

KÜSIMUS

Kas ATH diagnoosiga täiskasvanutel kasutada esmavaliku ravimina metüülfenidaati või muud ravimit parema ravitulemus saamiseks?
 Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada teise ja kolmanda valiku ravimina metüülfenidaati või muud ravimit parema ravitulemus saamiseks?

SIHTRÜHM:	ATH diagnoosiga täiskasvanu
SEKKUMINE:	metüülfenidaat
VÕRDLOS:	muud ravimit
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Metüülfenidaat vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (pidev tunnus); Metüülfenidaat vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (dihhotoomne tunnus); Metüülfenidaat vs platseebo, kliinitsisti hinnang (pidev tunnus); Metüülfenidaat vs platseebo, kliinitsisti hinnang (dihhotoomne tunnus); Atomoksetiin vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (pidev tunnus) ; Atomoksetiin vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (dihhotoomne tunnus); Atomoksetiin vs platseebo, kliinitsisti hinnang (pidev tunnus); Atomoksetiin vs platseebo, kliinitsisti hinnang (dihhotoomne tunnus) ; Guanfatsiin vs platseebo efektiivsus, kliinitsisti poolt hinnatud (pidev tunnus); Metüülfenidaat vs platseebo efektiivsus; Amfetamiinid vs platseebo efektiivsus; Atomoksetiin vs platseebo efektiivsus; Bupropioon vs platseebo efektiivsus; Modafiniil vs platseebo efektiivsus; Amfetamiinid vs platseebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale; Atomoksetiin vs platseebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale ; Metüülfenidaat vs platseebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale ; Modafiniil vs platseebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale; Bupropioon vs platseebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale; Elukvaliteet; Amfetamiinid vs platseebo kõrvaltoimed; Atomoksetiin vs platseebo kõrvaltoimed;

HINNANG

Probleem
 Kas probleem on prioriteetne?

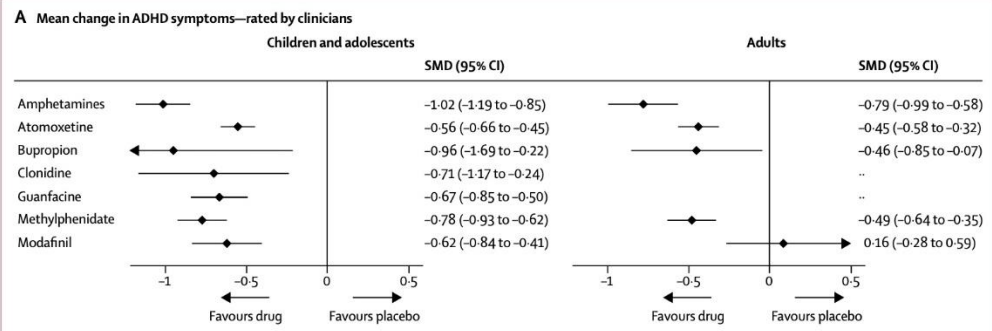
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Koostatava ravijuhendi (RJ) jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instumendiga kolm Euroopa- või rahvusvahelise erialaorganisatsiooni poolt koostatud RJ-t, et leida teaduslik tõendusmaterjal tööühma poolt püstitatud kliinilistele küsimustele vastamiseks ja soovitude andmiseks. AGREE II hinnangute alusel olid kaasamiseks piisava kvaliteediga kaks juhendit:</p> <p>1) Ühendkuningriigi (NICE) juhend: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management NICE guideline Published: 14 March 2018;</p> <p>2) Ameerika (AAP) juhend: Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, Chan E, Davison D, Earls M et al (2019) Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics.</p> <p>Täiskasvanute ATH farmakoloogilise ravi osas andis soovitusi nendest NICE juhend.</p> <p>NICE soovitab täiskasvanute farmakoloogilist ravi esmavalikuna kasutada kas lisdeksamfetamiini või metüülfenidaati.</p> <p>-Vahetust lisdeksamfetamiini vastu tuleks kaaluda, kui täiskasvanu on saanud 6 nädala jooksul adekvaatses doosis metüülfenidaati, kuid ei ole saavutanud piisavat ATHga seotud sümptomite vähenemist.</p> <p>-Vahetust metüülfenidaadi vastu tuleks kaaluda, kui täiskasvanu on saanud 6 nädala jooksul adekvaatses doosis metüülfenidaati, kuid ei ole saavutanud piisavat ATHga seotud sümptomite vähenemist.</p> <p>Kaalu täiskasvanud patsiendi üleviimist lisdeksamfetamiinile, kui neil on olnud kuuenädalane prooviperiood metüülfenidaadiga piisavas annuses, kuid selle perioodi jooksul ei ole olnud rahuldavat ravitulemust ATH sümptomaatika vähenemise osas.</p> <p>Kaalu täiskasvanud patsiendi üleviimist metüülfenidaadile, kui neil on olnud kuuenädalane prooviperiood lisdeksamfetamiiniga piisavas annuses, kuid selle perioodi jooksul ei ole olnud rahuldavat</p>	

