



Ravijuhendi „Aktiivsus-ja tähelepanuhäire (ATH) diagnoosimise ning ravi põhimõtted“ töörühma koosolek nr 5

13.10.2022 kell 13.00–17.00

Tartu ja MS Teams

Osalesid töörühma liikmed: Irja Ivarinen (juht), Kerstin Kõiva, Liina Haring, Lille Uibo, Helen Pikkar, Maire Suurkivi, Katrin Kaljula, Ruht Estrin, Liina Hürden, Karl Hammerberg.

Osalesid sekretariaadi liikmed: Liisa Leppik, Hedda Lippus-Metsaots, Mailis Liiv, Marie Lugenberg, Lilith Napp, Kadi Kallavus.

Koosolekut protokollis Kadi Kallavus.

Koosolekul osalesid kõik töörühma liikmed, seega oli kvoorum koos ja töörühm otsustusvõimeline.

Koosoleku päevakord ja arutelu kokkuvõte

1. Huvide deklaratsioonid, eelmise koosoleku protokollis kinnitamine

Täiendatud huvide deklaratsioonid saadetakse püsisekretariaadi esindajale.

Eelmise (15.09.2022) koosoleku protokollis kinnitati tingimusel, et üks väike viga parandatakse (ühes lauses oli kaks korda valepositiivne).

2. Kliinilise küsimuse nr 4 tõendusmaterjali arutelu ja soovitude kinnitamine

Küsimus: Kas ATH diagnoosimisel täiskasvanutel kasutada diagnostilise instrumendina Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale'i (ACDS) või muud instrumenti?

Sekretariaadi liige Lilith Napp tegi ülevaate tõendusmaterjalist.

QbTesti ja ACDSi kohta oli väga vähe tõendusmaterjali. QbTestil ei ole tundlikkus ja spetsiifilisus piisav. Mõõdiku enda kodulehelt on kirjas, et QbTest ei ole standardiseeritud abivahend ATH diagnoosimisel. CAARS ja DIVA instrumentide kohta on kõige rohkem sobilikke uuringuid. CAARS instrumendi puhul olid tulemused ja sihtrühmad varieeruvad. DIVA olid psühhomeetriselised näitajad parimad. Tegemist on struktureeritud instrumendiga. Patsientide esindaja arvates on DIVA väga sobilik.

DIVA puhul üks suurem summa (2000 eurot) tõlkimise (valideerimise) jaoks. Kui on valideeritud, siis ei ole selge, kas peab maksma ikka 10 eurot iga testimis eest masma või mitte. Siiski on kokkuvõttes tunduvalt odavam kui CAARS. CAARS puhul iga keskus maksab testi eest. QbTesti puhul maksab samuti iga test. Eestis testi hind 160-170 eur (hind patsiendile).

DIVA tegemine võtab aega 1,5-2h. DIVA annab võimaluse teha kliinilise intervjuu ATHle fookuseeritult. Diagnoosi püstitamine või välistamine on tehtav kuni 2 tunniga. Täiendav ajakulu lisanduvateks tegevusteks on CAARSiga võrreldes oluliselt väiksem. CAARS puhul ajakulu 20 min testi täitmiseks, aga sinna lisanduvad muud tegevused. QbTesti puhul hinnanguliselt 1 tund.

Testide kättesaadavus suureneb. Spetsialistide kättesaadavust see ei muuda. DIVA on tehtav ka veebivahendusel (kaugvastuvõtul, kui testi omanik seda lubab). Kuna CAARS maksab igale keskusele, siis ei pruugi kõik seda kasutada, mis omakorda ei suurenda kõik patsientide võrdsust. QbTest pole teostatav distantsilt, mistõttu lisanduvad patsientidele uuringu kättesaadavust piiravad logistilised küsimused. Lisaks on patsiendile üsna suur kulu. Seega võib suurendada ebavõrdsust.

