

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETAR LUKIĆ
(PETER ŠKRABEC)

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



PETAR LUKIĆ
(PETER ŠKRABEC)

**SISTEMATIČNI PREGLED IN METAANALIZA
UČINKOVITOSTI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE MOTNJE
POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO PRI ODRASLIH**

**COMPARATIVE EFFICACY OF DRUGS FOR
THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT
HYPERACTIVITY DISORDER IN ADULTS:
A SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS**

UNIVERZitetni PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

Diplomsko naloge sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm. in somentorstvom doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec.

ZAHVALA

Najisikreneje se zahvaljujem mentorju doc. dr. Igorju Locatelliju in somentorju doc. dr. Mateju Štuhecu za neizmerno potrpežljivost in neutrudno spodbujanje ves čas izdelave diplomskega dela. S številnimi nasveti sta moj napor olajšala in skrajšala.

Posebno zahvalo namenjam vsem zaposlenim na Katedri za socialno farmacijo, kjer sem imel v spodbudnem delovnem vzdušju na voljo izvrstne prostorske in tehnične pogoje. V trenutkih skrbi in negotovosti sem bil vedno deležen prijazne pozornosti in podpore.

Nenazadnje želim omeniti še izjemne ljudi, ki so vztrajali z menoj in na različne načine pripomogli k mojemu uspehu. Mama, Maja, Sergej, Emil, Mitja, Rok, Ana, Jaka, Jure, Budimir, ob misli na vas je moja hvaležnost brezčasna.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko naloge samostojno izdelal pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm. in doc. dr. Mateja Štuheca, mag. farm., spec.

Ljubljana, september 2016

Petar Lukić

Predsednik komisije: prof. dr. Darko Černe, mag. farm., spec. klin. biokem.

Član komisije: doc. dr. Jurij Trontelj, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	VI
ABSTRACT	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	X
1 UVOD	1
1.1 Epidemiologija motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih	1
1.2 Vzroki za nastanek in vztrajanje ADHD v odraslem obdobju	2
1.3 Izražanje in vpliv simptomov na življenje odraslih.....	3
1.4 Ugotavljanje bolezni, merjenje simptomov in funkcioniranja	5
1.5 Možnosti zdravljenja ADHD pri odraslih	12
1.6 Pomen sistematičnih pregledov literature o kliničnih raziskavah.....	15
2 NAMEN	16
3 METODE	17
3.1 Kriteriji za vključitev raziskav v metaanalizo	17
3.1.1 Načrt klinične raziskave.....	17
3.1.2 Udeleženci.....	17
3.1.3 Intervencije.....	18
3.1.4 Izidi	18
3.1.4.1 Primarni	18
3.1.4.2 Sekundarni	19
3.2 Identifikacija raziskav	20
3.3 Zbiranje rezultatov in analiza	21
3.3.1 Selekcija raziskav	21
3.3.2 Izpisovanje podatkov o lastnostih raziskav in izidih	22
3.3.3 Ocena tveganja za pristranost	25
3.3.4 Merjenje učinkov intervencij	28
3.3.4.1 Izidi z zvezno spremenljivko	28
3.3.4.2 Izidi z dihotomno spremenljivko	29
3.3.5 Posebni primeri pri analizi	30

3.3.6	Obravnavanje manjkajočih podatkov	31
3.3.7	Ocena heterogenosti.....	31
3.3.8	Ocena pristranosti objavljanja	32
3.3.9	Kvantitativna sinteza rezultatov raziskav – metaanaliza	33
3.3.10	Analiza podskupin in iskanje vzrokov za heterogenost rezultatov.....	34
3.3.11	Občutljivostna analiza.....	35
4	REZULTATI	36
4.1	Opis raziskav.....	36
4.1.1	Identifikacija in selekcija	36
4.1.2	Lastnosti vključenih raziskav.....	38
4.1.2.1	Načrt in metode	38
4.1.2.2	Udeleženci	38
4.1.2.3	Intervencije	39
4.1.2.4	Izidi	39
4.1.3	Raziskave, pri katerih presoja ni bila mogoča, in izključene raziskave	39
4.2	Tveganje za pristranost v vključenih raziskavah	46
4.2.1	Naključna in prikrita razporeditev	46
4.2.2	Zaslepitev	46
4.2.3	Manjkajoči podatki izidov	46
4.2.4	Selektivno poročanje.....	46
4.2.5	Drugi potencialni vzroki za pristranost.....	47
4.3	Učinkovitost in varnost intervencij	49
4.3.1	Ocena izboljšanja simptomov	49
4.3.1.1	Amfetamini.....	49
4.3.1.2	Metilfenidat	49
4.3.2	Splošni klinični vtip	51
4.3.2.1	Amfetamini.....	51
4.3.2.2	Metilfenidat	52
4.3.3	Ocena eksekutivne funkcije	53

4.3.4	Vztrajanje v raziskavi.....	53
4.3.4.1	Amfetamini	53
4.3.4.2	Metilfenidat.....	54
4.3.5	Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti	54
4.3.6	Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov.....	55
4.3.6.1	Amfetamini	55
4.3.6.2	Metilfenidat.....	55
4.3.7	Pojavnost neželenih dogodkov.....	56
4.3.7.1	Amfetamini	56
4.3.7.2	Metilfenidat.....	57
5	RAZPRAVA	58
5.1	Povzetek rezultatov	58
5.2	Uporabnost dokazov.....	60
5.3	Kakovost dokazov	61
5.4	Potencialna pristranost pri izvedbi sistematičnega pregleda.....	62
5.5	Primerjava s predhodno objavljenimi metaanalizami	63
5.6	Pomen rezultatov za prihodnje raziskovanje.....	64
6	SKLEP	66
7	LITERATURA.....	67
8	PRILOGE.....	i
	Priloga A: Protokol Sistematičnega pregleda z metaanalizo	i
	Priloga B: Strukturne formule opisanih učinkovin za zdravljenje ADHD	xxii
	Priloga C: Strategije iskanja zapisov v spletnih bibliografskih bazah	xxiii
	Priloga D: Karakteristike vključenih raziskav z oceno tveganja za pristranost	xxiv
	Priloga E: Drevesni diagrami	lxxi
	Priloga F: Lijakasti diagrami.....	lxxvi
	Priloga G: Z zdravljenjem povezani neželeni dogodki	lxxix

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Instrumenti za vrednotenje ADHD pri odraslih (14, 41–46).....	9
Preglednica II: Zdravila za zdravljenje ADHD pri odraslih, registrirana v Evropi (60–64).....	14
Preglednica III: Objavljene metaanalize učinkovitosti in varnosti zdravil za zdravljenje ADHD pri odraslih.....	15
Preglednica IV: Povzetek lastnosti kliničnih raziskav amfetaminov, vključenih v metaanalizo učinkovitosti zdravljenja ADHD pri odraslih.....	40
Preglednica V: Povzetek lastnosti kliničnih raziskav metilfenidata, vključenih v metaanalizo učinkovitosti zdravljenja ADHD pri odraslih.....	41
Preglednica VI: Raziskave, pri katerih presoja ustreznosti ni bila mogoča.....	45
Preglednica VII: Izključene raziskave po presoji ustreznosti celotnih člankov	45
Preglednica VIII: Občutljivostna analiza, ocena izboljšanja simptomov, AMF in MPH....	50
Preglednica IX: Analiza podskupin, ocena izboljšanja simptomov, MPH.....	51
Preglednica X: Analiza podskupin, izboljšanje splošnega kliničnega vtisa, MPH	53
Preglednica XI: Občutljivostna analiza, izboljšanja splošnega kliničnega vtisa, AMF	53
Preglednica XII: Občutljivostna analiza, vztrajanje v raziskavi, AMF in MPH	54
Preglednica XIII: Analiza podskupin, vztrajanje v raziskavi, MPH.....	54
Preglednica XIV: Občutljivostna analiza, odstop zaradi neučinkovitosti, AMF in MPH...55	
Preglednica XV: Občutljivostna analiza, odstop zaradi neželenih dogodkov, AMF in MPH	56
Preglednica XVI: Analiza podskupin, odstop zaradi neželenih dogodkov, MPH.....	56
Preglednica XVII: Občutljivostna analiza, pojavnost neželenih dogodkov, AMF in MPH	57
Preglednica XVIII: Analiza podskupin, pojavnost neželenih dogodkov, MPH	57

KAZALO SLIK

Slika 1: Procesni diagram iskanja in izbiranja raziskav	37
Slika 2: Delež raziskav z določeno oceno tveganja v posamezni domeni.....	47
Slika 3: Tveganje za pristranost v posamezni domeni čez vse vključene raziskave	48
Slika 4: Drevesni diagram ocene izboljšanja simptomov, AMF proti PCB	49
Slika 5: Drevesni diagram ocene izboljšanja simptomov, MPH proti PCB	50
Slika 6: Drevesni diagram izboljšanja splošnega kliničnega vtisa, AMF proti PCB	51
Slika 7: Drevesni diagram izboljšanja splošnega kliničnega vtisa, MPH proti PCB	52

POVZETEK

Uvod

Motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) je nevrorazvojna motnja s kroničnim potekom in razširjenostjo pri odraslih do 5 %. Pogosto ostane neodkrita in nezdravljena, zato predstavlja pomembno breme bolnikom in plačnikom. Terapija prvega izbora, ki jo priporočajo smernice, so psihostimulanti, vendar v Sloveniji in večjem delu Evrope še niso registrirani za zdravljenje odraslih z ADHD. Osnova za oblikovanje smernic so ugotovitve sistematičnih pregledov in metaanaliz randomiziranih in kontroliranih kliničnih raziskav.

Namen

Namen raziskave je bil oceniti učinkovitost in varnost zmesi soli amfetamina (MAS), lisdeksamfetamina (LDX) in metilfenidata (MPH) pri odraslih z ADHD.

Materiali in metode

Raziskave smo iskali v podatkovnih bazah MEDLINE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu, upoštevajoč naslednje vključitvene kriterije: vsaj dvotedenske randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane in vzporedne klinične raziskave amfetaminov in metilfenidata, udeleženci starejši od 18 let s potrjeno diagnozo ADHD in brez hujših oblik komorbidnosti. Izboljšanje simptomov, izmerjeno z validiranim vprašalnikom smo določili za primarni izid. Izboljšanje eksekutivne funkcije (EF), splošnega kliničnega vtisa, vztrajanje v raziskavi, odstop zaradi neučinkovitosti, odstop zaradi neželenih dogodkov in pojavnost neželenih dogodkov so bili sekundarni izidi. Metaanalizo smo izvedli s programom Review Manager 5.3. Velikost učinka smo pri zveznih spremenljivkah izrazili s standardizirano razliko povprečij (SMD) in 95-% intervalom zaupanja (IZ), razliko med dihotomnimi spremenljivkami pa z relativnim tveganjem (RR) in 95-% IZ.

Rezultati in razprava

V metaanalizo smo vključili 19 primernih raziskav (2 z MAS, 3 z LDX, 14 z MPH), od katerih 4 še niso bile ovrednotene v objavljenih sistematičnih pregledih. V primerjavi s placebom LDX izkazuje visok učinek (SMD = -0,89; 95-% IZ: -1,09 do -0,70), MAS (SMD = -0,64; 95-% IZ: -0,83 do -0,45) in MPH (SMD = -0,50; 95-% IZ: -0,58 do -0,41) pa izkazujeta zmeren učinek na izboljšanje simptomov ADHD. Zmeren učinek na

izboljšanje EF v primerjavi s placebom izkazujeta MAS (SMD = -0,65; 95-% IZ: -0,90 do -0,40) in LDX (SMD = -0,75; 95-% IZ: -1,08 do -0,42), nizek učinek pa MPH (SMD = -0,34; 95-% IZ: -0,56 do -0,13). Stimulanti kažejo večjo verjetnost za izboljšanje splošnega kliničnega vtisa kot placebo: MAS (RR = 2,27; 95-% IZ: 1,71 do 3,00), LDX (RR = 2,23; 95-% IZ: 1,76 do 2,83) in MPH (RR = 2,51; 95-% IZ: 2,04 do 3,09). Vse učinkovine so povezane z manjšo verjetnostjo odstopa od raziskave zaradi neučinkovitosti kot placebo: MAS (RR = 0,35; 95-% IZ: 0,21 do 0,56), LDX (RR = 0,15; 95-% IZ: 0,05 do 0,50) in MPH (RR = 0,30; 95-% IZ: 0,21 do 0,44). Boljše vztrajanje v raziskavi od placeboa izkazuje MAS (RR = 1,18; 95-% IZ: 1,03 do 1,35), medtem ko je razlika pri LDX (RR = 1,04; 95-% IZ: 0,93 do 1,15) in MPH (RR = 0,97; 95-% IZ: 0,93 do 1,01) v primerjavi s placebom neznačilna. Verjetnost za pojav neželenega dogodka je pri vseh učinkovinah značilno večja kot pri placebou: MAS (RR = 1,40; 95-% IZ: 1,22 do 1,61), LDX (RR = 1,37; 95-% IZ: 1,19 do 1,59) in MPH (RR = 1,30; 95-% IZ: 1,22 do 1,39). Večjo verjetnost za odstop od raziskave zaradi neželenega dogodka kot pri placebou izkazujeta MAS (RR = 3,36; 95-% IZ: 1,48 do 7,63) in MPH (RR = 2,63; 95-% IZ: 1,90 do 3,64), razlika pa ni značilna pri LDX (RR: 2,91; 95-% IZ: 0,98 do 8,68).

Zaključek

Opisana metaanaliza z novimi raziskavami predstavlja doprinos k dokazom o učinkovitosti in varnosti stimulantov za zdravljenje ADHD pri odraslih. Rezultati potrjujejo pretekle izsledke, da so amfetamini in metilfenidat bolj učinkoviti od placebo pri zdravljenju simptomov ADHD in eksekutivne funkcije. Zato bi bila smiselna večja uporaba stimulantov pri odraslih z ADHD v klinični praksi, ki v velikem deležu ne prejemajo zdravil. Malo število primernih raziskav amfetaminov in takšnih, ki so vrednotile EF, višja pojavnost in pogostejši predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov pri psihostimulantih predstavljajo raziskovalne izzive za prihodnost.

KLJUČNE BESEDE: ADHD, odrasli, amfetamini, metilfenidat, metaanaliza

ABSTRACT

Background

Attention deficit disorder with hyperactivity (ADHD) in adults has been recognized as a chronic neurodevelopmental disorder persisting from childhood with a worldwide prevalence of up to 5%. Somewhere still widely undiagnosed and untreated leaves the affected with widespread repercussions on their lives and burdens contributors to health care system. Although guidelines recommend psychostimulants as the first line approach to treatment, only a few European countries have authorised psychostimulant use in adult ADHD, thus treatment options remain sparse. The development of guidelines is largely based on the evidence provided by systematic reviews with meta-analyses of randomized controlled clinical trials.

Objectives

The purpose of this review was to evaluate the efficacy and safety of mixed amphetamine salts (MAS), lisdexamfetamine (LDX) and methylphenidate (MPH) in adults with ADHD.

Methods

We performed our searches using freely accessible databases: MEDLINE, CENTRAL, ClinicalTrials.gov and ClinicalTrialsRegister.eu. We inspected reference lists in relevant systematic reviews and eligible studies. We included all randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-groups clinical trials with at least 2 weeks in duration and conducted on adults diagnosed with ADHD according to validated diagnostic criteria. Substantial comorbidity, substance abuse and dependence, studies investigating non pharmacological interventions represented grounds for exclusion. We applied random-effects model meta-analysis to calculate standardized difference of the means (SMD) with 95% confidence intervals (CIs) for continuous outcomes and risk ratio (RR) with 95% CIs for dichotomous outcomes.

Results

We included 19 eligible studies in our meta-analysis where 2, 3 and 14 studies investigated MAS, LDX and MPH, respectively. Four studies had not yet been included in any of the published systematic review. High effect size in reducing ADHD symptoms was observed for LDX ($SMD = -0,89$; 95% CI: $-1,09$ to $-0,70$) whereas MAS ($SMD = -0,64$; 95% CI:

-0,83 to -0,45) and MPH (SMD = -0,50; 95% CI: -0,58 to -0,41) reduced symptoms moderately compared with placebo. Psychostimulants were superior to placebo in the clinical global impression improvement: MAS (RR = 2,27; 95% CI: 1,71 to 3,00), LDX (RR = 2,23; 95% CI: 1,76 to 2,83) and MPH (RR = 1,61; 95% CI: 1,41 to 1,84), as well as in the executive function deficit improvement: MAS (SMD = -0,65; 95% CI: -0,90 to -0,40), LDX (SMD = -0,75; 95% CI: -1,08 to -0,42) and MPH (SMD = -0,34; 95% CI: -0,56 to -0,13). All investigated drugs were associated with lower risk of discontinuation due to lack of efficacy than placebo: MAS (RR = 0,35; 95% CI: 0,21 to 0,56), LDX (RR = 0,15; 95% CI: 0,05 to 0,50) and MPH (RR = 0,30; 95% CI: 0,21 to 0,44). The rate of retention in treatment was higher with MAS (RR = 1,18; 95% CI: 1,03 to 1,35) than with placebo, whereas difference was insignificantly higher with LDX (RR = 1,04; 95% CI: 0,93 to 1,15) and insignificantly lower with MPH (RR = 0,97; 95% CI: 0,93 to 1,01). All investigated drugs were associated with greater incidence of treatment-emergent adverse events than placebo: MAS (RR = 1,40; 95% CI: 1,22 to 1,61), LDX (RR = 1,37; 95% CI: 1,19 to 1,59) and MPH (RR = 1,30; 95% CI: 1,22 to 1,39). Higher rate of discontinuation due to treatment-emergent adverse events was observed for MAS (RR = 3,36; 95% CI: 1,48 to 7,63), LDX (RR: 2,91; 95% CI: 0,98 to 8,68) and MPH (RR = 2,63: 95% CI: 1,90 to 3,64) than placebo.

