

# KÜSIMUS

## Kas ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutada pidevat ravi või ravipausi parema ravitulemuse saamiseks?

SIHTRÜHM:	ATH diagnoosiga laps või nooruk
SEKKUMINE:	Pideva ravi
VÕRDLOS:	Ravipaus
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine; Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine; Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine; Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine; Kõrvaltoimed pidev ravi vs ravi lõpetamine; Kõrvaltoimed pidev ravi vs ravi lõpetamine; Elukvaliteet pidev ravi vs ravi lõpetamine; Elukvaliteet pidev ravi vs ravi lõpetamine; Elukvaliteet pidev ravi vs ravi lõpetamine;

## HINNANG

### Probleem

Kas probleem on prioriteetne?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	<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>NICE ravijuhendis soovitatakse ATH käsitluse väljaõppega spetsialistil vaadata üle ATH ravi vähemalt 1 kord aastas ja arutada patsiendiga (ja vajadusel nende perekonna ja hooldajatega), kas ravimiga peaks jätkama. Arvesse tuleb võtta: patsiendi enda eelistus; kasud; kõrvaltoimed; kliiniline näidustus; kas ravimi annust on optimeeritud; mõju haridusele ja töötamisele; ravimi unustamiste, planeeritud raviannuste alandamiste ja ravita perioodide mõju; ravimi mõju olemasolevale või uuele psüühikahäirele, kehalisele tervisele või neuroarengulisele seisundile; tugiteenuste vajadus. Soovitatakse prooviperioode ravimi lõpetamisega või annuse vähendamisega, kui kasude ja kahjude üldise tasakaalu hinnang peab seda kohaseks. Kui otsustatakse ravimiga jätkata, peab selle põhjus olema dokumenteeritud.</p> <p>AAP ravijuhend ravipauside või ravi pidevuse osas soovitusi ei anna.</p>	

### Soovitud mõju

Kui suur on eeldatav soovitud mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Tühine</li> <li><input type="radio"/> Väike</li> <li><input checked="" type="radio"/> keskmine</li> <li><input type="radio"/> Suur</li> </ul>	<p>Töögripi esitatud küsimusele tõendatud vastete leidmiseks võeti aluseks 1 MA ja 4 RCT.</p> <p><b>Seisundi halvenemine</b> Võeti arvesse ka tulemusnäitajana tagasilangus, sümptomid. Metaanalüüs 5 RCT ja 1126 uuritavaga</p>	<p>Uuringud ei käsitlenud otseselt ravipausi, vaid ravi katkestamist. Vastuse sai sellele, et peab hindama korra aastas.</p>

<p>○ Varieerub ○ Ei oska öelda</p>	<p>käsitles ATH ravi lõpetamise mõju elukvaliteedile. Analüüsiga leiti, et ravi katkestamisel esines väike kuid statistiliselt oluline tagasilanguse risk (RR = 2,41; p = 0,0008) (1)</p> <p>Metüülfenidaadi pikaajalist mõju ja selle lõpetamise ohutust hindavas RCT-s 94 uuritavaga leiti, et ravi katkestamisel esines väike, kuid oluline süvenemine ADHD-RS koguskooris ja tähelepanupuudulikkuse alakooris, millel oli suurem mõju nooremas vanusegrupis (alla 13,8a; p = 0,01), ei olnud aga erinevust hüperaktiivsuse/impulsiivsuse osas. Üleüldine funktsioneerimine halvenes ravi katkestanute hulgas 40,4%, ravimiga jätkajate hulgas 15,9% (p = 0,01; NNT = 4). Õpetajate hinnangul toimus ravimi katkestajate hulgas oluline süvenemine üldises ATH sümptomaatikas ja hüperaktiivsuses. (2)</p> <p>Sekundaarse analüüsi alusel süvenes ravi katkestamisel oluliselt hüperaktiivsus/impulsiivsus vanemate (p = 0,01) ja õpetajate hinnangul (p &lt; 0,01), aga mitte laste endi poolt antud hinnangu alusel (3).</p> <p>Lisdeksamfetamiiniga pikaajalise ravi efektiivsust uuriv RCT 153 osalejaga hindas tulemusnäitajana ravi ebaõnnestumist, mida defineeriti läbi ADHD-RS või CGI skooride halvenemise. Leiti, et ravi ebaõnnestus ravi katkestamisel 67,5%, aga ravimiga jätkades vaid 15,8% (p &lt; 0,001). Ravimi katkestamisel toimusid enamasti ebaõnnestumistest 2 nädala jooksul. ADHD-RS-IV skoori alanes ravimiga lõpetanute seas keskmiselt 14,5 punkti, ravimiga jätkajate seas 1,9 punkti (p &lt; 0,001). (4)</p> <p><b>Elukvaliteet</b></p> <p>Metaanalüüs 3 RCT ja 894 uuritavaga leidis, et ravi katkestanute hulgas esines väike, kuid statistiliselt oluline langus elukvaliteedis võrreldes pidevalt ravi saanutega (SMD = 0,21; p = 0,005) (1).</p> <p>Metüülfenidaadi pikaajalist mõju ja selle lõpetamise ohutust RCT-s 94 uuritavaga leiti, et ei esinenud olulist erinevust elukvaliteedis ravi jätkamisel või selle lõpetamisel ei vanemate (p = 0,95) ega laste endi (p = 0,32) poolt hinnatuna (3).</p> <p>Lisdeksamfetamiiniga pikaajalise ravi efektiivsust hindavas RCT-s 153 osalejaga leiti, et ravi katkestanutel toimus vanemate hinnangul oluline langus lapse elukvaliteedis. Samal ajal ravi jätkanutel püsis elukvaliteet uuringu vältel muutumatu, enesega rahulolu aladomeenis toimus isegi tõus (p &lt; 0,001) (5).</p> <p><b>Ravi katkemine</b></p> <p>Ravi katkemine tulemusnäitajatenas sobivates uuringutes ei kajastunud.</p>	<p>Pideva ravi puhul oli tõendusmaterjali põhjal soovitud mõju keskmine või suur.</p>
--	---	---

## Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<p>○ Suur ○ keskmine ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda</p>	<p>Metüülfenidaadi pikaajalist mõju ja selle lõpetamise ohutust hindavas RCT-s 94 uuritavaga tõsiseid kõrvaltoimeid ravi katkestamise ega jätkamise korral ei tuvastanud. 1 osaleja uuringust, kes jätkas ravimiga, lõpetas uuringu kõrvaltoimete tõttu, milleks loeti peavalu, lillad laigud kätel, uimasus, õhupuudus, janu, sügelus, lihaskrambid, kaalumuuutus. Kõrvaltoimeid raporteeriti ravimi katkestanute hulgas 12,5%, mis ravimiga jätkajate hulgas oli 10,6% (p = 0,46). (2)</p> <p>Lisdeksamfetamiini pikaajalise ravi efektiivsust uurivas RCT-s 153 uuritavaga ei raporteeritud kõrvaltoimeid üle 10% ei ravimiga jätkamisel ega ka sellega katkestamisel. Kõik raporteeritud kõrvaltoimed oli kerged kuni mõõdukad. Ühelgi patsiendil ravimiga jätkamise grupis ei olnud uuringu katkestamise põhjuseks kõrvaltoimed. 2 patsienti platseebogrupist raporteerisid kõrvaltoimeid (rahutus ja ATH sümptomaatika süvenemine), mis viisid uuringu katkestamiseni. (4)</p>	<p>Pideva ravi soovimatu mõju. Kõrvaltoimeid peab arvestama individuaalselt</p>

## Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Väga madal</li> <li>○ madal</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p><b>Kokkuvõttes oli uuringute tõendatuse aste väga madal või madal.</b> 1 kaasatud MA arvestatava valimiga oli väga madala kuni madala tõendusastmega (olenevalt tulemusnäitajast), probleemiks oli kahtlus selektiivsele raporteerimisele, ebapiisavale randomiseerimisele ja pimendamise kirjeldamisele. 4 kaasatud RCT-d valimite suurustega 94 ja 153, olid samuti madala või väga madala tõendatusega, peamised probleemkohad pimendamise kirjeldamisel. 1 uuringus olid käsitletud küll ATH-ga patsiendid, aga toodud välja, et diagnoos ei olnud ühtselt standardiseeritud.</p>	
---	--	--

## 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"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>● võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul>	<p>Eraldi süstemaatilist otsingut uuringute leidmiseks, mis käsitlevad kuivõrd inimesed peamiseid tulemeid/tulemusnäitajaid väärtustavad, ei tehtud.</p>	<p>On lapsevanemaid, kes arvavad, et püsiva raviefekti jaoks on vaja stimulante pidevalt võtta. On vanemaid, kellel ei tekita ravipausi küsimus mingeid vastäiteid. Samas on vanemaid, kellel tekitab see ebakindlust. Mõned lapsed ja noored teevad seda hea meelega. Enamasti võetakse ravimeid selleks, et koolis/tööl paremini hakkama saada. Ravimid küll aitavad õppida, ent aegajalt on tore olla ka ATH laps, kes on talle iseloomulikku hoogsust ja entusiasmi täis. Kindlasti on juhtumeid kus on vaja ravimit pidevalt võtta.</p> <p>Ravipausi tegemise kohta on mõned mitteasjakohased arusaamad, nt et ravipausi ei tohi teha või peab tegema seoses kasvu, toleratsuse või ravivastusega.</p>