DIVA peaks olema kõigile tervishoiutöötajatele vastuvõetav, aga seda ei pruugi olla QbTest, sest diagnostilise instrumendina on palju valepositiivseid ja -negatiivseid tulemusi.

Anti nõrk soovitus sekkumise poolt, aga sekkumise all mõeldakse DIVAt (kuigi PICO tabelis oli DIVA võrdlussekkumise all). Samuti anti üks vastus soovitus.

Kinnitati soovitused:

ATH kahtlusega täiskasvanutel võite kasutada ATH diagnoosimisel Diagnostic Interview for ADHD in Adults'i (DIVA). *Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH kahtlusega täiskasvanutel ärge pigem kasutage ATH diagnoosimisel The Quantified Behavioral Testi (QbTest). *Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste*

3. Kliinilise küsimuse nr 5 tõendusmaterjali arutelu ja soovitude kinnitamine

Küsimus: Kas ATH diagnoosiga 5. aastastel lastel kasutada medikamentooset ravi või mitte parema ravitulemuse saamiseks?

Sekretariaadi liige Mailis Liiv tegi ülevaate ravijuhendite soovitustest, mis on leitavad SoKo tabelist. Kõik ravijuhendid soovivad teatud tingimustel 5. aastastel lastel medikamentooset ravi. 5. aastastel lastel ei ole ATH ravimitel ametlikku näidustust ning vajadusel tuleb ravimit ordineerida *off-label*. Antakse ka konkreetsete ravimite soovitusi. NICE 2018 ravijuhise põhjal on 5. aastastel lastel esmavalikuks kas lühi- või pikatoimeline metüülfenidaat. AAP 2019 ravijuhise põhjal on 4.–5. aastastel lastel esmavalikuks lühitoimeline metüülfenidaat (kuna on leitud eelkoolialiste laste aeglasemat ravimi metaboliseerimisvõimet ning tundlikkust psüühilistele kõrvaltoimetele). Järeldatakse, et alla 6aastaste laste medikamentoosse ravi soovitus on piiratud tõendatusega.

Raviefektiivsus

Charach 2013. a süstemaatilisesse ülevaatesse oli piisava kvaliteediga vaid üks metüülfenidaadi uuring (n = 144). Leiti, et vanema käitumusliku teraapia (PBT) puhul oli tõendatuse määr (8 RCT) teisahäiriva käitumise vähenemisele ja vanemlike oskuste paranemisele kõrge: SMD = -0,68; 95% CI -0,88...-0,47 ning uuringud olid homogeensed, oli doosist sõltuv toime ning puudusid kõrvaltoimed. Lühitoimelise metüülfenidaadi puhul oli tõendatuse määr (1 RCT, so PATS uuring) ATH käitumuslike eripärade vähenemise osas madal: SMD = -0,83; 95% CI -1,21...-0,44. Rohkem ei ole häid lühitoimelise metüülfenidaadi tõhususe uuringuid tehtud.

Pikatoimelise metüülfenidaadi raviefektiivsuse kohta on üks juhuslikustatud kontrolluuring (Childress 2020). Topeltpimedas faasi lõpuks leiti, et erinevus pikatoimelise metüülfenidaadi grupi (n = 39) ja platseebo grupi (n = 50) keskmise erinevuse vahel oli -11,2 (95% CI = -18,0...-4,4; p = 0,002, st avatud faasis saavutatud raviefekt kadus topeltpimedas faasis tõenäolisemalt

platseebo grupis kui pikatoimelises metüülfenidaadi grupis. Mõju määr oli -1,1 pikatoimelise metüülfenidaadi kasuks, st minimaalne kliiniline olulisus.

Dekstroamfetamiini TõKo tabelisse ei sisestatud, sest uuringuid oli vähe ja need olid vanad.

