

Autor(id): Marie Lugenberg

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

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: vahemik 2 nädalat kuni 36 nädalat; hinnatud millega:: CGI, SNAP-ADHD, ADHD-RS, CDRS-R, CPRS-R, MASC, HUI2/3)

5 ¹	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väga suur ^b	väike	suur ^c	puudub	MA eesmärgiks oli uurida, kas ATH ravimite lõpetamine raviefekti raporteerinud patsientidel halvendab nende elukvaliteeti. Kaasati kokku 9 uuringut, millest kõik 9 käsitlesid tulemusnäitajana tagasilangust. Nendest 5 uuringut kokku 1126 uuritava kaasas lapsi vanuses 5-17a ATH diagnoosiga (DSM või RHK järgi). Kaasati uuringud, mis käsitlesid amfetamiiniga, atomoksetiiniga, klonidiiniga, guanfatsiiniga või metüülfenidaadiga ravi katkestamist ning eelduseks oli eelnevalt raviefekti ehk ATH sümptomite taandumise dokumenteerimine enne sekkumist. Tagasilanguse risk oli statistiliselt oluline (RR = 2,41; 95% CI 1,44–4,04; z = 3,34; p = 0,0008)	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------	-------------------	--------	---	--------------------	------------


Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 7 nädalat; hinnatud millega:: SDQ)

1 ²	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	suur ^e	suur ^{c,f}	puudub	RCT eesmärgiks oli uurida metüülfenidaadiga ravi lõpetamise mõju. Kokku oli 94 uuritavat vanuses 8-18aastat, kes olid vähemalt 2 aastat tarvitanud metüülfenidaati. Ei välistatud seda, kui laps oli vahepeal katkestanud ravi nädalavahetuseks või koolivaheajaks, kui see ei ületanud järjestikusest 2 kuud. Pooltel osalejatel alandati järk-järguliselt ravimi annust 3 nädala jooksul ja vahetati lõpuks platseebo vastu, mida võeti 4 nädalat. Kontrollgrupp jätkas ravi metüülfenidaadiga senises annuses 7 nädalat. <ul style="list-style-type: none"> Ravi katkestanute grupis halvenes oluliselt <u>hüperaktiivsuse/impulsiivsuse</u> alaskaala skoor <u>vanemate hinnangul</u> (gruppidevaheline erinevus = -1,1; 95% CI -2,0 – -0,3; p = 0,01) kui ka <u>õpetajate hinnangul</u> (gruppidevaheline erinevus = -1,5; 95% CI -2,4 – -0,5; p < 0,01) Lapse enda poolt hinnatud skooride alusel gruppide vahel erinevust ei esinenud (gruppidevaheline erinevus = -0,65; 95% CI -2,9 – 1,6; p = 0,57). <small>g,h</small>	⊕○○○ Väga madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	---------------------	--------	---	--------------------	------------


Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 6 nädalat; hinnatud millega:: ADHD-RS-IV, CGI-S, CGI-I)

1 ³	randomiseeritud uuringud	suur ⁱ	väike	väike	suur ^c	puudub	RCT eesmärgiks oli hinnata pikaajalise säilitusravi efektiivsust lisdeksamfetamiiniga ATH diagnoosiga laste ja noorukitega. Tegemist oli 2-faasilise uuringuga, kus alutuseks 26 nädala vältel hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust. Teises faasis hinnati ravimi kasutamise jätkamise vajadust efektiivsuse säilitamise eesmärgil. 1. faasis osales 262 patsienti vanuses 6-17a, neist 2. faasi kaasati 153 uuritavat. Uuritavad said lisdeksamfetamiiniga 26 nädalat ning seejärel randomiseeriti nad 6 nädalaks platseebo- või ravi jätkamise gruppi. Platseebogrupis lõpetati ravimiga kohe. <ul style="list-style-type: none"> Ravi ebaõnnestumist esines ravimigrupis 15,8% ja platseebogrupis 67,5% (gruppidevaheline erinevus = -51,7%; 95% CI -65,0 – -38,5; p < 0,001) Platseebogrupis toimusid enamus ravi ebasõnnestumised 2 nädala jooksul peale ravimi lõpetamist, keskmine aeg oli 17 päeva (95% CI 12,0 – 22,0). Ravimigrupis oli ebasõnnestumisi alla poole ning keskmist aega ei olnud võimalik arvutada. (p < 0,001) Keskmine muutus ADHD-RS-IV skooris oli väiksem ravimigrupis (1,9) kui platseebogrupis (14,5) (gruppidevaheline erinevus = -12,6; 95% CI -15,4 – 9,8; p < 0,001) <small>jk</small>	⊕⊕○○ Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	---------------	------------


