • MPH 36 mg = 4 (3,9 %) • MPH 72 mg = 8 (7,8 %) • PI = 1 (1 %) • Alle MPH = 13 (4,3 %) <p>Anzahl UE gesamt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 76 (75,2 %) • MPH 36 mg = 77 (75,5 %) • MPH 72 mg = 84 (82,4 %) • PI = 63 (65,6 %) • Alle MPH = 237 (77,7 %)

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zu UE (Fortsetzung)</p>	<p>Möglicher Bezug zur Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 52 (51,5 %) • MPH 36 mg = 60 (58,8 %) • MPH 72 mg = 70 (68,6 %) • PI = 41 (42,7 %) • Alle MPH = 182 (59,7 %) <p>Verminderter Appetit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 20 (19,8 %) • MPH 36 mg = 22 (21,6 %) • MPH 72 mg = 35 (34,3 %) • PI = 7 (7,3 %) • Alle MPH = 77 (25,2 %) <p>Kopfschmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 26 (25,7 %) • MPH 36 mg = 21 (20,6 %) • MPH 72 mg = 17 (16,7 %) • PI = 17 (17,7 %) • Alle MPH = 64 (21 %) <p>Schlafstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 12 (11,9 %) • MPH 36 mg = 12 (11,8 %) • MPH 72 mg = 17 (16,7 %) • PI = 7 (7,3 %) • Alle MPH = 41 (13,4 %) <p>Übelkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 8 (7,9 %) • MPH 36 mg = 16 (15,7 %) • MPH 72 mg = 15 (14,7 %) • PI = 4 (4,2 %) • Alle MPH = 39 (12,8 %) <p>Mundtrockenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 8 (7,9 %) • MPH 36 mg = 7 (6,9 %) • MPH 72 mg = 21 (20,6 %) • PI = 2 (2,1 %) • Alle MPH = 36 (11,8 %) <p>Schwindel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 6 (5,9 %) • MPH 36 mg = 10 (9,8 %) • MPH 72 mg = 9 (8,8 %) • PI = 7 (7,3 %) • Alle MPH = 25 (8,2 %) <p>Gewichtsabnahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 3 (3,0 %) • MPH 36 mg = 8 (7,8 %) • MPH 72 mg = 11 (10,8 %) • PI = 5 (5,2 %) • Alle MPH = 22 (7,2 %) <p>Nasopharyngitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 7 (6,9 %) • MPH 36 mg = 8 (7,8 %) • MPH 72 mg = 4 (3,9 %) • PI = 9 (9,4 %) • Alle MPH = 19 (6,2 %) <p>Tachykardie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 4 (4,0 %) • MPH 36 mg = 5 (4,9 %) • MPH 72 mg = 8 (7,8 %) • PI = 0 • Alle MPH = 17 (5,6 %)
---	---

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zu UE (Fortsetzung)</p>	<p>Reizbarkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 4 (4 %) • MPH 36 mg = 4 (3,9 %) • MPH 72 mg = 9 (8,8 %) • PI = 1 (1,0 %) • Alle MPH = 17 (5,6 %) <p>Angstzustände:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 3 (3,0 %) • MPH 36 mg = 5 (4,9 %) • MPH 72 mg = 8 (7,8 %) • PI = 1 (1,0 %) • Alle MPH = 16 (5,2 %) <p>Hyperhidrose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 5 (5,0 %) • MPH 36 mg = 3 (2,9 %) • MPH 72 mg = 8 (7,8 %) • PI = 1 (1,0 %) • Alle MPH = 16 (5,2 %) <p>Ermüdungserscheinungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 4 (4,0 %) • MPH 36 mg = 4 (3,9 %) • MPH 72 mg = 6 (5,9 %) • PI = 6 (6,3%) • Alle MPH = 14 (4,6%) <p>Depressiver Gemütszustand:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 6 (5,9%) • MPH 36 mg = 3 (2,9%) • MPH 72 mg = 5 (4,9 %) • PI = 1 (1,0 %) • Alle MPH = 14 (4,6 %) <p>Herzklopfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 2 (2,0 %) • MPH 36 mg = 5 (4,9 %) • MPH 72 mg = 5 (4,9 %) • PI = 0 • Alle MPH = 12 (3,9 %) <p>Nervosität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 0 • MPH 36 mg = 3 (2,9 %) • MPH 72 mg = 8 (7,8 %) • PI = 1 (1,0 %) • Alle MPH = 11 (3,6%) <p>Schlafstörungen zu Beginn der Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MPH 18 mg = 3 (3,0 %) • MPH 36 mg = 2 (2,0 %) • MPH 72 mg = 5 (4,9 %) • PI = 2 (2,1 %) • Alle MPH = 10 (3,3 %)
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Die Behandlung mit MPH ist in allen 3 Dosierungen effektiv im Vergleich zu PI. Die größte Verbesserung zeigt sich in der 72 mg-Gruppe. Die Sicherheit ist mit der Gabe von MPH im Kindesalter vergleichbar.</p>

Medori et al. 2008 – Fortsetzung

Kommentar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Compliance wird überprüft, indem alle Tablettenverpackungen zurückgegeben werden 2. Die Skalen werden in die jeweilige Landessprache übersetzt 3. UE sind in den Behandlungsgruppen höher 4. Höchste Prozenrate an UE: MPH 72 mg 5. Die Ergebnisse der Studie müssen global betrachtet und können nicht auf individuelle Patienten übertragen werden. Eine optimale Effektivität von MPH kann nur mit einer Dosiseinstellung erfolgen und nicht mit einer fixen Dosierung. So ist es beispielsweise möglich, dass die Dosis der Patienten der 18 mg- und 36 mg-Gruppe zu hoch ist und deshalb kein optimales Ergebnis erreicht wird. Bei einer zu hohen Dosierung kann sich die Wirkung von MPH negativ auswirken und hyperaktive Patienten zeigen z. B. noch mehr Hyperaktivität. 6. Es wird in dieser Studie nicht eindeutig klar, inwieweit Patienten mit Depressionen eingeschlossen sind, bzw. wie viele Patienten an Depressionen leiden 7. Primärer Endpunkt ist ein Fremdbeurteilungsbogen; Es bleibt zu diskutieren, ob ein Selbstbeurteilungsbogen nicht geeigneter wäre 8. Sponsor: Janssen Pharmaceutica N. V. Belgien
-----------	--

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. CAARS = Conners Adult ADHA Rating Scale. CAARS-O = Conners Adult ADHA Rating Scale-Observer-rated. CAARS-S = Conners Adult ADHD Rating Scale-Self-rated. CGI-S = Clinical Global Impression-Severity of Illness subscale. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. LOCF = Last observation carried forward. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SAS = Social adjustment scale. SD = Standardabweichung. SDS = Sheehan Disability Scale. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Studienbezeichnung	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelstudie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	Ib
Quelle	Michelson D, Adler L, Spencer T et al. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled Studies.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	K. A.
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der Effektivität von Atomoxetin in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ADHS
Setting	Ambulant Rekrutierung über Werbung
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten • Diagnose: ADHS nach DSM-IV-Kriterien und CAARS • Mindestens moderater Schweregrad der ADHS • Bestätigung der Diagnose von einem 2. Begutachter oder anhand des Vorliegens der Symptome seit der Kindheit <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komorbide Major Depression, Angststörungen, bipolare/psychotische Störungen • Patienten mit schweren Krankheiten • Patienten mit Alkoholabhängigkeit • Aktueller Drogenmissbrauch
Anzahl Gruppen	4; 2 Gruppen je Studie
Intervention	<p>ATX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morgendliche und abendliche Verabreichung • Beginn mit täglich 60 mg • Ggf. Titration auf täglich 90 mg nach 2 Wochen • Ggf. Titration auf täglich 120 mg nach 4 Wochen
Kontrolle	PI
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	Studie I: 17 Zentren Studie II: 14 Zentren

Michelson et al. 2003 – Fortsetzung

Details, falls >1	Alle Zentren befinden sich in Nordamerika
Randomisierung	Computergenerierte Randomisierung
Concealment	K. A.
Verblindung	Ja
Studiendauer gesamt	10 Wochen
Primäre Endpunkte	Fremdbeurteilung nach CAARS-Summscore für Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität/Impulsivität
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-Severity • WRAADDS • HAM-A, HAM-D • Sheehan Disability
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	K. A.
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • ITT-Analyse; LOCF • Gemischtes Modell • Transformation der Ergebnisse der CAARS Selbstbeurteilung als t-scores • ANOVA • Fishers Exakter Test • Signifikanzniveau: 0,05 (2-seitig)
Patientencharakteristika	<p>Studie I:</p> <p>Anteil männlicher Patienten (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 64,5 • PI = 62,6 • p = 0,804 <p>Durchschnittliches Alter in Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 40,2 (SD = 11,7) • PI = 40,3 (SD = 11,6) • p = 0,976 <p>ADHS-Subtyp:</p> <p>Kombiniert</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 71,6 % • PI = 71,9 % • P = 1,00 <p>Unaufmerksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 27,7 % • PI = 27,3 % <p>Hyperaktivität/Impulsivität</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 0,7 • PI = 0,7 <p>Frühere Einnahme von Stimulanzien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 44,0 % • PI = 48,9 % • p = 0,427 <p>Durchschnittlicher CAARS-Inv score</p> <p>Total ADHD Symptom Score</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 33,6 (SD = 7,2) • PI = 33,2 (SD = 7,8) • p = 0,603 <p>Unaufmerksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 18,4 (SD = 4,2) • PI = 18,6 (SD = 4,4) • p = 0,736 <p>Hyperaktivität/Impulsivität</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 15,2 (SD = 5,0) • PI = 14,5 (SD = 5,4) • p = 0,309

Michelson et al. 2003 – Fortsetzung

Patientencharakteristika (Fortsetzung)	<p>Durchschnittlicher CAARS nach Selbstbeurteilung</p> <p>Total ADHD Symptom Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 82,6 (SD = 12,7) • PI = 80,8 (SD = 12,3) • p = 0,291 <p>Unaufmerksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 87,5 (SD = 12,5) • PI = 85,6 (SD = 12,7) • p = 0,249 <p>Durchschnittlicher CGI-ADHD-S:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 4,7 (SD = 0,8) • PI = 4,7 (SD = 0,7) • p = 0,886 <p>Durchschnittlicher WRAADDS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 18,3 (SD = 4,7) • PI = 17,6 (SD = 4,2) • p = 0,073 <p>Durchschnittlicher HAM-D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 5,1 (SD = 3,6) • PI = 5,9 (SD = 3,9) • p = 0,073 <p>Durchschnittlicher HAM-A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 7,4 (SD = 5,2) • PI = 8,2 (SD = 4,8) • p = 0,169 <p>Studie II: Ergebnisse werden aufgrund der hohen Drop-out-Rate nicht berücksichtigt.</p>
Anzahl gescreenter Patienten	<p>Studie I: N = 448</p> <p>Studie II: N = 388</p>
Anzahl randomisierter Patienten	<p>Studie I: N = 280; N(ATX) = 141, N(PI) = 139</p> <p>Studie II: N = 256; N(ATX) = 129, N(PI) = 127</p>
Anzahl ausgewerteter Patienten	<p>Alle randomisierten Patient (ITT-Analyse)</p>
Lost-to-follow-up-Patienten	<p>Studie I: N(ATX) = 39 (28 %), N(PI) = 32 (23 %)</p> <p>Studie II: N(ATX) = 47 (36 %), N(PI) = 32 (25 %)</p>
Patientenfluss	<p>Abbruchgründe Studie I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: ATX = 11, PI = 6 • Lost-to-follow-up: ATX = 11, PI = 11 • Patientenentscheidung: ATX = 11, PI = 7 • Protokollverstöße: ATX = 1, PI = 4 • Entscheidung des Arztes: ATX = 1 • Entscheidung des Sponsors: ATX = 1, PI = 1 • LOE: ATX = 3, PI = 3 <p>Abbruchgründe Studie II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: ATX = 12, PI = 3 • Lost-to-follow-up: ATX = 8, PI = 4 • Patientenentscheidung: ATX = 8, PI = 5 • Protokollverstöße: ATX = 1, PI = 3 • Entscheidung des Arztes: ATX = 1, PI = 1 • Entscheidung des Sponsors: ATX = 13, PI = 15 • LOE: ATX = 5, PI = 6 • Patient ist umgezogen: PI = 1
Vergleichbarkeit der Gruppen	<p>Keine statistisch signifikanten Unterschiede</p>
Ergebnisse zur Dosierung	<p>Häufigste Dosierung Studie I:</p> <p>90 mg: 40,4 %</p> <p>120 mg: 39,7 %</p> <p>60 mg: 19,9 %</p>

Michelson et al. 2003 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit</p>	<p>Ergebnisse Studie I: Veränderung von Studienbeginn bis Studienende der CAARS-Inv Total ADHD Symptom Score: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -9,5 (SD = 10,1) • PI = -6,0 (SD = 9,3) • p = 0,005; 95 % KI (-5,61;-0,99) Unaufmerksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -5,0 (SD = 5,7) • PI = -3,1 (SD = 5,8) • p = 0,010; 95 % KI (-3,21;-0,45) Hyperaktivität/Impulsivität: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -4,5 (SD = 5,1) • PI = -2,9 (SD = 4,9) • p = 0,17; 95 % KI (-2,67;-0,27) Veränderung von Studienbeginn bis -ende der CAARS-Selbstbeurteilung Total ADHD Symptom Score: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -16,0 (SD = 16,2) • PI = -9,3 (SD = 14,0) • p = 0,002; 95 % KI (-10,53;-2,47) Unaufmerksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -15,9 (SD = 16,3) • PI = -8,6 (SD = 13,8) • p < 0,001; 95 % KI (-11,00;-2,94) Hyperaktivität/Impulsivität: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -11,9 (SD = 13,5) • PI = -7,5 (SD = 12,1) • P = 0,013; 95 % KI (-7,75;-0,94) CGI-ADHD-S: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -0,8 (SD = 1,2) • PI = -0,4 (SD = 1,0) WRAADS: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -5,3 (SD = 6,6) • PI = -2,9 (SD = 4,8) HAM-D: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -0,3 (SD = 3,8) • PI = -0,6 (SD = 4,2) HAM-A: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = -1,0 (SD = 5,3) • PI = -1,2 (SD = 4,8) Effektgröße des primären Endpunkts für Studie I: 0,35</p>
<p>Ergebnisse zu UE</p>	<p>Studie I: Keine schweren UE Veränderung diastolischer Blutdruck: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 2,3 mmHg (SD = 8,1 mmHg) • PI = 0,5 mmHg (SD = 7,8 mmHg) • p = 0,063 Veränderung systolischer Blutdruck: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 2,3 mmHg (SD = 11,1 mmHg) • PI = -0,8 mmHg (SD = 9,8 mmHg) • P = 0,015 Veränderung der Herzfrequenz Schläge/min: <ul style="list-style-type: none"> • ATX = 6,7 (SD = 11,6) • PI = -0,5 (SD = 9,3) • p < 0,001 Häufigste UE: <ul style="list-style-type: none"> • Mundtrockenheit: p < 0,001 • Schlaflosigkeit: p < 0,001 • Übelkeit: p = 0,003 • Verminderter Appetit: p < 0,001 </p>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>ATX ist bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit ADHS effektiv</p>

Michelson et al. 2003 – Fortsetzung

Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit komorbiden Störungen • Kurze Studienlaufzeit für ATX • Keine Beschreibung der Fallzahlplanung • Wie erfolgt die Randomisierung der beiden Studien? • Sponsoreinfluss unklar • Werte liegen nicht im KI • KI sehr breit • Selbstbeurteilung fällt besser aus • Statistik, Randomisierung und Fallzahlplanung auf 2 Studien ausgelegt
-----------	--

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ANOVA = Varianzanalyse. ATX = Atomotoxin. CAARS = Conners Adult ADHA Rating Scale. CGI = Clinical Global Impression. CGI-ADHD-S = Clinical Global Impression Improvement Scale for ADHD symptoms. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. LOCF = Last observation carried forward. LOE = Loss of Efficacy. N = Anzahl. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SAS = Social adjustment scale. SD = Standardabweichung. UE = Unerwünschtes Ereignis. WRAADS = Wender Reimherr ADHD Scale.