	<p>Kaalu täiskasvanud patsiendi üleviimist lisdeksamfetamiinile, kui neil on olnud kuuenädalane prooviperiood metüülfenidaadiga piisavas annuses, kuid selle perioodi jooksul ei ole olnud rahuldavat ravitulemust ATH sümptomaatika vähenemise osas.</p> <p>Kaalu täiskasvanud patsiendi üleviimist metüülfenidaadile, kui neil on olnud kuuenädalane prooviperiood lisdeksamfetamiiniga piisavas annuses, kuid selle perioodi jooksul ei ole olnud rahuldavat ravitulemust ATH sümptomaatika vähenemise osas.</p> <p>Kaalu deksamfetamiini kasutamist ATH sümptomaatikaga patsientidel, kellel on ravivastus lisdeksamfetamiinile, kuid kes ei talu selle pikemat toimet.</p> <p>Paku atomoksetiini täiskasvanud patsientidele, kui nad ei talu lisdeksamfetamiini ega metüülfenidaati või kui neil ei ole olnud eelmainitud ravimitele piisavat ravivastust kuuenädalase prooviperioodi jooksul (mõlemal ravimil eraldisesivalt), olles kaalunud alternatiivseid ravivõimalusi ja adekvaatseid raviannuseid.</p> <p>Mitte pakkuda ilma kolmanda astme ATH spetsialistiga konsulteerimata täiskasvanud ATH patsientidele järgnevaid ravimeid:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Guanfatsiin täisvasvanutel (<i>off-label</i> kasutus) · Patsientidele, kellel on lisaks ATHle kaasvalt pervasiivne agressioon, vihahood või ärritavus lisaks stimulantidele atüüpilisi antipsühhootikume. 	
--	---	--

Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tühine ● Väike ○ keskmine ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Metüülfenidaat- tõhusus</p> <p>ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja võrgustiku metaanalüüs (2).</p> <p>Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 11.01.2014 – 9.09.2017. Kaasati topeltpimendatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kestvusega vähemalt 1 nädal. Täiskasvanuteks loeti ≥ 18 aastased. Võrgustiku metaanalüüsi (NMA) kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat.</p> <p>Primaarseks tulemusnäitajaks oli klinitsisti poolt antud hinnang ATH põhisümptomaatika vähenemisele, mida hindasid klinitsistid kõige lähemal ajahetkel 12 nädalale. Leiti, et kõik ravimid peale modafiniili olid efektiivsemad, kui platseebo. Klonidiini ning guanfatsiini kohta ei olnud täiskasvanutel andmeid.</p> <p>Metüülfenidaat oli nii klinitsisti kui ka patsiendi hinnangul platseebost tõhusam. Metüülfenidaadi tõhususele antud hinnang klinitsisti poolt SMD (<i>standardized mean difference</i> e standardiseeritud keskmine erinevus) = -0,49; 95% CI -0,64 – -0,35 (joonis 1). Patsiendi hinnang SMD = -0,42 (-95% CI -0,54- -0,30) (joonis 2).</p>	<p>Täiskasvanute ATH uuringuid on äärmiselt vähe (vähem kui lastel).</p> <p>Kuigi tõendatuse aste on madal, siis uuringud tõid ravimite efekti välja. Kliiniline praktika toetab seda. Ei ole veel piisavalt häid uuringuid tehtud, mis kinnitaks, et efekt oleks keskmine või suur.</p>



Joonis 1. Allikas: Figure 3 (2)

Efficacy – ADHD core symptoms, Self Ratings

Amphetamines	-	-	0.18 (-0.49, 0.85)	-	0.15 (-0.44, 0.75)	-0.54 (-0.79, -0.28)
-	Atomoxetine	-	-	0.09 (-0.24, 0.42)	-	-0.38 (-0.48, -0.27)
-	-	Bupropion	-	-	-	-0.30 (-0.61, 0.01)
-	-	-	Guanfacine	-	-	-0.77 (-1.46, -0.08)
-	-	-	-	Methylphenidate	-	-0.42 (-0.54, -0.30)
-	-	-	-	-	Modafinil	-0.43 (-1.38, 0.51)
-	-	-	-	-	-	Placebo

Mean change in symptoms is reported as a standardized mean difference (SMD) along with 95% confidence intervals. An SMD below 0 favours the medication on the top left vs. the medication on the bottom right in the diagonal. The bottom left triangle refers to results in children/adolescents and the top right triangle to results in adults.

Joonis 2. Allikas: Supplementary appendix, lk 461 (2),

Võrgustiku metanalüüsis olid amfetamiinid tõhusamad kui metüülfenidaat ATH sümptomaatika vähendamisel SMD = -0,29; 95% CI -0,54– -0,05. Metüülfenidaat oli modafiniilist tõhusam SMD= -0,65; 95% CI -1,11 – -0,19. Teiste ravimitega ei esinenud metüülfenidaadil olulisi erinevuseid.

CGI-I skaalal oli metüülfenidaat (SMD = 3,08; 95% CI 2,04–4,65) platseebost tõhusam (joonis 3).

Functioning - Clinical Global Impression (CGI)

Amphetamines	2.39 (0.93;6.18)	1.42 (0.55;3.64)	-	-	1.58 (0.91;2.75)	5.46 (2.17;13.77)	4.86 (3.30;7.17)
3.39 (1.95;5.88)	Atomoxetine	0.60 (0.18;2.00)	-	-	0.66 (0.26;1.69)	2.28 (0.68;7.64)	2.03 (0.85;4.84)
-	-	Bupropion	-	-	1.11 (0.44;2.81)	3.85 (1.16;12.84)	3.43 (1.45;8.14)
2.77 (0.87;8.83)	0.82 (0.24;2.78)	-	Clonidine	-	-	-	-
2.13 (1.24;3.66)	0.63 (0.32;1.22)	-	0.77 (0.23;2.56)	Guanfacine	-	-	-
1.38 (0.92;2.07)	0.41 (0.23;0.74)	-	0.50 (0.16;1.54)	0.65 (0.38;1.12)	Methylphenidate	3.46 (1.36;8.81)	3.08 (2.04;4.65)
2.40 (1.29;4.46)	0.71 (0.34;1.47)	-	0.86 (0.25;2.95)	1.13 (0.57;2.22)	1.73 (0.93;3.23)	Modafinil	0.89 (0.38;2.04)
7.71 (5.52;10.77)	2.28 (1.38;3.76)	-	2.78 (0.91;8.53)	3.63 (2.36;5.57)	5.57 (3.99;7.79)	3.22 (1.91;5.43)	Placebo

Improvement in clinical global functioning is reported for each comparison as odds ratio (OR), along with 95% confidence intervals. An OR above 1 favours the medication on the top left vs. the medication on the bottom right in the diagonal. The bottom left triangle refers to results in children/adolescents and the top right triangle to results in adults.

