



## **Ravijuhendi „Aktiivsus-ja tähelepanuhäire (ATH) diagnoosimise ning ravi põhimõtted“ töörühma koosolek nr 7**

15.12.2022 kell 13.00–17.00

MS Teams

Osalesid töörühma liikmed: Irja Ivarinen (juht), Kerstin Kõiva, Lille Uibo, Helen Pikkat, Maire Suurkivi, Katrin Kaljula, Ruht Estrin, Tanel Peets.

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

Koosolekut protokollis Kadi Kallavus.

Koosolekul osales kaheksa töörühma liiget, seega oli kvoorum koos ja töörühm otsustusvõimeline.

### **Koosoleku päevakord ja arutelu kokkuvõte**

#### **1. Huvide deklaratsioonid, eelmise koosoleku protokollis kinnitamine**

Töörühma ega sekretariaadi liikmed ei soovinud huvide deklaratsioone täiendada.

Eelmise (17.11.2022) koosoleku protokollis kinnitati.

#### **2. Kliinilise küsimuse nr 7 tõendusmaterjali arutelu ja soovitude koostamine**

Jätkati eelmisel koosolekul alustatud laste ja noorukite ravirea küsimusega. Tutvustati lisandunud tõendust klonidiini kohta. Kuigi töörühm lisas melatoniini kliinilisse küsimusse, siis otsustati seda mitte käsitleda, sest kaasuvaid haigusi selles ravijuhendis ei käsitleta. Modafiniili ATH ravis ei kasutata, tõendus uuringutega väga madal ja praegu pole ravimil näidustust ega ole ka ravijuhistes seda soovitatud kui alternatiivi.

Eelmisel koosolekul jäadi pooleli väärtushinnangute juures, millega sel koosolekul jätkati. Nii lapsevanemate kui patsientide seisukohad võivad olla erinevad, st osad inimesed ei soovi ravimeid manustada, teised on orienteeritud medikamentoosse raviga võimalikult kiirelt alustama.

Mõjude tasakaal pigem soosib sekkumist. Metüülfenidaadi, lisdeksamfetamiindimesülaadi, atomoksetiini ja guanfatsiini kohta tõendust rohkem ja nende soovitud mõju oli suur. Ülejäänud ravimite osas pigem keskmine. Metüülfenidaadi puhul soovimatu mõju väike. Ülejäänud ravimite puhul on tõendust vähem ja soovimatu mõju on kokkuvõttes keskmine. Töörühm võttis tõenduse kokku nii, et kuigi uuringute metoodika oli kehv, siis leiti uuringutes, et ravimid parandasid toimetulekut nii patsiendi enda kui lähedaste hinnangul. Seda näitab ka töörühma kliiniline kogemus.

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. Ravimite kättesaadavuse osas oleks vaja teha mitmeid muudatusi.

Soodusravimite nimekirjas on pikatoimeline metüülfenidaat ja atomoksetiin. Lühitoimeline metüülfenidaat on soodustusetu. Lisdeksamfetamiindimesülaadil ei ole soodustust, võimalik on taotleda erandkorras hüvitamist (mis on tülikas protsess). Klonidiinil ei ole müügiluba ja puudub soodustus. Guanfatsiinil müügiluba olemas, kuid soodusravimite nimekirjas ei ole. Deksamfetamiini kohta Ravimiregistris info puudub.

Rakenduskavas tuuakse välja ravimite müügiluba või soodusmääruga muutmisega seotud tegevused. Lisksamfetamiinil on Eestis müügiluba olemas, kuid vaja oleks lisada see soodusravimite loetellu nii lastel kui täiskasvanutel. Deksamfetamiinile on vaja müügiluba. Guanfatsiin on vaja lisada soodusravimite loetellu. Pikatoimelisele klonidiinile on vaja müügiluba.