Seisundi halvenemine pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 7 nädalat; hinnatud millega:: ADHD-RS, CGI-I, CTRS-R:S)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	suur ^e	suur ^{e,f}	puudub	<p>RCT eesmärgiks oli uurida metüülfenidaadiga ravi kasu pikaajalisel tarvitamisel ning ravi lõpetamise ohutust. Kokku oli 94 uuritavat vanuses 8-18aastat, kes olid vähemalt 2 aastat tarvitanud metüülfenidaati. Ei välistatud seda, kui laps oli vahepeal katkestanud ravi nädalavahetuseks või koolivaheajaks, kui see ei ületanud järjestikusest 2 kuud. Pooltel osalejatel alandati järkjärguliselt ravimi annust 3 nädala jooksul ja vahetati lõpuks platseebo vastu, mida võeti 4 nädalat. Kontrollgrupp jätkas ravi metüülfenidaadiga senises annuses 7 nädalat. Platseebogrupid lõpetas 23,4% osalejates enneaegselt uuringu, ravimigrupid 8,5% (x² = 3,9; df = 1; p = 0,049).</p> <ul style="list-style-type: none"> Platseebogrupid esines väike kuid statistiliselt oluline halvenemine ADHD-RS koguskooris (gruppidevaheline muutus = -4,6; 95% CI -8,7 – -0,6; Cohen d = -0,23) ja tähelepanupuudulikkuse alaskaala skooris (gruppidevaheline muutus = -3,1; 95% CI -5,4 – -0,9; Cohen d = -0,29). Gruppide vahel ei esinenud erinevust hüperaktiivsuse/impulsiivsuse alaskaalas (gruppidevaheline muutus = -1,5; 95% CI -3,7 – -0,7) Metüülfenidaadiga jätkamise mõju oli tugevam nooremas vanusegrupis alla 13,8a (F = 7,05; df = 45; p = 0,01; d = -0,45) Platseebogrupid esines üldise funktsioneerimise halvenemine 40,4% juhtudes, mis ravimiga jätkamise grupis oli 15,9% (x² = 6,7; df = 1; p = 0,01; NNT = 4) Õpetajate hinnangul esines oluline süvenemine üldises ATH indeksis (gruppidevaheline muutus = -6,6; 95% CI -9,5 – -3,7; Cohen d = -0,52; p < 0,001) ja hüperaktiivsuses (gruppidevaheline muutus = -3,2; 95% CI -5,0 – -1,4; Cohen d = -0,40; p = 0,001) platseebogrupid võrreldes ravimigrupidga <p><small>g,h</small></p>	 Väga madal	KRIITILINE


Kõrvaltoimed pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 6 nädalat)

1 ³	randomiseeritud uuringud	suur ⁱ	väike	väike	suur ⁱ	puudub	<p>RCT eesmärgiks oli hinnata pikaajalise säilitusravi efektiivsust lisdeksamfetamiiniga ATH diagnoosiga laste ja noorukitega. Tegemist oli 2-faasilise uuringuga, kus alutuseks 26 nädala vältel hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust. Teises faasis hinnati ravimi kasutamise jätkamise vajadust efektiivsuse säilitamise eesmärgil. Uuringus osales kokku 276 patsienti vanuses 6-17a, neist randomiseeriti 153 uuritavat. Uuritavad said lisdeksamfetamiiniga 26 nädalat ning seejärel randomiseeriti nad 6 nädalaks platseebo või ravi jätkamise gruppi. Platseebogrupid lõpetati ravimiga kohe.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kummaski grupis ei raporteeritud kõrvaltoimeid üle 10%. Kõik raporteeritud kõrvaltoimed oli kerged kuni mõeldavad, ühtegi tõsist kõrvaltoimeid ei ilmnenud. Surmasid ei esinenud. Ühelgi patsiendil ravimiga jätkamise grupis ei olnud uuringu katkestamise põhjuseks kõrvaltoimed. 2 patsienti platseebogrupid raporteerisid kõrvaltoimeid (rahutus ja ATH sümptomaatika süvenemine), mis viisid uuringu katkestamiseni. Ravimiga jätkamisel püsis kehakaal muutumatu, samas platseebogrupid täheldati kaalutõusu. <p><small>k</small></p>	 Madal	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------------------	--------	--	--	------------