Joonis 3. Allikas: Supplementary appendix lk 476 (2)

Elliot et al 2020

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja NMA (1) Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 04.2015 ning materjale uuendati 07.2017 ja 12.2018. Kaasati randomiseeritud topeltblinditud, *single-blind*, *open-label* uuringud, täiskasvanuteks loeti ≥ 18 aastased isikud. Lõplikku analüüsi kaasati vaid uuringud, milles ravi oli kestnud vähemalt 12 nädalat, kokku analüüsiti 64 uuringut. Ravimid kategoriseeriti lisaks toimeainele ka selle vabastamise viisi ja doosi alusel.

Patsiendi enda poolt antud hinnangu dihhotoomsesse (jah/ei raviefekt) analüüsi oli kaasatud 4 RCT-d (322 vastajat). Statistiliselt oluline sümptomite vähenemine platseeboga võrreldes oli kõrges doosis MPH OROSe kasutajatel (RR 2,40; 95% CI 1,10-4,06). Pideva tunnusena hindamisel ei olnud ühegi metüülfenidaadi ravimvormi tõhusus platseebost suurem. **Klinitsisti hinnangul:** (15 RCT-d, 3365 vastajat) Pideva tunnusena ravivastuse analüüs: võrreldes platseeboga oli sümptomite vähenemist rohkem MPH-SR-STD (MD= -5,7; 95% CI -11,2- -0,3) ja MPH-LD (MD = -10,4; 95% CI -19,0, -2,1).

Amfetamiinid- tõhusus

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja NMA (2). Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 11.01.2014 – 9.09.2017. Kaasati topeltblinditud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kestvusega vähemalt 1 nädal. Täiskasvanuteks loeti ≥ 18 aastased. Võrgustiku metaanalüüsi kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Primaarseks tulemusnäitajaks oli klinitsisti poolt antud hinnang ATH põhisümpomaatika vähenemisele, mida hindasid klinitsistid kõige lähemal ajahetkel 12 nädalale.

Amfetamiinid olid ATH sümptomaatika leevendamisel tõhusamad kui platseebo, nii klinitsisti kui ka patsiendi hinnangul. Klinitsisti hinnang SMD = -0,79; 95% CI -0,99 - -0,58, patsiendi hinnang SMD = -0,54; 95% CI -0,79 – -0,28 (2).

NMAs olid amfetamiinid tõhusamad ATH sümptomaatika vähendamisel kui atomoksetiin (SMD = -0,46 (95% CI -0,58 – -0,10), metüülfenidaat (SMD = -0,29; 95% CI -0,54 – -0,05) ja modafiniil (SMD = -0,94 (95% CI -1,43 – -0,46). CGI-I skaalal olid amfetamiinid (SMD = 4,86; 95% CI 3,30 – 7,17) platseebost tõhusamad (2).

Kuna ükski amfetamiinide tõhusust käsitlev uuring ei kestnud vähemalt 12 nädalat, siis Elliot et al. läbiviidud NMA-s puuduvad andmed amfetamiinide tõhususe kohta. MA tulemused Elliot et al artikli lisas näitavad, et lisdeksamfetamiin (SMD=-0,73; 95% CI -1,05 - -0,41) ja triple-bead MAS (-0,65, 95% CI -0,95 - -0,41) on täidesaatva funktsiooni parandamisel platseebost tõhusamad (1).

Atomoksetiin- tõhusus

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja võrgustiku metaanalüüs(2)Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 11.01.2014 – 9.09.2017.Kaasati topeltpimendatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kestvusega vähemalt 1 nädal. Täiskasvanuteks loeti >=18aastased. Võrgustiku metaanalüüsi kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Primaarseks tulemusnäitajaks oli kliinitsisti poolt antud hinnang ATH põhisümpptomaatika vähenemisele, mida hindasid kliinitsistid kõige lähemal ajahetkel 12 nädalale.

Atomoksetiin oli ATH sümpptomaatika leevendamisel tõhusam kui platseebo: kliinitsisti hinnang SMD = -0,45 (95% CI -0,58 - -0,32), patisendi hinnang SMD = -0,38 (95% CI -0,48 -- -0,27)(2) .

NMAs olid amfetamiinid tõhusamad ATH sümpptomaatika vähendamisel kui atomoksetiin (SMD = -0,46 (95% CI -0,58-- -0,10)). Atomoksetiin oli tõhusam kui modafiniil (SMD = -0,61 (95% CI -1,06-- -0,15) (2).

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja NMA (1)Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 04.2015 ning materjale uuendati 07.2017 ja 12.2018. Kaasati randomiseeritud topeltpimendatud, single-blind, open-label uuringud, täiskasvanuteks loeti >=18aastased isikud. Lõplikku analüüsi kaasati vaid uuringud, milles ravi oli kestnud vähemalt 12 nädalat, kokku analüüsiti 64 uuringut. Ravimid kategoriseeriti lisaks toimeainele ka selle vabastamise viisi ja doosi alusel. Võrreldes teiste ATH ravimitega oli atomoksetiini kohta rohkem uuringuid läbi viidud, mis nende kriteeriumidele vastasid.

