


Autor(id): Hedda Lippus-Metsaots

Küsimus: Kas ATH diagnoosiga täiskasvanutel kasutada esmavaliku ravimina metüüfenidaati või muud ravimit parema ravitulemuse saamiseks?


Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada teise ja kolmanda valiku ravimina metüüfenidaati või muud ravimit parema ravitulemuse saamiseks?

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	metüüfenidaati	muud ravimid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		


Metüüfenidaat vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (pidev tunnus) (järelkontroll: 12-52 nädalat; hinnatud millega: Conner's ADULT ADHD rating scales)

9 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b}	väga suur ^c	suur ^d	väike	puudub	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 9 RCD-d, milles oli kokku 1462 osalejat. Tulemuste kokkuvõte: Pideva tunnuse analüüsimisel ei olnud metüüfenidaadi ükski ravimvorm (MPH-OROS-STD, MPH-OROS-HD, MPH-SR-STD, MPH-SR-HD) platseebost tõhusam Metaanalüüsi (MA) : MPH-OROS: SMD (standardized mean difference e standardiseeritud keskmine erinevus)=-0,38 (95% CI -0,60- -0,16) MPH-SR: SMD mean difference -0,12 (95% CI -0,79, 0,55)		KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	------------------------	-------------------	-------	--------	---	---	------------


Metüüfenidaat vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (dihhotoomne tunnus) (järelkontroll: 12-24)

4 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b}	väga suur ^c	suur ^d	suur ^e	puudub	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 4 RCD-d ja kokku osales 322 inimest nendes uuringutes. Tulemuste kokkuvõte : Ravivastuse dihhotoomsel analüüsil oli väga oluline sümptomite vähenemine platseeboga võrreldes kõrges doosis MPH-OROS-HD kasutajatel (RR = 2,40; 95% CI 1,10-4,06). Pikendatud vabanemisajaga metüüfenidaadil standarddoosis (MPH-SR-STD) ja pikendatud vabanemisajaga metüüfenidaadil kõrges doosis (MPH-SR-HD) olulist erinevust platseebost ei esinenud (vastavalt RR = 0,80; 95% CI 0,30-1,73 ja RR = 0,69; 95% CI 0,23-1,73). MA : MPH-OROS: RR = 2,43 (95% CI 1,21- 4,89) MPH-SR: RR = 0,85 (95% CI 0,61- 1,18)		KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	------------------------	-------------------	-------------------	--------	--	---	------------


Metüüfenidaat vs platseebo, klinitsisti hinnang (pidev tunnus) (järelkontroll: 12-52 nädalat)

15 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b,f}	väga suur ^c	suur ^d	suur ^e	puudub ^{g,h}	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 15 RCT-d, kus oli kokku kaasatud 3365 inimest Tulemuste kokkuvõte : Võrreldes platseeboga oli sümptomite vähenemist rohkem MPH-SR-STD (-5,7; 95% CrI -11,2, -0,3) ja MPH-LD (-10,4; 95% CrI -19,0, -2,1). Võrreldes platseeboga ei leitud olulist mõju MPH-OROS-STD ja MPH-ER-STD. MA-s kõik MPH vormid olid platseebost efektiivsemad. MPH-OROS SMD = -0,31; 95% CI -0,55- -0,07 MPH-ER SMD = -0,61; 95% CI -0,83- -0,38 MPH-SR SMD = -0,89; 95% CI -1,42- -0,35 MPH-other SMD = -1,66; 95% CI -2,32, -1,01		KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-----------------------	------------------------	-------------------	-------------------	-----------------------	---	---	------------


Metüüfenidaat vs platseebo, klinitsisti hinnang (dihhotoomne tunnus) (järelkontroll: 12-24 nädalat)

8 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,h}	väga suur ^c	suur ^d	suur ^e	puudub ^{h,i}	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 8 RCT-d, kuhu oli 1902 inimest kaasatud. Tulemuste kokkuvõte : Platseeboga võrrelduna oluliselt parem ravivastus MPH-LD (RR = 3,57; 95% CI 1,13-5,44). Teiste metüüfenidaadi ravimvormide puhul ei esinenud statistiliselt olulist erinevust platseebost. MA-s statistiliselt olulised erinevused esinesid: MPH-OROS RR = 1,32 (95% CI 1,03-1,69) MPH-ER RR = 1,44 (95% CI 1,14-1,82) MPH-other RR = 7,20 (95% CI 1,84-28,19) platseebost ei erinenud MPH-SR RR = 0,83 (95% CI 0,38-1,79)		KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	------------------------	-------------------	-------------------	-----------------------	--	---	------------

Atomoksetiin vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (pidev tunnus) (järelkontroll: 12-52 nädalat; hinnatud millega: Conner's ADULT ADHD rating scales)

9 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,b}	väga suur ^c	suur ^d	suur ^e	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutus ^g	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 9 RCT-d, milles osales kokku 1462 inimest Tulemuste kokkuvõte atomoksetiin oli oluliselt parem platseebost MD = -5,9 (95% CI -12,6- -0,4) MA oluliselt tõhusam platseebost SMD -0,50 (95% CI -0,77- -0,22)		KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	------------------------	-------------------	-------------------	--	---	---	------------