Studienbezeichnung	Randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte Studie
Studientyp (bew.)	RCT
Evidenzniveau (bew.)	Ib
Quelle	Weiss M, Hechtman L et al. A randomized double-blind trial of Paroxetine and/or Dextroamphetamine and problem-focused therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. J Clin Psychiatry 2006; 67:611-619.
Zeitraum der Studiendurchführung	August 2000 bis Mai 2002
Land der Studiendurchführung	USA und Kanada
Fragestellung/Zielsetzung	Beurteilung der Effektivität und Sicherheit von Paroxetin und Dextroamphetamin in Einzel- und Kombinationsbehandlung
Setting	Multizentrisch Rekrutierung: psychiatrische, klinische Ambulanzen
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 66 Jahre • Diagnose der ADHS nach DSM-IV-Kriterien <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen mit Essstörungen, Substanzmissbrauch, organischem hirnrnorganisches Psychosyndrom, neurologischen Störungen, Psychosen, akuter Suizidgefahr • Andere komorbide Störungen
Anzahl Gruppen	4
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Wash-out-Phase von 1 Woche vor Studienbeginn • Wöchentliche Dosistitration über einen Zeitraum von 4 Wochen (definiert nach CGI-I) • Während der Titrationsphase: Follow-up alle 2 Wochen (6 Sitzungen) • PAR: Orale Verabreichung von täglich 20 mg; Dosistitration um 10 mg bis maximal 40 mg/täglich • DEX: Orale Verabreichung von täglich 5 mg; Dosistitration um 5 mg bis maximal 20 mg/täglich • Paroxetin in Kombination mit Dextroamphetamin (PAR/DEX): Gleichzeitige Verabreichung von beiden Wirkstoffen; k. A. über die genaue Dosierung • 9 Sitzungen einer problemorientierten Psychotherapie (von den Autoren entwickelt)
Kontrolle	<ul style="list-style-type: none"> • PI: K. A. über Dosierung und Einnahmedauer • 9 Sitzungen einer problemorientierten Psychotherapie (von den Autoren entwickelt)
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-

Weiss et al. 2006 – Fortsetzung

Zahl der Zentren	5
Details, falls >1	2 Zentren in den USA: Yale und Duke Universität 3 Zentren in Kanada: McGill Universität, Universität von Toronto, British Columbia Universität
Randomisierung	Blockrandomisierung
Concealment	Identische Tabletten für Interventionsgruppen und PI
Verblindung	Doppelt verblindet
Studiendauer gesamt	5 Monate
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der ADHD-RS • HAM-D • HAM-A
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der CGI-I von Studienbeginn bis -ende, bzw. letzten erhobenen Wert • Messungen bei Studienende: ADHD Symptome (CGI-I-ADHD), Gemütslage und Angstsymptome (CGI-I-Int), Gesamtverbesserung (CGI-I), GAF, Anteil der aufgetretenen Gemütsverstörungen und Angststörungen. • Erfassung bei jeder Untersuchung: Gewicht, Blutdruck, Puls, unerwünschte Ereignisse, gleichzeitig eingenommene Medikation
Erfassung der Compliance	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung bei jeder Untersuchung • Zählung der Tabletten • Probanden müssen eine Mindestcompliance von 75 % bzgl. der Medikamenteneinnahme aufweisen
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha: 0,05 • Power (Teststärke): 80 % • 2-seitiger Test • Effektgröße: 0,89 • Kalkulierte Fallzahl pro Gruppe: 20 Probanden • Annahme: Drop-out von 20 % • Kalkulierte Fallzahl insgesamt: 100 Probanden
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • Primär: Analyse der Ergebnisse von Studienteilnehmer in Woche 20 • Zusätzlich ITT-Analyse; mit Imputation von fehlenden Werten entsprechend LOCF • 2 x 2-Faktorenmodell • DEX und PAR/DEX vs. PAR und PI x PAR und PAR/DEX vs. DEX und PI • Sekundäre Endpunkte: Chi-quadrat-Test, Fishers Exakter Test • Veränderung von Baseline bis Studienende der Vitalzeichen: paarweiser T-Test • Signifikanzniveau: $p = 0,05$ • Keine statistische Analyse der unerwünschten Ereignisse
Patientencharakteristika	<ul style="list-style-type: none"> • Durchschnittliches Alter (in Jahren) gesamt: 37,5 (SD = 10,75) • Anteil Männer gesamt (%): 64 • Anteil „unaufmerksamer Subtyp“ gesamt (%): 36 • Anteil „hyperaktiver Subtyp“ gesamt (%): 4 • Anteil „kombiniert Subtyp“ gesamt (%): 60 • Durchschnittlicher GAF-Score gesamt: 53,1 (SD = 7,93) • Anteil weißer Personen (%): 85 • Anteil Personen mit mindestens einer Gemütsverstörungen oder Angststörungen nach SCID (%) gesamt: 33 • Anteil Personen mit chronischer Gemütsverstörungen oder Angststörungen (%) gesamt: 53 • Durchschnittlicher ADHD-RS gesamt: 32,20 (SD = 7,55) • Durchschnittlicher HAM-A-Gesamtscore: 12,70 (SD = 6,56) • Durchschnittlicher HAM-D-Gesamtscore: 9,20 (SD = 5,71)
Anzahl gescreenter Patienten	N = 140
Anzahl randomisierter Patienten	N = 98
Anzahl ausgewerteter Patienten	Nach LOCF N = 98 N(PAR) = 24 N(DEX) = 23 N(PAR/DEX) = 25 N(PI) = 26

Weiss et al. 2006 – Fortsetzung

Lost-to-follow-up Patienten	65 % beenden die Studie (20 Wochen) <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: 62 % • PI: 77 %
Patientenfluss	Abbruchgründe: <ul style="list-style-type: none"> • 18 Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse N(PAR) = 6 N(DEX) = 3 N(PAR/DEX) = 7 N(PI) = 2 • 5 Patienten aufgrund fehlender Effektivität • 1 Patient aufgrund Protokollverstöße • 5 Patienten aufgrund von Non-Compliance • 5 Patienten aufgrund Lost-to-follow-up • 2 Patienten ohne Grund
Vergleichbarkeit der Gruppen	Patientencharakteristika nicht nach Gruppen ausgewiesen Randomisierter Frauenanteil in der Gruppe PAR größer ($p = 0,04$) Keine weiteren statistischen Unterschiede angegeben
Ergebnisse zur Dosierung	Maximale Dosierung von PAR 40 mg/d und DEX 40 mg/d: 52,6 % Maximale Dosierung in PI: 68 % Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den 4 Gruppen
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Personen, die DEX (Mono oder Kombi) erhalten, zeigen nicht statistisch signifikant weniger Symptome nach ADHD-RS auf im Vergleich zu Personen, die PI oder PAR erhalten (ITT-Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • $F = 3,51$ • $Df = 1,94$ • $p = 0,064$ <p>ADHS-Symptome sind nach 20 Wochen bei Patienten der Gruppe mit DEX (Mono oder Kombi) und die bis zum Ende in der Studie verblieben im Vergleich zu PI und PAR signifikant geringer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $F = 6,694$ • $Df = 1,58$ • $p = 0,012$ <p>Personen, die die Studien beenden und DEX (Mono oder Kombi) erhalten, haben einen signifikant höheren GAF im Vergleich zu Personen in der PI- oder PAR-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $F = 4,53$ • $Df = 1,60$ • $p = 0,037$ <p>Die weiteren primären Endpunkte zeigen weder in der ITT-Analyse noch in der Analyse der Patienten, die die Studie nach 20 Wochen abgeschlossen haben, ein signifikantes Ergebnis</p> <p>Durchschnittlicher ADHD-RS bei Studienende nach ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 24,71 (SD = 9,47) • DEX = 20,78 (SD = 9,65) • PAR/DEX = 19,52 (SD = 10,07) • PI = 23,50 (SD = 12,14) <p>Durchschnittlicher ADHD-RS bei Studienende nach CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 23,73 (SD = 9,56) • DEX = 16,83 (SD = 8,18) • PAR/DEX = 16,93 (SD = 10,02) • PI = 23,55 (SD = 11,51) <p>Durchschnittlicher HAM-A bei Studienende nach ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 7,29 (SD = 4,60) • DEX = 9,17 (SD = 7,80) • PAR/DEX = 8,28 (SD = 7,36) • PI = 7,69 (SD = 4,47) <p>Durchschnittlicher HAM-A bei Studienende nach CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 5,73 (SD = 4,43) • DEX = 8,27 (SD = 6,69) • PAR/DEX = 7,07 (SD = 6,69) • PI = 7,15 (SD = 3,51)

Weiss et al. 2006 – Fortsetzung

Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)	<p>Durchschnittlicher HAM-D bei Studienende nach ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 4,83 (SD = 4,26) • DEX = 7,56 (SD = 7,25) • PAR/DEX = 6,44 (SDE=6,71) <p>Durchschnittlicher HAM-D bei Studienende nach CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 3,60 (SD = 3,96) • DEX = 7,00 (SD = 6,46) • PAR/DEX = 5,40 (SD = 6,87) • PI = 5,30 (SD = 3,11) <p>Durchschnittlicher GAF bei Studienende nach ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 61,04 (SD = 13,31) • DEX = 60,00 (SD = 15,89) • PAR/DEX = 62,88 (SD = 14,66) • PI = 58,88 (SD = 9,84) <p>Durchschnittlicher GAF bei Studienende nach CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAR = 66,93 (SD = 6,97) • DEX = 68,71 (SD = 9,08) • PAR/DEX = 69,6 (SD = 14,21) • PI = 60,05 (SD = 10,52) <p>CGI-I-ADHD-Responder nach ITT: signifikanter Gruppenunterschied bei DEX (DEX und PAR/DEX):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chi-quadrat = 15,975 • Df = 3,95 • p < 0,001 <p>CGI-I-ADHD responder nach ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX = 64 % • PAR/DEX = 44 % • PAR = 17 % • PI = 16 % <p>CGI-I-ADHD-Responder nach CC: signifikanter Gruppenunterschied bei DEX (DEX und PAR/DEX):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chi-quadrat = 20,309 • Df = 3,63 • p < 0,001 <p>CGI-I-ADHD-Responder nach CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX = 86 % • PAR/DEX = 67 % • PAR = 20 % • PI = 21 % <p>CGI-I-Int-Responder nach CC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX = 57 % • PAR/DEX = 73 % • PAR = 100 % • PI = 47 % <p>CGI-I-Int-Responder war unter der Verabreichung von PAR am höchsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chi-quadrat = 11,78 • Df = 3,63 • p = 0,003 <p>CGI-I-Int-Responder nach ITT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX = 46 % • PAR/DEX = 48 % • PAR = 70 % • PI = 36 % • Unterschied nicht statistisch signifikant <p>CGI-I-Responder in den Medikamentengruppen höher als unter PI in der ITT-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chi-quadrat = 8,728 • Df = 3,95 • p = 0,033 <p>CGI-I-Responder in den Medikamentengruppen höher als unter PI in der CC-Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chi-quadrat = 16,604 • Df = 3,63 • p = 0,001
---	---

Weiss et al. 2006 – Fortsetzung

Ergebnisse zu UE	<p>83 % der Personen berichten von mindestens 1 UE</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen, die aufgrund 1 UE die Studie abbrechen (PAR: N = 6; DEX: N = 3; PAR/DEX: N = 7; PI: N = 2) (Chi-quadrat = 4,662; df = 3,98; p = 0,198) und der durchschnittlichen Anzahl UE (F = 2,121; df = 3,90; p = 0,130).</p> <p>In der PAR/DEX-Gruppe werden signifikant mehr schwere UE berichtet (Chi-quadrat = 18,662; df = 9,471; p = 0,028).</p> <p>Gewichtsabnahme von Baseline bis Studienende sind in der DEX- und PAR/DEX-Gruppe signifikant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEX: 3 kg; t = 4,354; df = 21; p < 0,001 • PAR/DEX: 1,7 kg; t = 3,422; df = 24; p = 0,002 <p>Gewichtszunahme von 1,3 kg in der PAR-Gruppe signifikant (t = 2,248; df = 21; p = 0,035)</p> <p>Erhöhter Puls von 9,8 bpm in der PAR/DEX-Gruppe (t = 4,325; df = 24; p < 0,001)</p> <p>Diastolischer Blutdruck: signifikant niedriger unter PI (t = 2,136; df = 23; p = 0,044)</p>
Schlussfolgerung der Autoren	<p>ADHS-Symptome verbessern sich bei der Einnahme von DEX.</p> <p>Eine Aussage über den Einsatz der Psychotherapie kann nicht getroffen werden.</p>
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Langer Studienzeitraum • Abbruchrate ist 35 % (angenommen sind 20 %) • Häufigster Abbruchgrund: UE • Es wird eine klinische Handlungsempfehlung gegeben • Die Studie hat erhebliche qualitative Mängel

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHD-RS = ADHD Ratingskala. CGI = Clinical Global Impression. CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement scale. CGI-I-ADHD = Clinical Global Impression-Improvement scale ADHD symptoms. CGI-I-Int = Clinical Global Impression-Improvement scale mood and anxiety symptoms. CC = Complete Condition (Patienten, die die Studie beenden). DEX = Dextroamphetamin. Df = Freiheitsgrade. -DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. F = F-Statistik. GAF = Global assesment of functioning. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. LOCF = Last observation carried forward. N = Anzahl. p = p-Wert. PAR = Paroxetin. PAR/DEX = Paroxetin/Dextroamphetamin. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SCID = Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder. SD = Standardabweichung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Studienbezeichnung	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie
Studientyp (bewertet)	RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ib
Quelle	Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J et al. A controlled clinical trial of Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. Am J Psychiatry 2001; 158: 282-288.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	K. A.
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der Effektivität von Bp bei erwachsenen Personen mit ADHS im Vergleich zu PI Annahme: Bp ist der PI-Therapie überlegen
Setting	Ambulant
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 20 bis 59 Jahre • Rekrutierung: Werbung und Überweisung • Diagnose: ADHS nach DSM-III-R oder DSM-IV <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere chronische Erkrankungen • Herzrhythmusstörungen oder Anfallserkrankungen in der Vergangenheit • IQ < 75 • Organisches Hirnsyndrom • Unbeständige psychische Verfassung • Bipolare Störungen • Alkohol- oder Drogenmissbrauch oder Abhängigkeiten 6 Monate vor Studienbeginn • Aktuelle Einnahme von Psychopharmaka

Wilens et al. 2001 – Fortsetzung

Anzahl Gruppen	2
Intervention	Bp: <ul style="list-style-type: none"> • Orale Verabreichung von 100 mg Bp am Morgen • Dosistitration von 100 mg wöchentlich • Maximaldosis: 200 mg 2-mal täglich
Kontrolle	PI: PI-Verabreichung identisch zu Bp-Verabreichung
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	K. A.
Details, falls > 1	
Randomisierung	K. A.
Concealment	PI-Kapsel identisch zu Bp-Kapsel
Verblindung	Ja
Erfassung der Compliance	Rückgabe der Medikamente bei jeder Untersuchung
Studiendauer gesamt	6 Wochen
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • CGI-Skala • ADHD Ratingskala
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • HAM-D • Beck Depression Inventory • HAM-A
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Geplante Fallzahl: 20 Patienten pro Behandlungsarm • Annahme: Bp-Ansprechrage von 60 %, PI-Ansprechrage von 10 % • Alpha: 0,05 • Power (Teststärke): 89 % (1-beta); beta = 0,11 • Verbesserung der ADHS-Symptome: mind. 30 % Reduktion der ADHD Ratingskala
Statistische Methodik	<ul style="list-style-type: none"> • Fortschreiben fehlender Werte der CGI und ADHD Rating Scale nach LOCF (ITT-Methode) • Fishers Exakter Test zum Vergleich der Patienten die Verbesserungen unter der Behandlung Bp und PI aufweisen • Wilcoxon-signed-rank-Test zum Vergleich ordinaler Daten zwischen 2 Zeitpunkten • Wilcoxon-Rangsummen-Test • Fishers Exakter Test um Studiengruppen auf binäre Endpunkte zu vergleichen. • Lineare Regression und Methode der GEE: Behandlung (Bp vs. PI), Zeit (Wochen in Studie), Einfluss auf Variablen • Signifikanzniveau: 0,05 • Durchführung aller statistischen Analysen in Stata
Patientencharakteristika	Durchschnittliches Alter (in Jahren): <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 37 (SD = 11,8) • PI = 39,6 (SD = 10,4) • Gesamt = 38,3 (SD = 11,1) Durchschnittlicher Anteil männlicher Patienten (%): <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 57 • PI = 53 • Gesamt = 55 Durchschnittlicher Anteil Patienten mit aktuellen Depressionen (%): <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 32 • PI = 6 • Gesamt = 19 Durchschnittlicher Anteil Patient mit Depressionen in der Vergangenheit (%): <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 58 • PI = 61 • Gesamt = 59 Durchschnittlicher Anteil Patienten mit aktuellen sonstigen komorbiden Störungen (%): <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 58 • PI = 39 • Gesamt = 49