Atomoksetiin oli patsiendi enda poolt antud hinnangul dihhotoomsel skaalal platseebost oluliselt tõhusam RR = 3,34 (95% CI 1,88-5,85)(1).

Kliinitsisti poolt antud hinnangus oli atomoksetiin platseebost oluliselt tõhusam ATH sümpptomaatika vähendamisel pideval skaalal SMD = -0,55 (95% CI -0,77- -0,33). Dihhotoomsel hindmisel erinevust platseebost ei esinenud (1).

Bupropioon- tõhusus

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja võrgustiku metaanalüüs(2)Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 11.01.2014 – 9.09.2017.Kaasati topeltpimendatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kestvusega vähemalt 1 nädal. Täiskasvanuteks loeti >=18aastased. Võrgustiku metaanalüüsi kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Primaarseks tulemusnäitajaks oli kliinitsisti poolt antud hinnang ATH põhisümpptomaatika vähenemisele, mida hindasid kliinitsistid kõige lähemal ajahetkel 12 nädalale.

Bupropioon oli kliinitsisti hinnangul tõhusam, kuid patsiendi enda hinnangul mitte. Kliinitsisti hinnang SMD = -0,46 (95% CI -0,85- -0,07). Patisendi hinnang SMD = -0,30 (95% CI -0,61 -0,01)

NMAs oli bupropioon tõhusam kui modafiniil (SMD = -0,62 (95% CI -1,20-- -0,03).

CGI-I skaalal oli bupropioon (SMD = 3,43; 95% CI 1,45–8,14) platseebost tõhusam.(2)

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja NMA (1).Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 04.2015 ning materjale uuendati 07.2017 ja 12.2018. Kaasati randomiseeritud topeltpimendatud, single-blind, open-label uuringud, täiskasvanuteks loeti >=18aastased isikud. Lõplikku analüüsi kaasati vaid uuringud, milles ravi oli kestnud vähemalt 12 nädalat, kokku analüüsiti 64 uuringut. Ravimid kategoriseeriti lisaks toimeainele ka selle vabastamise viisi ja doosi alusel. Atomoksetiin oli patsiendi enda poolt antud hinnangul dihhotoomsel skaalal platseebost oluliselt tõhusam RR = 3,34 (95% CI 1,88-5,85)(1).

Bupropioon ei olnud läbiviidud analüüsides platseebost tõhusam. Patsiendi enda hinnangu NMAs oli atomoksetiin bupropioonist tõhusam (RR=0,33; 95% CI 0,11-0,78)(1).

Modafiniil- tõhusus

ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja võrgustiku metaanalüüs(2)gOtsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 11.01.2014 – 9.09.2017.Kaasati topeltpimendatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kestvusega vähemalt 1 nädal. Täiskasvanuteks loeti >=18aastased. Võrgustiku metaanalüüsi kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Primaarseks tulemusnäitajaks oli kliinitsisti poolt antud hinnang ATH põhisümpptomaatika vähenemisele, mida hindasid kliinitsistid kõige lähemal ajahetkel 12 nädalale.

	<p>Modafiniil ei erinenud platseebost ei patsiendi ega kliinitsisti hinnangul. Kliinitsisti hinnang SMD = 0,16 (95% CI - 0,28-0,59), patiseendi hinnang SMD = -0,43 (95% CI -1,38-0,51).</p> <p>NMAs olid amfetamiinid, mefüülfenidaat, atomoksetiin ja bupropioon tõhusamad kui modafiniil ATH sümptomaatika vähendamisel (2).</p> <p>Atomoksetiin- elukvaliteet Standarddoosis atomoksetiin parandas võrreldes platseeboga elukvaliteeti MD = 4,21; 95% CI 2,04 - 6,38(1).</p> <p>Guanfatsiin Ainult üks RCT, milles 13 osalejat, selles ei olnud kliinitsisti poolt antud pideval skaalal erinevust platseebost ATH sümptomaatika vähenemisel SMD 0,09 (95% CI -0,68-0,86) (1).</p> <p>Klonidiin Andmed puuduvad.</p> <p>Lamotrigiin Andmed puuduvad.</p> <p>Melatoniin Andmed puuduvad.</p>	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda 	<p>Metüülfenidaadi kõrvaltoimed</p> <p>ATH ravimite tõhususe hindamiseks tehti süstemaatiline ülevaade ja võrgustiku metaanalüüs(2). Otsing andmebaasides viidi läbi ajavahemikul 11.01.2014 – 9.09.2017. Kaasati topeltpimendatud randomiseeritud kontrollitud uuringud, kestvusega vähemalt 1 nädal. Täiskasvanuteks loeti >=18aastased. Võrgustiku metaanalüüsi kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Primaarseks tulemusnäitajaks oli ravi talutavus. Ravimi talutavust hinnati selle alusel, kui palju vastajaid loobus uuringus osalemisest kõrvaltoimete tõttu. Modafiniil, amfetamiinid, metüülfenidaat ja atomoksetiin olid platseebost talutavuse poolest halvemad (joonis 4). Bupropioonil ei olnud erinevust võrreldes platseeboga. Guanfatsiini ja klonidiini kohta ei olnud täiskasvanute andmeid.</p>	<p>Tõsiseid kõrvaltoimeid oli väga vähe. Kui täiskasvanud inimene, kellel on juba olemasolevaid haigusi, saab ATH ravi, siis peab arvestama olemasolevate kardiovaskulaarsete riskidega.</p>