Atomoksetiin vs platseebo, patsiendi enda antud hinnang (dihhotoomne tunnus) (järelkontroll: 12-24)

4 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väga suur ^c	suur ^d	suur ^{e,i}	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutus ^g	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 4 RCT-d, millesse kaasatud 322 inimest Tulemuste kokkuvõte RR = 3,34 (95% CI 1,88-5,85) MA		KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------------------	---------------------	--	---	---	------------

Atomoksetiin vs platseebo, klinitsisti hinnang (pidev tunnus) (järelkontroll: 12-52)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kausus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	metüülfenidaati	muud ravimit	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
7 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,f}	väga suur ^c	suur ^e	suur ^e	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutus ^g	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 7 RCT, millesse kaasatud 1100 inimest. Tulemuste kokkuvõte: Oluliselt tõhusam platseebost MD = -3,7 (-6,7- -0,9) MA oluliselt tõhusam platseebost SMD = -0,55 (95% CI -0,77- -0,33)				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE

Atomoksetiin vs platsebo, kliinitsisti hinnang (dihhotoomne tunnus) (järelkontroll: 12-24 nädalat)

3 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^{a,h}	suur ^e	suur ^e	suur ^e	puudub	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Selle tulemusnäitaja analüüsis kasutati 3 RCT-d. Kokku 1336 inimest. Olulist erinevust platseebost ei esinenud RR = 1,99 (95% CI 0,96-4,14) MA RR = 1,51 (95% CI 0,96-2,38)				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	---------------------	-------------------	-------------------	-------------------	--------	---	--	--	--	--------------------	------------

Guanfatsiin vs platsebo efektiivsus, kliinitsisti poolt hinnatud (pidev tunnus)

1 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^k	väike	suur ⁱ	väike	puudub	Artiklisse kaasati kokku 52 uuringut, milles oli 10296 osalejat. Analüüsis 1 RCT, milles 13 osalejat. Erinevust platseebost tõhususes ei olnud MD= -0,6 (95% CI -9,4-8,3)				⊕⊕○○ Madal	
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	--

Metüülfenidaat vs platsebo efektiivsus

11 ^{2j}	randomiseeritud uuringud	suur ^m	väike ⁿ	suur ^o	väike	puudub	Metüülfenidaat oli nii kliinitsisti kui ka patsiendi hinnangul platseebost tõhusam: Kliinitsisti hinnang SMD = -0,49 (95% CI -0,64- -0,35) Patsiendi hinnang SMD = -0,42 (-95% CI -0,54--0,30)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	------------

Amfetamiinid vs platsebo efektiivsus

5 ^{2j}	randomiseeritud uuringud	suur ^m	väike ^p	suur ^d	väike	puudub	Amfetamiinid olid nii kliinitsisti kui ka patsiendi hinnangul platseebost tõhusamad: Kliinitsisti hinnang SMD = -0,79; 95% CI -0,99 -- -0,58 Patsiendi hinnang SMD = -0,54; 95% CI -0,79-- -0,28				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	------------

Atomoksetiin vs platsebo efektiivsus

11 ^{2j}	randomiseeritud uuringud	suur ^q	suur ^r	väike	väike	puudub	Atomoksetiin nii kliinitsisti kui ka patsiendi hinnangul platseebost tõhusam: Kliinitsisti hinnang SMD = -0,45 (95% CI -0,58 - -0,32) Patsiendi hinnang SMD = -0,38 (95% CI -0,48 -- -0,27)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	---	--	--	--	---------------	------------

Bupropioon vs platsebo efektiivsus

2 ^{2j}	randomiseeritud uuringud	suur ^q	väike	väike	suur ^s	puudub	Bupropioon oli kliinitsisti hinnangul tõhusam, kuid patsiendi enda hinnangul mitte. Kliinitsisti hinnang SMD = -0,46 (95% CI -0,85- -0,07). Patsiendi hinnang SMD = -0,30 (95% CI -0,61 -0,01)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	--	--	---------------	------------

Modafiniil vs platsebo efektiivsus

1 ^{2j}	randomiseeritud uuringud	suur ^q	väike	väike	suur ^s	puudub	Modafiniil ei erinenud platseebost ei patsiendi ega kliinitsisti hinnangul. Kliinitsisti hinnang SMD = 0,16 (95% CI -0,28-0,59) Patsiendi hinnang SMD = -0,43 (95% CI -1,38-0,51)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	--	--	--	---------------	------------

Amfetamiinid vs platsebo (talutavus), jälgimisperiod: lähim ajahetk 12 nädalale (hinnatud millega:: kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajate hulk)

6 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^q	väike	väike	väike	puudub	Katkestajaid võrreldes platseeboga enam OR = 3,26 (95% CI 1,64-6,48)				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	--	--	--	------------------	------------

Atomoksetiin vs platsebo (talutavus), jälgimisperiod: lähim ajahetk 12 nädalale (hinnatud millega:: kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajate hulk)