Kõrvaltoimed pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 7 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
14	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	suur ^e	suur ^{f,j}	puudub	<p>RCT eesmärgiks oli uurida metüülfenidaadiga ravi kasu pikaajalisel tarvitamisel ning ravi lõpetamise ohutust. Kokku oli 94 uuritavat vanuses 8-18aastat, kes olid vähemalt 2 aastat tarvitanud metüülfenidaati. Ei välistatud seda, kui laps oli vahepeal katkestanud ravi nädalavahetuseks või koolivaheajaks, kui see ei ületanud järjestikusest 2 kuud. Pooltel osalejatel alandati järk-järguliselt ravimi annust 3 nädala jooksul ja vahetati lõpuks platseebo vastu, mida võeti 4 nädalat. Kontrollgrupp jätkas ravi metüülfenidaadiga senises annuses 7 nädalat. Platseebogrups lõpetas 23.4% osalejates enneaegselt uuringu, ravimigrups 8,5% (x2 = 3,9; df = 1; p = 0,049).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ühelgi osalejal ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid • 1 osaleja ravimigrups lõpetas uuringu kõrvaltoimete tõttu (peavalu, lillakad laigud kätel, uimasus, õhupuudus, janu, sügelus, lihaskrambid, kaalumuutus) • Platseebogrups raporteeriti kõrvaltoimeid 13,5% vs ravimigrups 10,6% (x2 = 0,54; df = 1; p = 0,46) <p><small>g,h</small></p>	 Väga madal	KRIITILINE


Elukvaliteet pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 6 nädalat; hinnatud millega:: CHQ, WFIRS-P)

31	randomiseeritud uuringud	suur ^a	väike ^m	väike	suur ^c	puudub	<p>MA eesmärgiks oli uurida, kas ATH ravimite lõpetamine raviefekti raporteerinud patsientidel halvendab nende elukvaliteeti. Kaasati kokku 9 uuringut, millest 5 käsitles tulemusnäitajana elukvaliteeti. Nendest 3 uuringut kokku 894 uuritavaga kaasas lapsi vanuses 5-17a ATH diagnoosiga (DSM või RHK järgi). Kaasati uuringud, mis käsitlesid amfetamiiniga, atomoksetiiniga, klonidiiniga, guanfatsiiniga või metüülfenidaadiga ravi katkestamist ning eelduseks oli eelnevalt raviefekti ehk ATH sümptomite taandumise dokumenteerimine enne sekkumist. Langus elukvaliteedis oli suurem ravi katkestanutel hulgas võrreldes pideva ravi saanutel hulgas (SMD = 0,21; 95% CI 0,06–0,36; z = 2,80; p = 0,005).</p>	 Madal	KRIITILINE
----	--------------------------	-------------------	--------------------	-------	-------------------	--------	--	--	------------

Elukvaliteet pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 7 nädalat; hinnatud millega:: KINDL-R)

12	randomiseeritud uuringud	suur ^d	väike	suur ^e	suur ^{c,f}	puudub	<p>RCT eesmärgiks oli uurida metüülfenidaadiga ravi lõpetamise mõju. Kokku oli 94 uuritavat vanuses 8-18aastat, kes olid vähemalt 2 aastat tarvitanud metüülfenidaati. Ei välistatud seda, kui laps oli vahepeal katkestanud ravi nädalavahetuseks või koolivaheajaks, kui see ei ületanud järjestikusest 2 kuud. Pooltel osalejatel alandati järk-järguliselt ravimi annust 3 nädala jooksul ja vahetati lõpuks platseebo vastu, mida võeti 4 nädalat. Kontrollgrupp jätkas ravi metüülfenidaadiga senises annuses 7 nädalat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kahe grupi elukvaliteedi vahel ei esinenud olulist erinevust. • vanemate hinnangu alusel (gruppidevaheline erinevus = -0,06; 95% CI -2,1 – 2,0; p = 0,95) • laste hinnangu alusel (gruppidevaheline erinevus = -1,35; 95% CI -4,1 – 1,3; p = 0,32) <p><small>g,h</small></p>	 Väga madal	KRIITILINE
----	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	---------------------	--------	--	---	------------