	Atomoxetine		Bupropion		Clonidine		Guanfacine		Methylphenidate		Modafinil		Placebo	
	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults
Amphetamines	1.54 (0.79- 3.01)*	1.40 (0.54- 3.66)†	1.53 (0.17- 13.88)†	1.28 (0.14- 11.40)†	0.51 (0.08- 3.27)†	..	0.87 (0.35- 2.16)†	..	1.60 (0.94- 2.73)*	1.36 (0.54- 3.43)†	1.72 (0.64- 4.59)†	0.81 (0.23- 2.93)†	2.30 (1.36 - 3.89)‡	3.26 (1.54 - 6.92)‡
Atomoxetine	0.99 (0.11- 9.15)†	0.91 (0.11- 7.77)†	0.33 (0.05- 2.14)†	..	0.57 (0.22- 1.47)†	..	1.04 (0.55- 1.94)†	0.97 (0.47- 2.02)*	1.11 (0.40- 3.09)†	0.58 (0.18- 1.93)†	1.49 (0.84- 2.64)*	2.33 (1.28 - 4.25)*
Bupropion	0.33 (0.02- 5.51)†	..	0.57 (0.06- 5.77)†	..	1.05 (0.12- 9.14)†	1.07 (0.13- 8.92)†	1.12 (0.11- 11.62)†	0.64 (0.06- 6.37)†	1.51 (0.17- 13.27)†	2.55 (0.33- 19.93)†
Clonidine	1.71 (0.24- 12.22)†	..	3.14 (0.51- 19.33)†	..	3.36 (0.46- 24.64)†	..	4.52 (0.75- 27.03)†	..
Guanfacine	1.83 (0.74- 4.57)†	..	1.97 (0.63- 6.16)†	..	2.64 (1.20 - 5.81)*	..
Methylphenidate	1.07 (0.41- 2.83)†	0.60 (0.19- 1.92)†	1.44 (0.90- 2.31)*	2.39 (1.40 - 4.08)§
Modafinil	1.34 (0.57- 3.18)†	4.01 (1.42 - 11.33)‡

Data are odds ratio (95% CI). Values above 1 favour the treatment in the column and values below 1 favour the treatment in the row. Results in bold are significant. Drugs are reported in alphabetical order. Results are based on network estimates. No data for clonidine and guanfacine in adults are reported because no studies identified by our search tested these two drugs in adults. ADHD=attention-deficit hyperactivity disorder. *Low quality of evidence. †Very low quality of evidence. ‡Moderate quality of evidence. §High quality of evidence.

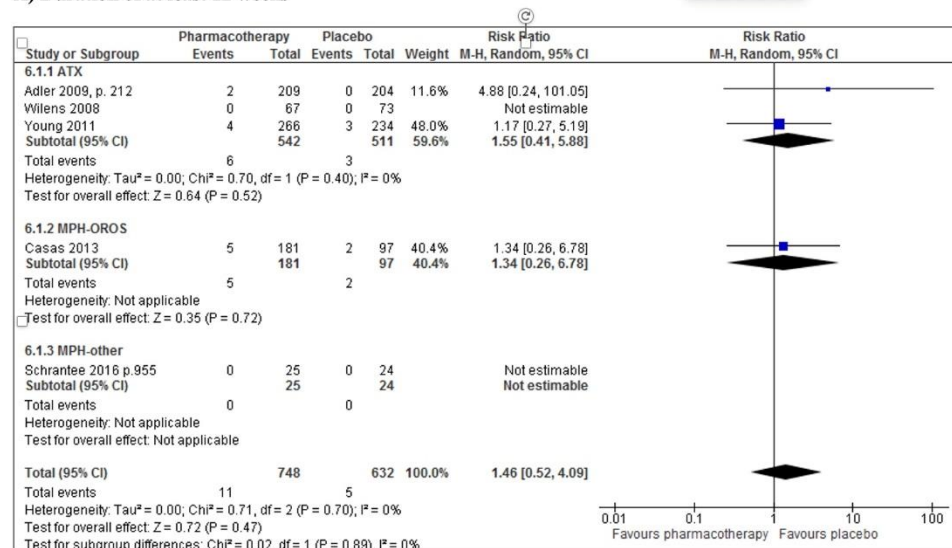
Table 2: Effect of ADHD drugs in children and adults at timepoints closest to 12 weeks in terms of tolerability

Joonis 4. ATH ravimite talutavus, hinnatud kõige lähemal ajahetkel 12 nädalale. Aliilkas (2)

Metüülfenidaadi kasutajatel esines enam kaalulangust (SMD = -0,74; 95% CI -1,20 – -0,28), süstoolse vererõhu tõusu (SMD = 0,17; 95% CI 0,05 – 0,30) ja diastoolse vererõhu tõusu (SMD= 0,20; 95% CI 0,08 – 0,32) võrreldes platseeboga (2).

Tõsiste kõrvaltoimete harva esinemise tõttu ei olnud võimalik NMA-d teostada kõigi ravimitega eraldi ning seetõttu võrreldi kõiki ravimeid, millel oli esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid, platseeboga. Uuringutes, mis kestsid vähemalt 12 nädalat ei leitud olulist erinevust tõsiste kõrvaltoimete esinemisel ATH farmakoterapia kasutajatel võrreldes platseeboga (RR = 1,46; 95% CI 0,52 - 4,09; I² = 0%) (Joonis 5) (1).

