

KÜSIMUS

Kas ATH diagnoosiga täiskasvanutel kasutada ravimite kombinatsiooni kesknärvisüsteemi stimulant + atomoksetiin või muud kombinatsiooni parema ravitulemus saamiseks?

SIHTRÜHM:	ATH diagnoosiga täiskasvanud
SEKKUMINE:	kesknärvisüsteemi stimulandid + atomoksetiin
VÖRDLUS:	muud kombinatsiooni
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Ravimikasutuse järgimine - metüülfenidaat ja atomoksetiin vs nende kombinatsioon; Ravimikasutuse järgimine - metüülfenidaat ja atomoksetiin vs nende kombinatsioon (mehed vs naised); Prolongeeritud vabanemisega guanfatsiini ja lisdeksamfetamiin dimesülaadi kõrvaltoimed; Prolongeeritud vabanemisega guanfatsiini ja prolongeeritud vabanemisega metüülfenidaadi kõrvaltoimed; Ravimi efektiivsus (ATMX+ pikatoimeline stimulant); Kõrvaltoimed (ATMX+ pikatoimeline stimulant) (järelkontroll: vahemik 35,1 nädalat kuni 41,1 nädalat; hinnatud millega:: Adult ADHD questionnaire; Clinical Global Impressions–Severity);

HINNANG

Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD 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	<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> <ol style="list-style-type: none">1) Ühendkuningriigi (NICE) juhend: Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management NICE guideline Published: 14 March 2018;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.3) Kanada ravijuhendit CADDRA 2020 ei kaasatud puuduliku meetoodika tõttu. <p>NICE 2018 Täiskasvanutel ravimite kombineerimise kohta ravijuhendis info puudub.</p> <p>AAP 2019 Täiskasvanutel ravimite kombineerimise kohta ravijuhendis info puudub.</p> <p>CADDRA 2020 (käesolev ravijuhend otsustas mitte kaasata Kanada ATH ravijuhist eelkõige puuduliku meetoodika tõttu) Teise valiku ravimeid, nagu nt atomoksetiin, guanfatsiin ja lühikese/keskmise toimeajaga psühhostimulandid võib kasutada kombinatsioonis esmavaliku ravimitega, et suurendada esmavaliku ravimite ebaoptimaalset ravivastust. Atüüpilised antipsühhootikumid (nt bupropioon, klonidiin, imipramiin ja modafiniil) on ained, mida kasutatakse tavaliselt ATH-ga kaasnevate haiguste korral, sageli kombinatsioonis teiste ainetega. ATH ravimite kombineerimine võib olla vajalik, kui patsiendil esinevad nt meeleolu-, une- või ärevushäired. Enne kombineerimist peab arst uurima erinevate raviainete koostoimeid, sest mõnel ravimil võib olla lisatoime, mistõttu ei pruugi olla võimalik ravimeid kombineerida (nt rahustav toime). Ravimite kombineerimisel on vajalik spetsiaalne jälgimine või konsultatsioon. Health Canada on ATH</p>	

	täiendavaks raviks heaks kiitnud ainult pikatoimelise guanfatsiini koos psühhostimulantidega, kuid siiski kasutatakse kliinilised praktikas sageli teisi kombinatsioone (nt atomoksetiin ja psühhostimulandid).	
--	---	--