Conclusions

Current systematic review with four new studies included is the latest contribution to a growing body of evidence about efficacy and safety of psychostimulants in the treatment of adult ADHD. Both amphetamines and methylphenidate demonstrated advantage over placebo in reducing symptoms and executive function deficit in adults with ADHD. Given that substantial proportion of adult patients are left untreated, considering greater use of stimulants in clinical practice is warranted. Small number of eligible amphetamine studies and those assessing executive function, greater incidence of adverse events and greater rate of discontinuation due to adverse events associated with stimulants, underline the need for further research within this field.

KEYWORDS: ADHD, adults, amphetamines, methylphenidate, meta-analysis

SEZNAM OKRAJŠAV

ACA	analiza razpoložljivih podatkov (ang. available case analysis)
ADHD	motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ang. attention deficit hyperactivity disorder, attention deficit disorder with hyperactivity)
AMF	amfetamin
APA	Ameriško psihiatrično združenje (ang. American Psychiatric Association)
ATX	atomoksetin hidroklorid
BUP	bupropion hidroklorid
CENTRAL	Bibliografska baza kontroliranih raziskav Združenja Cochrane (ang. Cochrane Central Register of Controlled Trials)
CONSORT	združeni standardi (smernice) za poročanje o randomiziranih raziskavah z vzporednimi skupinami (ang. Consolidated Standards for Reporting Trials; guidelines for reporting parallel group randomised trials)
CT	računalniška tomografija (ang. computer tomography)
DA	dopamin
<i>d</i> -AMF	dekstroamfetamin
DKP	diastolični krvni pritisk
<i>d</i> -MPH	deksmetilfenidat
DSM III, IV, IV-TR	Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj (ang. Diagnostic and statistical manual of mental disorders), 3., 4. in 4. popravljena izdaja (ang. text revision)
EF	izvršitvena funkcija (ang. executive function)
FE	model s stalnim učinkom (ang. fixed-effect model)

5-HT	5-hidroksitriptamin
ICD-9 oz. 10	Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, 9. izdaja oz. 10., pregledana, izdaja (ang. International classification of diseases and related health problems, 10th revised edition)
IV	inverzna varianca
IZ	interval zaupanja
KVT	kognitivna vedenjska psihoterapija
LDX	lisdeksamfetamin dimesilat
LOCF	prenos zadnje meritve na mesto vsake naslednje (ang. last observation carried forward)
MAS	zmes soli amfetamina (ang. mixed amphetamine salts)
MD	povprečna razlika med začetnim in končnim seštevkom točk vprašalnika (ang. mean difference)
MEDLINE	Spletna biomedicinska bibliografska baza (ang. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online)
MMRM	metoda mešanih učinkov pri ponavljajočih meritvah (ang. mixed-effect model for repeated measures)
MPH	metilfenidat hidroklorid
MPH-ER	metilfenidat v kapsuli s prizelenim sproščanjem (ang. extended release)
MPH-IR	metilfenidat v tabletih s hitrim sproščanjem (ang. immediate release)
MPH-OROS	metilfenidat v tabletih s prizelenim sproščanjem z osmozo (ang. Osmotic Controlled Release Oral Delivery System)
NA	noradrenalin
NICE	Britanski Nacionalni inštitut za odličnost v zdravstvu (ang. National Institute for Health and Care Excellence)

NMR	jedrska magnetna resonanca (ang. nuclear magnetic resonance)
OR	razmerje obetov (ang. odds ratio)
PET	pozitronska izsevna tomografija (ang. positron emission tomography)
PFK	prefrontalni asociacijski korteks oz. skorja sprednjega dela čelnega režnja
PICOS	udeleženci, eksperimentalni poseg, kontrolni poseg, izid, načrt raziskave (ang. Population or disease, Interventions or exposure, Comparator, Outcomes, Study design)
PRISMA	priporočeni elementi poročanja pri sistematičnih pregledih in metaanalizah (ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
RD	razlika tveganja (ang. risk difference)
RE	model z naključnimi učinki (ang. random-effects model)
RR	relativno tveganje oz. razmerje tveganja (ang. relative risk, risk ratio)
SD	standardna deviacija
SE	standardna napaka (ang. standard error)
SKP	sistolični krvni pritisk
SMD	standardizirana razlika povprečij (ang. standardized difference of the means)
SPECT	enofotonska izsevna računalniška tomografija (ang. single photon emission computer tomography)

1 UVOD

1.1 Epidemiologija motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih

Leta 1972 so prvič opisali primer 22-letnega »hiperkinetičnega moškega«, ki se je svojih simptomov spominjal iz otroštva, toda bolezni pri njem nikoli prej niso ugotovili. Med zdravljenjem z dekstroamfetaminom je pri sebi opazil umirjenost, boljšo osredotočenost, lažje vztrajanje pri dolgotrajnem sedenju in hitrejše učenje. Nasprotno, pri zdravljenju z metilfenidatom ni poročal o primerljivih učinkih. Čeprav so bili pred tem že opaženi primeri otrok z nadaljevanjem simptomov v odraslo dobo, je takrat veljalo prepričanje, da se motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) pojavlja le v otroštvu in spontano preneha po 18. letu starosti (1).

Kasnejše epidemiološke raziskave so potrdile, da pomemben delež otrok bolezni ne »preraste«, čeprav število in intenziteta simptomov s starostjo upadata. Stopnja vztrajanja simptomov ADHD v odraslosti je 4–80 %. Visoka variabilnost bi lahko bila odraz demografskih, etničnih, sociokulturnih ali ekonomskih razlik, vendar je metodološka heterogenost raziskav (velikost in vrsta vzorčne populacije, vir podatkov iz otroštva, diagnostični kriteriji, čas spremeljanja, definicija remisije) izrazito zavajajoč dejavnik. Ocenjujejo, da pri 15 % bolnikov sindrom v popolnosti vztraja tudi v odrasli dobi, medtem ko jih 40–60 % kljub delni remisiji ostane funkcijsko oslabljenih (2, 3). Zaradi enakih metodoloških omejitev so nezanesljivi tudi izsledki o razširjenosti, ki se med vzorci, vzetimi iz splošne populacije, giblje med 1 in 5 %. Razlike med rasami, razvitimi državami (4,2 %) in državami v razvoju (1,9 %) ter razmerje moški-ženske (1,6:1) med raziskavami niso konsistentne. Pri otrocih je razmerje razširjenosti med spoloma precej bolj pomaknjeno na stran dečkov (med 3:1 in 9:1), medtem ko odraslim ženskam bolezen odkrijejo bolj pogosto kot moškim. Večjo pojavnost pri ženskah pojasnjujejo z več dejavniki. Zaradi manj navzven izraženih simptomov hiperaktivnosti, agresivnosti in vedenjskih motenj, ampak bolj ponotranjenih težav z zmanjšano pozornostjo in kronično utrujenostjo, pri deklicah bolezen težje odkrijejo in jo pogosto napačno zamenjujejo z drugimi diagnozami. Tudi težave v vsakodnevnom delovanju nastopijo kasneje. Pri odraslih ženskah lahko depresija in anksioznost prikrijeta simptome ADHD, vendar ženske pogosteje poiščejo psihiatrično pomoč, kar prispeva k uravnoteženju razširjenosti med spoloma (4, 5). Povprečna razširjenost ADHD pri odraslih v veliki večnacionalni raziskavi je bila 3,4 %, ocena novejše metaanalize osmih raziskav pa je 2,5 % (6, 7). Če izhajamo iz

podatkov o razširjenosti med slovenskimi otroki (okoli 0,8 %) iz leta 2012, bi na podlagi stopnje vztrajanja simptomov le-to pri populaciji odraslih v Sloveniji ocenili na 0,3 do 0,5 % (8).

1.2 Vzroki za nastanek in vztrajanje ADHD v odraslem obdobju

Sindrom je pojavna oblika nevrorazvojne okvare z visokim dednim bremenom. Kompleksnemu genetskemu dejavniku tveganja pripisujejo 70–80 % fenotipske variabilnosti, 20–30 % pa okoljskim vplivom in vzajemnemu delovanju obeh dejavnikov. Molekularno-genetske raziskave so usmerjene v identifikacijo polimorfizmov, povezanih z dovzetnostjo za razvoj sindroma v otroštvu in prenehanjem oz. vztrajanjem v odraslosti. Odkrili so več skupin kandidatnih genov: za dopaminske in serotoninske receptorje, transporterje in metabolične encime, nevrotrofične faktorje, celične adhezijske molekule, regulatorje sinaptične plastičnosti in transkripcijski faktor z vlogo v cirkadianem ritmu. Toda ti niso specifični za ADHD, saj se kot potencialni vzročni dejavnik pojavljajo tudi pri drugih duševnih boleznih: depresija, anksioznost, bipolarna motnja, shizofrenija, motnja avtističnega spektra, odvisnost od alkohola in prepovedanih drog. Kakovost izsledkov znižujejo nasprotujoča si odkritja in pomanjkanje ponovljenih raziskav s potrditvami rezultatov (9–11). Vzroki bi lahko bili način življenja (kajenje, alkohol, prepovedane droge), duševno zdravje in socialno-ekonomski položaj nosečnice, izpostavljenost fetusa hipoksiji, trajanje dojenja, hudo pomanjkanje v otroštvu, vendar so ti izsledki negotovi. Z največ dokazi podprt dejavnik tveganja iz okolja je prezgodnji porod, medtem ko vzročna povezava z nizko porodno maso ni zanesljiva. Tudi vzajemno delovanje genetskih in okoljskih dejavnikov je še nepojasnjeno in nedokončno raziskano (12).

Slikanja z jedrsko magnetno resonanco (NMR), pozitronsko izsevno tomografijo (PET), računalniško tomografijo (CT) in enofotonsko izsevno računalniško tomografijo (SPECT) so med bolniki z ADHD in kontrolno skupino pokazala strukturne in funkcionalne razlike v možganih. Pri bolnikih so opazili manjšo prostornino možganske skorje v predelu sprednjega dela čelnega režnja (PFK) in pod njim ležečih struktur iz sive substance ter v predelih senčnega in temenskega režnja. V novejših mentaanalizah so ugotovili, da so dopaminergična jedra v bazalnih ganglijih najpogosteje izpostavljena struktura z zmanjšano prostornino. V prospektivnih raziskavah so pri otrocih ugotovili 2–3 leta zakasnjeno dozorevanje sprednjega dela čelnega režnja in senčnega režnja ter strukturno nepovezanost in funkcionalno neusklenjenost možganskih regij (omrežje privzetega načina,

dorzalno pozornostno omrežje). Manjšo aktivnost v skorji in bazalnih ganglijih so pripisali slabši prekrvitvi, nenormalnemu metabolizmu glukoze in manjši koncentraciji dopaminskih receptorjev in transporterjev. Na vztrajanje simptomov v odraslosti naj bi vplivala hitrost normalizacije razvoja možganske skorje, nekateri menijo, da tudi razvoj prilagoditvenih mehanizmov. Kljub številnim dokazom tehnike slikanja možganov ne zmorejo konsistentno razločevati med bolniki in osebami brez motnje ter izključiti drugih vzrokov za strukturni in funkcionalni primanjkljaj (4, 13).

1.3 Izražanje in vpliv simptomov na življenje odraslih

Osnovni simptomi se v vedenju odraslih bolnikov izražajo drugače in bolj subtilno kot pri otrocih, zato koncept ADHD pri tej populaciji zahteva razširitev na okvaro ključnih duševnih funkcij, ki omogočajo prilaganje zahtevam in izzivom okolja. Prej kot z naravnim potekom bolezni in razvojnimi stopnjami človeka so te razlike povezane s spremenjenimi socialnimi vlogami in odgovornostmi v odraslosti. **Zmanjšana pozornost** je pri odraslih prevladujoč simptom in se kaže kot hitra izguba osredotočenosti na dejavnost zaradi nepomembnega zunanjega dražljaja ali nepovezane misli in nezbranost pri dolgotrajnejšem branju ali poslušanju. Naloge, ki zahtevajo večji intelektualni napor, pri bolniku z ADHD vzbujajo odpor, zato se jim izogiba ali z njimi odlaša. Ker slabo organizira delo in upravlja s časom, zamuja dogovorjene roke ali zadolžitev ne dokonča. Pozabljivost in izgubljanje osebnih stvari pri takšnem človeku dajeta vtis neurejenosti in brezbrižnosti. **Hiperaktivnost** se z odraščanjem le navidezno umirja, saj se ne kaže več kot izrazito povečana motorična aktivnost, pač pa kot nenehna dejavnost, občutek pretiranega notranjega nemira in nezmožnost bolnika, da se sprosti. Značilno je pogosto zapuščanje prostora v situacijah, ko se pričakuje dalj časa trajajoče sedenje oz. mirovanje, neprimerna glasnost in klepetavost. **Impulzivnost** se izraža v nepotrpežljivosti pri čakanju v vrsti, prenaglijenih izjavah in dejanjih brez predhodnega premisleka, prekinjanju sogovornika, vmešavanju in motenju drugih pri pogovoru ali delu, naglih spremembah razpoloženja in nizki frustracijski toleranci z izbruhi jeze. Glede na navzočnost posameznih osnovnih skupin simptomov ločimo tip s prevladujočo motnjo pozornosti (10–30 %), tip s prevladujočo hiperaktivnostjo oz. impulzivnostjo (manj kot 10 %) in kombinirani tip ADHD (60–80 %) (4, 14–16). Simptomi zmanjšane pozornosti pri 30–90 % bolnikov (odvisno od metode merjenja) sovpadajo s primanjkljajem **izvršitvene (eksekutivne) funkcije (EF)**. Ta je ena od kategorij nevropsihološkega oz. kognitivnega (spoznavnega)

sistema, ki je uravnavan v prefrontalnem korteksu (PFK). Eksekutivna funkcija predstavlja sposobnost posameznika, da predvidi, načrtuje in izvede reševanje problemov, spremišča uspešnost in uporabi povratno informacijo. Vključuje tudi sposobnost nadzora svojega vedenja in čustvenih odgovorov. Zaradi potrebe po skrbi zase, odgovornem ravnjanju, socialnih veščinah in načrtovanju prihodnosti se odrasli veliko bolj opirajo na EF kot otroci. S starostjo zato postaja primanjkljaj EF močneje izražen simptom s prevladujočim prispevkom k zmanjšani pozornosti. Vrsta in število prizadetih kognitivnih procesov se med posamezniki razlikujeta, zato je tudi nevropsihološki profil bolnikov z ADHD heterogen (13, 17–20).

Sočasna psihopatologija je pri odraslih z ADHD zelo pogosta. Okoli 80 % bolnikov ima vsaj še eno pridruženo duševno motnjo, v povprečju pa kar tri. Mehanizem nastanka komorbidnosti ni pojasnjen ob domnevi, da se kljub podobnemu nevrobiološkemu in genetskemu ozadju kot ADHD pojavlja neodvisno. Alternativno bi lahko bila posledica kroničnega poteka ADHD. Zaradi različnih načinov vzorčenja v raziskavah se ugotovljene prevalence posameznih sočasnih duševnih bolezni razlikujejo, kljub temu najpogosteje izstopajo motnje vedenja (opozicionalno kljubovalno vedenje, nesocializirana motnja vedenja), motnje razpoloženja (depresija, distimija, bipolarna motnja), nevrotske motnje (generalizirana anksiozna motnja, panična motnja, fobične motnje, obsesivno-kompulzivna motnja), odvisnost od alkohola in/ali prepovedanih drog. Motnje vedenja v otroštvu so dejavnik tveganja za razvoj osebnostnih motenj pri odraslih, napogosteje antisocialne, mejne (ang. borderline), obsesivno-kompulzivne in narcistične motnje osebnosti. Pridružene bolezni se pri bolnikih s kombiniranim tipom ADHD pojavijo prej, v večjem številu in bolj vztrajajo v odraslosti kot pri bolnikih s prevladujočo zmanjšano pozornostjo ali hiperaktivnostjo oz. impulzivnostjo. Med spoloma so značilne razlike, pri čemer so ženske bolj dovetne za motnje razpoloženja, nevrotske motnje, motnje hrانjenja in mejno osebnostno motnjo, medtem ko je pri moških večje tveganje za pojav motenj vedenja, odvisnosti od alkohola ali prepovedanih drog in antisocialne osebnostne motnje (16, 21, 22).