Wilens et al. 2001 – Fortsetzung

Patientencharakteristika (Fortsetzung)	<p>Durchschnittlicher Anteil Patienten mit sonstigen komorbiden Störungen in der Vergangenheit (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 89 • PI = 89 • Gesamt = 89 <p>Durchschnittlicher Anteil Patienten mit ADHS gesamt (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Unaufmerksamer Subtyp“ = 58 • „Kombinierter Subtyp“ = 35 • „Hyperaktiver/unaufmerksamer Subtyp“ = 8 <p>Durchschnittlicher GAF-Score:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 50,7 (SD = 6,9) • PI = 52,9 (SD = 7,1) • Gesamt = 51,8 (SD = 7,0) <p>Durchschnittlicher Beck Depression Inventory:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 11,5 (SD = 8,9) • PI = 9,4 (SD = 9,5) • Gesamt = 10,5 (SD = 9,1) <p>Durchschnittlicher HAM-D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 7,8 (SD = 5,1) • PI = 6,7 (SD = 4,3) • Gesamt = 7,3 (SD = 4,7) <p>Durchschnittlicher HAM-A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 7,8 (SD = 5,1) • PI = 8,5 (SD = 4,4) • Gesamt = 8,2 (SD = 4,7)
Anzahl gescreenter Patienten	N = 154
Anzahl randomisierter Patienten	N = 40
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 40
Lost-to-follow-up-Patienten	N = 2
Patientenfluss	Abbruchgrund: Non-Compliance
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gruppen sind vergleichbar
Ergebnisse zur Dosierung	<p>Kein Zusammenhang zwischen Response und täglicher Bp-Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $T = -0,11$; $df = 19$; $p = 0,91$ <p>Durchschnittliche Tagesdosierung bei Studienende (Woche 6) von Bp und PI: 379 mg bzw. 362 mg</p> <p>Verteilung der täglichen Bp-Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 400 mg: 76 % • 300 mg: 10 % • 200 mg: 14 %
Ergebnisse zur Wirksamkeit	<p>Anteil Patienten mit CGI-Verbesserung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 52 % • PI = 11 % • $p = 0,007$ <p>Anteil Patienten mit DSM-Verbesserung von ≥ 30 % (ADHD Ratingskala):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 76 % • PI = 37 % • $P = 0,02$ <p>Durchschnittliche Verbesserung der ADHS-Symptomcheckliste:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 42 % • PI = 24 % • Lineare Regression; $t = -2,02$, $df = 39$, $p = 0,05$ <p>ADHS-Symptomcheckliste (nach GEE-Model):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitlicher Effekt: $z = -4,66$; $p < 0,001$ • Effekt auf Med. (Bp vs. PI): $z = 0,69$; $p = 0,49$ • Drug-by-time: $z = -1,29$; $p = 0,20$ <p>Einfluss der Behandlung auf die 18 DSM-IV spezifischen ADHS-Symptomen (LOCF) (ADHD Ratingskala):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp: Signifikante Verbesserung aller Symptome • PI: Verbesserung von 8 (44 %) Symptomen • $p < 0,001$ (Fishers Exakter Test) <p>Bezüglich HAM-D, HAM-A und Beck Depression Inventory zeigen sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.</p>

Wilens et al. 2001 – Fortsetzung

Ergebnisse zu UE	<p>Keine schweren UE</p> <p>Kopfschmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 19 % • PI = 16 % <p>Magen-Darm-Beschwerden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 19 % • PI = 16 % <p>Schlafstörungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 38 % • PI = 16 % <p>Starke Schmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 10 % • PI = 5 % <p>Mundtrockenheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 10 % • PI = 0 % <p>Brustschmerzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp = 10 % • PI = 0 % <p>Keine signifikanten Unterschiede bzgl. UE zwischen Bp und PI (Fishers Exakter Test; $p > 0,05$).</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Herzfrequenz zwischen Bp und PI (Wilcoxon Rangsummen-Test; $z = -1,35$; $p = 0,18$).</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede bzgl. systolischem (Wilcoxon Rangsummen-Test; $z = -0,83$, $p = 0,41$) und diastolischem (Wilcoxon Rangsummen-Test; $z = -0,15$, $p = 0,88$) Blutdruck zwischen Bp und PI</p>
Schlussfolgerung der Autoren	Bp zeigt in der Behandlung von erwachsenen Personen mit ADHS im Vergleich zu PI signifikante Effekte
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss komorbider Störungen • Rekrutierung zweifelhaft • PI-Response ist gering • Für die genaue Abschätzung der Effekte und Langzeiteffekte müssten die Therapiephasen länger sein • Verzögerter Wirkungseintritt: Die größte Effektivität wird in den letzten 2 Wochen beobachtet (unter der höchsten Dosierung) • Kleine Fallzahl • Nur 26 % der gescreenten Patienten sind eingeschlossen • Studie nicht repräsentativ: Die Mehrheit der eingeschlossenen Probanden entstammen aus der höheren sozialen Schicht

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Bp = Bupropion. CGI = Clinical Global Impression scale. Df = Freiheitsgrade. DSM-III-R = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. Revision. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. GAF = Global assessment of functioning. GEE = Generalized Estimation Equations. HAM-A = Hamilton Skala für Anststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. IQ = Intelligenzquotient. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. LOCF = Last observation carried forward. N = Anzahl. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Studienbezeichnung	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Parallelstudie
Studientyp (bewertet)	RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ib
Quelle	Wilens TE, Klingt T, Adler L et al. A randomized controlled trial of a novel mixed monoamine reuptake inhibitor in adults with ADHD. Behavioral and Brain Functions 2008; 4: 24-34.
Zeitraum der Studiendurchführung	K. A.
Land der Studiendurchführung	USA
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung der Effektivität, Sicherheit und kognitiven Funktion von NS2359 bei erwachsenen Personen mit ADHS
Setting	Ambulant, multizentrisch Rekrutierung per Werbung in lokalen Medien.

Wilens et al. 2008b – Fortsetzung

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 18 bis 55 Jahre • Diagnose: ADHS nach DSM-IV-Kriterien • CGI \geq 4 <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Instabiler Gesundheitszustand • Signifikant auffällige Laborwerte zu Studienbeginn • Geistige Retardierung • Psychotische Störungen • Bipolare Störungen • Vorliegen einer Depression (HAM-D > 15) • Essstörungen • Organische Hirnstörungen mit Anfallekrankungen (nicht fiebrig) • Drogenmissbrauch, Alkoholmissbrauch, positiver Urindrogentest (Kokain, Heroin, Marihuana) in den vergangenen 6 Monaten. • Einnahme von Stimulanzien 1 Woche vor Randomisierung; Benzodiazepine, Antiepileptika 2 Wochen vor Randomisierung, Antidepressiva 4 Wochen vor Randomisierung, Antipsychotika und Monoaminoxidaseinhibitoren 8 Wochen vor Randomisierung.
Anzahl Gruppen	2
Intervention	NS2359: Orale Verabreichung von 0,5 mg morgens für 8 Wochen
Kontrolle	PI
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
Zahl der Zentren	3
Details, falls > 1	Alle in den USA
Randomisierung	K. A.
Concealment	K. A.
Verblindung	Ja
Studiendauer gesamt	8 Wochen
Primäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD Ratingskala (ADHD-RS) (investigator-rated)
Sekundäre Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • ADHD Ratingskala (self-rating scale) • CGI • CAARS (Selbstbeurteilungsskala) • Brown Adult Scale (Self-rating scale) • HAM-D • HAM-A • UE
Subgruppenanalysen	K. A.
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Annahme: Die Wahrscheinlichkeit einen Responder-Effekt zu erreichen beträgt 55 % (mind. 30 % Verbesserung des primären Endpunkts innerhalb von 8 Wochen) für Patienten unter einer NS2359-Behandlung. • Wahrscheinlichkeit einen Responder-Effekt bei PI zu erreichen beträgt 25 %. • Signifikanzniveau: 1 % • Power (Teststärke): 80 % • 100 Patienten (50 pro Gruppe) sollen eingeschlossen werden • Annahme: Drop-out-Rate von 20 %
Statistische Methodik	<p>Klinische Skalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANOVA • Ergebnisvergleich mit dem Spatial-Correlation-Modell • Kovariaten: Untersuchung, Behandlung, Zentrum als kategorische Variablen • Baseline-Variablen: Geschlecht, Alkoholkonsum, Raucher, Alter und Gewicht werden eingeschlossen • Patienten werden gruppiert in „unaufmerksamer“ oder „kombinierter“ Typ nach DSM-IV • Alle Tests: 2-seitig • Signifikanzniveau: 0,05 <p>CDR-Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Faktorenstruktur wird mit einer Hauptkomponentenanalyse analysiert • ANOVA

Wilens et al. 2008b – Fortsetzung

<p>Patientencharakteristika</p>	<p>Durchschnittliches Alter in Jahren als Median (Spannweite):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 35 (18,8-54,1) • N(PI) = 35,2 (19,0-51,1) <p>Anteil männlicher Patienten (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 74,6 • N(PI) = 66,7 <p>Anteil weißer Patienten (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 81,0 • N(PI) = 85,7 <p>Anteil Patienten mit früherer ADHS-Behandlung (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 27,0 • N(PI) = 28,6 <p>Anteil Patienten mit ADHS-Subtyp (%):</p> <p>Unaufmerksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 27,0 • N(PI) = 46,0 <p>Hyperaktivität/Impulsivität (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 0 • N(PI) = 1,6 <p>Kombinierter Subtyp (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 60,3 • N(PI) = 50,8 <p>Nicht einteilbarer Subtyp (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 12,7 • N(PI) = 1,6 <p>Durchschnittliches Gewicht in kg (Spannweite):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 80,3 (54,9-142,9) • N(PI) = 78,9 (48,5-133,4) <p>Durchschnittliche Größe in cm (Spannweite):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 173 (152-197) • N(PI) = 175 (151-188) <p>Anteil Raucher (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 25,4 • N(PI) = 23,8 <p>Anteil Patienten, mit gelegentlichem Alkoholkonsum (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 84,1 • N(PI) = 92,1 <p>Anteil Patienten ohne Alkoholkonsum (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 15,9 • N(PI) = 7,9 <p>Durchschnittlicher HAM-Score (Spannweite):</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 3,0 (0,0-15,0) • N(PI) = 4,0 (0,0-12,0) <p>Anteil Personen, mit einem CGI Severity of Illness (%):</p> <p>Moderat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 47,6 • N(PI) = 46,0 <p>Deutlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 44,4 • N(PI) = 49,2 <p>Schwer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 6,3 • N(PI) = 4,8 <p>Sehr schwer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N(NS) = 1,6 • N(PI) = 0
<p>Anzahl gescreenter Patienten</p>	<p>N = 180</p>
<p>Anzahl randomisierter Patienten</p>	<p>N = 126 N(NS) = 63 N(PI) = 63</p>

Wilens et al. 2008b – Fortsetzung

Anzahl ausgewerteter Patienten	ITT-Analyse; Alle randomisierten Patienten sollen ausgewertet werden
Lost-to-follow-up-Patienten	Patienten, die die Studie beenden: N(NS) = 51 N(PI) = 44
Patientenfluss	31 Personen beenden nicht die Studie Abbruchgründe: <ul style="list-style-type: none"> • Protokollverletzung: N = 8 • UE: N = 3 • Entscheidung der Patienten: N = 11 • Andere Gründe: 4 Lost-to-follow-up: N = 4 Mangel an Effektivität: N = 2
Vergleichbarkeit der Gruppen	Keine statistisch signifikanten Unterschiede
Ergebnisse zur Wirksamkeit	Fremdbeurteilungsskala: Keine signifikanten Unterschiede der ADHD-RS total sum score zwischen den Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 7,8 (SD = 1,3) • PI = 6,4 (SD = 1,3) • $p < 0,45$ Keine signifikanten Unterschiede der Anteile der Patienten mit einer ADHD-RS score von mehr als 30 % zwischen den Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 33 % • PI = 27 % • $p = 0,55$ Patienten der unaufmerksamen Subgruppe haben einen signifikant größeren Anteil an Respondern in der NS- im Vergleich zur PI-Gruppe: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 41 % • PI = 7 % • $p < 0,001$ Anteil der Responder in der kombinierten Subgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 30 % • PI = 42 % • $p = 0,23$ Selbstbeurteilungsskalen: ADHD-RS-Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 7,2 (SD = 1,6) • PI = 3,2 (SD = 1,2) • $p = 0,052$ ADHD-RS-Verbesserung bei Patienten der unaufmerksamen Subgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 8,1 (SD = 3,1) • PI = 0,3 (SD = 1,7) • $p < 0,05$ ADHD-RS-Verbesserung bei Patienten der kombinierten Subgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 6,9 (SD = 1,8) • PI = 6,3 (SD = 1,7) • $p = 0,82$ CAARS total sum score Verbesserung: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 6,4 (SD = 1,5) • PI = 4,7 (SD = 1,5) • $p = 0,42$ CAARS-Verbesserung bei Patienten der unaufmerksamen Subgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 7,0 (SD = 1,9) • PI = 2,0 (SD = 1,5) • $p < 0,05$ CAARS-Verbesserung bei Patienten der kombinierten Subgruppe: <ul style="list-style-type: none"> • NS = 6,3 (SD = 1,9) • PI = 6,9 (SD = 2,2) • $p = 0,86$

Wilens et al. 2008b – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zur Wirksamkeit (Fortsetzung)</p>	<p>BROWN-AS-Verbesserung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NS = 10,6 (SD = 2,8) • PI = 10,8 (SD = 2,8) • p = 0,97 <p>BROWN-AS-Verbesserung bei Patienten der unaufmerksamen Subgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NS = 15,8 (SD = 4,1) • PI = 2,5 (SD = 3,1) • p < 0,01 <p>BROWN-AS-Verbesserung bei Patienten der kombinierten Subgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NS = 10,8 (SD = 3,6) • PI = 19,8 (SD = 4,3) • p = 0,11 <ul style="list-style-type: none"> • Zu keinem Zeitpunkt kann ein CGI-Severity Unterschied zwischen NS und PI (Woche 8: 3,9 (SD = 1,1) und 4,0 (SD = 1,1); p = 0,94) festgestellt werden. • Signifikante Reduktion der CGI-Severity zwischen NS und PI bei Patienten der unaufmerksamen Subgruppe bei Studienende (Woche 8: 3,3 (SD = 0,9) und 4,2 (SD = 0,8); p < 0,01) • Keine signifikante Reduktion der CGI-Severity zwischen NS und PI bei Patienten der kombinierten Subgruppe (Woche 8: 4,0 (SD = 1,1) und 3,8 (SD = 1,3; p = 0,63)) • Zu keinem Zeitpunkt kann eine CGI-Verbesserung zwischen NS und PI (Woche 8: 3,2 (SD = 1,0) und 3,4 (SD = 1,1; p = 0,10)) festgestellt werden. • Signifikant größere Response bei Patienten der unaufmerksamen Subgruppe zwischen NS und PI bezüglich CGI-Verbesserung (Woche 8: 3,0 (SD = 1,1) und 3,8 (SD = 0,9; p < 0,5)) bei Studienende. • Keine signifikant größere Response bei Patienten des kombinierten Subtyps zwischen NS und PI bezüglich CGI-Verbesserung (Woche 8: 3,2 (SD = 1,0) und 3,0 (SD = 1,2; p = 0,27) zu irgendeinem Zeitpunkt. • Keine signifikanten Unterschiede der HAM-D zwischen den Gruppen bei Studienende • Signifikanter Unterschied der HAM-D zwischen NS und PI bei Patienten der unaufmerksamen Subgruppe (durchschnittlicher HAM-D 3,7 (SD = 0,4) vs. 4,6 (SD = 0,4; p = 0,04)). • Kein signifikanter Unterschied der HAM-A zwischen NS und PI bei Studienende (durchschnittlicher HAM-A 5,7 (SD = 0,5) vs. 6,3 (SD = 0,5; p = 0,12)). • Ergebnisse der computergenerierten kognitiven Bewertung zwischen den Gruppen: Stärke der Aufmerksamkeit = p < 0,015 Güte des sekundären episodischen Gedächtnisses = p < 0,01 Güte des Arbeitsgedächtnisses = p < 0,1
<p>Ergebnisse zu UE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine schweren UE • Keine signifikanten Unterschiede bezüglich gemessener Blut- und Urin-laborwerte • Keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutdruck, Puls und EKG • Häufigste UE in NS2359: Gewichtsverlust
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Es kann bezgl. der primären und sekundären Endpunkte keine signifikante Überlegenheit von NS2359 belegt werden.</p>
<p>Kommentar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die Allgemeinbevölkerung • Kleine Stichprobengröße (limitierte Power um Unterschiede zu entdecken) • Studie umfasst nur eine niedrige Dosierung des NS2359, die für die Behandlung von ADHS-Patienten ungenügend sein kann. • Problem: optimale Dosierung • Kurze Therapiephase • Drop-out-Rate in der PI-Gruppe > 20 %

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHD-RS = ADHD Rating Scale. ANOVA = Varianzanalyse. BROWN-AS = Brown Adult Scale. CAARS = Conners Adult ADHD Rating Scale. CDR = Cognitive Drug Research. CGI = Clinical Global Impression. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. EKG = Elektrokardiogramm. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. N = Anzahl. NS = NS2359. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