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>Bahn jt 2021. a retrospektiivses uuringusse (1) kaasati 929 osaleja 2-74 eluaastase osaleja andmed. Uuritavate hulka kuulusid ATH diagnoosiga patsiendid, kes käisid Kyung Hee ülikooli haigla (Korea) ambulatoorses kliinikus kaks või enam visiiti 2009. aasta jaanuarist kuni 2019. aasta detsembrini. Autorid uurisid vanust, sugu, ravimeid, ravisoostumust ja kombineeritud ravimite kasutamise põhjust. Patsiendid olid jaotatud nelja gruppi: ravi ainult atomoksetiiniga (ATX), ravi ainult metüülfenidaadiga (kiire toimega, pika toimega või osmootse vabanemisega) (MPH), mõlema ravimiga kokku puutunud kuid kasutanud eraldi (SEP) ning viimaseks kombinatsioonid (atomoksetiin+metüülfenidaat) (COM). Patsient loeti ravile allunuks (1) kui ta külastas haiglat kümme või enam korda või järjest kuus kuud, ja (2) ravimite omamise suhe $\geq 0,8$.</p> <p>929 patsiendist 229 (24,7%) olid naised. ATX-i rühm hõlmas 146 (15,7%) patsienti, MPH-rühm 627 (67,5%), SEP-rühm 106 (11,4%) ja COM-rühm 50 (5,4%) patsienti. Vanust hinnati ATH esmakordse diagnoosimise kuupäeva alusel. Katsealused jaotati kahte rühma: üle ja alla 18-aastased. Alla 18-aastaste grupis inimesi 692 (74,5%) ja üle 18-aastaste grupis 237.</p> <p><i>See Appendix 2</i></p> <p>Andmed esitatud kogu grupi kohta. Ravimi järgimise mõju analüüsimisel näitasid monoterapiate rühmad oluliselt suuremat ravimi kasutamise <u>katkestamise</u> riskisuhet kui rühm COM ja SEP.</p> <p>Võrdlusgrupiks ATX ja MPH ehk HR=1, HR(COM)=0,39 95% CI (0,27-0,57), p < 0.0001, HR(SEP)=0,57 95% CI (0,45-0,73), p < 0.0001</p> <p><i>See Appendix 3</i></p> <p>Koostoimete osas oli COM grupis <u>ravist kinnipidamine</u> naistel oluliselt parem kui meestel.</p> <p>Mehed võrdlusgrupiks ehk HR(M)=1, HR(N)=0,19 95% CI(0,05-0,7).</p> <p><i>See Appendix 4</i></p> <p>(1) Kombineeritud ravimid olid selles uuringus ravi sageduse ja kestuse osas oluliselt tõhusamad ATH-ravi pikaajaliseks järgimiseks võrreldes monoterapiaga. Seda tulemust ei saa üldistada ATH ravile, kuid on siiski võib arvata, et kombineeritud ravi on efektiivne mõnedel patsientidel, kellel monoterapiaga sümptomid piisavalt ei allunud.</p> <p>(2) 2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskusedline haigusjuhtude ülevaade (<i>chart review</i>), kuhu kaasati perioodist 2011-2013.a. ATH diagnoosiga al 6-aastased lapsed ja täiskasvanud (keskmine vanus 25 aastat). Patsiendid võisid eelnevalt olla saanud mõnda ATH ravimit ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire. Patsiendid jaotati 2 kohorti: monoterapia ATMX-ga vs kombinatsiooniterapia ATMX+</p>	<p>Toime efektiivsuse kohta ei ole tõendusmaterjali. Väga madal tõendus on vaid ravi katkestamise kohta.</p>

	<p>pikatoimeline stimulant. I vahehindamine toimus 50-100 päeva pärast kaasamist ning keskmine uuringu aeg monoterapia grupis oli 35,1 nädalat ning kombinatsioonravi grupis 41,1 nädalat. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Muuhulgas analüüsi alagruppe, sh täiskasvanuid eraldi (monoterapia n = 43 ja kombinatsioonrühm n = 69), ning valiku nihke (<i>selection bias</i>) minimaliseerimiseks kasutati "<i>propensity stratification</i>" meetodit.</p> <p>Leiti, et täiskasvanute ATMX monoterapia ja kombinatsioonrühma vahel puudus haigussümptomite raskusaste (CGI-S) osas erinevus (vähimruutude keskmine (<i>least squares mean difference</i>) = 0,115; 95% CI –0,250 - 0,481; p = 0,5322) ning puudus ka erinevus ADHD kogussümptomite osas (vähimruutude keskmine erinevus (<i>least squares mean difference</i>) = 5,819; 95% CI –12,2 - 23,83; p = 0,5223.</p>	
--	--	--