Simptomatika ADHD ima močan negativen vpliv na izobraževalno, poklicno in socialno področje življenja odraslega človeka. Bolniki v šoli pogosteje potrebujejo dopolnilni pouk, ponavljajo razred ali so premeščeni v oddelek s prilagojenim programom. Glede na svoj intelektualni potencial dosegajo slabši študijski uspeh in izobraževalni proces zaključijo na

nižji stopnji od pričakovane. Če zmorejo, do zaključene univerzitetne izobrazbe kljub nadpovprečnim sposobnostim potrebujejo dlje časa in vložijo več napora kot vrstniki brez motnje. Več kot 40 % se jih zaposli na delovnih mestih, za katera je zahtevana nižja izobrazba od dosežene (18, 23, 24). V tej populaciji je tudi večje tveganje za brezposelnost, saj manj kot 25 % ljudi z motnjo prejema redne dohodke iz dela. Poleg predsodkov so vzroki za težjo zaposljivost oz. izgubo zaposlitve pogostejša bolniška odsotnost zaradi poškodb pri delu, slabši delovna učinkovitost in zmogljivost ter, zaradi nesprejemljivega vedenja, konfliktni odnosi s sodelavci. Delavci z ADHD letno izgubijo za 22 dni več produktivnega dela kot tisti brez motnje in predstavljajo večje ekonomsko breme plačnikom (delodajalci, zavarovalnice) kot večina drugih bolnikov s kroničnimi boleznimi (25–30). ADHD je povezana z bolj tveganim vedenjem odraslih v cestnem prometu. V primerjavi z drugimi vozniki slabše poznajo cestnoprometne predpise, jih pogosteje kršijo (neprilagojena hitrost), zato so pogosteje kaznovani z globo in odvzemom vozniškega dovoljenja. Zaradi nezmožnosti osredotočanja na vožnjo naredijo več napak pri upravljanju vozila in so pogostejši povzročitelji prometnih nesreč s težjimi telesnimi poškodbami in večjo materialno škodo (31, 32). Antisocialno vedenje pri odraslih z ADHD je povezano z večjim tveganjem za ponavljajoča kazniva dejanja (tatvine, nasilje, vandalizem, izgredništvo, ilegalna posest orožja in prepovedanih drog), zaradi katerih so obsojeni na zaporno kazen. Razširjenost ADHD je v populaciji kaznjencev tudi največja, 10–40 % (33, 34). Odrasli bolniki bolj pogosto poročajo o nezdravem življenjskem slogu (kajenje, prekomerna telesna masa) in nestabilnih partnerskih oz. zakonskih zvezah z več ločitvami. Posledica socialne izključenosti in nezadovoljstva nad osebnim neuspehom je nizka samopodoba in pesimističen pogled na življenje (23).

1.4 Ugotavljanje bolezni, merjenje simptomov in funkcioniranja

Mednarodno potrditev je diagnoza ADHD pri odraslih dobila leta 1980 v 3. izdaji Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (DSM-III) Ameriškega psihiatričnega združenja (APA) z navedbo, da simptomi pri nekaterih otrocih vztrajajo tudi v odrasli dobi. Uvrstili so jo v kategorijo Motnje, ki so prvič diagnosticirane v otroštvu in adolescenci (35). Še v 4., popravljeni, izdaji (DSM-IV-TR) iz leta 2000 je sestavljala skupno podkategorijo Motnje vedenja in zmanjšane pozornosti. V 5. izdaji (DSM-5) iz leta 2013 so že sledili novim spoznanjem in diagnozo ADHD preražvrstili v kategorijo Nevrorazvojne motnje (36, 37). Tudi v 10. izdaji Mednarodne klasifikacije bolezni (MKB-

10) Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) iz leta 1992 je diagnoza ADHD kot podkategorija Hiperkinetične motnje (koda F90) še uvrščena v kategorijo Motnje vedenja in čustvovanja, ki običajno nastopijo v otroštvu in adolescenci (38). V pripravi je 11. izdaja (MKB-11), v kateri se pričakuje posodobitev v skladu s klasifikacijo v DSM-5. Novim spoznanjem se prilagajajo tudi **kriteriji za ugotavljanje ADHD**. V dosedanji klinični praksi, raziskavah razširjenosti in učinkovitosti zdravljenja pri odraslih so najpogosteje uporabljeni diagnostični kriteriji DSM-IV oz. DSM-IV-TR.

A. V domenah 1 ali 2 je v zadnjih 6 mesecih prisotnih vsaj 6 od 9 simptomov, ki zaradi pogostosti in jakosti ne sovpadajo z razvojno stopnjo posameznika.

1. Motnja pozornosti:

- a. bolnik se ne posveča podrobnostim in nepremišljeno greši pri delu,
- b. težko ohranja osredotočenost na nalogu ali aktivnost,
- c. na videz je odsoten in ne posluša sogovornika,
- d. ne sledi navodilom in ne konča nalog, opravil, zadolžitev,
- e. ima težave pri organizaciji nalog, aktivnosti in upravljanju časa,
- f. izogiba se in odlaša z nalogami, ki zahtevajo dolgotrajen miselni napor,
- g. izgublja predmete, ki jih potrebuje pri delu in aktivnostih,
- h. hitro ga zmotijo zunanji dražljaji,
- i. pozabljiv je pri dnevnih opravilih.

2. Hiperaktivnost in impulzivnost:

- a. bolnik ima nemirne roke in noge, med sedenjem se zvija,
- b. zapušča sedišče v situacijah, ko se pričakuje dalj časa trajajoče sedenje,
- c. ima občutek notranjega nemira, redkeje tudi še pretiran motorični nemir,
- d. pri igranju ali prostočasnih aktivnostih je preglasen,
- e. nenehna notranja spodbuda k dejavnosti in gibanju,
- f. pretirano je klepetav,
- g. naglo odgovarja še preden je vprašanje zaključeno,
- h. težko počaka, da pride na vrsto,
- i. prekinja sogovornika, se vmešava in moti druge pri pogovoru ali igri.

B. Pred 7. letom starosti so prisotni nekateri simptomi motnje pozornosti ali hiperaktivnosti oz. impulzivnosti, ki prizadenejo funkcioniranje.

C. Funkcioniranje je prizadeto v dveh ali več različnih okoljih (šola, služba, dom).

- D.** Prizadetost funkcioniranja se klinično značilno odraža na izobraževalnem, poklicnem in socialnem področju.
- E.** Simptomi ADHD nepopolno opišejo druge duševne motnje (anksioznost, depresija, motnja osebnosti, disociativna motnja) in se ne pojavijo zgolj ob poteku pervazivnih razvojnih motenj, shizofrenije ali drugih psihoz (36).

Kriteriji DSM-IV so bili osnova za oblikovanje kriterijev MKB-10, vendar so slednji bolj strogi, saj je potrditev diagnoze možna le v primeru težje oblike kombiniranega tipa ADHD v otroštvu in odraslosti. Izključena je sočasna prisotnost motnje avtističnega spektra in drugih nevrorazvojnih motenj, depresije, anksioznosti in shizofrenije, ki imajo tudi prednost pri ugotavljanju bolezni (38). Kriteriji MKB-10 so zato manj občutljivi za odkrivanje ADHD s prevladujočo zmanjšano pozornostjo zlasti pri ženskah. Pomanjkljivost obeh vrst kriterijev je tudi, da niso prilagojeni odraslim, saj ne upoštevajo razvojnih sprememb v poteku bolezni. Premajhen poudarek je na vztrajanju nekaterih simptomov, ki prizadenejo funkcioniranje, kljub temu, da bolniki zaradi delne remisije sindroma ne izpolnjujejo več kriterijev za postavitev diagnoze. Napredek je bil storjen v kriterijih Utah, kjer je Wender kriterijem DSM-IV za otroke pridružil vedenjske posebnosti v izražanju motnje pri odraslih. Za postavitev diagnoze je treba ugotoviti:

- I. Kombinirani tip ADHD v otroštvu z vsaj eno vedenjsko posebnostjo,
- II. Simptome v odrasli dobi:

- a. motena pozornost,
- b. hiperaktivnost oz. nemirnost

in vsaj dve od naslednjih vedenjskih posebnosti:

- c. labilno razpoloženje,
- d. razdražljivost z izbruhi jeze,
- e. nesposobnost organiziranja in dokončanja nalog,
- f. čustvena preodzivnost oz. znižana toleranca za stres,
- g. impulzivnost (39).

Kljub upoštevanju čustvenega vidika motnje pri odraslih so prisotne enake pomanjkljivosti kot v kriterijih MKD-10 in DSM-IV (40). Manjši delež ADHD med odraslimi v Evropi pripisujejo ravno uporabi kriterijev MKD-10 v raziskavah razširjenosti. V najnovejših kriterijih DSM-5 iz leta 2013 so se nova spoznanja o ADHD pri odraslih odrazila v pomembnih spremembah:

1. Prerazporeditev iz kategorije Motnje vedenja v kategorijo Nevrorazvojne motnje odraža prekrivanje genetskih dejavnikov ADHD in drugih nevrorazvojnih motenj, zlasti motnje avtističnega spektra, ki je zdaj dovoljena kot komorbidna diagnoza. ADHD je prepoznan kot motnja s kroničnim potekom.
2. Zaradi oteženega prepoznavanja in spominjanja motnje iz zgodnjega otroštva so starostno mejo prvega pojava simptomov s 7 let povišali na 12 let.
3. Kriteriji so opremljeni s primeri, ki omogočajo prepoznavanje simptomov in postavitev diagnoze v vseh življenjskih obdobjih.
4. Pri diagnosticiranju odraslih (starejših od 17 let) so minimalno število simptomov v obeh domenah znižali s 6 na 5. Navesti je treba trenutno jakost simptomov (blagi, zmerni ali hudi).
5. Nadomestitev izraza »klinični tip« ADHD z izrazom »klinični izraz« ADHD je sledilo spoznanju, da se vrsta in jakost simptomov z razvojem lahko spreminja (37).

Delež odraslih z ADHD bi se ob upoštevanju novih kriterijev lahko pomembno povečal, vendar v objavljeni literaturi še ni raziskav razširjenosti ali učinkovitosti zdravljenja, ki bi temeljile na kriterijih DSM-5 in potrdile predvidevanja.

Občutljivih in specifičnih nevrobioloških označevalcev, s katerimi bi lahko zanesljivo diagnosticirali motnjo in spremljali uspešnost zdravljenja, še nimamo. Nevropsihološki testi izkazujejo nizko in negotovo diagnostično občutljivost tako pri simptomih ADHD kot primanjkljaju EF. Validacijo nabora najprimernejših kognitivnih testov otežuje njihovo veliko število (več kot 70) in heterogen nevropsihološki profil bolnikov z ADHD (13, 14). Odkrivanje in spremljanje motnje zato temelji na instrumentih (vprašalnikih) za subjektivno oceno izraženih simptomov. Vrednotenje izvaja usposobljeno klinično osebje (psihiater, psiholog), retrospektivna postavitev diagnoze pa se opira na samooceno in oceno simptomov s strani opazovalcev (starši ali ožji sorodniki, partner, prijatelji, sodelavci). Pomanjkljivost samoporočanja o preteklih in trenutnih simptomih je doveznost za konservativno (nižjo) oceno intenzivnosti motnje od resnične oz. strokovnjakove ocene. Omejitev namreč lahko predstavlja slabo spominjanje svojega vedenja dovolj daleč v otroštvo, bolniki ali njihovi bližnji se skozi daljše obdobje privadijo oz. drugače zaznavajo in interpretirajo svoje vedenje ter ga sprejemajo kot normalno. Pri samoocenjevanju, za razliko od kliničnega opazovanja, tudi ni preverbe razumevanja vprašanj. Nadpovprečno sposobni bolniki z manj pridruženimi duševnimi motnjami se lahko bolj zavedajo svojih

težav, zato razvijejo prilagoditvene veščine, s katerimi zmanjšajo opaznost simptomov in nadomestijo primanjkljaj v funkcioniranju (4). Vrednotenje EF, splošnega kliničnega vtisa, vpliva simptomov na funkcioniranje in z motnjo povezano kakovost življenja dopolnijo klinično sliko bolnika in pripomorejo k odločanju pri načrtovanju zdravljenja. Za odkrivanje in spremljanje osrednjih simptomov ADHD so primerni samo validirani, na kriterijih zasnovani diagnostični in ocenjevalni vprašalniki. Najpogosteje uporabljeni instrumenti v kliničnih raziskavah odraslih z ADHD so zbrani v preglednici I. Poleg teh je v klinični rabi še več nevalidiranih vprašalnikov s heterogenim naborom vprašanj, razvitih na podlagi kriterijev in izkušenj strokovnjakov. Nastanejo iz potrebe po odkrivanju in zdravljenju motnje ter, zaradi visoke cene, relativne nedostopnosti veljavnih vprašalnikov. Njihova korist je ob nedokazani občutljivosti in specifičnosti negotova (14, 41).

Preglednica I: Instrumenti za vrednotenje ADHD pri odraslih (14, 41–46)

Ime	Lastnosti
Presejalni vprašalniki	
ASRS v 1.1	<ul style="list-style-type: none"> samoocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji DSM-IV, prilagojen je odraslim dolgi z 18 vprašanj (2 domeni: motena pozornost, hiperaktivnost) oz. kratki s 6 vprašanj frekvenčna Likertova lestvica 0–4 (nikoli, redko, včasih, pogosto, zelo pogosto) simptom je prisoten pri ocenah ≥ 2, motnja je prisotna pri 9/18 oz. 4/6 simptomov motnja je prisotna pri vsoti ocen: 21/36 točk (pri posamezni domeni) oz. 14/24 točk
CAARS	<ul style="list-style-type: none"> samoocena ali opazovalčeva ocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji DSM-IV 30 vprašanj domene/podlestvice: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost, skupni ADHD simptomi, ADHD indeks) frekvenčna Likertova lestvica 0–3 (nič/nikoli, malo/včasih, močno/pogosto, zelo močno/zelo pogosto), seštevek ocen (0–54) se pretvori v T-vrednost (0–100)

Diagnostični vprašalniki

ACDS v 1.2	<ul style="list-style-type: none"> polstrukturirani klinični intervju, osnova so kriteriji DSM-IV 18 vprašanj (2 domeni: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost) za retrospektivno oceno simptomov in prilagojenih odraslim za oceno simptomov v zadnjih 6 mesecih, 14 vprašanj ocenjuje elemente eksekutivne funkcije in razpoloženja jakostna Likertova lestvica 0–3 (nič, blagi, zmerni, hudi simptomi)
BADD-DF	<ul style="list-style-type: none"> polstrukturirani klinični intervju s poročanjem opazovalcev, osnova so kriteriji DSM-IV 18 vprašanj, 2 domeni: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost vprašanja o bolnikovi in družinski anamnezi ter sočasnih boleznih, vplivu simptomov na funkcioniranje in samopodobo; vključuje Wechslerjeve nevropsihološke teste frekvenčna Likertova lestvica 0–3 (nikoli, včasih, pogosto, zelo pogosto) za simptome DSM-IV, psihopatološke in funkcijске lestvice
CAADID	<ul style="list-style-type: none"> polstrukturirani intervju, osnova so kriteriji DSM-IV-TR I. del: klinični intervju ali lastno poročanje o demografski preteklosti, psihomotoričnem razvoju, dejavnikih tveganja za ADHD in sočasnih duševnih bolezinah II. del: klinična ocena simptomov v otroštvu in odraslosti, prizadetost funkcioniranja 18 vprašanj, 2 domeni: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost, vprašanja s primeri vedenja so prilagojena starostnemu obdobju
DIVA	<ul style="list-style-type: none"> polstrukturirani klinični intervju in poročilo opazovalcev, osnova so kriteriji DSM-IV-TR tri domene: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost, prizadetost funkcioniranja ocena simptomov v otroštvu in zadnjih 6 mesecih s primeri za obe starostni obdobji prisotnost simptoma presodi izpraševalec glede na primere vedenja, ki jih navede bolnik