6 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^q	suur ^r	väike	väike	puudub	Katkestajaid võrreldes platseeboga enam OR = 2,33 (95% CI 1,09-5,01)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------	--------	--	--	--	--	---------------	------------

Metüülfenidaat vs platsebo (talutavus), jälgimisperiod: lähim ajahetk 12 nädalale (hinnatud millega:: kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajate hulk)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	metüülfenidaati	muud ravimit	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
12 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Katkestajaid võrreldes platseeboga enam OR = 3,17 (95% CI 2,10-4,78)				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
Modafiniil vs platsebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale (hinnatud millega:: kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajate hulk)												
1 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^m	väike	väike	väike	puudub	Katkestajaid võrreldes platseeboga enam OR = 4,01 (95% CI 1,67-9,66)				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE
Bupropioon vs platsebo (talutavus), jälgimisperiood: lähim ajahetk 12 nädalale (hinnatud millega:: kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajate hulk)												
3 ²	randomiseeritud uuringud	suur ⁿ	väike	väike	suur ^l	puudub	Võrreldes platseeboga ei olnud ravi katkestajate hulgas olulist erinevust. OR = 2,58 (95% CI 0,34-19,57)				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
Elukvaliteet (hinnatud millega:: Adult ADHD Quality of Life Scale)												
5 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^o	suur ^v	väike	suur ^p	puudub	Vaid atomoksetiini kasutajatel oli hinnatud elukvaliteeti. Standarddoosis atomoksetiin parandas võrreldes platseeboga elukvaliteeti MD = 4,21; 95% CI 2,04 - 6,38				⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
Amfetamiinid vs platsebo kõrvaltoimed (järelkontroll: keskmine 10,5)												
10 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väike	suur ^x	väike	puudub	Süstemaatilise 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. 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.				⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
Atomoksetiin vs platsebo kõrvaltoimed (järelkontroll: keskmine 10,5 nädalat)												
10 ³	randomiseeritud uuringud	suur ^w	väike	väike	väike	puudub	Süstemaatilise ülevaatesse ja MA kaasati 10 artiklit. Kaasatud patsientide arv oli 3006, keskmine vanus 37,1 aastat. 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 (81%), kuid kõige enam libiido vähenemist (77%).				⊕⊕⊕○ Keskmine	KRIITILINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Most studies (91%) were at high or unclear risk of at least one important risk of bias (allocation concealment, blinding, incomplete data)
- 57 uuringut oli rahastanud ravimifirma (49 neist täielikult rahastus ravimifirmalt)
- Nii patsiendi enda poolt raporteeritud raviefekti ja arsti poolt hinnatud raviefekti tõenduse ebakõla oli väga suur (>75%). Täiendaval analüüsil hinnati uuringute meetodilisi ning metodoloogilisi teistest erinev uuring eemaldati. Sellega statistilise heterogeensus vähenes (patsiendi hinnangu puhul 76%-lt 59%-le ja kliinistsit hinnang 78%-lt 68%-le). Samas analüüsi tulemused oluliselt ei muutunud.
- Ei ole uuringuid, kus oleks kõiki meile huvipakkuvaid ravimeid üksteise suhtes võrreldud. Tulemuste hindamine punktis, mis lähimal 12 nädalat pärast alustamist
- suur usaldusvahemik
- 40% uuringutest milles ravi tõhususele anti kliinistsit poolt hinnang pideval skaalal, oli madal pimendamise nihke tõenäosus (low ROB for blinding).
- MPH-LD analüüs põhineb ainult ühel RCT-l, milles 25 osalejat
- Vaid pooltel uuringutel, milles kliinistsit andis ravi tõhususele dihhotoomse hinnangu, oli madal pimendamisel tekkiva nihke tõenäosus (low ROB for blinding).
- MPH-LD analüüs põhineb ühel RCT-l, milles 846 osalejat
- väike valim
- pimendamise läbiviimine ebaselge
- uuritud arv, kus kliinistsit oli mõju hinnanud
- Nihke tõenäosus oli madal 27,5% uuringutest, ebaselge 56,8% ja kõrge 15,7%
- n. 12=44
- Jälgimine 12 nädalat, pole pikaajalisi uuringuid, kus metüülfenidaati oleks kõigi teiste huvipakkuvate ravimite suhtes võrreldud
- Lisas ära toodud tabelis lk467 12=0

- q. >50 uuringutest oli mõõdukas ROB
- r. prediction interval extends into clinically important effects (-0.2; 0.2) or unimportant effects.
- s. Downgrade because confidence interval cross one of the limits of the clinically important effects zone (-0.2; 0.2)
- t. confidence interval extends into clinically important effects (0.75; 1.25) or unimportant effects
- u. Ühel uuringul viiest oli madal pimendamise ROB, teistel kõrge või ebaseelge
- v. $i^2=62$
- w. ravimfirmad rahastanud enamikku kasatud uuringutest, osadel uuringutel ei olnud pimendamine piisavalt kirjeldatud
- x. uuringud lühikese kestvusega

Viited

- 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.