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Suur ○ keskmine ○ Väike ○ Tühine ○ Varieerub ● Ei oska öelda 	<p>Roesch jt 2013. aasta (3) avatud, randomiseeritud, kolme perioodiline DDI (<i>drug-drug interactions</i>) uuringus osalesid <u>terved täiskasvanud</u> vanuses 18-45-aastat (keskmine vanus 30,5 (SD 7,41). Mehi 33 (78,6%) ja naisi 9. Ravimiteks prolongeeritud vabanemisega guanfatsiini ja lisdeksamfetamiin dimesülaat. 1. raviperioodi 1. päeval määrati katsealused juhulikult ühte kuuest võimalikust ravijärjestusest (st ABC, ACB, BAC, BCA, CAB, CBA - <i>fig 1</i>). Iga uuringu kolme raviperioodi jooksul manustati katsealustele üks kolmest ravirežiimist: raviskeem A koosnes ühest 4 mg GXR-i annusest; raviskeem B koosnes ühest 50 mg LDX annusest; raviskeem C koosnes GXR (4 mg) ja LDX (50 mg) ühekordsete annuste koosmanustamisest. Katsealused olid igal raviperioodil (st päevast -1 kuni 4. päevani) piiratud kliiniliste uuringute keskusega. Selle uuringu koguaeg oli 12 päeva. Vähemalt 7-päevased <i>washout periods</i>? eraldasid raviperioode.</p> <p>Katsealused jäeti uuringust välja, kui neil oli praegune või korduv haigus, mis võis mõjutada kliinilisi või laboratoorseid hinnanguid: anamneesis krambihäired, teadaolevate südamehäirete, minestuse, südamejuhtehäirete, treeninguga seotud südamesündmuste või kliiniliselt olulise bradükardia anamneesis või esinemine, anamneesis kontrollitud või kontrollimatu hüpertensioon või puhkeasendis SBP üle 139 mmHg või DBP üle 89 mmHg ja uurija hinnangul sümptomaatiline või kliiniliselt oluline ortostaatiline hüpotensioon.</p> <p><i>See Appendix 1</i></p> <p>Guanfatsiini, lisdeksamfetamiini ja d-amfetamiini taset mõõdeti plasmas, mis saadi enne annustamist (30 minuti jooksul pärast manustamist) kogutud vereproovidest ja 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12, 24, , 48 ja 72 tundi pärast ravi.</p> <p>Kõrvaltoimed (Treatment-Emergent Adverse Events)</p> <p>GXR üksi - 7 patsiendil (17,5 %), pearinglus 5,0 %, posturaalne pearinglus 10,0 %, peavalu 7,5 % LDX üksi - 8 patsiendil (19,5 %), pearinglus 7,3 %, posturaalne pearinglus 2,4 %, peavalu 4,9 % GXR+LDX - 10 patsiendil (24,4 %), pearinglus 7,3 %, posturaalne pearinglus 0 %, peavalu 7,3 %</p> <p>Enamus kõrvaltoimeid olid leebed (mild), kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamist ei olnud. LDX ja GXR koosmanustamisel olid eluliste näitajatele sarnased efektid kui LXD üksi manustamisel - tagasihoidlik pulsisageduse tõus, tagasihoidlik süstoolse ja diastoolse vererõhu tõus. GXR üksi manustamisel tagasihoidlik pulsisageduse langus, mis hakkas normaliseeruma pärast 6 h, tagasihoidlik süstoolse ja diastoolse vererõhu langus 12 tunniks. Kliiniliselt olulisi muutusi EKG-s ei täheldatud, kahel patsiendil esines EKG-s muutuseid - muutuva asukohaga aktsioonipotentsiaali teke kojas (wandering atrial pacemaker) 2 h pärast LDX manustamist, supraventrikulaarne arütmia 2h pärast GXR ja LDX</p>	<p>Tegemist tervete täiskasvanutega, rühmad on väiksed, statistilist olulisust ei saa hinnata, uuringud olid väga madala tõendatusega.</p>

koosmanustamist. Mõlemad asüptomaatilised, lahenedid spontaanselt, loeti leebeteks.

Roesch 2013. a (4) avatud, randomiseeritud, ühekeskeline (*single-centre*), kolme perioodiline ristuva ravimite ja ravimite koostoimeuuring viidi läbi 18. maist kuni 6. juulini 2009. Terved täiskasvanud vanuses 20-43-aastat (keskmine vanus 30,8 (SD 6,28), mehi 29 (76,3%) ja naisi 9) said ravimiteks **GXR-i (guanfatsiin)** ühekordeid annuseid (Intuniv; Shire Development LLC, Wayne, PA, USA) 4 mg, **pikendatud vabanemisega MPH (metüülfenidaat)** (Concerta; McNeil Pediatrics, Titusville, NJ, USA) 36 mg ja GXR 4 mg ja MPH kombinatsioon 36 mg.