9.6.2 Metaanalysen

Studienbezeichnung	Metaanalyse
Studientyp (bewertet)	Systematischer Review und Metaanalyse
Evidenzniveau (bewertet)	Ia
Quelle	Faraone SV, Spencer T, Aleardi M et al. Meta-Analysis of the efficacy of Methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Journal of Clinical Psychiatry 2004; 24(1): 24-29.
Fragestellung/Zielsetzung	Wirksamkeit von MPH bei erwachsenen Patienten mit ADHS im Vergleich zu PI
Methodik	
Literaturrecherche	<ul style="list-style-type: none"> • Datenbanken: PubMed, Ovid, ERIC, Cinahl, MEDLINE, PreMEDLINE, Cochrane database, e-psyche, social science abstracts • Keine Limitation des Publikationsjahres • Literaturverzeichnisse der identifizierten Artikel werden nach relevanten Publikationen durchsucht • Suchstrategie fehlt
Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien • Um die Relevanz der Studien bzgl. gängigen diagnostischen Konzepten sicherzustellen, werden Studien herangezogen, die die Patienten nach DSM-III-, DSM-III-R- oder DSM-IV-Diagnostikriterien ausgewählt haben
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit ADHS
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • MPH gegen PI
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Es werden nur Studien eingeschlossen, die die mittleren Werte oder Standardabweichung entweder als Veränderung oder als Endpunkt für die Medikation oder das PI angeben
Qualitätsbewertung der Studien	Keine Qualitätsbewertung
Datenextraktion	K. A.
Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Homogenität der Studien wird nicht mathematisch überprüft, es wird nur verbal auf die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit von Studien eingegangen; das „concept of effect size“ (Konzept der Effektstärken) wird entwickelt, um die Studien vergleichbarer zu machen • Jede abhängige Größe in jeder Studie wird als SMD zwischen Medikament und PI angegeben • Die SMD wird berechnet aus der Differenz der durchschnittlichen Endpunktwerte der Medikamenten- und der PI-Gruppe • Wenn Studien Veränderungswerte (Endpunktscores minus Baseline-scores) berichten, dann wird die SMD aus der Differenz der Veränderungswerte berechnet • Wenn Studien nur Endpunktscores berichten, dann wird die SMD aus den Endpunktscores berechnet • Die Studien werden nach der Genauigkeit des SMD-Schätzers gewichtet • Für die Metaanalyse wird das schätzerbasierte DerSimonian & Laird Random-effects-Modell verwendet • Ausschließen eines übergroßen Effekts einer Einzelstudie, indem eine gepoolte SMD berechnet wird, bei der jeweils eine Studie weggelassen wird • Abschätzen des Publikationsbias nach der Methode von Egger et al. • Einige Studien berichten mehr als eine Messgröße; in diesem Fall werden abweichende Schätzer nach der Formel von Huber angeglichen, um intra-familiäre Clusterbildung aufzulösen
Bewertete Literaturstellen	
Überblick	<ul style="list-style-type: none"> • 6 Studien (4 mit Crossover-Design, 2 mit Paralleldesign) • Diese 6 Studien beinhalten 10 Medikation-PI-Vergleiche, die zur Berechnung der Effektgröße herangezogen werden können • Mattes et al. 1984, Wender et al. 1985, Gualtieri et al. 1985, Spencer et al. 1995, Kuperman et al. 2001, Spencer und Biederman 2002

Faraone et al. 2004 – Fortsetzung

Teilnehmer	<p>Anzahl der Patienten in allen Studien: N = 235; N(MPH) = 140; N(PI) = 113</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mattes et al.: N(MPH) = 8; N(PI) = 8; Durchschnittsalter in Jahren = K. A., Anteil männliche Patienten: K. A.; Diagnosesystem: DSM-III • Wender et al.: N(MPH) = 37; N(PI) = 37; Durchschnittsalter in Jahren = 31, Anteil männliche Patienten: 54; Diagnosesystem: DSM-III • Gualtieri et al.: N(MPH) = 8; N(PI) = 8; Durchschnittsalter in Jahren = 27, Anteil männliche Patienten: 100; Diagnosesystem: DSM-III • Spencer et al.: N(MPH) = 23; N(PI) = 23; Durchschnittsalter in Jahren = 40, Anteil männliche Patienten: 43; Diagnosesystem: DSM-III-R • Kuperman et al.: N(MPH) = 8; N(PI) = 11; Durchschnittsalter in Jahren = 31, Anteil männliche Patienten: 75; Diagnosesystem: DSM-IV • Spencer and Biederman: N(MPH) = 56; N(PI) = 26; Durchschnittsalter in Jahren = 39, Anteil männliche Patienten: 59; Diagnosesystem: DSM-IV
Land	K. A.
Berücksichtigung von Baseline-, Titrations-, Bewertungs- und Abtitrationsphase	<ul style="list-style-type: none"> • Definition „hoch dosiertes MPH“: 0,9 mg/kg/Tag und größer • Durchschnittliche Tagesdosis (niedrig dosiert) ist 44 mg (0,63 mg/kg/Tag) • Durchschnittliche Tagesdosis (hoch dosiert) ist 70 mg (0,63 mg/kg/Tag) • 1 Studie enthält keine Angaben über die Dosierung (Kuperman et al.) und wird vom Vergleich „Höhe der Dosierung vs. Höhe des Effekts“ ausgeschlossen • Beste/feste Dosierungsmethode angegeben
Bewertung der Studien nach Intervention	K. A.
Zielgrößen	<p>Primäre Endpunkte: Effizienz des Einsatzes von MPH bei Erwachsenen mit ADHS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Global improvement: 1 Studie • Global rating: 1 Studie • Global assessment scale: 1 Studie • ADHD-symptoms: 1 Studie • ADHD Ratingskala Hyperactivity : 1 Studie • ADHD Ratingskala Impulsivity: 1 Studie • ADHD Ratingskala Inattention 1. Studie • ADHD Ratingskala Total: 2 Studien <p>Bei 2 Scores wird selbst bewertet, bei 7 Scores bewertet der Arzt</p>
Ergebnisse	
Methodische Qualität der Studien	Studien werden nicht bewertet
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Die durchschnittliche Effektgröße des SMD ist mit 0,9 signifikant ($z = 4,3$, $p < 0,001$) • Die Egger-Publication-Bias-Statistik ist gering (0,5) und nicht signifikant ($t = 0,2$, $p = 0,9$) • Je größer und präziser eine Studie, desto deutlicher größer der Effekt und daher desto größer der Beleg für die Differenz MPH-PI • Der SMD variiert von -0,24 bis 2,3 • Die Effektgröße der Crossover-Studien ist nicht signifikant größer als die der Parallelestudien • Folgende Daten haben keinen Einfluss auf das Studienergebnis. Studienzeitpunkt, Geschlechterverhältnis, Länge des Studienprotokolls (alle $p > 0,05$)

Faraone et al. 2004 – Fortsetzung

Schlussfolgerung der Autoren	
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Einige Studien wie Levin et al. 2001, Tenebaum et al. 2002 und Bouffard et al. 2003 werden weder eingeschlossen noch erwähnt • Eingeschlossene Studien werden unterschiedlich gewichtet; Metaanalyse wird anhand der dort veröffentlichten Werte berechnet • Studien wie die von Spencer erhalten mehr Gewicht aufgrund der Verwendung einer höheren Anzahl von Messskalen • Berücksichtigung des Egger-Publikationsbias • Studienfrage wird beantwortet: MPH ist effektiv bei der Behandlung von erwachsenen ADHS-Patienten besonders, wenn die korrekte Dosisanpassung an das Gewicht erfolgt (Anpassung abgeleitet aus pädiatrischen Studien) • Erklärungsversuch, wie SMD zu interpretieren ist (nach den Guidelines von Cohen 1988) • Qualität der eingeschlossenen Studien wird nicht kontrolliert

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. DSM = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen. DSM-III = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. Version. DSM-III-R = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. Revision. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. ERIC = Educational Resources Information Center (Datenbank). K. A. = Keine Angabe. MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. PI = Placebo. SMD = Mittlere Standardabweichung.

Studienbezeichnung	Metaanalyse
Studientyp (bewertet)	Metaanalyse mit systematischer Literaturrecherche basierend auf RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ia
Quelle	Kösters M, Becker T, Kilian R et al. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Journal of Psychopharmacology 2009; 23: 733-744.
Fragestellung/Zielsetzung	Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung mit MPH bei erwachsenen Patienten mit ADHS
Methodik	
Literaturrecherche	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche in MEDLINE, Cochrane Clinical Trial Register, PsycINFO • Keine Einschränkung bzgl. Erscheinungsjahr • Handsuche nach den Referenzen aller identifizierten Artikel • 1. Suche Mai 2006, wöchentliches Update mit Databases-autoalert-Funktion • Alle Datenbanken werden im Januar 2008 nochmals durchsucht • 2 unabhängige Reviewer suchen und extrahieren die Daten ohne Verblindung von Autor und Zeitschrift
Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Placebokontrollierte doppelblinde Studien, die die Wirksamkeit von MPH bei Erwachsenen mit ADHS untersuchen • Nur englische und deutsche Studien • Nur Studien, die den DSM-III, DSM-IV oder den ICD für die Diagnose von ADHS und Endpunktparameter enthalten, die ADHS-Symptome beschreiben
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit ADHS
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • MPH gegen PI
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Nur Studien mit Endpunktparameter, die ADHS-Symptome beschreiben
Qualitätsbewertung der Studien	K. A.
Datenextraktion	K. A.
Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung eines Schätzers: d/SD, wobei $d = M1-M2$ ($M1$ und $M2$ sind die Mittelwerte der Postscores einer Studie in der MPH- und PI-Gruppe) und SD ist die gepoolte SD zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe • Die Effekte werden korrigiert nach der Formel von Hedges 1981, um einen Bias wg. kleiner Stichprobengröße zu vermeiden • Es werden nur die Größen geschätzt, die für die ADHS-Symptome relevant sind

Kösters et al. 2009 – Fortsetzung

<p>Datenanalyse (Fortsetzung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn mehrere Werte berichtet werden, dann wird eine durchschnittliche Effektgröße berechnet • Wenn möglich, werden zusätzliche Effektschätzer für die Subgruppen angegeben • Subgruppenbildung nach Art der Rating-Skalen (Selbst- oder Fremdeinschätzung) • Subgruppenbildung für Crossover und paralleles Studiendesign • Poolen der Effektgrößen mithilfe des DerSimonian & Laird schätzerbasiereten Random-effect-Modells • Heterogenitätstest • Statistische Signifikanz der Heterogenität wird mit Chi-quadrat-Test überprüft • Optische Darstellung der Ergebnisse mithilfe von Funnel- und Normalquantil-plots • Durchführung eines statistischen Tests nach der Methode von Begg 1994 zur Aufdeckung eines Publikationsbias und Korrektur des Publikationsbias, um nicht-publizierte Ergebnisse mit vermutlich schlechteren Ergebnissen hypothetisch mit einzubeziehen -> Effekt wird vorsichtiger geschätzt
<p>Bewertete Literaturstellen</p>	
<p>Überblick</p>	<p>16 Studien eingeschlossen Gualtieri et al. 1985, Kuperman et al. 2001, Levin et al. 2006, Levin et al. 2007, Mattes et al. 1984, Reimherr et al. 2007, Schubiner et al. 2007, Spencer et al. 1995, Spencer et al. 2005, Spencer et al. 2007, Tenenbaum et al. 2002, Wender et al 1985, Carpentier et al. 2005, Kooij et al. 2004, Bouffard et al. 2003, Jain et al. 2007</p>
<p>Teilnehmer</p>	<p>Bouffard et al. 2003</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 38 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 30 • Durchschnittliches Alter: 34; Drop-out 21; 80 % männlich <p>Carpentier et al. 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 25 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 19 • Durchschnittliches Alter: 32, Drop-out 24; 88 % männlich <p>Gualtieri et al. 1985:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: N. R. • Anzahl ausgewerteter Patienten: 19 • Keine weiteren Angaben <p>Jain et al. 2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 50 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 39 • Durchschnittliches Alter: 38, Drop-out 22; 59 % männlich <p>Kooij et al. 2004, durchschnittliches Alter (SD) 39; Drop-out: 0; 53 % männlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 45 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 45 • Durchschnittliches Alter: 39, Drop-out 0; 53 % männlich <p>Kuperman et al. 2001:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 37 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 8/11 • Durchschnittliches Alter: 31/32, Drop-out: K. A. <p>Levin et al. 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 32/33 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 31/32 • Durchschnittliches Alter: 40/39, Drop-out 34/24; 59/66 % männlich <p>Levin et al. 2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 53/53 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 44/47 • Durchschnittliches Alter: 37/37, Drop-out 55/57; 83/83 % männlich <p>Mattes et al. 1984: K. A.</p> <p>Reimherr et al. 2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 47 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 41 • Durchschnittliches Alter: 31, Drop-out 13; 66 % männlich

Kösters et al. 2009 – Fortsetzung

Teilnehmer (<i>Fortsetzung</i>)	<p>Schubiner et al. 2007, Na(MPH/PI) 24/24; Nb(MPH/PI) 8/11; durchschnittliches Alter (SD) (MPH/PI) 36/38; Drop-out 55/42; % männliche Probanden (MPH/PI) 88/92</p> <p>Spencer et al. 1995:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 25 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 23 • Durchschnittliches Alter: 40, Drop-out 8; 44 % männlich <p>Spencer et al. 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 104/42 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 78/32 • Durchschnittliches Alter: 36/40, Drop-out 25/24; 60/55 % männlich <p>Spencer et al. 2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: 168/53 • Anzahl ausgewerteter Patienten: 165/53 • Durchschnittliches Alter: 39/38, Drop-out 16/19; 60/51 % männlich <p>Tenenbaum et al. 2002:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: K. A. • Anzahl ausgewerteter Patienten: 24 • Durchschnittliches Alter: 42, Drop-out K. A.; 46 % männlich <p>Wender et al 1985:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl randomisierter Patienten: N. r. • Anzahl ausgewerteter Patienten: 37 • Durchschnittliches Alter: 31, Drop-out K. A.; 54 % männlich
Land	<ul style="list-style-type: none"> • Mehrzahl der Studien (12) wird in den USA durchgeführt • 2 Studien werden in Kanada durchgeführt • 2 Studie werden in den Niederlanden durchgeführt
Bewertung der Studien nach Intervention	<p>Unterschiedliche Studiendauer (min. 5 Tage, max. 14 Wochen)</p> <p>In 1 Studie (Spencer et al. 2007) wird mit Dexmethylphenidat therapiert (Studie wird nur bei der Metaregression bzgl. Dosis ausgeschlossen)</p> <p>In 15 von 16 Studien wird die durchschnittliche Tagesdosis angegeben, (min. 20 mg/Tag, max. 82 mg/Tag), z. T. große Differenzen</p>
Zielgrößen	ADHS-Symptomverbesserung
Ergebnisse	
Methodische Qualität der Studien	K. A.
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<p>Signifikanter Einfluss der MPH-Behandlung auf die Symptome von ADHS bei Erwachsenen ($d = 0,42$; 95 % KI: 0,20-0,63)</p> <p>Signifikanz variiert bei Sensitivitätsanalyse</p> <p>Heterogenität der Studien: $I^2 = 61\%$, Chi-quadrat = 38,46, $P < 0,001$</p> <p>Subgruppenanalyse Crossover/Paralleldesign:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Effektgröße in beiden Studiendesigns (Crossover: $d = 0,44$; 95 % KI: 0,27-0,60; parallel: $d = 0,36$; 95 % KI: -0,17-0,88) unterscheidet sich nicht signifikant von einander • Nur der Gesamteffekt der Crossover-Studien unterscheidet sich signifikant vom Nullwert • Heterogenität in den Parallelgruppenstudien ($I^2 = 83\%$) <p>Subgruppenanalyse Selbst-/Fremdbeurteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Effektgrößen in beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant vom Nullwert • Kein signifikanter Unterschied der Werte zwischen der Selbstbeurteilungs- und der Fremdbeurteilungsgruppe (Selbstbeurteilung $d = 0,24$; 95 % KI: 0,08-0,39; parallel: $d = 0,46$; 95 % KI: 0,2-0,72) • Homogenität in der der Selbstbeurteilungs- ($I^2 = 0\%$), Heterogenität in der der Fremdbeurteilungsgruppe ($I^2 = 83\%$) <p>Einfluss der MPH-Dosis auf die Effektgröße:</p> <p>Gewichtete Regressionsanalyse zeigt keinen signifikanten Einfluss der durchschnittlichen Tagesdosis auf die Effektgröße ($b = 0,008$, $p = 0,276$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Publikationsbias • Grafisch nicht sichtbar • Kein signifikantes Ergebnis des Begg's rank Tests ($p = 0,444$) • Schätzgröße wird auf 144 festgesetzt

Kösters et al. 2009 – Fortsetzung

Ergebnisse zu den Zielkriterien (Fortsetzung)	Sensitivitätsanalyse, um den Einfluss der einzelnen Studie auf das Ergebnis zu untersuchen: <ul style="list-style-type: none"> • Methode: exclusion sensivity plot • Keine Studie hat einen signifikanten Einfluss auf die Effektgröße Posthoc-Untersuchung der Behandlungsdauer auf die Effektgröße <ul style="list-style-type: none"> • Kein signifikanten Einfluss der Behandlungsdauer auf die Effektgröße (b = -0,005, p = 0,242) Posthoc-Subgruppenanalyse ADHS-Patienten mit/ohne Komorbiditäten
Schlussfolgerung der Autoren	Effektivität von MPH im Vergleich zu PI, jedoch nicht so stark wie bisher angenommen
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Update der Metaanalyse von Faraone et al. • Auf die Problematik des Publikationsbias insb. bei kleinen Stichproben und einem hohen Maß an Heterogenität wird hingewiesen • KI bei der Berechnung der Overall-Effektgröße bei beiden Subgruppenanalysen (parallel/crossover, Fremd-/Selbstbeurteilung) beinhaltet häufig die 1 • Keine weiteren Erläuterungen zur Festsetzung der Schätzgröße • Die Effektgröße ist nur halb so groß wie die bei Faraone et al.