Rohkemate ravimite soodustusega kättesaamine suurendab võrdsust. Ka hetkel on võimalik kõigil ravi saada, kuid ravimite hinnad varieeruvad ning kõik ravimid ei pruugi hetkel olla patsiendile kõrge hinna tõttu kättesaadavad. Kõigi tõendatud ravivõimaluste võrdne kättesaadavus suurendab patsientide hulka, kes leiavad sobiva ravivõimaluse ning tänu sellele saavutavad elukvaliteedi tõusu ning sotsiaalse konkurentsivõime. Ravi kättesaadavus ennetab sekundaarsete häirete kujunemist.

Kinnitati soovitus:

ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kasutage esmavaliku ravimina metüülfenidaati. *Tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kaaluge lisdeksamfetamiini kasutamist, kui metüülfenidaadiga ei ole saadud oodatud ATH sümptomite vähenemist kasutades kehakaalu kohta adekvaatset raviannust. *Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kaaluge deksamfetamiini kasutamist, kui ATH sümptomid alluvad lisdeksamfetamiinile, kuid inimene ei talu ravimi pikendatud toimet. *Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel kaaluge atomoksetiini, guanfatsiini või klonidiini kasutamist, kui metüülfenidaadi ja lisdeksamfetamiinga ei ole saadud oodatud ATH sümptomite vähenemist kasutades kehakaalu kohta adekvaatset raviannust või ravimid ei ole talutavad. *Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste*

### **3. Kliiniliste küsimuste nr 8 ja 9 tõendusmaterjali arutelu ja soovitude koostamine**

Küsimused:

Kas ATH diagnoosiga täiskasvanutel kasutada esmavaliku ravimina metüülfenidaati või muud ravimit parema ravitulemuse saamiseks?

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

Sekretariaadi liige kandis ette tõendusmaterjali. Samuti nagu lapsi puudutavate küsimuste puhul käsitleti esimese, teise ja kolmanda ravimi tõendust koos, siis ka täiskasvanute puhul võeti kaks küsimust korraga ette. Täiskasvanute ATH uuringuid on äärmiselt vähe (vähem kui lastel). Tõendusmaterjalina kaasati kolm metaanalüüsi, sest kõik üksikuuringud, mis otsinguga välja

tulid, olid juba nendesse metaanalüüsidesse kaasatud. 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.

Tõendusmaterjali järeldused saab kokku võtta järgmiselt. Metüülfenidaat oli valdavalt efektiivsem kui platseebo ja teised ravimid. Amfetamiinid olid tõhusamad kui platseebo ja teised ravimid. Atomoksetiin oli ATH sümptomaatika leevendamisel tõhusam kui platseebo, kuid amfetamiinid olid metaanalüüsi põhjal tõhusamad kui atomoksetiin. Bupropioon oli ühes uuringus klinitsisti hinnangul tõhusam kui platseebo, kuid patsiendi enda hinnangul mitte; teises uuringus ei olnud bupropioon tõhusam kui platseebo. Bupropioon oli tõhusam kui modafiniil. Modafiniil ei erinenud platseebost ei patsiendi ega klinitsisti hinnangul. Amfetamiinid, mefüülfenidaat, atomoksetiin ja bupropioon tõhusamad kui modafiniil ATH sümptomaatika vähendamisel. Standarddoosis atomoksetiin parandas võrreldes platseeboga elukvaliteeti. Guanfatsiini kohta oli ainult üks juhuslikustatud kontrolluuring (13 osalejaga), milles ei olnud guanfatsiini puhul klinitsisti poolt antud pideval skaalal erinevust platseebost ATH sümptomaatika vähenemisel. Klonidiini, lamotrigiini ja melatoniini kohta andmed puuduvad.