Uuringust väljajätmise kriteeriumid hõlmasid praegust või korduvat haigust (nagu südame-veresoonkonna, neerude, maksa või seedetrakti haigused, pahaloolumised kasvavad või muud seisundid), mis võivad mõjutada kliinilisi või laboratoorseid hinnanguid või uuritavate ainete toimet, imendumist või dispositsiooni. Südamehaigused, sealhulgas anamneesis hüpertensioon või teadaolev südame äkksurma või ventrikulaarne arütmia perekonna ajalugu, olid samuti välistavad. Muud välistamiskriteeriumid hõlmasid mis tahes ravimite praegust kasutamist (välja arvatud hormoonasendusravi või hormonaalsed rasestumisvastased vahendid), tubaka kasutamist mis tahes kujul, rutiinset rohkem kui 2 ühiku kofeiini tarbimist päevas või meditsiinilise või psühhiaatrilise häire olemasolu.

Uuritavad isikud määrati juhuslikult ühte kuuest manustamisjärjestusest, millest igaüks koosnes kolmest raviperioodist, mida eraldas vähemalt 7-päevane *wash-out period*. Katsealustele määrati vahetult enne annustamiseelset farmakokineetilist verevõttu pärast sobivuse kindlakstegemist 4-kohaline randomiseerimisnumber, mis algas 1001-st. Vähemalt kuus isikut tuli randomiseerida igasse kuuest võimalikust ravijärjestusest (1: GXR, MPH, GXR + MPH; 2: GXR, GXR + MPH, MPH; 3: MPH, GXR, GXR + MPH; 4: MPH, GXR + MPH, GXR; 5: GXR + MPH, GXR, MPH; 6: GXR + MPH, MPH, GXR).

Kõrvaltoimed (Treatment-Emergent Adverse Events)

GXR üksi - peavalu 5,4 %, peeringlus 2,7 %, posturaalne peeringlus 8,1 %

MPH üksi - peavalu 10,5 %, peeringlus 5,3 %, posturaalne peeringlus 0 %

GXR+MPH - peavalu 8,1%, peeringlus 2,7 %, posturaalne peeringlus 0%

Enamus kõrvaltoimeid olid leebed (*mild*), kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestamist ei olnud. Olulisi erinevusi kõrvaltoimete osas uuringugruppide vahel ei olnud. Esines üks tõsine kuid leebe raskusega kõrvaltoime (ortostaatiline sünkoop) patsiendil 2 h pärast GXR üksi manustamist. GXR üksi manustamisel tagasihoidlik pulsisageduse langus, mis hakkas normaliseeruma pärast 6 h, tagasihoidlik vererõhu langus. MPH üksi manustamisel - tagasihoidlik pulsisageduse tõus, väike vererõhu tõus. GXR ja MPH koosmanustamisel pulsisageduse muutuste ja vererõhu muutuste suur varieeruvus. Kliiniliselt olulisi muutusi EKG-s ei avaldunud. Kahel patsiendil esines EKG-s muutuseid - ühel muutuva asukohaga aktsioonipotentsiaali teke kojas (wandering atrial pacemaker) ning teisel supraventrikulaarsed ekstrasüstolid 2 h pärast GXR ja MPH koosmanustamist. Mõlemad lahenedid spontaanselt, loeti leebeteks.

(2) 2015.a. avaldatud retrospektiivne 2-keskeline haigusjuhtude ülevaade (*chart review*), kuhu kaasati perioodist 2011-2013.a. ATH diagnoosiga al 6-aastased lapsed ja täiskasvanud (keskmine vanus 25 aastat). Patsiendid võisid eelnevalt olla saanud mõnda ATH ravimit ning neil võis olla kaasuv psüühikahäire. Patsiendid jaotati 2 kohorti: monoterapia ATMX-ga vs kombinatsiooniterapia ATMX+ pikatoimeline stimulant. I vahehindamine toimus 50-100 päeva pärast kaasamist ning keskmine uuringu aeg monoterapia grupis oli 35,1 nädalat ning kombinatsioonravi grupis 41,1 nädalat. Keskmine atomoksetiini doos oli mõlemas rühmas soovitatust (1,2–1,4 mg/kg/die) madalam. Muuhulgas analüüsiti alagruppe, sh täiskasvanuid eraldi (monoterapia n = 43 ja kombinatsioonrühm n = 69), ning valiku nihke (*selection bias*) minimaliseerimiseks kasutati "*propensity stratification*" meetodit.