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. d = Effektgröße. DSM-III = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 3. Version. DSM-IV = Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen, 4. Version. ICD = Internationale Klassifikation der Krankheiten. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. MPH = Methylphenidat. N. R. = Nicht relevant. PI = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung.

Studienbezeichnung	Metaanalyse
Studientyp (bewertet)	Metaanalyse mit systematischer Literaturrecherche basierend auf RCT
Evidenzniveau (bewertet)	Ia
Quelle	Meszaros A, Czobor P, Balint S et al. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. International Journal of Neuropsychopharmacology 2009.
Fragestellung/Zielsetzung	Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung bei erwachsenen Patienten mit ADHS
Methodik	
Literaturrecherche	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche in MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed • Zeitraum der Recherche: 1994 bis 2007 • Sprache: Englisch • Überprüfung der Literaturverzeichnisse nach relevanten Publikationen • Keine Ergänzung durch Handsuche
Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien • Bei Crossover-Studien wird abgeschätzt, inwieweit die Daten vor dem Wechsel der Therapie für die Analyse brauchbar sind. Aus: <ul style="list-style-type: none"> • Pilotstudien • Studien, die sich auf Medikamente beziehen, bei denen bereits keine Wirksamkeit nachgeprüft wird.
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit ADHS
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsdauer ≤ 12 Wochen • Pharmakotherapie gegen Placebo
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	K. A.
Qualitätsbewertung der Studien	K. A.
Datenextraktion	Erfassung der Unterschiede der Schweregrade der Symptome einzelner Studien

Meszaros et al. 2009 – Fortsetzung

Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Berechnung der Effektgröße nach Cohen • Cohen's d: Differenz der Verbesserung der Versuchs- und der Kontrollgruppe geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. • Effektivität des jeweiligen Medikamentes nach Cohen's d: klein (< 0,3), mittel (0,3-0,6) groß (> 0,7) • Effektgrößen der Einzelstudien werden mittels Random-effects-Modell zu einem gemeinsamen, gepoolten Effektschätzer zusammengefasst (Placebo vs. Intervention). Die Ergebnisse werden nach Stimulanzien und Nicht-Stimulanzien getrennt dargestellt. • Metaanalyse basiert auf van Houwelingen et al.: lineares Regressionsmodell • DerSimonian & Laird schätzerbasiertes Random-effects-Modell • Berücksichtigung des Publikationsbias auf Basis eines Funnel-plots (Begg und Mazumdar)
Bewertete Literaturstellen	
Überblick	<p>12 Studien (11 Publikationen, 1 Publikation enthält die Auswertung von 2 RCT)</p> <p>Wilens et al. 1996, Wilens et al. 2001, Kuperman et al. 2001, Michelson et al. 2003, Spencer et al. 2005, Biederman et al. 2006, Weisler et al. 2006, Spencer et al. 2001, Spencer et al. 2001, Spencer et al. 2007, Adler et al. 2009</p>
Teilnehmer	<p>Anzahl der Patienten in allen Studien: N = 1991; N(PI) = 694; N(Med) = 1297</p> <p>Durchschnittliche Anzahl pro Studie: N(PI) = 57,8 (SD = 40,8); N(Med) = 68,2 (SD = 41,9)</p> <p>Durchschnittliches Alter der Patienten in Jahre: PI = 39,3 (SD = 16,5); Med=37,7 (SD = 24,1)</p> <p>Durchschnittlicher Anteil der männlichen Patienten: PI = 58,6 %; Med=57,8 %</p>
Land	K. A.
Bewertung der Studien nach Intervention	<p>Studiendauer schwankt zwischen 4 und 10 Wochen.</p> <p>Wirkstoffe: Desipramin (1 Studie), Bupropion (3 Studien), Methylphenidat (3 Studien), Atomoxetin (1 Studie, 2 RCT), Amphetamin (3 Studien), Dexamethylphenidat (1 Studie)</p> <p>1 Studie weist ein 3-armiges Design auf. 3 Studien weisen ein 4-armiges Design auf.</p> <p>19 Medikamentenarme 12 Placeboarme</p>
Zielgrößen	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>ADHD Ratingskala: 5 Studien CGI: 2 Studien CAARS: 2 Studien AISRS: 3 Studien</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p>CGI: 10 Studien WURS: 1 Studie ADHD Ratingskala: 1 Studie AISRS: 1 Studie CAARS: 3 Studien Q-LES-Q: 1 Studie</p>
Ergebnisse	
Methodische Qualität der Studien	K. A.
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Effektgröße gesamt: 0,65; 95 % KI (0,48-0,81); p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo <p>Ergebnisse der Stimulanzien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Effektgröße Stimulanzien unter Annahme der niedrigsten Dosierung bei Studien mit unterschiedlichen Dosierungen: 0,67; 95 % KI (0,36-0,97); p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo • Gepoolte Effektgröße Stimulanzien unter der Annahme der höchsten Dosierung bei Studien mit unterschiedlichen Dosierungen: 0,69; p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo

Meszaros et al. 2009 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zu den Zielkriterien (Fortsetzung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Größte Effektgröße wird unter MPH-Behandlung mit einer großen Studienpopulation erreicht: 1,41; 95 % KI (1,02-1,80) • Zweitgrößte Effektgröße wird unter Amphetaminbehandlung erreicht, allerdings mit einer kleinen Studienpopulation: 1,05; 95 % KI (0,24-1,86) • In der Studie von Spencer et al. 2007 mit 3 unterschiedlichen Amphetamin-dosierungen und großer Studienpopulation wird die größte Effektgröße bei der höchsten Dosierung mit 60 mg erreicht: 0,44; 95 % KI (0,08-0,81) • In der Studie von Adler et al. 2008 mit 3 unterschiedlichen Lisdexamfetamin-dosierungen wird die größte Effektgröße bei der höchsten Dosierung mit 40 mg erreicht: 0,82; 95 % KI (0,43-1,21) <p>Ergebnisse Nicht-Stimulanzien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gepoolte Effektgröße Nicht-Stimulanzien: 0,59; 95 % KI (0,37-0,81); p < 0,0001 im Vergleich zu Placebo • Größte Effektgröße (kleine Studiengröße): 1,73; 95 % KI (1,01-2,46) • Die 3 Studien mit Bupropion zeigen eine Effektgröße von 0,66; 95 % KI (0,02-1,29), 0,15; 95 % KI (-0,69-0,98) und 0,60; 95 % KI (0,29-0,92) • Die beiden Studien mit Atomoxetin haben die größte Studienpopulation und zeigen eine Effektgröße von 0,36; 95 % KI (0,12-0,60) und 0,38; 95 % KI (0,12-0,63)
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Pharmakotherapie ist Placebo überlegen</p>
<p>Kommentar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfung der Homogenität der Studien nicht im Methodikteil beschrieben • Es werden keine Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt. • Das 95 % KI überdeckt die 1 bei 5 Studien. • Die Literaturrecherche beschränkt sich auf MEDLINE • Die Auswahl des Random-effect-Modells wird nicht begründet. • Statistik und Qualität der eingeschlossenen Studien werden nicht beschrieben. • Review erfolgt nicht nach einem standardisierten Verfahren (z. B. Cochrane) • Keine Abbildung des Funnel-plots

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. CAARS = Conners Adult ADHA Rating Scale. CGI = Clinical Global Impression scale. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. PI = Placebo. Q-LES-Q = Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. WURS = Wender Utah Rating Scale.

<p>Studienbezeichnung</p>	<p>Metaanalyse</p>
<p>Studientyp (bew.)</p>	<p>Metaanalyse mit systematischer Literaturrecherche basierend auf RCT</p>
<p>Evidenzniveau (bew.)</p>	<p>Ia</p>
<p>Quelle</p>	<p>Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. <i>Psychopharmacology</i> 2008; 197:1-11</p>
<p>Fragestellung/Zielsetzung</p>	<p>Abschätzung der verhältnismäßigen Vor- und Nachteile konkurrierender medikamentöser Behandlungen bei erwachsenen Patienten mit ADHS</p>
<p>Methodik</p>	
<p>Literaturrecherche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Englischsprachige Publikationen (RCT) • Literatursuche bei Cochrane Center Register of Controlled Trials (1. Quartal 2007), Cochrane Database of Systematic Reviews (1. Quartal 2007), MEDLINE (1966 bis 3. Märzwoche 2007). EMBASE (2. Quartal 2004), PsycINFO (1974 bis 4. Märzwoche 2007) • Suchwörter: methylphenidate, Concerta, Metadate, Methylin, Ritalin, dextromethylphenidate, Focalin, amphetamine, Adderall, dextroamphetamine, Dexedrine, atomoxetine, Strattera, Wellbutrin, bupropion, modafinil, Provigil, attention deficit disorder with hyperactivity, attention deficit disorder, attention deficit, ADHD • Keine Einschränkung bzgl. Studiendauer oder Stichprobengröße • Überprüfung der Literaturverzeichnisse nach relevanten Publikationen • Arzneimittelinformationen von Arzneimittelherstellern werden über DERP abgefragt • Alle Literaturstellen werden in EndNote 9.0 importiert • 2 unabhängige Reviewer entscheiden über Ein- und Ausschluss

Peterson et al. 2008 – Fortsetzung

Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene Patienten mit ADHS
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	Ein: <ul style="list-style-type: none"> • Stimulanzien mit den Wirkstoffen Amphetamin, Dextroamphetamin, Modafinil • Nicht-Stimulanzien mit den Wirkstoffen Atomoxetin und Bupropion
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	K. A.
Qualitätsbewertung der Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Qualitätsüberprüfung der Studien anhand vordefinierter Kriterien basierend auf den Kriterien der US Preventive Services Task Force and the National Health Service Center for Reviews and Dissemination • Die interne Validität der Studien wird anhand folgender Daten bewertet: Randomisierung, Concealment, Verblindung, Vergleichbarkeit der Gruppen zu Studienbeginn, Drop-outs, Crossover-Design, Einhalten der Studienbedingungen, Lost-to-follow-up, ITT-Analyse
Datenextraktion	<ul style="list-style-type: none"> • 2 unabhängige Reviewer bei der Datenextraktion • Datenextraktion folgender Kriterien: Studiendesign, Setting, Charakteristika der Population, Ausschlusskriterien, Intervention und Vergleichsintervention, Anzahl gescreener Patienten, eingeschlossene Patienten, Lost-to-follow-up, Methode der Endpunktbewertung, Ergebnisse der Endpunkte, ITT-Analyse
Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Endpunkte zur Bewertung der Effektivität: Inzidenz der klinischen Response und Veränderung der ADHS-Symptome von Baseline bis Studienende • Gruppierung der Studien in 4 Kategorien nach Wirkstoffen • Für alle Endpunkte werden die Daten der placebokontrollierten Studien für jeden Wirkstoff gepoolt, um das RR mit einem 95 % KI zu errechnen. • Für die Sensitivitätsanalyse werden auch die auch Risikounterschiede für alle Ergebnisse berechnet. • Überprüfung der Heterogenität der Studie mit Cochran's Q-Test • Durchführung der Metaanalyse mit dem Random-effects-Modell • Chi-quadrat-Unabhängigkeitstest-Test für die Überprüfung der RR für klinisches Ansprechen der Patienten bei ADHS-Medikamenten (unterteilt in Medikamentengruppen) vs. Placebo • Chi-quadrat-Unabhängigkeitstest-Test für die Überprüfung der RR zwischen den Medikamentengruppen • Darstellung dieser Ergebnisse in einem Funnel-plot • Subgruppenanalyse für Patienten mit Medikamentenmissbrauch • Subgruppenanalyse bzgl. Zielkriterium; Sensitivitätsanalyse mit Studien zum Medikamentenmissbrauch • Subgruppenanalyse bzgl. Befragungsart (investigativ/selbstberichtend); Sensitivitätsanalyse mit Studien zum Medikamentenmissbrauch • Egger's Test und Funnel-plot zur Identifikation eines Publikationsbias • Regressionsmodell für Zusammenhang von Abhängigkeitsstatus und Medikamententyp • Gepoolte RR für ADHS-Medikamente vs Placebo, Chi-quadrat-Unabhängigkeitstest-Test für die Merkmalsausprägungen Medikament/Placebo und Nebenwirkungen, wobei ein Medikament explizit aufgeführt wird (Atomoxetin), die anderen in Gruppen zusammengefasst werden • Alle Analysen werden mit Stata V9.0 durchgeführt
Bewertete Literaturstellen	
Überblick	<ul style="list-style-type: none"> • 22 eingeschlossene Studien (21 Publikationen, Publikation von Michelson et al. 2003 enthält 2 Studien) • Biedermann 2006, Michelson (I) 2003, Michelson (II) 2003, Carpentier 2005, Kooij 2004, Levin 2001, Levin 2006, Levin 2007, Paterson 1999, Schubiner 2002, Spencer 1995, Spencer 1998, Spencer 2001, Spencer 2005, Spencer 2007, Reimherr 2005, Reimherr 2007, Weisler 2006, Wilens 2001, Wilens 2005, Weiss 2006, Wender 1985,

Peterson et al. 2008 – Fortsetzung

Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Studiengröße (N(min) = 22; N(max) = 280) • Anzahl männliche Teilnehmer über alle Studien: 59 % • Durchschnittliches Alter über alle Studien: 38 Jahre • Nur 41 % der Studien berichten differenziert über ethnologische Zusammensetzungen der Studienpopulation: meist weiße Teilnehmer, dabei vorwiegend kombinierter ADHS-Typ • Häufigster ADHS-Subtyp: kombinierter Subtyp • Häufigsten Komorbiditäten: Angststörungen
Land	K. A.
Dosierung	K. A.
Bewertung der Studien nach Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Follow-up schwankt zwischen 2 und 13 Wochen • Wirkstoffe: Atomoxetin (2 Studien), Tomoxetine (1 Studie), Bupropion (3 Studien), Dextroamphetamine (2 Studien), MPH (11 Studien), mixed amphetamin (2 Studien), Dexmethylphenidat (1 Studie) • Einteilung der Medikamente in Gruppen (Atomoxin, länger wirkende Formen von Bupropion, kürzer wirkende Stimulanzien, länger wirkende Stimulanzien)
Zielgrößen	<p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD-RS: 11 Studien • WRAADS: 2 Studien • GSI: 1 Studie • CGI-I-ADHD: 1 Studie • CGI: 3 Studien • Physician's Global Rating Scale: 1 Studie • AISRS: 1 Studie • Physician rated moderate improvement: 1 Studie • K. A.: 3 Studien
Ergebnisse	
Methodische Qualität der Studien	<p>Konsistente Studienqualität über alle eingeschlossenen Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studiendesign zu knapp beschrieben • Zu wenig Information über Randomisierung und die Methoden Verblindungszuordnung • Nur wenige Studien geben ITT-Analyse an • Ausschlusskriterien werden oft nicht berichtet • In allen Studien Doppelverblindung • 15 Studien im Paralleldesign (14 Publikationen) • 7 Studien im Crossover-Design • Bei Crossover-Studien ist von einem geringen Bias aufgrund des Carry-over-Effekts auszugehen.
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Das RR für klinisches Ansprechen bei ADHS-Medikamenten vs. Placebo ist über alle Medikamentengruppen hinweg wahrscheinlicher bei Medikation; RR = 4,32 bei kürzer wirkenden Stimulanzien (95 % KI 3,03-6,16); RR = 1,87 bei länger wirkenden Formen von Bupropion (95 % KI 1,36-2,58); RR = 1,35 bei länger wirkenden Stimulanzien (95 % KI 0,997-1,84) • Der indirekte Vergleich der RR innerhalb der Medikamentengruppen zeigt signifikante Unterschiede (Chi-quadrat = 24,15; p = 0,0001), wobei die kürzer wirkenden Stimulanzien den übrigen Medikamentengruppen überlegen sind • Geringeres klinisches Ansprechen von Patienten, die Medikamentenmissbrauch betreiben, als bei anderen Patienten (RRR = 0,53; 95 % KI 0,38-0,74); sofortiges Absetzen von MPH war bei der Behandlung von ADHS-Symptomen effektiv (RR = 2,72; 95 % KI 1,36-5,42), keine Effektivität bei verzögerter Ausschleichung (RR = 0,83; 95 % KI 0,60-1,14) • ADHS-Medikamente schnitten im Vergleich zu Placebo beim Zielkriterium „30 % oder größere Reduktion in ADHD-RS Total Score“ weniger effektiv ab, als bei Vorgabe anderer Zielkriterien (RRR = 0,65; 95 % KI 0,44-0,96); kein signifikantes Ergebnis bei Einschluss von Studien mit Patienten mit Medikamentenmissbrauch • Höhere Wirksamkeit der ADHS-Medikamente bei Befragung im Vergleich zum Selbstbeurteilung (RRR = 1,72; 95 % KI 1,20-2,45); kein signifikantes Ergebnis bei Einschluss von Studien mit Patienten mit Medikamentenmissbrauch