Ime	Lastnosti
Vprašalniki za oceno simptomov	
ADHD-RS	<ul style="list-style-type: none"> • klinična ocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji DSM-IV s prilagoditvijo ACDS • 18 vprašanj, 2 domeni: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost • jakostna Likertova lestvica 0–3 (nič, blagi, zmerni, hudi simptomi), seštevek točk 0–54
AISRS	<ul style="list-style-type: none"> • klinična ocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji DSM-IV z ACDS prilagoditvijo • 18 vprašanj, 2 domeni: motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost • jakostna Likertova lestvica 0–3 (nič, blagi, zmerni, hudi simptomi), seštevek točk 0–54 • dopolnjena različica ADHD-RS
BCSS	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena ali opazovalčeva ocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji DSM-IV • 18 vprašanj (motena pozornost, hiperaktivnost/impulzivnost), vprašanja o vplivu simptomov na funkciranje v 10 okoljih, 8 vprašanj za oceno opozicionalnega kljubovalnega vedenja • frekvenčna Likertova lestvica 0–3 (nikoli, včasih, pogosto, zelo pogosto) • simptom prisoten pri ocenah ≥ 2, motnja prisotna pri seštevku ocen $\geq 1,5 \text{ SD}$ povprečja
CAARS	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena ali opazovalčeva ocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji DSM-IV • dolga različica 66 vprašanj, kratka različica 26 vprašanj (domene/podlestvice: motnja pozornosti, hiperaktivnost/impulzivnost, skupni simptomi ADHD, indeks ADHD, indeks nekonsistentnosti, motnja spomina, nemirnost, čustvena labilnost, težave s samopodobo) • frekvenčna Likertova lestvica 0–3 (nič/nikoli, malo/včasih, močno/pogosto, zelo močno/zelo pogosto), seštevek ocen (0–198 oz. 0–78) se pretvori v T-vrednost (0–100) • motnja prisotna pri vrednosti $T \geq 65$
WRAADDS	<ul style="list-style-type: none"> • klinična ocena trenutnih simptomov, osnova so kriteriji Utah • 28 vprašanj, 7 domen oz. skupin simptomov Utah (motena pozornost, motorična hiperaktivnost, razdražljivost z izbruhi jeze, labilno razpoloženje, čustena preodzivnost, nesposobnost organiziranja in dokončanja nalog, impulzivnost) • vprašanja: frekvenčna Likertova lestvica 0–2 (ni, včasih, pogosto prisoten), povzetek domen: jakostna Likertova lestvica 0–4 (nič, blagi, zmerni, precejšni, močni simptomi)
WURS	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena ali opazovalčeva ocena simptomov v otroštvu in trenutnih simptomov, osnova so kriteriji Utah • dolgi z 61 vprašanji (zajemajo vseh 7 domen Utah), kratki s 25 vprašanj • jakostna Likertova lestvica 0–4 (nič, blagi, zmerni, precejšni, močni simptomi) • motnja prisotna pri vsoti ocen ≥ 46 oz. ≥ 36 ob sočasni depresiji

Vprašalniki za oceno funkciranja in z motnjo povezane kakovosti življenja

BRIEF-A	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena ali opazovalčeva ocena eksekutivne disfunkcije in samoregulacije • 75 vprašanj, 9 domen: inhibitorni nadzor, preklop pozornosti/prilagodljivost, nadzor čustev, nadzor vedenja, iniciacija aktivnosti, delovni spomin, načrtovanje/organiziranje, nadzor lastne dejavnosti, urejenost delovnega/življenjskega prostora) • frekvenčna Likertova lestvica 1–3 (nikoli, včasih, pogosto) • seštevek ocen se pretvori v T-vrednost (0–100), disfunkcija je prisotna pri $T \geq 65$ • 3 indeksi: splošni eksekutivni indeks, indeks regulacije vedenja, indeks metakognicije
BADDS	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena eksekutivne disfunkcije zaradi simptomov ADHD, osnova kriteriji DSM-IV • 40 vprašanj, 5 domen: organizacija/aktivacija aktivnosti, vzdrževanje/preklapljanje pozornosti med nalogami, zbranost/vztrajnost/hitrost, nadzor čustev/frustracij, delovni spomin • frekvenčna Likertova lestvica 0–3 (nikoli, včasih, pogosto) • seštevek ocen se pretvori v T-vrednost (0–100) za vse domene in za vsa vprašanja skupaj • disfunkcija je prisotna pri $T \geq 50$
CGI	<ul style="list-style-type: none"> • celostni oz. splošni klinični vtis jakosti bolezni (CGI-S) in izboljšanja bolezni (CGI-I) • ocena temelji na opaženi ali poročani jakosti simptomov, vedenju in njihovem vplivu na funkciranje v šoli, službi, doma in v družbi v preteklih 7 dneh • 7-stopenjska CGI-S lestvica: nič, mejna, blaga, zmerna, znatna, huda, zelo huda bolezen • 7-stopenjska CGI-I lestvica: zelo veliko, veliko, minimalno izboljšanje, nespremenjeno, minimalno, veliko, zelo veliko poslabšanje bolezni • motnja je prisotna pri CGI-S ≥ 3, izboljšanje simptomov pri CGI-I ≤ 2

Ime	Lastnosti
GAF	<ul style="list-style-type: none"> • klinična ocena trenutnega celostnega funkcioniranja (psihološko, socialno in poklicno) • enotna ocena vsebuje 2 komponenti: simptome in funkcioniranje • lestvica 1–100 je razdeljena na centile (1–10 najslabše, 91–100 najboljše funkcioniranje)
SDS	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena prizadetosti in nezmožnosti funkcioniranja zaradi simptomov bolezni • 3 vprašanja s področij: šola/služba, prostočasne aktivnosti, družina/domača opravila • 10-stopenjska lestvica (0 nič, 1–3 blaga, 4–6 zmerna, 7–9 izrazita, 10 zelo močna prizadetost) • skupni seštevek (0–30) nad 15 pomeni značilno funkcionalno prizadetost
AAQoL	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena z ADHD povezane kakovosti življenja v zadnjih dveh tednih • 29 vprašanj, 4 domene: produktivnost/uspešnost, psihološki status, pogled na življenje, partnerski odnosi • frekvenčna/jakostna Likertova lestvica 0–4 (nikoli/sploh ne – zelo pogosto/zelo močno) • seštevek točk se pretvori v T-vrednost (0–100), višja vrednost pomeni boljšo kakovost življenja
AIM-A	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena vpliva ADHD na kakovost življenja odraslih v zadnjih 7 dneh • 57 vprašanj, 6 specifičnih ADHD domen (življenje z ADHD, splošno počutje, učinkovitost pri vsakodnevnom funkcioniraju, medosebni odnosi/komunikacija, negativen vpliv težav/simptomov na življenje, neprijetnosti/zaskrbljenost), 4 splošna in 5 socioekonomskih vprašanj • jakostna Likertova lestvica 1–5, seštevek točk se pretvori v T-vrednost (0–100), višja vrednost pomeni boljšo kakovost življenja
QLESQ	<ul style="list-style-type: none"> • samoocena zadovoljstva z življenjem v zadnjem tednu • kratki s 16 vprašanj o fizičnem zdravju, razpoloženju, socialnih/družinskih odnosih, vsakodnevnih opravilih, zaposlitvi in ekonomskem statusu, celostnem dobrem počutju • jakostna Likertova lestvica 0–5, seštevek 14 vprašanj se pretvori v T-vrednost

Legenda: AAQoL: specifični vprašalnik za samooceno z ADHD povezane kakovosti življenja pri odraslih; ACDS: ADHD klinični diagnostični vprašalnik; ADHD-RS: vprašalnik za klinično oceno simptomov motnje pozornosti s hiperaktivnostjo; AISRS: vprašalnik za klinično oceno simptomov ADHD pri odraslih; ASRS: vprašalnik za samooceno simptomov pri odraslih; AIM-A: specifični vprašalnik za samooceno vpliva ADHD na kakovost življenja pri odraslih, BADD-DF: Brownov diagnostični vprašalnik za motnjo pozornosti; BADDS: Brownov vprašalnik za samooceno motnje pozornosti in izvršitvene funkcije; BCSS: Barkleyev vprašalnik za samooceno trenutnih simptomov; BRIEF-A: vprašalnik za samooceno vedenjske in kognitivne komponente izvršitvene funkcije pri odraslih; CAARS: Connersov vprašalnik za samooceno simptomov ADHD pri odraslih; CAADID: Connersov diagnostični vprašalnik za odrasle; CGI-I: splošni klinični vtis, izboljšanje simptomov; CGI-S: splošni klinični vtis, resnost simptomov; DIVA: diagnostični vprašalnik o ADHD pri odraslih; GAF: klinična splošna ocena psihosocialnega funkcioniranja; QLESQ: vprašalnik za samooceno počutja in zadovoljstva z življenjem; SDS: Sheehanov vprašalnik za samooceno funkcionalne oviranosti; WRAADDS: Wender-Reimherrjev vprašalnik za klinično oceno zmanjšane pozornosti pri odraslih; WURS: Wender-Utah vprašalnik za samooceno simptomov ADHD;

Izpolnitev kriterija E iz DSM-IV zahteva razločevanje simptomov ADHD od drugih duševnih motenj, zato je treba potrditi tudi morebitne sočasne diagnoze. V uporabi so Strukturirani klinični intervju za DSM-IV (SCID), strukturirani Mednarodni nevropsihiatrični intervju (M.I.N.I.) in polstrukturirani Psihiatrični raziskovalni intervju o zlorabi substanc in duševnih motnjah (PRISM-IV) (5). Pred odločitvijo za farmakoterapijo je treba ugotoviti bolezni, ki bi lahko vplivale na izbor zdravila. Klinični pregled obsega: celotno anamnezo duševnega zdravja in socialnega stanja, družinsko anamnezo srčno-žilnih bolezni (sinkopa ali dispnea ob naporu, nenadna smrt zaradi zastoja srca, motnje srčnega ritma), meritve krvnega pritiska in pulza, telesne mase, jetrne funkcije, oceno tveganja za samopoškodbe, zlorabo in dajanje zdravila drugim osebam (47).

1.5 Možnosti zdravljenja ADHD pri odraslih

Smernice NICE priporočajo farmakoterapijo kot prednostni pristop k zdravljenju zmerne ali hude ADHD pri odraslih. V primerih, ko bolnik diagnoze ne sprejme in zdravila odkloni, ko so le-ta kontraindicirana, le delno učinkovita ali neučinkovita, je smiselna uvedba kognitivne vedenjske psihoterapije (KVT) kot samostojne ali pomožne intervencije. Zdravila prvega izbora so stimulanti centralnega živčnega sistema, metilfenidat in amfetami (deksamfetamin, zmes soli amfetamina, lisdeksamfetamin), medtem ko je zdravilo drugega izbora atomoksetin (47). Ameriške, kanadske in evropske smernice navajajo tudi zdravila tretjega izbora, to so bupropion, triciklični antidepresivi (imipramin, desipramin, nortriptilin), modafinil, gvanfacin in klonidin. Nenamenska (ang. off-label) uporaba teh zdravil je upravičena v primerih, kadar so psihostimulanti kontraindicirani, neučinkoviti oz. jih bolniki težko prenašajo in pri nekaterih sočasnih boleznih (depresija, hipertenzija) (4, 13, 48, 49).

Za doseganje terapevtskega učinka je ključna okrepitev noradrenergičnega in dopaminergičnega prenosa v PFK, vendar mehanizem te povezave še ni pojasnjen. Poleg tega je dopaminergičnih nevronov v PFK malo, koncentracija presinaptičnih dopaminskih transporterjev (DAT) pa majhna. Večino dopamina (DA) naj bi presinaptični nevroni tako privzeli z noradrenergičnimi transporterji (NAT). Blokada NAT bi zato lahko privedla do povišanja koncentracije DA v sinapsi (13). **Metilfenidat** (MPH), ki je strukturno podoben kokainu in metamfetaminu, prijemlje na presinaptičnem transporterju DAT v striatumu in PFK ter zavre privzem DA v presinaptični nevron. S tem se poveča koncentracija DA v sinapsi. MPH je racemna zmes, v kateri je nosilec intrinzične aktivnosti samo (*R,R*) enantiomer, **deksmetilfenidat** (*d*-MPH). Povprečna biološka uporabnost MPH po peroralni aplikaciji je 30 %, glavna metabolična pot je hidroliza estra s karboksilesterazo CES1A1 v jetrih. Biološka razpolovna doba je, odvisno od načina sproščanja, 2–3,5 ure. Z urinom se izloči 90 % odmerka, od tega je 80 % neaktivnega metabolita α -fenil-2-piperidil ocetne kisline. Trajanje terapevtskega učinka oblik s hitrim sproščanjem je 3–5 ur, pri oblikah s prirejenim sproščanjem se ta podaljša na 8 oz. 12 ur (50–52). **Amfetamin** (AMF) je racemna zmes, v kateri ima **dekstroamfetamin** (*d*-AMF) 4-krat večjo intrinzično aktivnost kot (*R*) enantiomer. V možganih spodbuja sproščanje biogenih aminov (DA, NA, 5-HT) iz presinaptičnih nevronov in zavira njihov ponovni privzem. Na tržišču sta **zmes soli amfetamina** (MAS, dekstroamfetamin sulfat, amfetamin sulfat, dekstroamfetamin saharat

in amfetamin aspartat monohidrat v enakih deležih) in **lisdeksamfetamin** (LDX, predzdravilo v obliki amida z lizinom). Amfetamini se hitreje absorbirajo iz bazičnega okolja, biološka uporabnost *d*-AMF po peroralni aplikaciji je nad 75 %, LDX pa nad 95 %. Predzdravilo z biološko razpolovno dobo manj kot 1 uro neodvisno od jetrnega metabolizma hidrolizira v erotrocitih do *L*-lizina in *d*-AMF. Iz slednjega v jetrih nastanejo z mikrosomalnim sistemom CYP2D6 aktivni hidroksilirani produkti. *d*-AMF se nespremenjen (30–40 %), v obliki aktivnih (10–20 %) in neaktivnih metabolitov (50 %) skoraj v celoti izloči z urinom. Biološka razpolovna doba je približno 11 ur in se podaljša, če je urin bazičen (53, 54). **Atomoksetin** (ATX) ni strukturni analog amfetamina, ampak je bolj podoben fluoksetinu in ne izraža psihostimulatornega učinka. Uvrščen je v skupino atipičnih antidepresivov. Selektivno in močno zavira presinaptični NAT, medtem ko je afiniteta do drugih vezavnih mest zanemarljiva. Spojina je čisti (*R*) enantiomer tomoksetina z 10-krat večjo intrinzično aktivnostjo kot (*S*)-tomoksetin. Po peroralni aplikaciji se ATX skoraj popolnoma absorbira, na biološko uporabnost vpliva hitrost predsistemskega metabolizma. Ta se giblje med 63 % pri hitrih in 94 % pri počasnih presnavljalcih. Vzrok je polimorfizem CYP2D6, ki predstavlja primarno pot biotransformacije ATX. Poleg hidroksiliranega aktivnega metabolita v manjši meri nastaja s sistemom CYP2C19 še neaktivni demetiliran metabolit. Z urinom se izloči 80 % odmerka v obliki konjugiranega 4-hidroksiatomoksetina, s fecesom pa 17 %. Povprečna biološka razpolovna doba ATX je 5 ur, pri hitrih presnavljalcih 3 ure in počasnih presnavljalcih do 21 ur. Terapevtski učinek se pojavi precej kasneje kot pri AMF. Opazen je po enem tednu, znatno izboljšanje simptomov pa nastopi v 4–6 tednih po doseženem optimalnem odmerku (52, 55, 56). **Bupropion** (BUP) še nikjer ni registriran za zdravljenje ADHD ne pri otrocih ne pri odraslih, vendar je pogosto naveden kot »off-label« izbira. V raziskavah učinkovitosti in varnosti izkazuje spodbudne rezultate pri odraslih in bolnikih s komorbidno odvisnostjo od kajenja. Čeprav je strukturni analog metamfetamina, ne izraža psihostimulatornega učinka, ampak je kot šibek zaviralec privzema DA in NA uvrščen med atipične antidepresive. Predsistemski metabolizem zmanjša biološko uporabnost po peroralni aplikaciji na 20 %. Primarna metabolična pot, v kateri nastanejo trije šibko aktivni metaboliti, je hidroksilacija s CYP2B6 in redukcija z nemikrosomskimi encimi. Z urinom se izloči 87 % odmerka v obliki konjugatov z glicinom in s fecesom 10 %. Povprečna biološka razpolovna doba BUP je 20 ur, terapevtski učinek se pojavi po 1–2 tednih (52, 57, 58). Strukturne formule opisanih učinkovin so prikazane v prilogi B.

Medtem ko so v večini evropskih držav, tudi v Sloveniji, farmakoterapijske možnosti za zdravljenje na novo odkrite ADHD pri odraslih omejene zgolj na atomoksetin, so v ZDA in Kanadi registrirani tudi psihostimulanti v farmacevtskih oblikah z različnim načinom sproščanja (59). V Evropi je za zdravljenje na novo odkrite ADHD pri odraslih od leta 2009 psihostimulante že registriralo le 5 držav (preglednica II).