Lisdeksamfetamiindimesülaadi raviefektiivsust hinnati kahes juhuslikustatud kontrolluuringus (Childress 2022 ja 2020). Childress 2022 uuringus leiti, et sümptomeid on ravimirühmas vähem, aga oli madal kliiniline mõju: vanema ADHD-RS-IV-PS-TS koguskoori 'least squares' (LS) keskmine muutus 6. ravinädala lõpuks oli platseeborühma ja koondatud lisdeksamfetamiindimesülaadi rühma (LDX 10, 20, 30 mg) vahel -5,9 (95% CI -11,01...-0,78); $p = 0,0242$; mõju määr = -0,43). Uuringu tõendatuse aste oli madal.

Childress 2022 uuring oli 52nädalane ohutusuuring. Uuringu lõpuks vähenes klinitsisti hinnangu alusel ADHD-RS-IV-PS koguskoor -24,2 +/- 13,34 punkti võrra, mis tähendab kokkuvõttes ravi jooksul ATH sümptomite vähenemist. Väga palju või palju paranes CGI-I skaala alusel uuringu lõpuks 73,6% patsientidest. Uuringu kvaliteet oli madal.

Atomoksetiini raviefektiivsust hinnati kolmes uuringus (1 juhuslikustatud kontrolluuring ja 2 jälgimisuuringut). Kokkuvõttes leiti, et atomoksetiin on eelkooliealistel lastel tõhus, kuid väiksemal määral ja suuremate kõrvaltoimetega võrreldes 6–7aastaste lastega.

Guanfatsiini raviefektiivsust hinnati ühes uuringus. Kuigi leiti, et klinitsisti hinnatud ADHD-RS punktisummad paranesid guanfatsiiniga oluliselt rohkem kui platseeboga, siis ei saa tulemusi üldistada eelkooliealistele ATH üksikdiagnoosiga lastele, kuna ei teostatud eraldi vanusegruppide analüüsi ning kaasatud lastel oli kaasuv neuroarenguline häire.

Klonidiini raviefektiivsust hinnati ühes jälgimisuuringus (Vjdyanathan 2020). Nii teraapia- kui ka kombineeritud gruppides vähenes ATH sümptomite intensiivsus (hinnatud Conner's abbreviated rating scale) 12. ravinädalaks statistiliselt olulisel määral ($p < 0,001$), kuid muutus oli suurem kombineeritud grupis ($p = 0,013$). Uuringu kvaliteet oli väga madal.

Elukvaliteet

Eraldi elukvaliteeti tulemusnäitajana sisaldavaid ravimiuuringuid eelkooliealistel ATH diagnoosiga lastel ei leitud. Leiti üks uuring (Chen 2020) põletusdraumade kohta. Mida kauem lapsed ravi said, seda väiksem tõenäosus oli põletusdraumat saada.

Kõrvaltoimed

ATH medikamentoosse ravi soovimatu mõju eelkoolieas on määratletav peamiselt häirivate kõrvaltoimete ja ravimi ohutusena. Rohkem infot on teada ATH ravimite akuutsete kõrvaltoimete ja ohutuse kohta ning oluliselt vähem pikemaegsete kõrvaltoimete kohta. Kokkuvõttes on eelkooliealistel lastel leitud ATH ravimite kasutamisel kõrvaltoimeid sagedamini võrreldes kooliealiste lastega. Samas kõrvaltoimete raskusaste on kerge kuni mõõdukas ning raskeid kõrvaltoimeid esineb harva. Tõsiseid kõrvaltoimeid on raporteeritud väga harva, kuid uuringupopulatsioonid on veel olnud suhteliselt väikesed, mis seab piirangud harvaesinevate, kuid tõsiste kõrvaltoimete avastamisele.

Kõigi antud küsimust puudutavate uuringute ülesehitus sisaldas medikamentoosse ravi eeldusena psühhosotsiaalsete sekkumiste varasemat ebaefektiivsust või võimaldati psühhosotsiaalseid sekkumisi paralleelselt ravimiga. Seetõttu ei ole medikamentoosse ravi soovimatuks mõjuks hinnatud efektiivsete psühhosotsiaalsete sekkumiste hilinemist/äräjäämist.