Peterson et al. 2008 – Fortsetzung

Ergebnisse zu den Zielkriterien (Fortsetzung)	<ul style="list-style-type: none"> • Egger's Test und Funnel-plot identifizieren keinen Publikationsbias • Chi-quadrat-Unabhängigkeitstest-Test bei gepoolten RR • RR für Schlafstörungen ist signifikant höher in der ADHS-Medikamenten- als in der Placebogruppe (Chi-quadrat = 2,62; p = 0,45), keine Unterschiede innerhalb der Gruppen • RR für Appetitlosigkeit ist signifikant höher in der ADHS-Medikamenten- (Atomoxetin, kürzer wirkende und länger wirkende Stimulanzen) als in der Placebogruppe (Chi-quadrat = 0,78; p = 0,68); dabei ist das RR bei länger wirkende Stimulanzen signifikant höher als bei kürzer wirkenden Stimulanzen (RRR = 4,14; 95 % KI 1,41;12,11) und Atomoxetin; keine Daten für Appetitlosigkeit bei Studien mit längerwirkendem Bupropion • Risiken bei einem nach Behandlungsdauer adjustierten Behandlungsabbruch sind nicht signifikant höher in der ADHS-Medikamenten- als in der Placebogruppe (Chi-quadrat = 2,08; p = 0,5559)
Schlussfolgerung der Autoren	MPH ist der Placebothherapie überlegen.
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Erste indirekt vergleichende Metaanalyse von konkurrierenden ADHS-Medikamenten vs. Placebo • Es wird keine Studie mit wissenschaftlichen, beruflichen, sozialen und juristischen Endpunkten gefunden • Bei vielen Studien wird der ADHS-Typ nicht berichtet • Nichtvorhandensein eines Publikationsbias wird aufgrund der geringen Anzahl an Studien in Frage gestellt • Die eingeschlossenen Studien enthalten keine Information bzgl. plötzlichem Versterben

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHD-RS = ADHD Ratingskala. AISRS = Adult ADHD Investigator Symptom Ratingskala. CGI = Clinical Global Impression scale. CGI-I-ADHD = Clinical Global Impression Improvement scale ADHD. DERP = Drug Effectiveness Review Project. EMBASE = Excerpta Medica Database. GSI = Global Severity Index. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Datenbank). MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RR = Relatives Risiko. RRR = Relative Risikoreduktion. WRAADS = Wender Reimherr ADHD Scale.

Studienbezeichnung	Systematischer Review
Studientyp (bewertet)	Systematischer Review
Evidenzniveau (bewertet)	Ia
Quelle	Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review. <i>Advances in Therapy</i> 2009; 26(2): 170-184.
Fragestellung/Zielsetzung	Wirksamkeit von Antidepressiva in der Behandlung von erwachsenen Personen mit ADHS
Methodik	
Literaturrecherche	<ul style="list-style-type: none"> • Datenbanken: Cochrane Library (Central), PubMed, PsycINFO • Ergänzung durch Handsuche • Suchterme: antidepressants, lithium, attentiondeficit disorder with hyperactivity, attention deficit disorder, ADHD • Suche erfolgte im August 2008 • Sprache: Englisch
Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	Ein: Kontrollierte Studien Aus: K. A.
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	Ein: Erwachsene Personen Aus: K. A.
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	Ein: Antidepressiva und LIT vs. Placebo Aus: K. A.
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	K. A.

Verbeek et al. 2009 – Fortsetzung

Qualitätsbewertung der Studien	<p>Qualitätsbewertung der RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erfolgt die Randomisierung nach einem gängigen Verfahren? • Ist die Zuteilung verblindet? • Handelt es sich um eine doppelverblindete Studie? • Sind die Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar? • Wird eine ITT-Analyse durchgeführt, z. B. werden alle randomisierten Patienten in die Endauswertungen eingeschlossen? <p>Jede Frage kann mit einem „Ja“, „Nein“ oder „?“ beantwortet werden.</p>
Datenextraktion	<ul style="list-style-type: none"> • Daten werden aus 2 Gutachtern extrahiert • Daten, die aus RCT extrahiert werden: • Studiendesign, Patientencharakteristika, Ausschlusskriterien, Art und Dauer der Intervention, Anzahl der gescreenten Patienten, Anzahl der Patienten Lost-to-follow-up, eingesetzte Diagnosekriterien, Methoden der Endpunktbewertung, Ergebnisse der Effektivität und der Endpunkte • Daten aus nicht-randomisierten Studien werden nur diskutiert.
Datenanalyse	<ul style="list-style-type: none"> • Daten einzelner RCT werden gepoolt, falls möglich. • Hierzu wird der Unterschied der Endpunkte zwischen Intervention und Placebo für jede Studie berechnet. • Eingabe der Unterschiede in ein Random-effect-Modell. Die Vorgehensweise stützt sich auf die Cochrane Collaboration • Zur grafischen Veranschaulichung werden die Ergebnisse der Metaanalyse in einem Forest-plot dargestellt.
Bewertete Literaturstellen	
Überblick	<ul style="list-style-type: none"> • 8 RCT: 5 Studien mit Bp 1 Studie mit LIT 1 Studie mit PAR 1 Studie mit Despiramin • Eingeschlossene RCT: Wilens et al. 1996, Kuperman et al. 2001, Wilens et al. 2001, Dorrego et al. 2002, Wilens et al. 2005, Reimherr et al. 2005, Levin et al. 2006, Weiss et al. 2006.
Teilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der gescreenten Teilnehmer schwankt zwischen 32 und 526 Patienten insgesamt. • 2 Studien (Wilens et al. 2005 und Reimherr et al. 2005) geben nicht die Anzahl an.
Land	K. A.
Dosierung	<p>Durchschnittliche Dosierung in den einzelnen Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Despiramin: 147 mg • Bp: 300 mg, 2-mal 200 mg, 393 mg, 298 mg, max. 400 mg • LIT: 0,68 mg/L • PAR: 40 mg täglich • Despiramin: max. 20 mg 2-mal täglich
Bewertung der Studien nach Intervention	K. A.
Zielgrößen	<p>Primäre und sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CGI • ADHD-RS • HAM-D, HAM-A • Beck Skala • CGI-I • Neuropsychologische Tests • CAARS • Irritability Scale • CAARS-S:S • CAARS-O:S • WRAADS • Urintoxikologie • CGI-I-ADHD • CGI-I-Int • ADHD-RS

Verbeek et al. 2009 – Fortsetzung

Ergebnisse	
Methodische Qualität der Studien	<ul style="list-style-type: none"> • Die standardisierte Randomisierung ist bei allen Studien unklar, ebenso Concealment • Alle Studien sind verblindet • Die Gruppen aller Studien sind zu Studienbeginn miteinander vergleichbar. • 6 Studien führen eine „wahre“ ITT-Analyse durch • Die meisten Studien weisen klinische und methodische Schwächen auf (z. B. Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten, keine Beschreibung der Randomisierung) • Die meisten Studien beinhalten keine Bewertung der ADHS-Symptome, z. B. von Ehepartner oder Familienangehörigen • Die Laufzeit der Studien ist zu kurz gewählt. • Die Dosierung der Studien ist meist suboptimal. • Der Einfluss der Industrie ist unklar, wird aber im vorliegenden Review nicht weiter analysiert.
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<p>Ergebnisse zu den RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wilens et al. 1996: p = 0,0001 (CGI-I und ADHD-RS) • Kuperman et al. 2001: p = 0,14 (CGI); p = 0,69 (ADHD-RS) • Wilens et al. 2001: p = 0,007 (CGI); p = 0,02 (ADHD-RS) • Dorrego et al. 2002: 95 % KI -12 % bis 34 % Unterschied zwischen LIT und MPH • Wilens et al. 2005: p = 0,03 (CGI); p = 0,004 (ADHD-RS) • Reimherr et al. 2005: p = 0,14 • Levin et al. 2006: p = 0,42 • Weiss et al. 2006: p = 0,001 (CGI-I); p = 0,003 • Alle Studien mit Bp nutzen die CGI-I Skala. Diese Daten werden in ein Random-effects-Modell eingegeben Gepoolte OR = 2,42 95 % KI (1,09-5,36) • Patienten unter Bp-Behandlung werden 2,4-mal wahrscheinlicher eine Verbesserung klinischer Endpunkte erreichen im Vergleich zu Patienten unter einer Placebobehandlung. <p>Ergebnisse der offenen Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bp kann nützlich als Wirkstoff 2. Wahl bei ADHS ohne Komplikationen sein und sollte angewandt werden bei ADHS mit komorbiden unipolaren Depressionen oder bipolaren Störungen, Substanzmissbrauch oder bei Patienten, die aufhören möchten zu rauchen. • Trizyklische Antidepressiva: können in Kombinationstherapie mit Simulanzien verabreicht werden. • Monoaminoxidase-Inhibitoren: nicht zur Behandlung von ADHS sinnvoll. • Selektive Serotonin Reuptake Inhibitors: zeigen keine Effektivität in der Behandlung der ADHS
Schlussfolgerung der Autoren	<p>Es besteht weiterer Forschungsbedarf, da bisher nur zu wenige Studien zum Einsatz von Antidepressiva bei erwachsenen ADHS-Personen durchgeführt wurden. Einzig die Behandlung von Bp zeigt eine mittlere Effektgröße, die aber dennoch niedriger ist im Vergleich zu Stimulanzien.</p>
Kommentar	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Heterogenitätstests • Keine Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen • Qualitative Bewertung nur sehr knapp und nicht tiefgründig • Methodische Beschreibung der Metaanalyse nicht umfangreich • Keine Begründung warum das Random-effects-Modell genommen wird

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHD-RS = ADHD Ratingskala. Bp = Bupropion. CAARS = Conners Adult ADHA Rating Scale. CAARS-S = Conners Adult ADHA Rating Scale-Self-rated. CAARS-O = Conners Adult ADHA Rating Scale-Observer-rated. CGI = Clinical Global Impression scale. CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement scale. HAM-A = Hamilton Skala für Angststörungen. HAM-D = Hamilton Skala für Depressionen. ITT = Intention-to-treat. K. A. = Keine Angabe. KI = Konfidenzintervall. LIT = Lithium. OR = Odds Ratio. PAR = Paroxetin. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. WRAADS = Wender Reimherr ADHD Scale.

9.6.3 Ökonomische Studien

Studienbezeichnung	Metaanalyse, ökonomische Studie, Review
Studientyp (bewertet)	Systematische Übersichtsarbeit
Evidenzniveau (bewertet)	N. R.
Quelle	Matza, LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHS. Cost Effectiveness and Resource Allocation 2005; 3 (5):1-9
Fragestellung/Zielsetzung	Bewertung und Zusammenfassung der Literatur bezüglich wirtschaftliche Kosten von ADHS und mögliche wirtschaftliche Nutzen bei der Behandlung dieser Krankheit
Methodik	
Literaturrecherche	Recherche in MEDLINE Schlagwörter: „ADHD“ (auch ausgeschrieben und einzelne Wortbestandteile), „cost“, „costs“, „economic“, „economics“ Direkter Kontakt zu Autoren, um Konferenzpräsentationen oder bisher noch nicht veröffentlichte Artikel einzusehen Es werden 22 relevante Studien eingeschlossen (veröffentlichte Originalstudien, wirtschaftliche Bewertungen, nicht veröffentlichte Konferenzpräsentationen)
Ein- und Ausschlusskriterien: Studiendesign	K. A.
Ein- und Ausschlusskriterien: Patienten	K. A.
Ein- und Ausschlusskriterien: Intervention	K. A.
Ein- und Ausschlusskriterien: Zielkriterien	Aus: ADHS-Studien, die keine Kosten enthalten
Qualitätsbewertung der Studien	K. A.
Datenextraktion	K. A.
Datenanalyse	Die Gesundheitskosten der Studien stammen von 1987-1998 Aktualisierung der Kosten und angeglichen an das Jahr 2004 in US-Dollar basierend auf dem Anteil für medizinische Kosten des Verbraucherpreisindex Kostendatenquellen: <ul style="list-style-type: none"> • Privatversicherungen (Guevara et al. 2001, Swensen et al. 2003, Swensen et al. 2004) • Agenturen für Gesundheitsdienste (Mandell et al. 2003, Kelleher et al. 2001) • Privatversicherungen und Agenturen für Gesundheitsdienste (Burd et al. 2003, Leibson et al. 2001) • Nationale repräsentative Haushaltsbefragung (Chan et al. 2002) • Literatur und Expertenmeinung (Marchetti et al 2001) Kostenarten: <ul style="list-style-type: none"> • Direkte medizinische Kosten • Auflistung diverser Mehrkosten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mehrkosten betroffener Familien ○ Kosten aufgrund erhöhter Straffälligkeit ○ Kosten durch Komorbiditäten ○ Kosten aufgrund von Unfällen ○ Arbeitsausfallkosten ○ Kosteneffektivität von Behandlungen des ADHS-Syndroms
Bewertete Literaturstellen	
Überblick	Birnbaum et al. 2005, Burd et al. 2003, Chan et al. 2002, Guevara et al. 2001, Kelleher et al. 2001, Leibson et al. 2001, Leslie et al. 2001, Mandell et al. 2003, Marchetti et al. 2001, Secnik et al. 2005, Swensen et al. 2003, Swensen et al. 2004, Gilmore & Milne 2001, Novartis data on file (2000; verwiesen bei Lord & Paisley 2000), Zupanic et al. 1998
Teilnehmer	Birnbaum et al. 2005: <ul style="list-style-type: none"> • ADHS Patienten: N = 1.219, Alter zwischen 7-44 Jahren, • Ihre Familien: N = 3.692, Alter unter 65 Jahren • Gematchte Kontrollen ohne ADHS: N = 121 • Gematchte Kontrollen der Familien: N = 3.692 • Matching in Bezug auf Alter, Geschlecht, beruflicher Status, geografischer Standort, Wohnort (und noch einmal beruflicher Status)

Matza et al. 2005 – Fortsetzung

Teilnehmer (Fortsetzung)	<p>Secnik et al. 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 18-64 Jahren • ADHS-Patienten: N = 2.252 • Gemachte Kontrollen (bzgl. Geschlecht, Alter, statistische Ballungsgebiete, Art der Versicherungsdeckung) ohne ADHS: N = 2.252 <p>Swensen et al. 2004:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter zwischen 0-64 Jahren • ADHS-Patienten: N = 1.308 • Gemachte Kontrollen (bzgl. Geschlecht, Alter, Wohnort und Erwerbsstatus) ohne ADHS: N = 1.308
Land	Vorwiegend USA
Berücksichtigung von Baseline-, Titrations-, Bewertungs- und Abtitrationsphase	N. R.
Bewertung der Studien nach Intervention	N. R.
Zielgrößen	Jährliche medizinische Kosten von Erwachsenen und Kindern mit ADHS
Ergebnisse	
Methodische Qualität der Studien	Nicht bewertet
Ergebnisse zu den Zielkriterien	<p>Die jährlichen medizinischen Kosten von der Erwachsenen mit ADHS sind signifikant höher als die der gematchten Kontrollgruppe</p> <p>Einzelergebnisse der Studien:</p> <p>Birnbaum et al. 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Mehrkosten aufgrund ADHS (= Kostendifferenz der ADHS-Patienten und der Kontrollgruppe) • Jährliche durchschnittliche direkte Mehrkosten der ADHS-Behandlung: 674 US-Dollar (Mädchen) bzw. 745 US-Dollar (Jungen); insgesamt Mehrkosten 0,53 Milliarden US-Dollar (Mädchen) bzw. 1,06 Milliarden US-Dollar (Jungen); 412 US-Dollar (Frauen) bzw. 529 US-Dollar (Männer); insgesamt Mehrkosten 0,13 Milliarden US-Dollar (Frauen) bzw. 0,40 Milliarden US-Dollar (Männer); • Sonstige jährliche durchschnittliche direkte Behandlungsmehrkosten: 865 US-Dollar (Mädchen) bzw. 990 US-Dollar (Jungen); insgesamt Mehrkosten 0,80 Milliarden US-Dollar (Mädchen) bzw. 2,0 Milliarden US-Dollar (Jungen); 2.609 US-Dollar (Frauen) bzw. 3.022 US-Dollar (Männer); insgesamt Mehrkosten 0,67 Milliarden US-Dollar (Frauen) bzw. 1,46 Milliarden US-Dollar (Männer) <p>Secnik et al. 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene mit ADHS (Einfluss der Komorbiditäten ist kontrolliert) verursachen höhere ambulante Kosten (3.009 US-Dollar vs. 1.491 US-Dollar), höhere stationäre Kosten (1.259 US-Dollar vs. 514 US-Dollar), höhere Kosten für Arzneimittel (1.673 US-Dollar vs. 1.008 US-Dollar) und höhere jährliche Gesamtbehandlungskosten (5.651 US-Dollar vs. 2.771 US-Dollar) als die gematchten Kontrollen ohne ADHS <p>Swensen et al. 2003:</p> <p>Mittelwert jährlicher direkter Behandlungskosten für die ADHS Gruppe: 2.046 US-Dollar (SD = 3.474 US-Dollar) vs. 703 US-Dollar (SD = 2.215 US-Dollar) für die gematchte Kontrollgruppe ohne ADHS ($p < 0,0001$)</p> <p>Swensen et al. 2004:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche durchschnittliche direkte Behandlungskosten für Kinder mit ADHS: 1.747 US-Dollar vs. 577 US-Dollar für die gematchte Kontrollgruppe ohne ADHS ($p < 0,05$) • Jährliche durchschnittliche direkte Behandlungskosten für Jugendliche mit ADHS: 2.230 US-Dollar vs. 783 US-Dollar für die gematchte Kontrollgruppe ohne ADHS ($p < 0,05$) • Jährliche durchschnittliche direkte Behandlungskosten für Erwachsene mit ADHS: 4.929 US-Dollar vs. 1.473 US-Dollar für die gematchte Kontrollgruppe ohne ADHS ($p < 0,05$) <p>Gilmore und Milne 2001:</p> <p>Kosten pro gewonnenem QALY bei MPH-Behandlung vs. keiner Behandlung variieren von 15.509 US-Dollar-19.281 US-Dollar bei Betrachtung von kurz- und mittelfristigen Effekten bei MPH. In Sensitivitätsanalysen variieren die Kosten pro gewonnenem QALY von 9.850 US-Dollar-9.101 US-Dollar</p>