A) Duration of at least 12 weeks



Joonis 5. Tõsiste kõrvaltoimete esinemine ATH ravimite vähemalt 12 nädala jooksul tarvitajatel võrreldes platseeboga Allikas: (1)

Ravimite tarvitamise lõpetas kõrvaltoimete tõttu enam ATH ravimite võtjaid võrrelduna platseeboga (RR = 2,30; 95% CI 1,62-3,25; I² = 37%)(1) .

Chieritto de Oliveira et al. publitseerisid 2019. a. ATH ravimite kõrvaltoimete paarikaupa ja võrgustiku metaanalüüsi. Andmebaasides tehti otsing juunis 2016. Kaasati randomiseeritud topeltpimendatud ja paralleelse kontrolliga (*parallel controlled*) uuringud, kus >18aastaseid isikuid, kellel ei olnud kaasuvaid haiguseid, raviti ATH ravimitega, mida võrreldi kas omavahel või platseeboga ning hinnati ravimite ohutust. Süstemaatilisse ülevaatesse ja MA kaasati 10 artiklit. Kaasatud patsientide arv oli 3006, keskmine vanus 37,1 aastat. Keskmine ravi kestvus oli 10,5 nädalat. Hinnatud tulemusnäitajad olid anoreksia, söögiisu vähenemine, unetus, unisus ja libiido langus. Ravimeid hinnati ka järjestamise tõenäosuse (ranking probabilities) alusel, milles metüülfenidaat OROS põhjustas teiste ravimitega võrreldes vähem unetust (91%) (3).

Amfetamiinid kõrvaltoimed

Kaalulangus SMD = -0,17; 95% CI 0,05- -0,30) võrreldes platseeboga (2).

Ravi vastuvõetavus (acceptability), ehk ükskõik mis põhjusel ravi pooleli jätmise oli amfetamiinidel oluliselt parem võrreldes platseeboga OR = 0,68; CI 95% 0,49-0,95).

Post-hoc analüüsis, kui lisdexamfetamiin eraldati teistest amfetamiinidest oli lisdeksamfetamiini (OR = 2,74; 95% CI 0,80-9,30) talutavus (*tolerability*) parem kui teistel amfetamiinidel (OR = 3,66; 95% CI 1,36-9,87)(2).

Chieritto de Oliveira et al. publitseerisid 2019. a. ATH ravimite kõrvaltoimete paarikaupa ja võrgustiku metaanalüüsi. Andmebaasides tehti otsing juunis 2016. Kaasati randomiseeritud topeltpimendatud ja paralleelse kontrolliga (*parallel controlled*) uuringud, kus >18aastaseid isikuid, kellel ei olnud kaasuvaid haiguseid, raviti ATH ravimitega, mida võrreldi kas omavahel või platseeboga ning hinnati ravimite ohutust. Süstemaatilisse ülevaatesse ja MA kaasati 10 artiklit. Kaasatud patsientide arv oli 3006, keskmine vanus 37,1 aastat. Keskmine ravi kestvus oli 10,5 nädalat. Hinnatud tulemusnäitajad olid anoreksia, söögiisu vähenemine, unetus, unisus ja libiido langus.

	<p>Extended-release mixed amphetamine salts (SMA) tarvitajatel (12,5-75mg/päevas) esines enam isu vähenemist (OR = 0,08; 95%CI = 0,03-0,18) ja unetust (OR = 0,28; 95%CI = 0,16-0,49) võrreldes platseeboga. Ravimeid hinnati ka järjestamise tõenäosuse (ranking probabilities) alusel, milles amfetamiinidel oli suurim tõenäosus isu languse (81%), unetuse (79%) ja anoreksia (41%) põhjustamiseks (3).</p> <p>Atomoksetiini kõrvaltoimed Diastoolse vererõhu tõus SMD= -0,19; 95% CI 0,08- -0,30) võrreldes platseeboga (2).</p> <p>Chieritto de Oliviera et al. publitseerisid 2019. a. ATH ravimite kõrvatoimete paarikaupa ja võrgustiku metaanalüüsi. Andmebaasides tehti otsing juunis 2016. Kaasati randomiseeritud topeltpimendatud ja paralleelse kontrolliga (<i>parallel controlled</i>) uuringud, kus >18aastaseid isikuid, kellel ei olnud kaasuvaid haiguseid, raviti ATH ravimitega, mida võrreldi kas omavahel või platseeboga ning hinnati ravimite ohutust. Süstemaatilisse ülevaatesse ja MA kaasati 10 artiklit. Kaasatud patsientide arv oli 3006, keskmine vanus 37,1 aastat. Keskmine ravi kestvus oli 10,5 nädalat. Hinnatud tulemusnäitajad olid anoreksia, söögiisu vähenemine, unetus, unisus ja libiido langus. Atomoksetiini tarvitajatel (25-100mg) esines enam isu vähenemist (OR = 0,18; 95%CI = 0,10-0,31), unetust (OR = 0,47; 95%CI = 0,30-0,76) ja libiido langust (OR = 0,27; 95%CI = 0,12-0,63) võrreldes platseeboga. Ravimeid hinnati ka järjestamise tõenäosuse (ranking probabilities) alusel, milles atomoksetiin põhjustas teiste ravimitega võrdluses vähem isu langust, kuid kõige enam libiido vähenemist (3).</p> <p>Guanfatsiin Andmed puuduvad.KlonidiinAndmed puuduvad.LamotrigiinAndmed puuduvad.MelatoniinAndmed puuduvad.</p>	
--	---	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDAVAL KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Primaarsete tulemusnäitajate tõendatuse kindlust hinnati GRADEga (tabelid leitavad Cortese artikli lisa alates lk 604)(2). Antud hinnangud olid mõõdukas ja madal tase. <i>Head-to-head</i> uuringute arv oli väike, seega tõhususe võrdlemine põhines sageli indirektsel võrdlustel. Kuigi uuringu läbiviijatel oli plaan hinnata ravimite tõhusust ka 26 nädalal ja 56 nädalal, siis andmete vähesuse tõttu ei olnud see võimalik.</p> <p>Elliott et al. otsustasid kliinilise konsultandi soovitusel jätta analüüsi sisse vaid uuringud, mis olid kestnud vähemalt 12 nädalat. Kuigi see tõepoolest kajastab paremini ravi toimeid ja kõrvaltoimeid, siis selle piirangu tõttu jäid analüüsist täielikult välja amfetamiinid, mida ravijuhendites on seni soovitatud täiskasvanutele ühena esmavalikuravimitest. Kuna ravimeid käsitleti eraldi ravimvormi alusel, siis jäid kohati võrdlusrühmad väga väikeseks, näiteks MPH-LD kohta tehtud järeldused põhinevad vaid ühel uuringul. Analüüsi kaasatud uuringute nihke tõenäosust hinnati <i>Cochrane's Risk of Bias tool for publications</i> abil, valdaval osal uuringutest oli kas ebaseelge või kõrge nihke esinemine tõenäosus. Tõendatuse tase erinevate ravimite võrdustes kasutatud allikate kohta on ära toodud artikli lisades ning seal on hinnatud kõiki kas madala või väga madala tõendatuse tasemega (1).</p> <p>Kokkuvõttes saab öelda, et metaanalüüsidesse kaasatud uuringute valimid on väikesed, otseseid võrdlusi on vähe, uuringu perioodid on lühikesed, esinesid probleemid uuringu ülesehitusega, uuringute tõendatuse aste on madal või väga madal.</p>	