Preglednica II: Zdravila za zdravljenje ADHD pri odraslih, registrirana v Evropi (60–64)

Učinkovina	Zdravilo	Farmacevtska oblika	Odmerni režim	Država, leto registracije
metilfenidat hidroklorid	Concerta Retard®	tableta s podaljšanim sproščanjem (OROS)	18–72 mg 1x na dan	Švica, 2009
	Ritalin Adult®, Medikinet Adult®, Ritalin®	kapsula s podaljšanim sproščanjem (SODAS)	10–80 mg 1x na dan	Nemčija, 2011 Švedska, 2014
deksmetilfenidat hidroklorid	Focalin XR®	kapsula s podaljšanim sproščanjem (SODAS)	10–20 mg 1x na dan	Švica, 2009
lisdeksamfetamin dimesilat	Elvanse Adult®	kapsula	30–70 mg 1x na dan	VB, Švedska, Danska, 2015
atomoksetin hidroklorid	Strattera®	kapsula	40–100 mg 1–2x na dan	Evropa, 2013

Legenda: OROS: z osmozo kontroliran peroralni dostavni sistem (ang. Osmotic Controlled Release Oral Delivery System, trifazni sistem: 22% odmerka s takojšnjim sproščanjem, 78% odmerka z zakasnjenim sproščanjem v dveh fazah; SODAS: kroglice s podaljšanim sproščanjem (ang. Spheroidal Oral Drug Absorption System), dvofazni sistem: 50% odmerka s takojšnjim sproščanjem. 50% odmerka z zakasnjenim sproščanjem; VB: Velika Britanija;

Motnja pogosto ostane prezrta in nezdravljenata, saj zdravila prejema le okoli 25 % bolnikov v ZDA in manj kot 10 % v Evropi (15, 47). ADHD pri odraslih je zato slabo obvladovan zdravstveni problem, bolniki pa stigmatizirana in zapostavljena populacija. Prepoznavanje različnih pojavnih oblik ADHD in zanesljivo ločevanje od drugih duševnih motenj namreč zahteva dobro obveščenost in izkušenost kliničnih strokovnjakov. Za uspešno zdravljenje je potrebna razpoložljivost učinkovitih in varnih zdravil ter bolnikom dostopna zdravstvena oskrba (4, 13). Kljub naraščajočemu številu dokazov v prid diagnozi, marsikje še obstaja močan dvom o njeni veljavnosti, ker naj bi se uveljavila zgolj zaradi agresivnega trženja. Kritiki menijo, da diagnostični kriteriji niso standardizirani, subjektivne metode za vrednotenje simptomov pa premalo občutljive in specifične, da bi ADHD pri odraslih z gotovostjo ločili od drugih duševnih motenj. Dvomijo tudi o upravičenosti indikacije za farmakoterapijo, saj naj bi bili izsledki kliničnih raziskav učinkovitosti psihostimulantov, sponzoriranih s strani industrije, pristranski in zaradi metodoloških razlik (npr. navzkrižne, vzporedne raziskave) nasprotujoči. Tudi varnost dolgotrajnega jemanja (srčno-žilni dogodki, zasvojenost) naj bi bila pri odraslih premalo raziskana (40, 65–67).

1.6 Pomen sistematičnih pregledov literature o kliničnih raziskavah

ADHD pri odraslih je ena redkih bolezni, pri katerih je raziskovanje učinkovitosti in varnosti zdravil zaostajalo za tistimi pri otrocih, vendar število izsledkov hitro narašča, s tem pa potreba po njihovem vrednotenju (5, 68). Oblika kliničnega poročila, v katerem so zbrani in kritično ovrednoteni, če je le možno, vsi dokazi o jasno zastavljenem raziskovalnem problemu, je **sistematični pregled**. Ker temelji na transparentnem, ponovljivem, večstopenjskem postopku in uporabi definiranih metod, velja za samostojno znanstveno raziskavo. Kvantitativno združevanje oz. sinteza rezultatov med seboj podobnih, a neodvisnih, raziskav z uporabo statističnih metod pa se imenuje **metaanaliza**. Ta je pogojena s sistematičnim pregledom, ni pa vedno njegov sestavni del. Namen metaanalize je pridobiti objektivnejšo in natančnejšo oceno učinka zdravstvenega posega (npr. farmakoterapije), kot bi jo dale posamezne raziskave, zlasti kadar so te pre malo obsežne ali so si njihovi rezultati nasprotuječi. Ugotovitve sistematičnih pregledov v **medicini, podprtji z dokazi**, predstavljajo najvišjo raven dokazov (Ia), ki so osnova za pripravo kliničnih smernic in podpora pri oblikovanju zdravstvenih politik (69). Pomembna omejitev metaanalize je, da ne more izboljšati rezultatov slabo načrtovanih in izvedenih kliničnih raziskav. Kljub visoki metodološki in izvedbeni kakovosti so raziskave dovezne za pristranost. Le-ta je vir sistematične napake in vpliva tako na velikost kot smer rezultatov. Sistematični pregled se zato osredotoča na **tveganje za pristranost** (ang. risk of bias) in ga ločuje od pojma kakovosti. Za transparentno izvajanje sistematičnih pregledov učinkov zdravstvenih posegov smernice PRISMA navajajo priporočila za odkrivanje, ocenjevanje in zmanjševanje tveganja za pristranost (70). V objavljenih metaanalizah učinkovitosti zdravil za zdravljenje ADHD pri odraslih (preglednica III) so poleg razlik v načinu ocenjevanja tveganja za pristranost prisotna še druga metodološka razhajanja (vključitveni kriteriji, izračun velikosti učinka). Nekonsistentni rezultati z visoko stopnjo heterogenosti tako upravičujejo potrebo po ponovitvah.

Preglednica III: Objavljene metaanalize učinkovitosti in varnosti zdravil za zdravljenje ADHD pri odraslih

Zdravilo	Število	Prvi avtorji in leto objave	Vir
amfetamini	3	Castells 2011, Faraone 2012, Maneeton 2014	(71–73)
metilfenidat	5	Faraone 2004, Koesters 2009, Castells 2011 in 2013, Epstein 2014	(74–78)
atomoksetin	1	Cunill 2013	(79)
bupropion	2	Verbeeck 2009, Maneeton 2011	(80, 81)
vsa zdravila	3	Peterson 2008, Meszaros 2009, Faraone 2010	(82–84)

2 NAMEN

V diplomski nalogi bomo ocenili učinkovitost in varnost zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih (starejši od 18 let). Osredotočili se bomo predvsem na psihostimulante, analoge amfetamina in metilfenidata, ki v Sloveniji za indikacijo na novo odkrite motnje pri odraslih še nimajo dovoljenja za promet.

V ta namen bomo poiskali in sistematično pregledali objavljene randomizirane klinične raziskave, katerih izsledke bomo kvalitativno in kvantitativno ovrednotili.

3 METODE

S ciljem, da bi pregledno in transparentno prikazali načrt, izvedbo in ugotovitve, smo pripravili Protokol sistematičnega pregleda z metaanalizo (priloga A) in vsebino diplomske naloge strukturirali po navodilih za pisanje poročil sistematičnih pregledov in metaanaliz mednarodnega Združenja Cochrane in smernic PRISMA (70, 85).

3.1 Kriteriji za vključitev raziskav v metaanalizo

Vključitvene oz. izključitvene kriterije smo opredelili s pomočjo strukturiranega principa PICOS, ki združuje 5 ključnih komponent pri oblikovanju raziskovalnega vprašanja: populacija bolnikov oz. udeleženci, eksperimentalni in kontrolni medicinski poseg oz. intervencije, izidi zdravljenja, načrt klinične raziskave (ang. Population or disease, Interventions or exposure, Comparator, Outcomes, Study design) (86).

3.1.1 Načrt klinične raziskave

Vključili smo randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane klinične raziskave z vzporednimi skupinami, ki so trajale vsaj dva tedna. Presodili smo, da je smiselna izključitev raziskav z navzkrižnim (ang. cross-over) načrtom, v katerih vsak udeleženec v več ciklih periodično prejema tako eksperimentalno kot kontrolno intervencijo. V navzkrižni raziskavi učinkovitosti MAS so Spencer *in sod.* poročali o prenosu učinka intervencije predhodne periode v naslednjo, t. i. pojavu navzkrižnega prenosa (ang. carry-over effect) in ocenili, da bi bil vzporedni načrt raziskave primernejši (87). Vključitev navzkrižnih raziskav v metaanalizo je v takšnih primerih lahko povezano z večjo heterogenostjo, večjim tveganjem za pristranost in napakami v statistični analizi. Smernice priporočajo ločeno izvedbo metaanalize vzporednih in navzkrižnih raziskav (88).

3.1.2 Udeleženci

Primerne so bile raziskave na odraslih osebah (starejših od 17 let) z diagnozo ADHD, potrjeno v otroštvu ali na novo odkrito v odrasli dobi. Motnja je morala biti pred vključitvijo v klinično raziskavo ponovno potrjena z validiranim diagnostičnim instrumentom (preglednica I). Pri bolnikih z ADHD so sočasne duševne motnje zelo pogoste. Blage in s terapijo nadzorovane motnje (anksioznost, depresija ali opozicionalno kljubovalno vedenje) zato niso bili vzrok za izključitev. Ravno tako nismo izključili kadilcev, če kajenje pri osebah z ADHD ni bilo obravnavano v smislu zdravljenja sočasne

odvisnosti od nikotina. Izključili smo raziskave na osebah s težjimi oblikami komorbidnosti: odvisnost od prepovedanih substanc in alkohola, razvojne, klinično nestabilne duševne in nevrološke motnje ali poškodbe glave. Izključili smo tudi osebe na prestajanju zaporne kazni.

3.1.3 Intervencije

Iskali smo raziskave, v katerih so eksperimentalno intervencijo predstavljale učinkovine iz smernic za zdravljenje ADHD oz. v literaturi obstajajo poročila o raziskovanju njihove učinkovitosti (4, 13, 48, 49). Te učinkovine so: dekstroamfetamin, lisdeksamfetamin, zmes soli amfetamina, atomoksetin, metilfenidat, bupropion, desipramin, modafinil, gvanfacin, klonidin, venlafaksin, reboksetin, duloksetin in galantamin. Kontrolna intervencija je bila placebo. Izločili smo raziskave, ki so ugotavljale učinkovitost eksperimentalnih substanc ali kjer ena od intervencij ni bil placebo (npr. neposredne primerjave učinkovin, ang. head to head), raziskave, ki so poleg farmakološke intervencije vrednotile tudi učinek nefarmakološke intervencije (psihoterapevtske metode) in raziskave z intervencijo, krajšo od dveh tednov. Raziskav, ki so primerjale učinkovitost več različnih zdravil za zdravljenje ADHD proti placebo, nismo izključili.

V skladu z namenom diplomske naloge smo v metaanalizo vključili raziskave psihostimulantov (dekstroamfetamin, lisdeksamfetamin, zmes soli amfetamina, metilfenidat) v farmacevtskih oblikah za peroralno aplikacijo brez omejitev pri načinu sproščanja, odmernem režimu ali odmerni metodi (titracija ali stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka). Identifikacija kliničnih raziskav učinkovitosti ostalih učinkovin je služila kot podatek o obsežnosti raziskovanja farmakoterapevtskih možnosti pri odraslih z ADHD in predstavlja izhodišče za bodoče metaanalyze.

3.1.4 Izidi

Seznam izidov zdravljenja smo oblikovali po presoji njihove klinične pomembnosti in uporabnosti za odločanje v praksi (89). Upoštevali smo tudi smernice za klinične raziskave zdravil za zdravljenje ADHD Evropske agencije za zdravila (EMA) (90).

3.1.4.1 Primarni

Za primarni klinični izid smo določili izboljšanje simptomov ADHD, izmerjeno z validiranim instrumentom za oceno trenutnih simptomov (preglednica I, Uvod). Samo

raziskave z izidom, kot smo ga opredelili, smo po presoji ustreznosti vključili v metaanalizo. Če so v raziskavi izboljšanje simptomov vrednotili z več vprašalniki, smo v metaanalizo prednostno vključili rezultate kliničnega ocenjevanja. Če kliničnega ocenjevanja niso izvajali, smo v metaanalizo vključili rezultate vprašalnika za samooceno izboljšanja simptomov. Smernice EMA priporočajo klinično oceno simptomov za primarni izid, oceno opazovalcev in samooceno pa za sekundarna izida. Pomanjkljivost samoporočanja simptomov je dovzetnost za konservativno (nižjo) oceno od resnične oz. strokovnjakove ocene.

3.1.4.2 Sekundarni

Odsotnost kateregakoli od naslednjih izidov v članku oz. poročilu ni bil razlog za izključitev primarne raziskave.

- a. Klinično vrednotenje učinka psihostimulantov na funkcionalno komponento ADHD, izmerjeno z lestvico izboljšanja splošnega kliničnega vtisa (CGI-I, ang. clinical global impression, improvement), smo določili za sekundarni izid. Instrument zajame spremembo intenzivnosti simptomov in prizadetosti funkcioniranja pri izobraževalnih, poklicnih in socialnih aktivnostih (preglednica I). Navajajo ga tudi smernice EMA, ki oceno splošnega funkcioniranja sicer uvrščajo med primarne izide. V tem pogledu smernicam nismo sledili, ker bi potem takem morali izključiti raziskave, ki funkcioniranja niso vrednotile na tak način, ustrezale pa so opredelitvi kriterija za primarni klinični izid.
- b. Vrednotenje učinkovitosti smo dopolnili z oceno primanjkljaja izvršitvene funkcije (EF), izmerjenega z validiranim vprašalnikom (preglednica I). Smiselnost vključitve tega izida v sistematični pregled pojasnjuje pomembna vloga EF v življenju odraslega človeka in povezava primanjkljaja s simptomom zmanjšane pozornosti. Ocenjevanje z vprašalniki izkazuje močnejšo korelacijo z jakostjo simptomov kot nevropsihološko testiranje. Pomanjkljivost kognitivnih testov je tudi njihovo veliko število (več kot 70), negotova diagnostična občutljivost in heterogen nevropsihološki profil bolnikov z ADHD. Vprašalniki za oceno primanjkljaja EF ne zmorejo oceniti jakosti simptomov ADHD, so pa ustrezni za spremljanje EF med zdravljenjem in za primerjavo z izboljšanjem simptomov. Izkazali so tudi dobro napovedno moč pri oceni splošnega funkcioniranja in z ADHD povezane kakovosti življenja (14, 19, 20). V nobeni primerljivi metaanalizi niso vrednotili primanjkljaja EF.

- c. Z vztrajanjem (ang. retention) smo opredelili delež vseh oseb, ki so v raziskavi sodelovale do zaključka. Vzroki za odstop ali izključitev udeleženca iz raziskave so različni: neželeni dogodki, neučinkovitost intervencije, zavrnitev prostovoljne privolitve, večje kršitve protokola, nepojasnjen izpad iz sistema spremljanja (ang. lost to follow-up) ipd. Delež oseb, ki v raziskavi sodeluje oz. vztraja do zaključka (nasprotno deležu oseb, ki predčasno odstopi), odraža sprejemljivost (ang. acceptability) intervencije. Takšno interpretacijo vztrajanja so v metaanalizah podali tudi Maneeton *in sod.* (73, 80).
- d. Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti smo opredelili kot delež oseb, ki so za vzrok predčasnega odstopa navedle neučinkovitost intervencije. Izid predstavlja dopolnitev vrednotenja učinkovitosti psihostimulantov in so ga v sistematični pregled vključili že tudi Castells *in sod.* (77).
- e. Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov odraža prenašanje (ang. tolerability) intervencije (enako interpretirajo Maneeton *in sod.*). Predstavlja enega od vidikov vrednotenja varnosti psihostimulantov (73, 80).
- f. Pojavnost neželenih dogodkov smo opredelili kot delež oseb, ki so v času prejemanja intervencije doživele najmanj en neželen dogodek. Z izidom smo vrednotili varnost psihostimulantov.

S kvalitativnim vrednotenjem varnosti smo izpostavili pogoste neželene dogodke v obeh intervencijskih skupinah, neželene dogodke, ki so bili vzrok predčasnega odstopa od udeležbe v raziskavi, hude in resne neželene dogodke, učinke na srčno-žilni sistem (krvni pritisk, srčni ritem) in sistem z notranjim izločanjem (telesna masa, spolna disfunkcija).

3.2 Identifikacija raziskav

Zapise o kliničnih raziskavah smo iskali v prosto dostopnih elektronskih (spletnih) bibliografskih bazah podatkov:

- a. MEDLINE z iskalnikom PubMed (zadnje iskanje 9. 2. 2016),
- b. CENTRAL (zadnje iskanje 6. 5. 2016),
- c. ClinicalTrials.gov (zadnje iskanje 9. 2. 2016) in
- d. EU Clinical Trials Register (zadnje iskanje 6. 5. 2016).

Naročniške in plačljive bibliografske baze EMBASE, ki pretežno zajema zapise iz Evrope in Azije nismo uporabili. MEDLINE je najobsežnejša bibliografska baza podatkov in

pretežno zajema zapise iz Severne Amerike. Odvisno od raziskovalnega področja je med bazama MEDLINE in EMBASE 10–87 % ujemanje zapisov (91). Register kliničnih raziskav CENTRAL zbira zapise obeh omenjenih baz in tudi drugih neindeksiranih objav, potencialno relevantnih za sistematične preglede Združenja Cochrane. Naslednji iskalni pojmi, povezani z logičnimi (ang. Boolean) operatorji so bili strategija iskanja zapisov v vseh uporabljenih podatkovnih bazah: (attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamphetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine) AND (double blind) AND (Randomised Controlled Trial).

Osnovni iskalni profil smo prilagajali zahtevam in možnostim iskalnika v posamezni bazi (napredno iskanje, več polj za vnos, različne lokacije pojmov, dodatne možnosti) s ciljem povečati občutljivost in natančnost. Omejitev glede jezika, časovnega obdobja in statusa objave (npr. neobjavljene raziskave) nismo postavili. V času izvedbe sistematičnega pregleda smo iskanje v posamezni podatkovni bazi ponavljali. Vsi iskalni profili so predstavljeni v prilogi C. Zapise v neelektronskih virih smo iskali s pregledom seznamov literature v člankih sistematičnih pregledov (preglednica III) in vključenih kliničnih raziskav (preglednica IV in preglednica V).