Elukvaliteet pidev ravi vs ravi lõpetamine (järelkontroll: keskmine 6 nädalat; hinnatud millega:: CHIP-CE: PRF)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ^s	randomiseeritud uuringud	suur ⁱ	väike	väike	suur ^m	puudub	<p>RCT eesmärgiks oli hinnata pikaajalise säilitusravi efektiivsust lisdeksamfetamiiniga ATH diagnoosiga laste ja noorukitega. Tegemist oli 2-faasilise uuringuga, kus alutuseks 26 nädala vältel hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust. Teises faasis hinnati ravimi kasutamise jätkamise vajadust efektiivsuse säilitamise eesmärgil. Uuringus osales kokku 276 patsienti vanuses 6-17a, neist randomiseeriti 153 uuritavat. Uuritavad said lisdeksamfetamiiniga 26 nädalat ning seejärel randomiseeriti nad 6 nädalaks platseebo või ravi jätkamise gruppi. Platseebogrupis lõpetati ravimiga kohe. Randomiseerimise alguses ei erinenud ravimigrupi ja platseebogrupi elukvaliteedi skoorid omavahel.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Randomiseerimisperioodi lõpus ei erinenud ravimigrupis hindamiskoori tulemus statistiliselt algväärtusest., v.a. skoori tõus rahulolu domeenis (enesega rahulolu aladomeenis). ● Platseebogrupis esines oluline langus algskooriga võrreldes kõikides domeenides. Olulised olid langused saavutuste ja riski vältimise domeenides ning sotsiaalsete probleemilahenduste, tervisega rahulolu ja emotsionaalse mugavuse aladomeenides. ● Kahe sekkumisgrupi tulemuse erinevus oli statistiliselt oluline ($p < 0,001$). Märgimisväärtus oli see riski vältimise ($ES = 0,829$), saavutuste ($ES = 0,696$) ja rahuolu ($ES = 0,636$) domeenides ning sotsiaalse probleemilahenduse ($ES = 0,480$) ja emotsionaalse heaolu ($ES = 0,581$) aladomeenides. 	 <p>Madal</p>	KRIITILINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

- Uuringu autorid toonud välja probleeme randomiseerimise ja pimendamise, kahtlustatud selektiivset raporteerimist.
- Statistiline heterogeensus I2 = 84%
- Lai usaldusvahemik
- Pimendamise kirjeldamises ja tulemite hindamise kirjeldamises on puudujääke/ebaselgust
- Ei nõutud ATH diagnoosi standardiseeritud meetodil.
- Väike valim
- Uuringusse kaasamise eelduseks oli ravisekkumisega pikatoimeline metüülfenidaat 36-54mg vähemalt viimase 4 nädala jooksul
- Uuringu eelselt alustatud psühhosotsiaalsed sekkumised või muud ravimid olid lubatud. Kui alustati uuringu ajal uue ravimi või psühhosotsiaalse sekkumisega, arvati osaleja uuringust välja.
- Pimendamist puudulikult kirjeldatud/ebaselgust
- Ravi ebaõnnestumist defineeriti kui 50% või rohkemat tõusu ADHD-RS-IV üldskooris ja 2 punkti või rohkemat tõusu CGI-S skooris võrreldes 2. faasi algusega.
- Ravimi grupis oli lisdeksamfetamiini doos 2. faasi lõpus 30mg (24,4%), 50mg (34,6%) ja 70mg(41%). Platseebo grupis oli ravimi annus vahetult enne platseebole vahetamist 30mg (25,3%), 50mg (45,6%) ja 70mg (29,1%).
- Puudub usaldusvahemik
- Statistiline heterogeensus I2 = 0%
- 95% CI olemas artiklis graafikul, mis on suured
- Toodud eraldi välja, et platseebogrupis ei alanenud skoorid uuringueelsele tasemele, aga see võib olla tingitud ka randomiseeritud uuringu lühikesest perioodist.

Viited

- Tsuji 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.
- Matthijsen 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.
- 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.
- Matthijsen 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.
- 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.