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> o oluline ebakindlus või varieeruvus ● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus o oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub o oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 		<p>Ebakindlus sõltub mh patsiendi teadlikkusest. Nende patsientide seas, kes arsti juurde lähevad ning abi otsivad, on ebakindlus ravi osas tõenäoliselt tagasihoidlikum.</p>

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrd viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> o soosib võrdlust o pigem soosib võrdlust o ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist o soosib sekkumist o Varieerub o Ei oska öelda 		<p>Olemasolevate uuringute põhjal on keeruline mõjude tasakaalu hinnata, kuid siiski kaalub kasu kahju üle.</p>

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAJUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> o suur kulu o keskmine kulu o mitteamvestatav kulu ja sääst ● keskmine sääst o suur sääst o Varieerub o Ei oska öelda 	<p>Ei hinnatud eraldi.</p>	<p>1. Metüülfenidaat Lühitoimeline: Medikinet 10 mg N30 - 9,55€ (täishinnaga) Medikinet 20 mg N30 - 19,1€ (täishinnaga) Pikatoimeline: Medikinet XL 10 mg prolong N30 - 23,4€ (täishind), 14,17€ (75% soodustus), 12,33€ (90% soodustus) Medikinet XL 20 mg prolong N30 - 29,49€ (täishind), 9,25€ (75% soodustus), 5,2€ (90% soodustus) Medikinet XL 30 mg prolong N30 - 44,22€ (täishind), 12,93€ (75% soodustus), 6,67€ (90% soodustus) Medikinet XL 40 mg prolong N30 - 58,98€ (täishind), 16,62€ (75% soodustus), 8,15€ (90% soodustus) Affenid toimeainet modif. kõvakapsel 10 mg N30 - 10,53€ (täishind), 4,51€ (75% soodustus), 3,3€ (90% soodustus), Affenid toimeainet modif. kõvakapsel 20 mg N30 - 20,65€ (täishind), 7,04€ (75% soodustus), 4,31€ (90% soodustus), Affenid toimeainet modif. kõvakapsel 30 mg N30 - 30,95€</p>

(täishind), 9,61€ (75% soodustus), 5,34€ (90% soodustus),
Affenid toimeainet modif. kõvakapsel 40 mg N30 - 41,29€
(täishind), 12,2€ (75% soodustus), 6,38€ (90% soodustus)
Concerta prolong tbl 18 mg N30 - 42,48€ (täishind), 27,7€
(75% soodustus), 24,75€ (90% soodustus),
Concerta prolong tbl 36 mg N30 - 52,22€ (täishind), 20,79€
(75% soodustus), 14,51€ (90% soodustus),
Concerta prolong tbl 54 mg N30 - 57,33€ (täishind), 16,21€
(75% soodustus), 7,98€ (90% soodustus)

2. Lisdeksamfetamiindimesülaat

Elvanse caps 30 mg N30 (ET) - 128,02€ (täishinnaga)
Elvanse caps 50 mg N30 (ET) - 185,2€ (täishinnaga)
Elvanse caps 70 mg N30 (ET) - 235,7 € (täishinnaga)
Listeksamfetamiinile on vaja müügiluba ja lisada
soodusravimite nimekirja nii lastel kui täiskasvanutel.

3. Deksamfetamiin

Deksamfetamiinile on vaja müügiluba ja lisada
soodusravimite nimekirja nii lastel kui täiskasvanutel.