	Leiti, et 191 patsiendist katkestas ravi monoteeraapia rühmas 35,4% patsientidest ning kombinatsioonrühmas 29,4%. Uuringu lõpuks esines kõrvaltoimeid 44%-il patsientidest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed (iiveldus), psüühilised (depressioon, ärevus, ärrituvus, insomnia) . Uuringu keskel esines ärrituvust monoteeraapia rühmas oluliselt sagedamini (13,3% vs 0%), kuid erinevus kadus uuringu lõpuks ära.	
--	--	--

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ● Väga madal ○ madal ○ keskmine ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad 	Uuringuid täiskasvanute kombinatsioonravi kohta on väga vähe. Rohkem uuringuid on tehtud laste kohta.	Tulemused ei ole väga hästi ülekanndavad selle ravijuhendi konteksti.

Väärtushinnangud

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ oluline ebakindlus või varieeruvus ● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub ○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub 	Väärtushinnanguid kajastavaid artikleid eraldi ei otsitud.	Kui inimene tuleb abi otsima, siis ta on tõenäoliselt avatud erinevatele ravivõimalustele, st inimene võib olla valmis kaaluma kombinatsioonravi.

Mõjude tasakaal

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

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ○ Varieerub ● Ei oska öelda 	<p>Soovitud mõju puhul ei ole uuringutes tööühma huvitanud tulemusnäitajaid, st ei ole uuritud ravimite efektiivsust.</p> <p>Soovimatu mõju osas on esitatud uuritavatel kõrvaltoimete osakaalud, aga statistilist olulisust hinnata ei saa.</p>	<p>Uuringute tulemused ei ole väga hästi ülekanndavad selle ravijuhendi konteksti. Kuna tõendust on vähe, ei saa hästi hinnata soovitud ja soovimatut mõju.</p> <p>Samas ei ole olemasolevas tõendusmaterjalis järeltatud, kombinatsioonraviga esineks oluline soovimatu mõju.</p> <p>Oluline on, et enne 18. a saamist kasutatud raviskeemiga oleks võimalik jätkata täiskasvanuks saades.</p>
---	--	---

Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ suur kulu ○ keskmine kulu ○ mitteamvestatav kulu ja sääst ○ keskmine sääst ○ suur sääst ○ Varieerub ● Ei oska öelda 	<p>Kaasatud uuringutes ei ole ressursivajadusi käsitletud.</p>	<p>Atomoksetiin Strattera caps 60 mg N28 - 130,60€ (täishinnaga) 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)</p> <p>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) Vaja soodusravimite nimekirja lisada.</p> <p>Klonidiin 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) Loetus vaid lühitoimelised, müügiluba ei ole. Pikatoimelisele klonidiinile ei ole müügiluba, aga oleks vaja.</p> <p>Töörühm hindab, et pikas perspektiivis kaasneb ravimite kasutamisega sääst. Patsientide seisukohalt võivad küll ravimid kallid olla, kuid elukvaliteedi paranemine kaalub selle üle. Madalama sissetulekuga inimesed ei suuda kallimaid ravimeid osta, kuigi need võivad olla nende puhul tõhusamad.</p> <p>Oluline on, et enne 18. a saamist kasutatud raviskeemiga oleks</p>

		võimalik jätkata täiskasvanuks saades.
--	--	--

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<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 	Ressursikulu osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<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 	Kulutõhususe osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<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 type="radio"/> suurendab võrdsust <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> Ei oska öelda	Tervisevõimaluste võrdsuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	Oluline on, et enne 18. a saamist kasutatud raviskeemiga oleks võimalik jätkata täiskasvanuks saades.