## 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"> <li>○ soosib võrdlust</li> <li>○ pigem soosib võrdlust</li> <li>○ ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li>● pigem soosib sekkumist</li> <li>○ soosib sekkumist</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Soovitud mõju osas on ilmselgelt ülekaalus pidev ravi/ravi jätkamine. Soovimatu mõju osas oli 2 kõrvaltoimete tõttu uuringu katkestajat ravimi lõpetamise grupis ja 1 ravimiga jätkamisel, kusjuures platseebogrupidis olevad uuringu katkestamist põhjustavad kõrvaltoimed olid rahutus ja ATH sümptomaatika süvenemine. Kõrvaltoimete raporteerimine oli nii ravimi katkestamisel kui lõpetamisel kas sama või väheselt ravimiga jätkanute kasuks. <b>Seega soosib kokkuvõtte sekkumist ehk pidevat ravi.</b></p>	<p>Kuna uuringutes ei käsitletud pideva ravi ja ravipausi võrdlust, siis ei saa anda vastust selle võrdluse kohta.</p> <p>Tõendus soosib pidevat ravi võrreldes ravi katkestamisega.</p>

## Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> suur kulu</li> <li><input type="radio"/> keskmine kulu</li> <li><input type="radio"/> mitteamvestatav kulu ja sääst</li> <li>• keskmine sääst</li> <li><input type="radio"/> suur sääst</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.	Tervisekassa seisukohalt pikas perspektiivis kokkuhoid püsiva ravi korral.
---	--	--

## Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Väga madal</li> <li><input type="radio"/> madal</li> <li><input type="radio"/> keskmine</li> <li><input type="radio"/> väga</li> <li>• kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	Eraldi vajaminevate ressursside uuringuid ei otsitud ning kaasatud uuringutes ressursivajaduse teemat ei käsitletud.	

## Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib võrdlust</li> <li><input type="radio"/> ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li><input type="radio"/> pigem soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> soosib sekkumist</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li>• kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	Kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei otsitud.	

## Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt vähendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li> <li><input type="radio"/> tõenäoliselt suurendab võrdsust</li> <li><input type="radio"/> suurendab võrdsust</li> <li>• Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Tervisevõimaluste võrdsust käsitlevaid uuringuid ei otsitud.	Sõltub sellest, kas otsustatakse ravipause teha või mitte. Ei mõjuta võrdsust, kui lähtutakse patsiendi vajadustest ja soovidest.

## Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Ei <input type="radio"/> Pigem ei <input checked="" type="radio"/> Pigem jah <input type="radio"/> jah <input type="radio"/> Varieerub <input type="radio"/> Ei oska öelda	Vastuvõetavust käsitlevaid uuringuid ei otsitud.	Pidev ravi on pigem vastuvõetav.

## Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<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	Teostatavust käsitlevaid uuringuid ei otsitud.	

## OTSUSTE KOKKUVÕTE

PROBLEEM	OTSUS						
	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	<b>Väga madal</b>	madal	keskmine	väga			kaasatud uuringud puuduvad
VÄÄRTUSHINNANGUD	oluline ebakindlus või varieeruvus	<b>võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</b>	oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
MÕJUDE TASAKAAL	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	<b>pigem soosib sekkumist</b>	soosib sekkumist	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVAD RESSURSID	suur kulu	keskmine kulu	mittearvestatav kulu ja sääst	<b>keskmine sääst</b>	suur sääst	Varieerub	Ei oska öelda
VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS	Väga madal	madal	keskmine	väga			<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
KULUTÕHUSUS	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
VÕRDESED VÕIMALUSED	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	<b>Varieerub</b>	Ei oska öelda

OTSUS							
VASTUVÕETAVUS	Ei	Pigem ei	<b>Pigem jah</b>	jah		Varieerub	Ei oska öelda
TEOSTATAVUS	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		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"/>	<b>Nõrk soovitus sekkumise poolt <input checked="" type="radio"/></b>	Tugev soovitus teha <input type="radio"/>
--	--	---	---	--

## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Tsujii N, Okada T, Usami M, et al. Effect of Continuing and Discontinuing Medications on Quality of Life After Symptomatic Remission in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*; 2020.
2. Matthijssen AM, Dietrich A, Bierens M, et al. Continued benefits of methylphenidate in ADHD after 2 years in clinical practice: a randomized placebo-controlled discontinuation study. *Am J Psychiatry*; 2019.
3. Matthijssen AM, Dietrich A, Bierens M, et al. Effects of Discontinuing Methylphenidate on Strengths and Difficulties, Quality of Life and Parenting Stress. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 2020.
4. Coghil DR, Banaschewski T, Lecendreux M, et al. Maintenance of efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: randomized-withdrawal study design. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 2014.
5. Banaschewski T, Johnson M, Lecendreux M, et al. Health-related quality of life and functional outcomes from a randomized-withdrawal study of long-term lisdexamfetamine dimesylate treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *CNS Drugs*; 2014.