4. Atomoksetiin

Strattera caps 60 mg N28 - 130.60€ (täishinnaga) – ei ole
müügiluba

Atominex 10 mg caps N56 - 25,52€ (täishinnaga), 8,25€
(75% soodustus), 4,8€ (90% soodustusega),
Atominex 25 mg caps N56 - 63,82€ (täishinnaga), 17,83€
(75% soodustusega), 8,63€ (90% soodustusega),
Atominex 40 mg caps N56 - 82,95€ (täishinnaga), 22,61€
(75% soodustusega), 10,54€ (90% soodustusega),
Atominex 60 mg caps N56 - 83,07€ (täishinnaga), 22,64€
(75% soodustusega), 10,56€ (90% soodustusega)

5. Guanfatsiin

Intuniv prolong tbl 1 mg N28 - 87,79€ (täishinnaga),
Intuniv prolong tbl 2 mg N28 - 91,37€ (täishinnaga),
Intuniv prolong tbl 3 mg N28 - 101,65€ (täishinnaga)
Guanfatsiin on vaja lisada soodusravimite nimekirja nii
lastel kui täiskasvanutel.

6. Klonidiin

Loetus vaid lühitoimeline klonidiin, müügiluba ei ole:
Chlophazolin tbl 150 mcg N50 (RT) - 2,86€ (täishinnaga)
Clophelin tbl 0,15 mg N50 - 8,56€ (täishinnaga)
Clonidin-Ratiopharm tbl 75 mcg N100 (RT) - 11,48€
(täishinnaga)

Pikatoimelisel klonidiinil on vaja müügiluba. Lühi- ja
pikatoimeline kliniliin on vaja lisada soodusravimite
nimekirja nii lastel kui täiskasvanutel.

7. Lamotriigiin

Lamictal 100 mg N28 - 11,21 € (täishinnaga), 6,85 € (50%
soodustusega), 2,50 (100% soodustusega)
Lamictal 25 mg N28 - 3,07 € (täishinnaga), 2,78 € (50%
soodustusega) 2.50 € (100% soodustusega)
Lamictal 50 mg N28 - 5,60 € (täishinnaga), 4,05 € (50%

		<p>soodustusega), 2,50 € (100% soodustusega) Lamictal 5 mg N30 - 2,83 € (täishinnaga), 2,66 (50% soodustusega), 2,50 (100% soodustusega)</p> <p>8. Bupropioon Müügiiloaga: ELONTRIL MODIF 150 mg N30 - 12,74 € (täishinnaga) ELONTRIL MODIF 300 mg N30 - 28,08 € (täishinnaga) Müügiiloata: BUPROPIONHYDROCHLORID HEXAL MODIF TBL 150 mg N30 (ET) - 37,61 € (täishinnaga)</p> <p>9. Modafiniil MODAFINIL AUROBINDO 100 mg N30 - 60,73€ (täishinnaga) MODIODAL 100 mg N30 - 79, 45€ (täishinnaga)</p> <p>Töörühm hindab, et pikas perspektiivis kaasneb ravimite kasutamisega sääst. Patsientide seisukohalt võivad küll ravimid kallid olla, kuid elukvaliteedi ja töövõime paranemine kaalub selle üle. Madalama sissetulekuga inimesed ei suuda kallimaid ravimeid osta, kuigi need võivad olla nende puhul tõhusamad.</p>
--	--	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Väga madal <input type="radio"/> madal <input type="radio"/> keskmine <input type="radio"/> väga <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	<p>Ei hinnatud eraldi.</p>	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
-------	---------------------------	--------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> soosib võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib võrdlust <input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust <input type="radio"/> pigem soosib sekkumist <input type="radio"/> soosib sekkumist <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> kaasatud uuringud puuduvad 	Ei hinnatud eraldi.	
---	---------------------	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust <input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust <input checked="" type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Ei hinnatud eraldi.	Kõigi tõendatud ravivõimaluste võrdne kättesaadavus suurendab patsientide hulka, kes leiavad sobiva ravivõimaluse ning tänu sellele saavutavad elukvaliteedi tõusu ning sotsiaalse konkurentsivõime. Ennetab sekundaarsete häirete kujunemist.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Ei hinnatud eraldi.	Ravivõimaluste laienemine on arstide seas vastuvõetav.

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input checked="" type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda 	Ei hinnatud eraldi.	Soodusravimite nimekirjas on pikatoimeline metüülfenidaat ja atomoksetiin. Lühitoomeline metüülfenidaat on soodustuseta. Lisdeksamfetamiindimesülaadil ei ole soodustust. Guanfatsiinil müügiluba olemas, kuid soodusravimite nimekirjas ei ole. Deksamfetamiini kohta Ravimiregistris info puudub.

OTSUSTE KOKKUVÕTE

OTSUS							
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIMATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	kaasatud uuringud puuduvad
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda

SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha <input type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise vastu <input type="radio"/>	Nõrk soovitus kas sekkumise või alternatiivi poolt <input checked="" type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	--	--	--

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Elliott, Jesse, Johnston, Amy, Husereau, Don, Kelly, Shannon E., Eagles, Caroline, Charach, Alice, Hsieh, Shu Ching, Bai, Zemin, Hossain, Alomgir, Skidmore, Becky, Tsakonas, Eva, Chojecki, Dagmara, Mamdani, Muhammad, Wells, George A.. Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE; 2020.
2. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.. Lancet Psychiatry; 2018.
3. Chierrito de Oliveira, Danielly, Guerrero de Sousa, Patricia, Borges dos Reis, Camila, Tonin, Fernanda Stumpf, Maria Steimbach, Laiza, Virtuoso, Suzane, Fernandez-Llimos, Fernando, Pontarolo, Roberto, Cristina Conegero Sanches, Andréia. Safety of Treatments for ADHD in Adults: Pairwise and Network Meta-Analyses. Journal of Attention Disorders; 2019.