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> Ei oska öelda	Vastuvõetavuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input checked="" type="radio"/> Ei oska öelda	Teostatavuse osas eraldi tõendusmaterjali ei otsitud.	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
PROBLEEM	Ei	Pigem ei	Pigem jah	jah		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVITUD MÕJU	Tühine	Väike	keskmine	Suur		Varieerub	Ei oska öelda
SOOVIATU MÕJU	Suur	keskmine	Väike	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või	võimalik oluline	oluline ebakindlus või	oluline ebakindlus või			

	OTSUS						
	varieeruvus	ebakindlus või varieeruvus	varieeruvus tõenäoliselt puudub	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 type="radio"/>	Nõrk soovitus sekkumise poolt <input type="radio"/>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	--	--	--

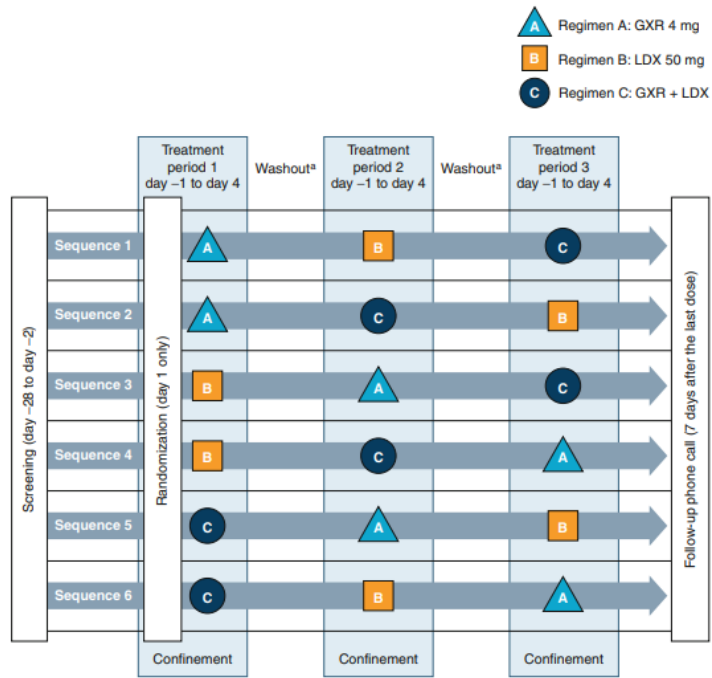
VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Bahn GH, Seo K. Combined Medication with Stimulants and Non-stimulants for Attention-deficit/hyperactivity Disorder. Clin Psychopharmacol Neurosci; 2021.
2. Clemow DB, Mason OW, Sarkis EH. Atomoxetine monotherapy compared with combination therapy for the treatment of ADHD: a retrospective chart review study. Expert Rev Neurother; 2015.
3. Roesch B, Corcoran ME, Fetterolf J, et al. Pharmacokinetics of coadministered guanfacine extended release and lisdexamfetamine dimesylate. Drugs R D; 2013.
4. Roesch B, Corcoran M, Haffey M, et al. Pharmacokinetics of coadministration of guanfacine extended release and methylphenidate extended release. Drugs R D; 2013.

APPENDICES

Appendix 1

Fig. 1 Treatment regimens.
GXR guanfacine extended release, *LDX* lisdexamfetamine dimesylate



^a There was to be a ≥ 7 -day washout between the dosing days of the three treatment periods

Appendix 2

Table 1. Demographic and clinical characteristics according to the type of pharmacotherapy

Variable	ATX	MPH	SEP	COM	Total	<i>p</i> value
Subjects and sex						
Total	146 (15.7)	627 (67.5)	106 (11.4)	50 (5.4)	929 (100)	0.1543
Male	120 (82.2)	460 (74)	82 (77.4)	38 (76)	700 (75.3)	
Female	26 (17.8)	167 (26)	24 (22.6)	12 (24)	229	
Age (yr)						
< 18	109 (74.7)	464 (74)	77 (72.6)	42 (84)	692 (74.5)	0.4487
≥ 18	37 (25.3)	163 (26)	29 (27.4)	8 (16)	237	
Outcome						
Discontinuation (or dropout)	116 (79.4)	509 (81.2)	75 (70.8)	29 (58)	722 (77.7)	0.0003
Maintenance	30 (20.6)	118 (18.8)	31 (29.2)	21 (42)	207	
Number of OPD visit	22.7 ± 25.5	20.1 ± 21.6	39.5 ± 36.6	45.1 ± 38.2	24.1 ± 26.6	< 0.0001
Treatment duration (yr)	1.87 ± 2.28	2.38 ± 2.78	3.85 ± 2.98	4.56 ± 3.72	2.58 ± 2.88	< 0.0001

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

ATX, group treated with atomoxetine only; MPH, group treated with methylphenidate only; SEP, group exposed to ATX and MPH but separately used; COM, group exposed to ATX and MPH with combined use; OPD, outpatient department.