3.3 Zbiranje rezultatov in analiza

3.3.1 Selekcija raziskav

Avtor diplomske naloge (PL) je iz elektronskih in neelektronskih virov zbral zapise o kliničnih raziskavah (identifikacija) in upoštevajoč predhodno definirane vključitvene kriterije, izvedel selekcijo primernih raziskav. Mentor (IL) in somentor (MŠ) sta imela pregled nad celotnim postopkom selekcije, ki ni bil slep ne proti avtorju raziskave ne proti znanstveni publikaciji. Dvome in nesoglasja smo razreševali z medsebojnim posvetovanjem. Zapise smo v dvostopenjskem presejanju (ang. screening) izločali na podlagi podatkov v naslovu in povzetku. Razloge za izključitev zapisov smo združili v več kategorij glede na kriterije PICOS. Prvi podatek v zapisu, ki je bil v nasprotju z vključitvenimi kriteriji, je določil razvrstitev v kategorijo. Če so bili podatki v naslovu pomanjkljivi, smo presejanje nadaljevali s pregledom povzetka oz. celotnega članka. Potencialno primerne raziskave so napredovale v naslednjo fazo selekcije, kjer smo v

nadaljnji presoji ustreznosti (ang. eligibility), pridobili in pregledali celotne članke. Sočasno s pregledom člankov smo izpisovali značilnosti kliničnih raziskav in izide z rezultati. Primerne raziskave smo vključili v metaanalizo (ang. inclusion). Metaanaliza združuje rezultate neodvisnih raziskav, zato je njena temeljna enota (ang. unit of interest) raziskava in ne poročilo oz. članek. Podatki iste raziskave, objavljeni v več različnih poročilih oz. člankih, so potem takem duplikati, ki smo jih navezali na eno raziskavo. Da bi se v nadaljevanju izognili vključevanju duplikatov in podvajjanju rezultatov, smo raziskave med seboj primerjali v metodah, udeležencih, intervencijah in izidih (92).

3.3.2 Izpisovanje podatkov o lastnostih raziskav in izidih

Izpis značilnosti kliničnih raziskav in izidov z rezultati ter pripravo podatkov za analizo (ang. data collection and extraction) je na neelektronski način (na papir) izvedel avtor diplomske naloge (PL) upoštevajoč predhodno opredeljene kvalitativne in kvantitativne spremenljivke. Mentor (IL) in somentor (MŠ) sta imela pregled nad celotnim postopkom izpisovanja in priprave podatkov za analizo, dvome in nesoglasja smo razreševali z medsebojnim posvetovanjem. Citate člankov smo uvozili ali ročno vnesli v program Review Manager 5.3 (RevMan), ki je vsaki raziskavi dodelil identifikacijsko oznako (ang. ID). Ta sestoji iz priimka prvega avtorja in leta objave članka (93). Seznam spremenljivk smo uredili v skupine in ga pripravili za vnos v preglednice programa RevMan.

A. Lastnosti vključenih raziskav

I. Metode:

načrt raziskave (randomizacija, dvojno slep način, placebo kontrola, vzporednost), število in lokacija raziskovalnih centrov, statistična analiza (opredelitev in velikost populacij udeležencev, vključenih v analize učinkovitosti in varnosti, obravnava manjkajočih meritev in statistične metode za medsebojno primerjavo intervencijskih skupin).

II. Udeleženci:

število randomiziranih udeležencev, vključitveni kriteriji (starost, diagnostični kriteriji, vprašalnik za oceno simptomov z minimalnim seštevkom za vključitev v raziskavo, izjeme pri vključitvi), izključitveni kriteriji (komorbidne duševne motnje, druge bolezni in zdravila s potencialnim škodljivim in zavajajočim vplivom na raziskavo, neprenosljivost in neučinkovitost intervencije v preteklosti), povprečna starost in razpon starosti v letih, spol (število in delež moških), rasna sestava v deležih,

povprečna starost udeležencev ob prvi postavitvi diagnoze, delež posameznih podtipov ADHD in povprečni seštevek točk vprašalnika randomiziranih udeležencev.

III. Intervencije:

intervencijske skupine (število randomiziranih udeležencev v skupinah, ki so prejemali odmerke zdravila ali placebo, dnevni odmerek in metoda odmerjanja, povprečni odmerek s standardno deviacijo) in trajanje intervencije.

IV. Izidi:

vsi opisani primarni izidi in uporabljeni instrumenti, vsi opisani sekundarni izidi in uporabljeni instrumenti ter vsi vidiki vrednotenja varnosti (npr. neželeni dogodki, vitalni znaki, telesna masa).

V. Financiranje in povezave avtorjev z institucijami

VI. Zabeležke:

objava raziskave v več različnih poročilih oz. člankih, opažene posebnosti v izvedbi raziskave, rezultatih in navedbah v diskusiji.

B. Tveganje za pristranost obravnava podpoglavlje 3.3.3 Ocena tveganja za pristranost.

C. Rezultati raziskav

Izpisovali smo samo tiste rezultate, ki smo jih potrebovali za izvedbo metaanalize. Pri **zveznih izidih** (izboljšanje simptomov ADHD, ocena izvršitvene funkcije) smo za vsako intervencijsko skupino izpisali povprečno spremembo oz. razliko med končnim (ang. end-point) in začetnim (ang. baseline) seštevkom točk vprašalnika s pripadajočo standardno deviacijo (SD) in številom udeležencev z izmerjenim rezultatom (N). Razlika med končnim in začetnim seštevkom točk v primerjavi s končnim seštevkom odpravi variabilnost med udeleženci v začetku raziskave, meritve imajo bolj simetrično porazdelitev in nižjo SD. Standardna deviacija razlike seštevka točk znotraj skupine je pri metaanalizi nujen podatek. Če je bila namesto SD navedena standardna napaka (SE) ali interval zaupanja, smo SD izračunali z enačbo 1 oz. enačbo 2. Oznaka N predstavlja velikost analiziranega vzorca, vrednost 1,96 je standardiziran odklon pri normalni porazdelitvi in 95%-u intervalu zaupanja (95%- IZ).

$$SD = SE \times \sqrt{N}$$

Enačba 1

$$SD = \frac{\sqrt{N} \times (\text{zgornja meja} - \text{spodnja meja})}{2 \times 1,96}$$

Enačba 2

V nekaterih člankih so namesto SD razlike med začetnim in končnim seštevkom točk znotraj skupin poročali statistične parametre razlike povprečij (MD) med eksperimentalno in kontrolno skupino: P-vrednost, t-vrednost, SE ali IZ. Z algoritmom, ki je vgrajen v računalo programa RevMan smo iz t-vrednosti (enačba 3) ali intervala zaupanja (enačba 4) najprej dobili SE. V naslednjem koraku (enačba 5) smo SE pretvorili v SD razlike seštevka točk znotraj skupin. Oznaki N_E in N_C predstavljata velikost analiziranega vzorca eksperimentalne in kontrolne skupine. Izračunana povprečna SD je za obe skupini enaka (92, 93).

$$SE = \frac{MD}{t}$$

Enačba 3

$$SE = \frac{(zgornja meja - spodnja meja)}{2 \times 1,96}$$

Enačba 4

$$SD = \frac{SE}{\sqrt{\frac{1}{N_E} + \frac{1}{N_C}}}$$

Enačba 5

V nekaterih člankih so rezultate predstavili samo v grafični obliki, zato smo numerične podatke odčitali z grafov, ki smo jih pred tem prenesli in povečali v koordinatni mreži Microsoftovega programa Windows Paint. V primerih, ko ni bilo mogoče izračunati SD povprečne razlike med končnim in začetnim seštevkom točk znotraj intervencijskih skupin, smo upoštevali povprečni končni seštevek točk vprašalnika. Izidov, pri katerih ni bilo mogoče pridobiti SD, nismo vključili v metaanalizo.

Pri **dihotomnih izidih** (izboljšanje splošnega kliničnega vtisa, vztrajanje v raziskavi, predčasen odstop zaradi neučinkovitosti, predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov, pojavnost neželenih dogodkov) smo za vsako intervencijsko skupino beležili število udeležencev z dogodkom, število udeležencev brez dogodka in velikost vzorca, vključenega v analizo. Izide, izražene v odstotkih, smo pretvorili v celoštevilčne vrednosti ob upoštevanju velikosti vzorca, vključenega v analizo. Rezultatov, ki so bili predstavljeni kot ocena učinka (razmerje obetov, relativno tveganje) ali p-vrednost brez števila dogodkov in velikosti vzorca, nismo vključili v metaanalizo.

Pri **opisnem vrednotenju varnosti** smo za eksperimentalno in kontrolno skupino izpisovali: pojavnost neželenih dogodkov v času trajanja raziskave (ang. treatment-

emergent adverse events) oz. deleže udeležencev, ki so poročali vsaj en neželen dogodek, vse neželene dogodke s pojavnostjo nad 5 %, pojavnost in vrsto neželenih dogodkov, ki so bili vzrok za predčasni odstop iz raziskave, učinke na srčno-žilni sistem (spremembe krvnega pritiska, pulza in srčnega ritma), telesno maso in klinično-biokemične parametre, hude, resne neželene dogodke in posebnosti z vidika varnosti.

D. Razlogi za izključitev raziskav po pregledu celotnih člankov

Pri izpisovanju podatkov smo obravnavali in upoštevali vsa poročila oz. članke, navezane na posamezno raziskavo, ter vrednosti spremenljivk vnašali na skupni seznam lastnosti in rezultatov. V primeru nasprotуюčih si podatkov med poročili smo pri lastnostih raziskav izpisali in navedli vse razlike, pri izidih pa smo v analizo vključili popolne in logično skladne (konsistentne) rezultate.

3.3.3 Ocena tveganja za pristranost

Oceno tveganja za pristranost (ang. risk of bias assessment) smo izvedli z instrumentom, ki so ga razvili pri Združenju Cochrane; obravnavava sedem področij (domen) znotraj petih kategorij pristranosti in sestoji iz dveh delov. V prvem delu smo za vsako področje navedli podrobni opis metod oz. izvedbe, kot so jih avtorji poročali v objavi raziskave. Na podlagi opisa smo v drugem delu za vsako področje presodili, kakšno tveganje za pristranost rezultatov metaanalize predstavlja uporabljena metoda. Pri **nizkem tveganju** je malo verjetno, da bi opisana metoda pomembno vplivala na rezultate. Pri **neopredeljenem oz. neznanem tveganju** je vpliv opisane metode na pristranost rezultatov negotov ali pa le-ta ni bila poročana oz. dovolj podrobno opisana, da bi omogočila zanesljivo presojo. Pri **visokem tveganju** opisana metoda pomembno zmanjša zaupanje v rezultate in zaključke raziskave. Avtor diplomske naloge (PL) je iz poročil oz. člankov zbral opise metod in izvedb vključenih raziskav. Podatke je vnesel v pripravljeno preglednico programa RevMan in, upoštevajoč navodila za presojo Združenja Cochrane, ocenil tveganje za pristranost. Mentor (IL) je imel pregled nad celotnim postopkom presoje, ki ni bil slep ne proti avtorju raziskave ne proti znanstveni publikaciji. Dvome in nesoglasja sta razreševala z medsebojnim posvetovanjem. Podatki, ki smo jih izpisovali v pripravljeno preglednico programa RevMan, so predstavljalci odgovore na predhodno postavljena specifična vprašanja v posamezni domeni (94).

- A. **Naključni niz razporeditve** (ang. random sequence generation) zmanjša tveganje za **pristranost izbire** (ang. selection bias). Kako so izdelali zaporedje oz. vzorec, po katerem so razporejali udeležence? Ali je metoda omogočila oblikovanje primerljivih (naključnih) intervencijskih skupin? Ali je opis metode dovolj podrobен za zanesljivo presojo tveganja za pristranost? Kriterij za nizko tveganje je bil vključitev elementa naključja v pripravo zaporedja, npr. avtomatizirana računalniško podprta tvorba naključnih števil, seznam naključnih števil, mešanje ovojnic, metanje kovanca ali kocke. Tvorba zaporedja na podlagi osebne presoje ali postavljenih pravil (datumi, števila v registrih) je predstavljala visoko tveganje.
- B. **Prikritje razporeditve** (ang. allocation concealment) zmanjša tveganje za **pristranost izbire** (ang. selection bias). Kako so izvedli naključno razporeditev udeležencev v eksperimentalno in kontrolno skupino? Ali je metoda preprečila razkritje niza razporeditve pred in med vključevanjem udeležencev v raziskavo? Ali je opis metode dovolj podrobен za zanesljivo presojo tveganja za pristranost? Minimalni kriteriji primerenega prikritja so bili: prostorsko ločena (npr. lekarna) centralno vodena razporeditev z interaktivnim sistemom komunikacije (telefon, svetovni splet), oštevilčene in zapečatene kuverte, ki ne prepuščajo svetlobe, identična (po obliki, barvi in masi) in oštevilčena ovojnina z eksperimentalno ali kontrolno snovjo. Uporaba odprtih (dostopnih) naključnih nizov razporeditve, običajnih pisemskih kuvert in oštevilčenje s številkami v registrih ali datumih ne zagotavlja prikritja razporeditve.
- C. **Zaslepitev udeležencev in osebja** (ang. blinding of participants and personnel) zmanjša tveganje za **pristranost izvedbe** (ang. performance bias). Ali in kako so udeležence in zdravstveno osebje obvarovali pred spoznanjem, katero intervencijo so udeleženci prejemali? Ali so na zaslepitev vplivali kateri drugi dejavniki? Amfetamini in metilfenidat z močno stimulacijo CŽS izražajo poudarjen učinek na vedenjsko in razpoložensko komponento funkciranja (95–97). To je pomemben klinični dejavnik, ki kljub ustrezni metodi in izvajanju (npr. identičen dozirni režim in farmacevtska oblika) lahko povzroči razpad zaslepitve. V takšnem primeru je tveganje za pristranost izvedbe in pristranost zaznave učinka neznano (71).
- D. **Zaslepitev vrednotenja izidov** (ang. blinding of outcome assessment) zmanjša tveganje za **pristranost zaznave učinka** (ang. detection bias). Ali in kako so osebe, ki so vrednotile izide (raziskovalci, statistiki), obvarovali pred spoznanjem, katero intervencijo so udeleženci prejemali? Ali so na zaslepitev vplivali kateri drugi

dejavniki? Pri tej domeni obstaja negotovost obvarovanja prikrite razporeditve zaradi enakih razlogov kot pri zaslepitvi udeležencev in zdravstvenega osebja.

- E. **Pomanjkljivi podatki o izidih** (ang. incomplete outcome data) so povezani s tveganjem za **pristranost zaradi osipa** (ang. attrition bias). Kako je bila definirana populacija udeležencev, vključenih v analizo? Koliko udeležencev je predčasno odstopilo od raziskave in koliko je bilo izključenih iz analize? Ali so navedeni razlogi za odstop? Ali je osip enakomerno porazdeljen po skupinah? Ali in kako so avtorji raziskave obravnavali manjkajoče podatke? Skupni osip do 20 % ob zaključku raziskave smo ocenili z nizkim tveganjem (71). Pri osipu med 20 in 30 % je vnos manjkajočih podatkov s tehniko mešanih učinkov pri ponavljaljajočih meritvah (ang. mixed-effect model for repeated measures, MMRM) še zagotavljal nizko tveganje. Vnos z metodo prenosa zadnje meritve k vsaki naslednji do zaključka (ang. last observation carried forward, LOCF) ali z uporabo zadnje meritve, ki je bila na voljo (ang. available case analysis, ACA), smo ocenili z neopredeljnim tveganjem (94, 98), ravno tako pri neenakomerni porazdelitvi osipa med skupinama, nizki oceni učinka in nepojasnjениh izključitvah iz analize. Če so v analizo učinkovitosti in varnosti vključeni samo udeleženci, ki so vztrajali do zaključka raziskave (ang. per-protocol), ali pri skupnem osipu nad 30 %, pomenijo manjkajoči podatki visoko tveganje za pristranost ocene velikosti učinka.
- F. **Selektivno poročanje** (ang. selective reporting) poveča tveganje za **pristranost poročanja** (ang. reporting bias). Ali so avtorji poročali vse, za sistematični pregled bistvene izide, ki so jih predhodno opredelili v metodah objavljenega članka? Ali so poročali izide, ki jih predhodno niso opredelili? Ali so bistveni izidi poročani v popolnosti in na način, ki omogoča sintezo podatkov? Ali razpoložljive informacije dovoljujejo zanesljivo presojo tveganja za pristranost? Kriterij za nizko tveganje je bil skladnost vseh bistvenih izidov vrednotenja učinkovitosti, opisanih v metodah, z ustrezajočimi rezultati v objavljenem članku. Neujemanje rezultatov bistvenih izidov med člankom in drugimi objavami iste raziskave smo ocenili z neopredeljenim tveganjem. Visoko tveganje smo ocenili pri neskladju med metodami in rezultati v članku in v primerih, ko so bili poročani le končni seštevki točk vprašalnika ali ni bilo mogoče pridobiti povprečnih razlik (MD) s pripadajočimi SD.
- G. **Drugi viri pristranosti** (ang. other sources of bias), ki jih opisane domene ne zajamejo, so posebnosti načrta in izvedbe kliničnih raziskav. Ali so v raziskavi prisotni

še drugi potencialni viri pristranosti s pomembnim vplivom na veljavnost rezultatov metaanalize? Osredotočili smo se na neuravnoteženost skupin v demografskih in pomembnih kliničnih lastnostih (jakost simptomov ADHD), selektivno vključitev oseb glede na učinkovitost in prenosljivost eksperimentalne intervencije v preteklosti in predčasno zaključene raziskave. V teh primerih so rezultati raziskav lahko pristranski, vendar sta smer in velikost (pomembnost) vpliva težko opredeljivi. Pokroviteljstvo s strani farmacevtske industrije ni bil kriterij za visoko tveganje.