Matza et al. 2005 – Fortsetzung

<p>Ergebnisse zu den Zielkriterien (Fortsetzung)</p>	<p>Novartis data on file (2000; verwiesen bei Lord et Paisley 2000): Kosten pro gewonnenem QALY bei MPH-Behandlung vs. keiner Behandlung sind 27.766 US-Dollar</p> <p>Weitere Mehrkosten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mehrkosten betroffener Familien: Swensen et al. 2003: Familien, deren Mitglieder von ADHS betroffen sind, sind 1,6-mal häufiger krank, verursachen 2-mal höhere jährliche direkte medizinische Kosten Pro-Kopf (2.740 US-Dollar vs. 1.365 US-Dollar), verursachen höhere indirekte Kosten (Krankheits- und Fehlzeiten 888 US-Dollar vs. 551 US-Dollar); Birnbaum et al. 2005: 6,78 Milliarden US-Dollar geschätzte Mehrkosten der Familienmitglieder einer Familie mit Kindern, die an ADHS erkrankt sind: 12,10 Milliarden US-Dollar geschätzte Mehrkosten der Familienmitglieder einer Familie mit Erwachsenen, die an ADHS erkrankt sind • Kosten aufgrund erhöhter Straffälligkeit: Swensen et al. 2001: Durchschnittliche gesamte Kosten wegen strafbarer Handlungen sind bei ADHS-Patienten deutlich höher als bei den Kontrollen (12.868 US-Dollar vs. 498 US-Dollar): Kosten aufgrund von Unfällen • Swensen et al. 2004: Die unfallspezifischen Kosten bei Erwachsenen sind bei ADHS-Patienten signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (642 US-Dollar vs. 194 US-Dollar) • Arbeitsausfallkosten: Birnbaum et al. 2005: Arbeitsausfallkosten bei Frauen: 1,20 Milliarden US-Dollar; Arbeitsausfallkosten bei Männer: 2,26 Milliarden US-Dollar • Kosten durch Komorbiditäten: Burd et al. 2003: jährliche Kosten pro Patient stiegen jährlich an (358 US-Dollar bei Depressionen, 258 US-Dollar bei oppositioneller Trotzstörung, 541 US-Dollar bei bipolare Störung, 488 US-Dollar bei gestörtem Sozialverhalten, 499 US-Dollar bei Angstzuständen, 868 US-Dollar bei nicht abhängigem Medikamentengebrauch, 198 US-Dollar bei Ticks, 247 US-Dollar bei Persönlichkeitsstörungen, 630 US-Dollar bei Atemwegserkrankungen, 670 US-Dollar bei akuter Sinusitis, 972 US-Dollar bei generellen Verletzungen, 507 US-Dollar bei Allergien)
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Hohe Kosten bei ADHS</p>
<p>Kommentar</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nur Recherche in MEDLINE • Viele unterschiedliche Kostenquellen • Erhebung unterschiedlicher Kostengrößen in den Studien • Keine genaue Länderangaben bzgl. Studienpopulation • Bei Gilmore et Milne 2001, Novartis data on file (2000; verwiesen bei Lord et Paisley 2000), bei Zupanic et al. 1998 fehlt jede Angabe über die Studienpopulationen • Es ist nicht ersichtlich, welche Studien genau eingeschlossen sind • Es ist nicht klar, wie die unterschiedlichen Daten zu einem Gesamtergebnis aggregiert werden

ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. MEDLINE = Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Datenbank). MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. N. R. = Nicht relevant. QALY = Quality adjusted life years. SA = Sensitivitätsanalyse. SD = Standardabweichung.

<p>Studienbezeichnung</p>	<p>Ökonomische Studie</p>
<p>Studientyp (bewertet)</p>	<p>Kostenerhebung, retrospektive Fallkontroll-Studie</p>
<p>Evidenzniveau (bewertet)</p>	<p>N. R.</p>
<p>Quelle</p>	<p>Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. <i>Pharmacoeconomics</i> 2005; 3(1): 93-102.</p>
<p>Fragestellung/Zielsetzung</p>	<p>Untersuchung der Prävalenz der Komorbiditäten, des Verbrauchs an Ressourcen, der direkten medizinischen Kosten und der Kosten für Arbeitsausfall bei Erwachsenen mit ADHS</p>
<p>Land/Währung</p>	<p>USA; US-Dollar</p>
<p>Perspektive</p>	<p>K. A.</p>

Secnik et al. 2005 – Fortsetzung

Analysetyp	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfung der Homogenität der ADHS-Studiengruppe mit der Kontrollgruppe hinsichtlich Komorbiditäten und Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen anhand des Chi-Quadrat-Tests und der T-Statistik • Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich der Arbeitsfehlzeiten werden anhand der Kovarianzen (ANCOVA) überprüft • Kostenschätzung durch protokollierte Werte der Kosten als abhängige Variable und demografische Eigenschaften und Komorbiditäten als unabhängige Variablen; Rücktransformation der logg-Werte durch Verwendung eines Schätzers ($p \leq 0,05$) • Statistische Berechnung mit Statistical Analysis System 8.1
Zykluslänge	1 Jahr
Interventionsarme	Personen mit ADHS
Validierung des Modells	N. R.
Zielgrößen	<ul style="list-style-type: none"> • Direkte und indirekte Kosten • Direkte Kosten: Ambulante, stationäre Kosten, verschreibungspflichtige Medikamente; Preise angeglichen an das Basisjahr 2001 gemäß dem Verbraucherindex für Gesundheitsausgaben • Indirekte Kosten: Kosten entstanden durch krankheitsbedingte Fehlzeiten (ermittelt mithilfe von firmenspezifischen Abwesenheitsraten, Krankengeld und Arbeitsausgleichszahlungen) • Bepreisung: firmenspezifische Abwesenheitsrate: 240 US-Dollar/Tag, Krankengeld und Arbeitsausgleichszahlungen 144 US-Dollar/Tag
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Angestellte einer der 6 Fortune 200 Companies (der umsatzstärksten, fast ausschließlich börsennotierten Unternehmen der Welt) • Gesamtstichprobe N(Gesamt) = 4.504 • N = 2.292 in der ADHS-Gruppe • N = 2.252 in der Kontrollgruppe • Anpassungsverhältnis 1 : 1, Anpassungsrate: 98,25 % • Geschlecht: m: 1.608, w: 2.898 • Altersgruppen: N = 1980 für ≥ 18 und < 25; N = 564 für ≥ 25 und < 35; N = 1.016 für ≥ 35 und < 45; N = 784 für ≥ 45 und < 55; N = 160 für ≥ 55 und < 65 • Regionen: Nordost: 890; Norden: 1.272; Süden: 1.782; Westen: 550; unbekannt: 10 • Versicherungstyp: umfassender Versicherungsschutz: 248; HMO: 234; POS: 1.220; PPO: 368; POS mit Kopfpauschale: 2.434 • Teilstichprobe für Arbeitsfehlzeiten: • N = 362 Arbeitnehmer in der ADHS-Gruppe • N = 354 Arbeitnehmer in der Kontrollgruppe • Anpassungsverhältnis 1 : 1, Anpassungsrate: 97,79 %
Klinische Daten	K. A.
Kostendaten	<ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz der Komorbiditäten in %: Unfall/Verletzung: ADHS-Gruppe: 2,04 %, Kontrollgruppe: 1,51 % (p-Wert: 0,18), Asthma: ADHS-Gruppe: 4,71 %, Kontrollgruppe: 2,89 % (p-Wert: $< 0,01$), Angstzustände: ADHS-Gruppe: 13,77 %, Kontrollgruppe: 3,46 % (p-Wert: $< 0,01$), Bipolare Störung: ADHS-Gruppe: 4,48 %, Kontrollgruppe: 0,58 % (p-Wert: $< 0,01$), Depression: ADHS-Gruppe: 17,10 %, Kontrollgruppe: 2,93 % (p-Wert: $< 0,01$), Drogen- oder Alkoholmissbrauch: ADHS-Gruppe: 5,11 %, Kontrollgruppe: 1,87 % (p-Wert: $< 0,01$), antisoziale Persönlichkeitsstörung: ADHS-Gruppe: 0,31 %, Kontrollgruppe: 0 % (p-Wert: $< 0,01$), Bettnässen: ADHS-Gruppe: 0,18 %, Kontrollgruppe: 0,13 % (p-Wert: 0,71), oppositionelle Störung: ADHS-Gruppe: 0,53 %, Kontrollgruppe 0,04 % (p-Wert: $< 0,01$), soziale Phobie: ADHS-Gruppe: 0,04 %, Kontrollgruppe: 0 % (p-Wert: 0,32), Reizkolonsyndrom: ADHS-Gruppe: 0,93 %, Kontrollgruppe: 0,71 % (p-Wert: 0,41) • Medikation: Anxiolytika: ADHS-Gruppe: 10,75 %, Kontrollgruppe: 3,46 % (p-Wert: $< 0,01$); Antidepressivum: ADHS-Gruppe: 41,30 %, Kontrollgruppe: 8,97 % (p-Wert: $< 0,01$); Methylphenidat, Dexamfetamin, Amfetamin-Dexamfetamin oder Bupropion: ADHS-Gruppe 62,39 %; in dieser Gruppe erhalten 11,46 % zusätzlich Anxiolytika und 42,3 % zusätzlich ein Antidepressivum. Bei 35,9 % der ADHS-Patienten, die ein Antidepressivum verschrieben bekommen, wird keine Depression diagnostiziert

Secnik et al. 2005 – Fortsetzung

<p>Kostendaten (Fortsetzung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inanspruchnahme medizinischer Dienstleistungen: (ambulant) Psychiater: ADHS-Gruppe: 27,53 %, Kontrollgruppe: 2,22 % (p-Wert: < 0,01), Psychologe: ADHS-Gruppe: 16,03 %, Kontrollgruppe: 1,38 % (p-Wert: < 0,01), Allgemeinarzt: ADHS-Gruppe: 57,77 %, Kontrollgruppe: 51,20 % (p-Wert: < 0,01), Erholungseinrichtungen: ADHS-Gruppe: 0,09 %, Kontrollgruppe: 0 % (p-Wert: 0,16). ADHS-Gruppe: 1,33 %, Kontrollgruppe: 0,27 % (p-Wert: < 0,01), (stationär) Notaufnahme: ADHS-Gruppe: 14,34 %, Kontrollgruppe: 10,26 % (p-Wert: < 0,01), Häufigkeit der Aufnahme: ADHS-Gruppe: (0, 1, 2, 3) 93,29 %, 5,24 %, 1,02 %, 0,45 %, Kontrollgruppe: (0, 1, 2, 3) 95,91 %, 3,55 %, 0,40 %, 0,14 % (p-Wert: < 0,01) • Jährliche Kosten: <ol style="list-style-type: none"> 1) direkte Kosten: ambulante Kosten: ADHS-Gruppe: 3.009 US-Dollar, Kontrollgruppe: 1.492 US-Dollar (p-Wert: < 0,01), stationäre Kosten ADHS-Gruppe: 1.259 US-Dollar, Kontrollgruppe: 514 US-Dollar (p-Wert: < 0,01), verschreibungspflichtige Medikamente: ADHS-Gruppe: 5.651 US-Dollar, Kontrollgruppe: 277 US-Dollar (p-Wert: < 0,01), Grenzkosten, die mit ADHS einhergehen: 2.881 US-Dollar 2) indirekte Kosten: kein signifikanter Unterschied bzgl. der offiziellen Fehltagel, aber Arbeitnehmer mit ADHS bleiben häufiger unentschuldigt ihrer Arbeit fern (4,33 Tage vs. 1,13 Tage; p-Wert: < 0,01); kein Unterschied in der Abwesenheit ergibt sich aus der Fehltagerechnung bzgl. Krankengeld und Arbeitsausgleichszahlungen; Arbeitnehmer mit ADHS fehlen insgesamt häufiger als Arbeitnehmer der Kontrollgruppe (43,03 Tage vs. 29,34 Tage; p-Wert: 0,03) 3) Gesamtkosten für Arbeitnehmer mit ADHS sind signifikant höher als die der Kontrollgruppe (11.816 US-Dollar vs. 8.024 US-Dollar; p-Wert < 0,01); diese setzen sich zusammen aus den signifikant höheren direkten Kosten (5.532 US-Dollar vs. 3.185 US-Dollar; p-Wert: 0,04) und den signifikant höheren indirekten Kosten (7.044 US-Dollar vs. 5.214 US-Dollar; p-Wert: < 0,01); direkte Kosten: ambulante Kosten 3.258 US-Dollar vs. 2.119 US-Dollar; p-Wert: < 0,01); stationäre Kosten, verschreibungspflichtige Medikamente (1.904 US-Dollar vs. 1.187 US-Dollar; p-Wert: < 0,01); kein signifikanter Unterschied bei stationären Kosten (723 US-Dollar vs. 344 US-Dollar; p-Wert: 0,2); indirekte Kosten: Kosten durch Fehlzeiten in der ADHS-Gruppe signifikant höher (4.240 US-Dollar vs. 3.357 US-Dollar; p-Wert: < 0,01), ebenfalls signifikanter Unterschied in den Kosten, die sich aus Krankengeld (413 US-Dollar vs. 210 US-Dollar; p-Wert: < 0,01) und Arbeitsausgleichszahlungen (2.339 US-Dollar vs. 1.123 US-Dollar; p-Wert: < 0,01) ergeben
<p>SA</p>	<p>Keine</p>
<p>Schätzer zur Effektivität</p>	<p>N. R.</p>
<p>Schätzer zu Kosten – Base case</p>	<p>N. R.</p>
<p>IKER – Base case</p>	<p>N. R.</p>
<p>SA</p>	<p>N. R.</p>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ADHS haben häufiger Komorbiditäten (insbesondere psychische Störungen), nehmen mehr medizinische Dienstleistungen in Anspruch und haben signifikant höhere direkte medizinische Kosten • Subgruppenanalyse mit Arbeitnehmer zeigt, dass Angestellte mit ADHS signifikant höhere Kosten bzgl. Arbeitsausfall verursachen • Bei 35,9 % der ADHS-Patienten, die ein Antidepressivum verschrieben bekommen haben, ist keine Depression diagnostiziert • 11,5 % der ADHS-Patienten, die ein ADHS-Medikament bekommen, wird zusätzlich Anxiolytika verordnet, obwohl diese Kombination nicht befürwortet werden kann • ADHS-Patienten werden häufiger von Spezialisten behandelt als die Kontrollgruppe • ADHS-Patienten werden häufiger in der Notaufnahme behandelt und zur Behandlung häufiger in die Notaufnahme geschickt • ADHS-Patienten fehlen häufiger unentschuldigt bei der Arbeit
<p>Kommentar</p>	<p>Unentschuldigte Fehlzeiten sind gem. den Autoren aber auch auf die Persönlichkeitsstruktur von ADHS-Patienten zurückzuführen.</p>

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ANCOVA = Kovarianzanalyse. HMO = Health maintenance organisation. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. N = Anzahl. N. R. = Nicht relevant. POS = Point of service. PPO = Preferred Provider Organisation. SA = Sensitivitätsanalyse. SD = Standardabweichung.