Appendix 3

Table 2. Statistical analysis to determine the significant way of pharmacotherapy for ADHD

Variable	Survival duration (yr)				Simple cox regression (ref. maintenance)			Multiple cox regression (ref. maintenance)		
	Median	CI	Mean	SE	HR	CI	<i>p</i> value	HR	CI	<i>p</i> value
Group										
ATX and MPH	1.44	1.24–1.68	2.86	0.13	1.00	-	-	1.00	-	-
COM	5.84	2.65–10.41	6.00	0.65	0.39	0.27–0.57	< 0.0001	0.40	0.27–0.58	< 0.0001
SEP	3.78	2.76–4.95	4.72	0.37	0.57	0.45–0.73	< 0.0001	0.57	0.45–0.73	< 0.0001
Sex										
Male	1.76	1.53–2.16	3.37	0.14	1.00	-	-	1.00	-	-
Female	1.61	1.24–2.15	2.88	0.23	1.15	0.97–1.37	0.0986	1.16	0.98–1.37	0.0930
Age										
< 18	1.90	1.64–2.28	3.40	0.14	1.00	-	-	1.00	-	-
≥ 18	1.25	0.91–1.53	2.84	0.25	1.24	1.05–1.47	0.0137	1.21	1.02–1.44	0.0270

ADHD, attention-deficiency/hyperactivity disorder; ATX, group treated with atomoxetine only; MPH, group treated with methylphenidate only; SEP, group exposed to ATX and MPH but separately used; COM, group exposed to ATX and MPH with combined use; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SE, standard error.

Appendix 4

Table 3. Interaction analysis according to sex and age among groups

Sub-group	Variable	Survival duration (yr)				Multiple cox regression (ref. maintenance)			Interaction analysis ^a			
		Median	CI	Mean	SE	HR	CI	<i>p</i> value	HR	CI	<i>p</i> value	
ATX and MPH	Sex	Male	1.47	1.23–1.74	2.99	0.15	1.00	-	-	1.00	-	-
		Female	1.41	0.85–1.85	2.46	0.22	1.18	0.98–1.41	0.0772			
COM		Male	5.36	1.76–8.75	5.51	0.70	1.00	-	-	0.34	0.12–0.99	0.0481
		Female	10.67	0.43–ND	7.92	1.56	0.19	0.05–0.70	0.0131			
SEP		Male	3.78	3.00–6.70	4.95	0.42	1.00	-	-	1.16	0.65–2.04	0.6190
		Female	2.94	0.73–5.30	3.77	0.70	1.53	0.88–2.66	0.1302			
ATX and MPH	Age (yr)	< 18	1.62	1.38–1.87	2.98	0.15	1.00	-	-	1.00	-	-
		≥ 18	1.10	0.72–1.36	2.50	0.25	1.21	1.01–1.46	0.0410			
COM		< 18	7.53	2.87–10.41	6.40	0.68	1.00	-	-	1.60	0.60–4.30	0.3505
		≥ 18	0.91	0.10–ND	1.14	0.35	6.85	1.94–24.25	0.0029			
SEP		< 18	3.67	2.68–5.30	4.79	0.43	1.00	-	-	0.87	0.50–1.51	0.6222
		≥ 18	3.78	2.15–7.05	4.18	0.57	1.17	0.69–1.99	0.5653			

ATX, group treated with atomoxetine only; MPH, group treated with methylphenidate only; SEP, group exposed to ATX and MPH but separately used; COM, group exposed to ATX and MPH with combined use; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SE, standard error; ND, not detected. ^aWilcoxon rank sum test, adjusted by age, sex.