Kõrvaltoimeid kokku võttes olid ühe metaanalüüsi (Cortese 2018) puhul modafiniil, amfetamiinid, metüülfenidaat ja atomoksetiin platseebost talutavuse poolest halvemad. Bupropioonil ei olnud erinevust võrreldes platseeboga. Guanfatsiini ja klonidiini kohta ei olnud täiskasvanute andmeid. Teise metaanalüüsi (Elliott 2020) kaasati uuringud mis kestsid vähemalt 12 nädalat. Ei leitud olulist erinevust tõsiste kõrvaltoimete esinemisel ATH farmakoteraapia kasutajatel võrreldes platseeboga. Kolmandas metaanalüüsis (Chierrito de Oliviera 2019) leiti, et metüülfenidaat põhjustas teiste ravimitega võrreldes vähem unetust. Cortese 2018. MAs järeldati, et ravi vastuvõetavus (acceptability), ehk ükskõik mis põhjusel ravi pooleli jätmine oli amfetamiinidel oluliselt parem võrreldes platseeboga. Post-hoc analüüsis, kui lisdexamfetamiin eraldati teistest amfetamiinidest oli lisdeksamfetamiini talutavus (tolerability) parem kui teistel amfetamiinidel. Atomoksetiini kõrvaltoimena leiti diastoolse vererõhu tõus. Atomoksetiin põhjustas teiste ravimitega võrdluses vähem isu langust, kuid kõige enam libiido vähenemist.

Kuigi uuringud tõid ravimite efekti välja, hindas tööriühm siiski soovitud mõju väikeseks. Ei ole veel piisavalt häid uuringuid tehtud, mis kinnitaks, et efekt oleks keskmine või suur. Tõsiseid kõrvaltoimeid oli väga vähe. Statistiliselt olulisi kõrvaltoimeid raporteeriti ja ravi katkestajaid oli rohkem kui platseeborühmades. Kasu on siiski uuringute põhjal suurem kui võimalik kahju.

Tööriühm arutas, millised võiksid olla patsientide seisukohad. Ebakindlus ravi osas sõltub mh patsiendi teadlikkusest. Nende patsientide seas, kes arsti juurde lähevad ning abi otsivad, on ebakindlus ravi osas tõenäoliselt tagasihoidlikum.

Tööriühm 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.

Soodusravimite nimekirjas on pikatoimeline metüülfenidaat ja atomoksetiin. Lühitoimeline metüülfenidaat on soodustusetu. Lisdeksamfetamiindimesülaadil ei ole soodustust. Guanfatsiinil müügiluba olemas, kuid soodusravimite nimekirjas ei ole. Deksamfetamiini kohta Ravimiregistris info puudub.

Et kättesaadavate ravimite valik oleks laiem, teeb töörühm mitmeid ettepanekuid rakendakavas. Lisksamfetamiinil on Eestis müügiluba olemas, kuid vaja oleks lisada see soodusravimite loetellu nii lastel kui täiskasvanutel. Deksamfetamiinile on vaja müügiluba. Guanfatsiin on vaja lisada soodusravimite loetellu.

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.

Kinnitati järgmised soovitused:

ATH diagnoosiga täiskasvanutel kaaluge esmavaliku ravimina lisdeksamfetamiini või metüülfenidaati. *Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH diagnoosiga täiskasvanutel kaaluge deksamfetamiini kasutamist, kui ATH sümptomid alluvad lisdeksamfetamiinile, kuid inimene ei talu ravimi pikendatud toimet. *Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH diagnoosiga täiskasvanutel kaaluge atomoksetiini, kui lisdeksamfetamiini ja metüülfenidaadi kasutamisega ei ole saadud oodatud ATH sümptomite vähenemist kasutades adekvaatset raviannust või ravimid ei ole talutavad. *Nõrk soovitus, väga madal tõendatuse aste*

ATH diagnoosiga täiskasvanutel pigem ärge kasutage bupropiooni ega guanfatsiini enne, kui ei ole proovinud lisdeksamfetamiini, metüülfenidaati ja atomoksetiini, sest soovitud efekti uuringutega näidatud pole. *Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste*

## **5. Edasine töö**

Sekretariaat valmistab ette järgmise kahe kliinilise küsimuse tõendusmaterjali.

Järgmine koosolek toimub 26.01.2023 Tallinnas ja MS Teamsis.