Studienbezeichnung	Ökonomische Studie
Studientyp (bewertet)	N. R.
Evidenzniveau (bewertet)	N. R.
Quelle	Wu E, Birnbaum HG, Zhang HF et al. Health care costs of Adult treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drugs. Journal of Managed Care Pharmacy 2007; 13(7): 561-569.
Fragestellung/Zielsetzung	Vergleich der Behandlungskosten und der gesamten Gesundheitskosten bei Erwachsenen mit ADHS, die eine Therapie mit OROS-MPH, MAS-XR oder Atomoxinen beginnen
Land/Währung	USA, US-Dollar
Perspektive	K. A.
Analysotyp	Kostenvergleichsrechnung, Kosten-Kosten-Rechnung, deskriptive Kostenanalyse
Zykluslänge	Kostenerfassung für 6 Monate nach Therapiebeginn
Interventionsarme	<ul style="list-style-type: none"> • OROS-MPH • MAS-XR • Atomoxetin
Validierung des Modells	<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwertvergleiche (Studiengruppen-Charakteristika) anhand des T-Tests • Homogenitätstest (Häufigkeitenverteilung) anhand des Chi-Quadrat-Tests • GLM (lineare Modelle) zum Kostenvergleich der Interventionsarme, adjustiert für demografische Merkmale, Medikamentenmissbrauch, Depression und den Charlson Komorbiditätsindex (fasst 17 Komorbiditäten zusammen)
Zielgrößen	Gesamte direkte Behandlungskosten plus Kosten für Medikamente und nur medizinische Kosten
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • 4.569 Patienten zwischen 18 und 64 Jahren, durchschnittliches Alter: 37 Jahre • Patientencharakteristika umfassen Alter, Geschlecht, Region, ausgewählte Komorbiditäten (Medikamentenmissbrauch und Depression/Angststörung sowie den Charlson Komorbiditätsindex) • 43 % der Stichprobe sind weiblich • Bei 3 % diagnostizierter Medikamentenmissbrauch • Bei 26 % wird in den vorausgegangenen 6 Monaten eine Depression oder Angststörung diagnostiziert • Einschlusskriterien: Mindestens 1 Diagnose nach ADD/ADHD Mindestens 1 Rezept für OROS-MPH, MAS-XR-Atomoxetin, das nach den National Drug Codes identifiziert werden kann Versichert für die vorausgegangenen 6 Monate und in den 6 Monaten nach Therapiebeginn, therapiefreie Zeit
Klinische Daten	<ul style="list-style-type: none"> • 1.452 Patienten (31,8 %) erhielten OROS-MPH für eine durchschnittliche Therapiedauer von 99 Tagen • 1.554 Patienten (34,0 %) erhalten MAS-XR für eine durchschnittliche Therapiedauer von 128 Tagen • 1.563 Patienten (34,2 %) erhalten Atomoxetin für eine durchschnittliche Therapiedauer von 86 Tagen
Kostendaten	<p>Datenerhebung von 1999-2004</p> <p>Die Kosten werden gemessen am Geldbetrag gemäß des Behandlungsplans der Hersteller, nicht am Rechnungsbetrag</p> <p>Patientenzahlungen und Selbstbehalte werden ausgeschlossen</p> <p>Die Kosten beinhalten stationäre und ambulante Leistungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD-Medikamentenkosten: OROS-MPH: 246 US-Dollar-282 US-Dollar; MAS-XR: 275 US-Dollar-322 US-Dollar; Atomoxetin: 325 US-Dollar-392 US-Dollar • Gesamtkosten für Medikamente: OROS-MPH 246 US-Dollar-282 US-Dollar; MAS-XR: 490 US-Dollar-748 US-Dollar; Atomoxetin: bis 282 US-Dollar • Stationäre Unterbringung: OROS-MPH 449 US-Dollar-747 US-Dollar; MAS-XR: 490 US-Dollar; Atomoxetin: 626 US-Dollar-959 US-Dollar • Stationäre Behandlungskosten: OROS-MPH 0 US-Dollar-139 US-Dollar; MAS-XR: 0 US-Dollar-261 US-Dollar; Atomoxetin: 0 US-Dollar-334 US-Dollar • Medizinische ambulante Kosten: OROS-MPH 403 US-Dollar-1.112 US-Dollar; MAS-XR: 418 US-Dollar-1.161 US-Dollar; Atomoxetin: 431 US-Dollar-1.247 US-Dollar

Wu et al. 2007 – Fortsetzung

<p>Kostendaten (Fortsetzung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten für Psychotherapie OROS-MPH: 0 US-Dollar-132 US-Dollar; MAS-XR: 0 US-Dollar-122 US-Dollar; Atomoxetin: 0 US-Dollar-106 US-Dollar • Gesamtbehandlungskosten OROS-MPH: 404 US-Dollar-1.251 US-Dollar; MAS-XR: 421 US-Dollar-1.422 US-Dollar; Atomoxetin: 432 US-Dollar-1.581 US-Dollar • Gesamte Behandlungs- und Medikamentenkosten OROS-MPH: 1.062 US-Dollar-2.008 US-Dollar; MAS-XR: 1.080 US-Dollar-2.169 US-Dollar; Atomoxetin: 1.271 US-Dollar-2.540 US-Dollar • Die Kosten werden anhand des Verbraucherpreisindex für medizinische Versorgung an die Inflationsrate von 2004 für US-Dollar angeglichen <p>Deskriptive Kostenanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6-Monats-Durchschnittskosten für OROS-MPH 2.008 US-Dollar (SD: 3.231 US-Dollar, Mittelwert: 1.062 US-Dollar) • 6-Monats-Durchschnittskosten für MAS-XR 2.169 US-Dollar (SD: 4.828, Mittelwert: 1.080 US-Dollar) • 6-Monats-Durchschnittskosten für Atomoxetin 2.540 US-Dollar (SD: 4.269 US-Dollar, Mittelwert: 1.271 US-Dollar) • Gesamtkosten stationär: 52 % der Gesamtkosten • Medikamentenkosten: 38 % der Gesamtkosten (OROS-MPH 282 US-Dollar; SD: 215 US-Dollar, Mittelwert: 246 US-Dollar, MAS-XR 322 US-Dollar, SD: 250 US-Dollar, Mittelwert: 275 US-Dollar, Atomoxetin 392 (SD: 298 US-Dollar, Mittelwert: 325 US-Dollar) • Ambulante Krankenhauskosten: 7 % der Gesamtkosten (OROS-MPH Mittelwert: 139 US-Dollar, MAS-XR Mittelwert: 261 US-Dollar, Atomoxetin Mittelwert: 334 US-Dollar) • Multivariate Regression: risikoadjustierte Krankheitskosten für OROS-MPH sind um 156 US-Dollar (8,0 %) geringer als für MAS-XR und um 226 US-Dollar geringer als für Atomoxetin
<p>SA</p>	<p>Nein</p>
<p>Schätzer zur Effektivität</p>	<p>Keine</p>
<p>Schätzer zu Kosten – Base case</p>	<p>Keine</p>
<p>IKER – Base case</p>	<p>Keine</p>
<p>SA</p>	<p>Keine</p>
<p>Schlussfolgerung der Autoren</p>	<p>Erwachsene Patienten mit ADHS (Medikamentenabhängigkeit, Depression und den Charlson Komorbiditätsindex eingeschlossen), die mit OROS-MPH behandelt werden haben im Durchschnitt über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Therapiebeginn weniger medizinische Kosten, medizinische Gesamt- und Medikamentenkosten als ADHS-Patienten, die mit MAS-XR oder Atomoxetin behandelt werden.</p>
<p>Kommentar</p>	<p>Keine Erklärung, warum die GLM mit logistischer Funktion angewendet wird Schwachstellen (von den Autoren angegeben):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zu kurze Beobachtungsdauer • Schwere des Krankheitsverlaufs wird nicht erfasst • Keine saubere Unterscheidung von ADD und ADHD, da ICD-9-Codes 314.00 und 314.01 eingeschlossen waren • Keine speziellen Daten für die Krankheitskosten speziell nur für ADD/ADHD; deshalb werden allgemeine Krankheits- und Krankenhauskosten angesetzt <p>Ungenauere Kostenbezeichnungen Keine Angabe zur Effektivität (keine Effektgröße)</p>

ADD = Aufmerksamkeitsdefizitstörung. ADHD = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. GLM = General Linear Model. ICD-9 = Internationale Klassifikation der Krankheiten, 9 Version. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. MAS-XR = Mixed Amphetamine salts extended-release. MPH = Methylphenidat. N = Anzahl. N. R. = Nicht relevant. OROS-MPH = Osmotic-controlled release delivery system-MPH. SA = Sensitivitätsanalyse. SD = Standardabweichung.

9.7 Checklisten der ausgeschlossenen Studien

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel: Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder					
Autoren: Adler LA, Goodman DW, Kollins SH et al.					
Quelle: J Clin Psychiatry 2008; 69: 1364-1373					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C Intervention und Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Adler et al. 2008a – Fortsetzung

	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Functional Outcomes in the treatment of adults with adhd				
Autoren: Adler LA, Spencer TJ, Levine LR et al.				
Quelle: Journal of Attention Disorders 2008; 11(6): 720-727				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adler et al. 2008b – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Once-Daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder. A 6-month, double-blind trial				
Autoren: Adler LA, Spencer T, Brown TE et al.				
Quelle: Journal of Clinical Psychopharmacology 2009; 29(1): 44-50				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adler et al. 2009b – Fortsetzung

	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: A pilot study of the effects of Atomoxetine on driving performance in adults with adhd				
Autoren: Barkley RA, Nderon DL, Kruesi M				
Quelle: Journal of Attention Disorders 2007; 10(3): 306-316				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Barkley et al. 2007 – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	A randomized, placebo-controlled trial of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder
Autoren:	Biederman J, Mick E, Surman C et al.
Quelle:	Biol Psychiatry 2006; 59: 829-835
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Biederman et al. 2006 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder				
Autoren: Carpentier PJ, de Jong C, Dijkstra B et al.				
Quelle: Addiction 2005; 100: 1868-1874				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Carpentier et al. 2005 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder				
Autoren: Chamberlain SR, del Campo N, Dowson J et al.				
Quelle: Biol Psychiatry 2007; 62: 977-984				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Chamberlain et al. 2007 – Fortsetzung

	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings				
Autoren: Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G				
Quelle: J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002; 14(3): 289-295				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dorrego et al. 2002 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:		Bupropion SR v. Methylphenidate vs. Placebo for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Adults		
Autoren:		Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR et al.		
Quelle:		Annals of Clinical Psychiatry 2001; 13(3): 129-134		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kuperman et al. 2001 – Fortsetzung

	E Outcome Messung	Ja	Nein	?
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Treatment of methadone-maintained patients with adult adhs: double-blind comparison of methylphenidate, bupropion and placebo				
Autoren: Levin FR, Evans SM, Brooks DJ et al.				
Quelle: Drug and Alcohol Dependence 2006; 8: 137-148				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Levin et al. 2006 – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:	Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHS: double-blind comparison of methylphenidate and placebo			
Autoren:	Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F			
Quelle:	Drug and Alcohol Dependence 2007; 87(1): 20-29			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Levin et al. 2007 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)			
Bericht Nr.:				
Titel:	A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with adhd with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder			
Autoren:	Reimherr FW, Williams ED, Strong RE et al.			
Quelle:	J Clin Psychiatry 2007; 68: 93-101			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>		
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Reimherr et al. 2007 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)			
Bericht Nr.:				
Titel:	Double-blind placebo-controlled trial of Methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence			
Autoren:	Schubiner H, Saules KK, Arfken CL et al.			
Quelle:	Experimental and Clinical Psychopharmacology 2002; 10(3): 286-294			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schubiner et al. 2002 – Fortsetzung

	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:	Efficacy of a mixed amphetamine salts compound in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder			
Autoren:	Spencer T, Biederman J, Wilens T et al.			
Quelle:	Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 775-782			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Spencer et al. 2001 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> Grund: keine Beschreibung der Fallzahlschätzung und Randomisierung				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidat in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder
Autoren:	Spencer T, Biederman J, Wilens T et al.
Quelle:	Biol Psychiatry 2005; 57: 456-463
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Spencer et al. 2005 – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Grund: Studie weist in ihrer Durchführung methodische Mängel auf; keine Beschreibung der Fallzahlplanung und Randomisierung; in der Interventionsgruppe MPH befinden sich ohne Begründung 2,5 mal mehr Probanden als in der Placebogruppe</p>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Efficacy and safety of dexamethylphenidate extended-release capsules in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder				
Autoren: Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ et al.				
Quelle: Biol Psychiatry 2007; 61: 1380-1387				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Spencer et al. 2007 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> Grund: keine Beschreibung der Fallzahlplanung und Randomisierung				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	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
Autoren:	Spencer TJ, Landgraf JM, Adler LA et al.
Quelle:	J Clin Psychiatry 2008; 69: 1766-1775
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Spencer et al. 2008a – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> Grund: keine Fallzahlplanung				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:	Triple-bead mixed amphetamine salts (spd465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with adhd: a randomized, double-blind, multi-center, placebo-controlled study			
Autoren:	Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH			
Quelle:	J Clin Psychiatry 2008; 69: 1437-1448			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Spencer et al. 2008b – Fortsetzung

	G Statistische Analyse	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:	Comparing guanfacine and dextroamphetamine for treatment of adult attention-deficit/hyperactivity disorder			
Autoren:	Taylor FB, Russo J			
Quelle:	J Clin Psychopharmacol 2001; 21(2): 223-228			
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>	Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/>		Andere: <input type="checkbox"/>	
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Taylor et al. 2001 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> Grund: Studie weist starke qualitative Schwächen auf (keine Beschreibung der Randomisierung und Fallzahlplanung; keine Beschreibung der Drop-outs; keine Sicherstellung der Compliance)</p>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: An experimental comparison of Pycnogenol and methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)				
Autoren: Tenenbaum S, Paull JC, Sparrow EP et al.				
Quelle: Journal of Attention Disorders 2002; 6(2): 49-60				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tenenbaum et al. 2002 – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F Drop Outs				
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> Grund: keine Angaben zur Randomisierung und Fallzahlplanung; niedrige Fallzahl; kurze Therapiephasen				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel: Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder				
Autoren: Turner DC, Clark L, Dowson J et al.				
Quelle: Biol Psychiatry 2004; 55: 1031-1040				
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>				
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>				
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Turner et al. 2004 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder
Autoren:	Turner DC, Blackwell AD, Dowson JH et al.
Quelle:	Psychopharmacology 2005; 178: 286-295
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/> Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Turner et al. 2005 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Grund: sehr kleine Fallzahl; keine Beschreibung der Fallzahlplanung und Randomisierung</p>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)					
Bericht Nr.:					
Titel: Methylphenidate significantly improves driving performance of adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a randomized crossover trial					
Autoren: Verster JC, Bekker EM, de Ross M					
Quelle: Journal of Psychopharmacology 2008; 22(3): 230-237					
Dokumenttyp RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>					
Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>					
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme					
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
C Intervention und Exposition					
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
D Studienadministration					
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
E Outcome Messung					
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
F Drop Outs					
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Verster et al. 2008 – Fortsetzung

G Statistische Analyse		Ja	Nein	?
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/> Grund: Das gewählte Randomisierungsverfahren erscheint in Anbetracht der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll. Die kleine Fallzahl kann zu Verzerrungen der Ergebnisse führen. Die errechnete Fallzahl von 30 wurde nicht erreicht.</p>				

Checkliste: Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)				
Bericht Nr.:				
Titel:		Bupropion xl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study		
Autoren:		Wilens TE, Haight BR, Horrigan JP et al.		
Quelle:		Biol Psychiatry 2005; 57: 793-801		
Dokumenttyp		RCT: <input checked="" type="checkbox"/>	Kohortenstudie: <input type="checkbox"/>	Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/>
		Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>	Fallserie: <input type="checkbox"/>	Andere: <input type="checkbox"/>
Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
D Studienadministration				
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
E Outcome Messung				
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wilens et al. 2005 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G Statistische Analyse				
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/>				

Checkliste:	Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/Fallserien)
Bericht Nr.:	
Titel:	Atomoxetine treatment of adults with adhd and comorbid alcohol use disorders
Autoren:	Wilens TE, Lenard AA, Weiss MD et al.
Quelle:	Drug and Alcohol Dependence 2008; 96: 145-154
Dokumenttyp	RCT: <input checked="" type="checkbox"/> Kohortenstudie: <input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie: <input type="checkbox"/> Längsschnittstudie: <input type="checkbox"/>
	Fallserie: <input type="checkbox"/> Andere: <input type="checkbox"/>

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B Zuordnung und Studienteilnahme				
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C Intervention und Exposition				
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wilens et al. 2008a – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2. Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrunde liegenden Werte angegeben?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><i>Abschließende Beurteilung:</i> Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Grund: keine Angaben zur Fallzahlplanung und Randomisierung, hohe Drop-out-Rate</p>				

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.