Töörühma liikmed tõdesid, et metüülfenidaadi ohutuse uuringud on kooliealistel lastel ammu tehtud. Kokkuvõttes oli soovitud mõju väike, aga siiski soosib sekkumist. Ravimite kasutamisel sümptomid küll vähenesid, aga nt lapsevanemate hinnangus oluliselt muutusi ei olnud. Kogumõju oli väike. Uuringutes ei olnud ainult 5-aastased vaid ka alates kolme ja poole aastastest ja ka üle 5-aastased. Töörühm järeldas, et kliinilise praktika põhjal ei saa ravimitega 5-aastastel väga head efekti (võrreldes nt 6-aastaste ja vanematega), mis haakub tõendusmaterjaliga. Tegemist ei ole standardse raviga. Esimese asjana rakendatakse psühhosotsiaalset ravi ja kui see on ebapiisav, siis võib tulla medikamentoonne ravi juurde. Kõiki väikseid lapsi ei pea esimese asjana ravima hakkama. Samas võib raskematel juhtudel olla medikamentoonne ravi viimane õlekõrs. Kui vaadata laiemat pilti ja lähtuda lapse vajadustest, siis oleks vaja muuta ka lasteaegade süsteemi, kus hetkel on liiga palju lapsi ühes rühmas. Arvestada tuleb sotsiaalse kontekstiga (kodu keskkond, üksikvanemad, kaugel töötavad vanemad jms). Samuti vaemate nõustamine on siin väga oluline ja ei pruugi olla üle Eesti võrdselt kättesaadav.

Töörühm leidis, et vanemate arvamused võivad erineda – on neid, kes pooldavad ravimeid ja neid, kes ei poolda. Neid 5-aastaseid ATHg lapsi, kes vajaks ravi, on vähe. Ravimi ordineerimisele lisanduvad ka ravi jälgimisega seotud personali- ja materjalikulud. Arvestades, et hetkel 5-aastased lapsed üldjuhul ei saa Eestis ravisekkumist, siis ravimi kasuks soovitusel andmisel suurenevad kulud ravimitele ja nende tarvitamise jälgimisele, kuid see kulu ei ole suur. Kui väikelast ravida, siis tugisikute koormus tõenäoliselt väheneb, kuid loobuda neist ei ole mõistlik. Tugisikute olemasolu on muudele sekkumistele (ravimid, psühhosotsiaalsed sekkumised) täienduseks. Kui ravim on efektiivne, siis saab laps ka ära kollektiivis ja vanem saab ära tööl. Töörühmal on väga keeruline öelda, milline on kulu ja sääst kokkuvõttes.

Kõigil on võimalus ravi saada. Raviteekonnale sisenemisel võrdsust ei mõjuta, aga raviteekonna kulgemist võib mõjutada. Ravimite hinnad on erinevad, kallimad ei pruugi olla kõigile kättesaadavad.

Soodusravimite nimekirjas on pikatoimeline metüülfenidaat ja atomoksetiin. Kõik teised (nt lühitoimeline metüülfenidaat) puuduvad soodusravimite nimekirjast, aga müügiluba on neil olemas. Klonidiin, lisdeksamfetamiindimesülaat on müügilooata. Ravijuhendi rakenduskava koostamisel võetakse ravimite teema uuesti ette.

Kinnitati soovitus:

5-aastastel ATH diagnoosiga lastel võite kasutada medikamentoonset ravi juhul, kui vaatamata mitte-farmakoloogilistele sekkumistele püsivad olulised toimetulekuraskused kahes või enamal keskkonnas. *Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste*

5. Edasine töö

Järgmine koosolek toimub 17.11.2022 Tallinnas ja MS Teamsis. Selleks koosolekuks valmistatakse ette järgmise kahe kliinilise küsimuse tõendusmaterjal.