Oceno tveganja za pristranost izbire (A, B), pristranost izvedbe (C), pristranost zaznave učinka (D) in pristranost zaradi drugih virov (G) smo vezali na raziskavo kot celoto. Oceno tveganja za pristranost zaradi osipa (E) in pristranost poročanja (F) smo presojali na nivoju izidov, ki vrednotita učinkovitost psihostimulantov (izboljšanje simptomov ADHD in splošnega kliničnega vtisa). Raziskave z visokim tveganjem za pristranost smo vključili v občutljivostno analizo. Razširjeno utemeljitev izbora metode in izvedbe vrednotenja tveganja za pristranost smo predstavili v protokolu sistematičnega pregleda (priloga A).

3.3.4 Merjenje učinkov intervencij

3.3.4.1 Izidi z zvezno spremenljivko

Izboljšanje simptomov ADHD in izboljšanje EF sta bila izida z zvezno spremenljivko. Velikost učinka v posamezni raziskavi in v metaanalizi smo izrazili s **standardizirano razliko povprečij (SMD)**, ang. standardized mean difference) kot točkovno oceno in 95%-IZ. Oznaka MD predstavlja razliko povprečij (ang. mean difference) med eksperimentalno (M_E) in kontrolno (M_C) skupino. V povprečju skupine pa je vsebovana povprečna razlika med končnim (S_K) in začetnim (S_Z) seštevkom točk vprašalnika (enačba 6). V primerih, kjer M_E in M_C nismo pridobili, smo uporabili vrednosti ($S_K)_E$ in ($S_K)_C$.

$$MD = M_E - M_C = (S_K - S_Z)_E - (S_K - S_Z)_C$$

Enačba 6

V kliničnih raziskavah so avtorji uporabljali različne ocenjevalne lestvice, zato je bilo treba poenotiti merilo učinkovitosti. Standardizacija s skupno standardno deviacijo raziskave (skupna SD) predpostavlja, da variabilnost med raziskavami odraža samo razlike med vprašalniki in ne razlik med udeleženci in v natančnosti meritev (99). Program RevMan v izračun vrednosti SMD vključi še prilagoditev zaradi pristranosti majhnega vzorca udeležencev, t. i. Hedgesov g (SMD_g , enačba 7).

$$SMD_g = \frac{MD}{\text{skupna SD}} \left(1 - \frac{3}{4N_t - 9} \right)$$

Enačba 7

Vprašalniki so bili zasnovani tako, da je imela sprememba števka točk ob izboljšanju simptomov negativen predznak. Negativna vrednost SMD je tako pomenila boljši učinek eksperimentalne intervencije od kontrolne. Velikost učinka smo razlagali glede na lestvico, ki jo predlaga Cohen; absolutna vrednost SMD pod 0,20 pomeni odsotnost učinka, med 0,20 in 0,50 je učinek nizek, med 0,50 in 0,80 je učinek zmeren, pri vrednostih nad 0,80 je učinek visok. Takšna razvrstitev velikosti učinka je le približna, saj je treba pomembnost in uporabnost dokaza razlagati v povezavi s kliničnim področjem (100).

3.3.4.2 Izidi z dihotomno spremenljivko

Izidi z dihotomno (binarno) spremenljivko so bili: izboljšanje splošnega kliničnega vtisa (dihotomizirana ordinalna spremenljivka), vztrajanje v raziskavi, predčasen odstop zaradi neučinkovitosti, predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov in pojavnost neželenih dogodkov. Velikost učinka v posamezni raziskavi in v metaanalizi smo izrazili z razmerjem tveganja oz. **relativnim tveganjem (RR, ang. relative risk, risk ratio)** kot točkovno oceno in 95%-IZ. Pri visoki verjetnosti za dogodek, npr. višji od 20 %, so vrednosti razmerja obetov (OR, ang. odds ratio) višja od vrednosti razmerja tveganj. Nepravilna interpretacija rezultatov OR lahko privede do precenitve učinka intervencije. Razmerje tveganja omogoča enostavnejšo interpretacijo velikosti učinka kot razmerje obetov in je tudi s tega vidika smiselna izbira merila za vrednotenje dihotomnih izidov (99). RR je definirano kot razmerje verjetnosti dogodkov med eksperimentalno (A/N_E) in kontrolno (C/N_C) skupino (enačba 8). Oznaki A in C pomenita število dogodkov v posamezni skupini.

$$RR = \frac{A/N_E}{C/N_C}$$

Enačba 8

Interpretacijo skupnega relativnega tveganja smo dopolnili s številom **NNT** (ang. numberneeded to treat), ki je mera za absolutno razliko tveganja med intervencijskima skupinama. Definirano je kot pričakovano število bolnikov, ki jih je treba zdraviti za enega več z dogodkom (100). Izračuna se iz absolutne recipročne vrednosti razlike tveganja (RD,

ang. risk difference) oz. razlike med verjetnostjo za dogodek v eksperimentalni skupini (EER, ang. experimental event rate) in verjetnostjo za dogodek v kontrolni skupini (CER, ang. control event rate) (enačba 9). Program RevMan omogoča izvedbo metaanalize razlik tveganja, pri čemer smo uporabili enake vhodne podatke kot pri metaanalizi relativnih tveganj. Pri izidu izboljšanje splošnega kliničnega vtisa smo izračunali intervalno oceno NNT s pomočjo 95%-IZ celokupne RD.

$$NNT = \left| \frac{1}{RD} \right| = \left| \frac{1}{EER - CER} \right|$$

[Enačba 9](#)

3.3.5 Posebni primeri pri analizi

V raziskavah s stopnjevanjem do najvišjega vnaprej določenega (fiksnega) odmerka so udeleženci razporejeni v več sorodnih eksperimentalnih skupin in eno kontrolno skupino. Izbran tip metaanalize dopušča primerjavo le dveh intervencijskih skupin, zato je smiselno združiti eksperimentalne skupine v eno (ang. combining groups). Združevanje zveznih izidov več eksperimentalnih skupin smo izvedli z algoritmom, ki ga predlaga Združenje Cochrane. V računalu programa RevMan smo vnesli števila udeležencev vseh skupin, ki smo jih združili ($N_1, N_2 \dots$), povprečne razlike med končnim in začetnim seštevkom točk vprašalnika ($M_1, M_2 \dots$) s standardnimi deviacijami ($SD_1, SD_2 \dots$). Algoritem združuje po dve skupini hkrati, tako da predhodno združeni skupini pridruži naslednjo. Združitev števila udeležencev (N), uteženo skupno razliko povprečij (M) in izračun skupne standardne deviacije (SD) prikazujejo enačbe 10, 11 in 12 (92).

$$N = N_1 + N_2$$

[Enačba 10](#)

$$M = M_1 + M_2 = \frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$$

[Enačba 11](#)

$$SD = SD_1 + SD_2 = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$$

[Enačba 12](#)

Več sorodnih intervencijskih skupin z dihotomnimi izidi smo združili s seštevanjem dogodkov in udeležencev, vključenih v analizo posameznega izida. Program RevMan je v primeru celic brez dogodka, t. i. ničelnih celic, samodejno izvedel popravek, tako da je v manjkajočo celico vnesel vrednost 0,5. Če v obeh intervencijskih skupinah ni bilo dogodkov ali je bilo število dogodkov enako številu udeležencev, raziskava ni posredovala informacije o relativni verjetnosti dogodka in jo je program izključil iz metaanalize (101).

3.3.6 Obravnavanje manjkajočih podatkov

V primeru neobjavljenih, pomanjkljivih ali nejasnih rezultatov raziskav nismo stopili v stik z avtorji člankov ali koordinatorji kliničnih raziskav, ravno tako nismo zahtevali vpogleda v protokole kliničnih raziskav. V novejši metaanalizi Epstein poroča o nizkem odzivu avtorjev člankov primarnih raziskav na prošnjo po dodatnih informacijah (78). Raziskave o selektivnem poročanju rezultatov in pomanjkljivem opisu metod kliničnih preskušanj pa kažejo, da so naknadno pridobljeni podatki lahko nezanesljivi (102, 103). V metaanalizo smo tako vključili razpoložljive izide (meritve) primarnih raziskav (ang. available case analysis). Razen izračuna oz. izpeljave manjkajočih podatkov (npr. SD) na osnovi tistih, ki so nam bili na voljo, drugih tehnik za vnos (ang. imputation) manjkajočih meritev (npr. zaradi predčasnega odstopa) nismo uporabili. Manjkajoče podatke smo proučili z dveh vidikov, kot vpliv na variabilnost rezultatov pri oceni heterogenosti in kot vpliv na oceno tveganja za pristranost (izidov učinkovitosti) zaradi osipa v občutljivostni analizi.

3.3.7 Ocena heterogenosti

Klinične in metodološke razlike med raziskavami povzročijo statistično heterogenost, ki pomembno vpliva na interpretacijo ugotovitev metaanalize. Prisotnost heterogenosti smo ugotavljali z vizualno oceno prekrivanja intervalov zaupanja v drevesnih diagramih in testom χ^2 pri ničelni hipotezi, da so razlike med rezultati raziskav posledica naključja. Cochranova statistika Q je vsota uteženih (w_i) kvadratov razlik med ugotovljenim učinkom v posamezni raziskavi (θ_i) in skupnim učinkom vseh raziskav v metaanalizi (θ).

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\theta_i - \theta)^2$$

Enačba 13

Relativno visok Q proti stopinjam prostosti ($k-1$) kaže na heterogenost rezultatov raziskav v metaanalizi. Test ima nizko moč pri majhnem vzorcu in majhnem številu raziskav, zato program RevMan opredeli tudi kvantitativno mero za heterogenost. Statistika I^2 (ang. inconsistency) predstavlja tisti delež variabilnosti skupne ocene učinka, ki je posledica heterogenosti in ne naključja. Izračuna se iz statistike Q in stopinj prostosti (enačba 14).

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100 \%$$

Enačba 14

Pri vrednosti I^2 med 0 in 40 % je lahko heterogenost nepomembna, pri 30–60 % lahko predstavlja zmerno heterogenost, pri 50–90 % veliko in pri 75–100 % lahko predstavlja zelo veliko heterogenost (99, 104). Druga kvantitativna mera za heterogenost je varianca (τ^2), ki jo program RevMan izračuna pri metaanalizi z modelom naključnih učinkov. Kvadratni koren variance (τ) predstavlja standardno deviacijo rezultatov (učinkov) med raziskavami.

3.3.8 Ocena pristranosti objavljanja

Kadar na objavo raziskave vplivata smer in velikost rezultatov, se pojavi tveganje za pristranost objave (ang. publication bias). Zlasti manjše raziskave z negativnimi ali statistično neznačilnimi rezultati, ki jih v fazi iskanja ne identificiramo, povečajo tveganje za pristranost selekcije v sistematičnem pregledu. Pristranost objave smo ocenili z metodo za vizualno ugotavljanje asimetrije lijakastega diagrama. Če je bilo v metaanalizo vključenih vsaj 10 raziskav, smo na podlagi rezultatov s programom RevMan izrisali lijakaste diagrame (105). Vodoravna os pri zvezni spremenljivki prikazuje vrednosti SMD, pri binarni spremenljivki pa logaritmizane vrednosti RR. Navpična os prikazuje recipročne vrednosti SE. Pristranost objave se izrazi v asimetriji lijakastega diagrama zaradi primanjkljaja točk v enem od spodnjih kotov. Vzrok asimetričnosti lijakastega diagrama je lahko tudi heterogenost rezultatov raziskav. Za ugotavljenje heterogenosti program RevMan izvede metaanalizo stalnega učinka in izračuna trikotno področje zaupanja okrog skupne ocene učinka. Področje omejujeta dve poševni črti (diagonali), ki predstavljata 95-% interval zaupanja okrog točkovne ocene pri zalogi vrednosti SE na navpični osi. V trikotnem področju pričakujemo 95 % vseh raziskav, če ni prisotne heterogenosti (106). V

primerih merjenja zveznih izidov s SMD in binarnih izidov z RR nobena od formalnih (statističnih) metod ni priporočena za oceno asimetrije lijakastega diagrama (107).

3.3.9 Kvantitativna sinteza rezultatov raziskav – metaanaliza

Pomemben element sistematičnega pregleda je kvantitativna sinteza, v kateri smo po presoji ustreznosti združili rezultate primernih raziskav. Osnovni princip metaanalize, kot prikazuje enačba 15, je združevanje uteženih vrednosti izidov ($w_i\theta_i$) posameznih raziskav. Velikost uteži (w_i) odraža variabilnost znotraj raziskave in vpliv posameznega rezultata na uteženo povprečje (θ) oz. skupni učinek intervencije.

$$\theta = \frac{\sum w_i \theta_i}{\sum w_i}$$

Enačba 15

Metodo kvantitativne sinteze smo določili glede na vrsto spremenljivke (zvezna, dihotomna) in način merjenja izida (SMD, RR, OR). Metode se razlikujejo v načinu izračuna uteži (w_i), standardne napake (SE) in statistike Q. Program RevMan za izvedbo metaanalize z zvezno spremenljivko (SMD) omogoča le metodo **inverzne variance** (IV), ki za uteževanje uporablja recipročno vrednost variance posamezne raziskave (enačba 16).

$$w_{IV,i} = \frac{1}{V_{\theta_i}} = \frac{1}{(SE_{\theta_i})^2}$$

Enačba 16

Za izvedbo metaanalize z dihotomno spremenljivko (RR) smo uporabili metodo **Mantel-Haenszel** (MH). V primeru nizkega števila dogodkov ali majhnega vzorca je izračun SE posamezne raziskave z metodo MH manj negotov kot z metodo IV. Utež se posamezni raziskavi izračuna z enačbo 17, kjer A_i in C_i pomenita število dogodkov v intervencijskih skupinah, B_i število oseb brez dogodka v eksperimentalni skupini in N_i velikost vzorca.

$$w_{MH,i} = \frac{C_i(A_i + B_i)}{N_i}$$

Enačba 17

Na podlagi podatkov v objavljenih sistematičnih pregledih in ugotovljenih razlik v kliničnih in metodoloških lastnostih med raziskavami smo presodili, da je **model**

naključnih učinkov (ang. random-effects, RE) ustreznejši od modela stalnih učinkov (ang. fixed-effect, FE). Model RE upošteva, da ne moremo z gotovostjo pojasniti vzrokov za variabilnost rezultatov, zato jih smatra kot naključni vzorec iz populacije raznolikih, a sorodnih rezultatov z določeno porazdelitvijo. Sredina porazdelitve predstavlja oceno povprečnega učinka, interval porazdelitve pa negotovost ocene. Model RE podeli manjšim raziskavam relativno večjo težo, zato je interval zaupanja širši oz. ocena povprečnega učinka bolj konservativna kot pri modelu FE. Program RevMan izvaja model naključnih učinkov po DerSimonianu in Lairdu z različico metode inverzne variance. K varianci posamezne raziskave prišteje oceno heterogenosti (τ^2) med vsemi raziskavami (enačba 18). Utež (w_i) posamezni raziskavi izračuna z inverzno varianco (enačba 16). Metodi IV in MH se v modelu naključnih učinkov med seboj razlikujeta le v načinu izračuna skupnega učinka (θ), ki je zajet v statistiki Q (99, 108).

$$\tau^2 = \left(\frac{Q - df}{\sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}} \right)$$

Enačba 18

Prilagojena utež ($w_{RE,i}$) se posamezni raziskavi v modelu RE izračuna z enačbo 19. Skupni učinek (θ_{RE}) s prilagojeno utežjo se izračuna z enačbo 15.

$$w_{RE,i} = \frac{1}{(SE_{\theta_i})^2 + \tau^2}$$

Enačba 19

Program RevMan prisotnost skupnega učinka oceni s statističnim testom z ob ničelni hipotezi, da ni razlike med eksperimentalno in kontrolno intervencijo. Statistika z predstavlja razmerje med skupnim učinkom in njegovo standardno napako (enačba 20).

$$z = \frac{\theta}{SE_\theta}$$

Enačba 20

3.3.10 Analiza podskupin in iskanje vzrokov za heterogenost rezultatov

Analize podskupin smo pri vseh opredeljenih izidih izvedli z modelom RE, kjer je bilo na voljo vsaj 10 raziskav v primarni metaanalizi (99). V obstoječih metaanalizah so avtorji

poročali o možnosti povezave načina odmerjanja intervencije z učinkom, predčasnim odstopom in neželenimi dogodki. V raziskavah s fiksnim odmerkom bi bolj pogost predčasni odstop lahko imel negativen vpliv na oceno učinkovitosti in varnosti. Zato smo v prvi analizi podskupin raziskave razdelili v dve skupini, s fiksnim odmerjanjem ali s titracijo odmerka, in ocenili heterogenost rezultatov. Na tržišču je MPH v različnih oblikah sproščanja z namenom boljšega nadzora simptomov in neželenih učinkov preko dneva glede na individualne potrebe bolnika. Različne oblike se lahko razlikujejo v prenosljivosti in sprejemljivosti. V drugi analizi podskupin smo raziskave razdelili na tri podskupine glede na način sproščanja MPH (IR, ER, OROS) in ocenili heterogenost rezultatov. Neformalni test iskanja vzrokov heterogenosti med raziskavami smo izvedli z vizualno oceno IZ v drevesnih diagramih. Raziskave, pri katerih smo opazili slabo prekrivanje, smo posamično izključevali iz metaanalize in opazovali rezidualno vrednost statistike I^2 .

3.3.11 Občutljivostna analiza

Z občutljivostno analizo smo ugotavliali robustnost oz. neodvisnost rezultatov od odločitev, ki smo jih sprejemali v procesu pregledovanja in presoje ustreznosti raziskav in ki so imele za posledico majhna, s soglasjem sprejeta, odstopanja od protokola zaradi individualnih posebnosti raziskav (99). Ob nizki variabilnosti rezultatov raziskav bi v primeru izbora modela FE lahko dobili enake rezultate kot z modelom RE. Z modelom RE lahko v primeru povezave učinka in velikostjo vzorca pri visoki heterogenosti pride do spremembe točkovne ocene velikosti učinka. Prvo občutljivostno analizo smo zato izvedli s ponovitvijo metaanalize z modelom FE. Raziskave z visoko oceno tveganja za pristranost bi lahko vplivale na velikost in smer učinka. Drugo občutljivostno analizo smo zato izvedli ob izključitvi raziskav z vsaj eno oceno visoko tveganje za pristranost v katerikoli domeni. V domenah pristranost zaradi osipa in pristranost poročanja smo oceno tveganja presojali na nivoju izidov, ki vrednotita učinkovitost psihostimulantov (izboljšanje simptomov ADHD, splošni klinični vtis), zato smo tudi občutljivostno analizo izvedli samo pri teh izidih. Pri amfetaminih so v vseh raziskavah izboljšanje simptomov vrednotili z enakim vprašalnikom (ADHD-RS). V tem primeru je bila smiselna izvedba občutljivostne analize, v kateri smo velikost učinka izrazili z razliko povprečij (MD) oz. kot absolutno zmanjšanje šestevka točk vprašalnika.

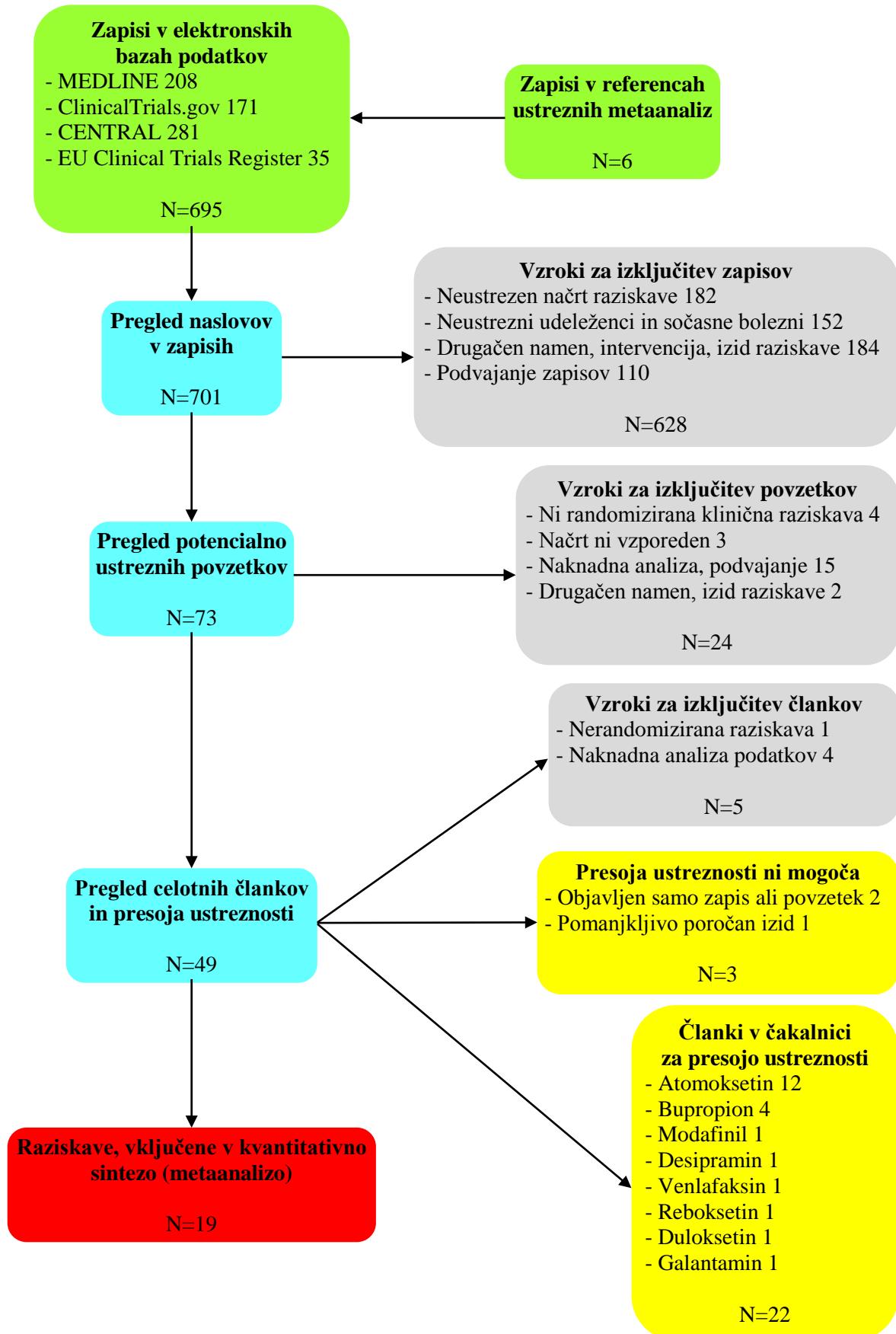
4 REZULTATI

4.1 Opis raziskav

4.1.1 Identifikacija in selekcija

V elektronskih bazah podatkov smo skupaj našli 695 zapisov, nadaljnjih 6 smo pridobili s pregledom seznamov literature v relevantnih metaanalizah. V prvi stopnji presejanja smo pregledali 701 naslov in izločili 628 zapisov. Vzroke za izključitev smo združili v 4 kategorije: neustrezen načrt raziskave, neustrezni udeleženci, drugačen namen raziskave in podvajanje zapisov. V drugi stopnji presejanja smo pregledali 73 potencialno primernih povzetkov in izločili 24 tistih, kjer raziskava ni bila randomizirana ali načrt ni bil vzporeden, kjer je imela raziskava drugačen namen, je bila podvojena ali sekundarna analiza podatkov že objavljene raziskave. V nadaljnji pregled celotnih člankov in drugih objav smo uvrstili 49 povzetkov. Pri presoji ustreznosti raziskav smo izključili 5 člankov, od katerih so bile 4 sekundarne analize podatkov in 1 nerandomizirana raziskava z navzkrižnimi skupinami. V treh primerih presoja ustreznosti ni bila mogoča, ker je bil objavljen samo zapis oz. povzetek raziskave ali pa so bili izidi nepopolni in jih ni bilo mogoče ovrednotiti. V skladu z namenom sistematičnega pregleda smo v metaanalizo vključili 19 raziskav amfetaminov in metilfenidata. Preostalih 22 člankov o drugih zdravilih za zdravljenje ADHD pri odraslih smo zbrali v ločeni kategoriji; presoja ustreznosti bo izvedena v prihodnjih metaanalizah. Postopek identifikacije in selekcije raziskav prikazuje procesni diagram na sliki 2, kjer so v zelenih pravokotnikih zbrani viri zapisov, modri prikazujejo faze presejanja in presoje ustreznosti, v sivih so navedeni vzroki za izključitev, v rumenih so zbrani povzetki in članki v čakalnici na presojo ustreznosti, rdeči pravokotnik pa prikazuje število raziskav, vključenih v metaanalizo.

Pri pregledu seznamov literature v objavljenih metaanalizah smo našli 3 zapise, ki so indeksirani v bibliografski bazi MEDLINE, vendar jih z iskalnim profilom nismo uspeli identificirati. Noben od zapisov ni izpolnjeval vključitvenih kriterijev na stopnji presejanja povzetkov. Pregled rezultatov iskanja v Registru kliničnih raziskav CENTRAL je pokazal 22 % prekrivanja med bibliografskima bazama MEDLINE in EMBASE. V zaključni fazi sistematičnega pregleda smo med preverjanjem izpisanih podatkov izsledili najnovejši članek in ga dodali k obstoječemu poročilu raziskave (109).



Slika 1: Procesni diagram iskanja in izbiranja raziskav

4.1.2 Lastnosti vključenih raziskav¹

V metaanalizo učinkovitosti zdravljenja ADHD pri odraslih smo vključili 19 kliničnih raziskav, od katerih sta 2 proučevali zmes soli amfetamina, 3 lisdeksamfamin in 14 metilfenidat. Štiri raziskave še niso bile vključene v objavljenih sistematičnih pregledih (109–112). Povzetek lastnosti vključenih raziskav prikazujeta Preglednici IV in V, v prilogi D pa so zbrane preglednice programa RevMan z vsemi izpisanimi lastnostmi.

4.1.2.1 Načrt in metode

Vse raziskave so bile randomizirane, dvojno slepe, s placeboom kontrolirane in z vzporednimi skupinami. V eni raziskavi so proučevali dve učinkovini (MPH, BUP) in v eni tri učinkovine (MPH, ATX, bavisant). V ZDA so izvedli 13, v več evropskih državah 2, v Nemčiji 2, po 1 pa na Japonskem in v različnih državah sveta. Analizo učinkovitosti so v dveh raziskavah izvedli po protokolu. V vseh ostalih so uporabili prilagojeno analizo z namero zdravljenja (ang. intention-to-treat, ITT), tako da so vrednotenje učinkovitosti izvedli na udeležencih z začetno in vsaj eno meritvijo po randomizaciji, medtem ko so vse udeležence z vsaj enim prejetim odmerkom vključili v analizo varnosti. Vnos manjkajočih podatkov so v 13 raziskavah izvedli z metodo LOCF, v 3 raziskavah z metodo ACA in v 1 raziskavi z metodo MMRM.

4.1.2.2 Udeleženci

V raziskavah je bilo skupaj randomiziranih 5190 udeležencev (MAS 529, LDX 650, MPH 4011), pri vseh so motnjo diagnosticirali po kriterijih DSM-IV. Oceno trenutnih simptomov so izvajali z vprašalniki ADHD-RS, AISRS, CAARS in WRAADDS. Minimalni vključitveni seštevek točk je bil pri vprašalniku ADHD-RS med 24 in 30, pri AISRS 24, pri CAARS med 24 in 32 in pri vprašalniku WRAADDS 28 oz. 35. Srčno-žilne bolezni so bile razlog za izključitev v vseh raziskavah. V 9 raziskavah je bil izključitveni kriterij neučinkovitost, v 3 pa učinkovitost psihostimulantov v preteklosti oz. ustrezna terapija v času vključevanja v raziskavo. V 4 raziskavah niso izključili udeležencev na učinkoviti terapiji depresije in anksioznosti, v 8 raziskavah je bil to izključitveni kriterij. Starost udeležencev je bila 17–65 let, interval povprečnih starosti pa med 22 in 39 let. Delež moških je bil 50–70 %, delež belcev 83–98 %, v eni raziskavi so bili vsi udeleženci Azijci. V 5 raziskavah je bila povprečna starost udeležencev ob ugotovljeni motnji pod 7

¹ V nadaljevanju se izraz raziskava nanaša na znanstveni članek ali kateri drug vir podatkov.

let (med 4 in 6) in v 5 raziskavah nad 18 let (med 22 in 32). Ob vključitvi je bil delež udeležencev s kombiniranim tipom ADHD 43–100 %, s prevladujočo motnjo pozornosti 18–56 % in s prevladujočo hiperaktivnostjo 1–4 %. Med 10 in 44 % udeležencev je v preteklosti že prejemalo zdravila proti ADHD. Ob vključitvi je bil povprečni začetni seštevek točk po vprašalniku ADHD-RS 31–41, AISRS 37–38, WRAADDS 45–46 in po vprašalniku CAARS 32–37 točk.

4.1.2.3 *Intervencije*

Skupaj je bilo v skupino z eksperimentalno intervencijo razporejenih 3425 udeležencev (MPH 2326, LDX 470, MAS 328, BVS 214, ATX 74, BUP 13) in v skupino s kontrolno intervencijo 1736 udeležencev. V 12 raziskavah so učinkovino odmerjali s titracijo do definiranega odziva na zdravljenje ob prenosljivih neželenih učinkih. Poročani povprečni dnevni odmerek LDX je bil 57 mg in MPH 41–82 mg. V 7 raziskavah so odmerek stopnjevali do najvišjega načrtovanega (fiksnega), povprečij niso poročali. Najkrajša raziskava je trajala 4 tedne, najdaljša 24 tednov, pri čemer so 4 trajale med 2 in 5 tednov, 13 med 6 in 10 tednov in 2 nad 10 tednov. V dveh raziskavah so udeležence vključili v izobraževalno-svetovalni program za obvladovanje motnje pri vsakodnevnih dejavnostih.

4.1.2.4 *Izidi*

V devetih raziskavah so primarni izid merili z vprašalnikom ADHD-RS, v petih z vprašalnikom AISRS, v dveh z vprašalnikom CAARS-O:SV, v dveh z vprašalnikom WRAADDS in v eni z vprašalnikom ADHD-RS za samooceno simptomov. Izboljšanje funkcioniranja so ocenjevali z lestvico CGI-I v vseh raziskavah razen v dveh. Izboljšanje eksekutivne funkcije so v dveh raziskavah ocenjevali z vprašalnikom BRIEF-A in v eni z vprašalnikom BADDS. V vseh raziskavah so varnost vrednotili vsaj z beleženjem neželenih dogodkov in merili vpliv intervencij na srčno-žilni sistem (spremembe krvnega pritiska, pulza in srčnega ritma) ter telesno maso.

4.1.3 *Raziskave, pri katerih presoja ni bila mogoča, in izključene raziskave*

Manjkajoči podatki pri eni raziskavi niso omogočili vrednotenja učinkovitosti in varnosti, pri dveh sta bila objavljena le povzetka, predstavljena na znanstvenih konferencah. Po pregledu celotnih člankov smo izločili eno nerandomizirano klinično raziskavo z navzkrižnimi skupinami in štiri sekundarne analize, ki so temeljile na podatkih predhodnih primarnih raziskav. Lastnosti in razloge za izključitev povzemata Preglednici VI. in VII.

Preglednica IV: Povzetek lastnosti kliničnih raziskav amfetaminov, vključenih v metaanalizo učinkovitosti zdravljenja ADHD pri odraslih

Avtor, leto objave	Rand. pac. / že zdravljeni	Povpr. starost (leta)	Delež moških (%)	Intervencija			Predčasni odstop (%)	Izidi in instrumenti	Vir
				Učink. N, PCB N	Dnevni odmerek (mg) in metoda	Trajanje (tedni)			
Adler, 2008	420 / 41 oz. 75*	35,1	54,3	LDX 358, PCB 62	Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka I. 30 q.d. II. 50 q.d. III. 70 q.d.	4	71 (16,9)	Simptomi: DSM-IV-TR ADHD-RS, CGI-S, CGI-I; Varnost: než. dog., vit. zn., tel. m., PSQI;	(113–116)
*Različni navedbi dveh virov									
Adler, 2013a	161 / n.p.	34,6	52,2	LDX 80, PCB 81	Titracija odmerka I. 30, 50, 70 q.d. povprečje $56,9 \pm 14,40$	10	46 (28,6)	Simptomi: DSM-IV-TR ADHD-RS, CGI-S, CGI-I; EF: BRIEF-A GEC; Varnost: než. dog., vit. zn.; KŽ: AIM-A, AAQoL;	(117–120)
Biederman, 2012	69 / 30	22,2	56,5	LDX 32, PCB 31	Titracija odmerka I. 30, 50, 70 q.d. povprečje n.p.	6	8 (11,6)	Simptomi: DSM-IV-TR ADHD-RS, odziv ($CGI-I \leq 2$ in zmanjšanje ADHD-RS $\geq 30\%$), HAM-A, HAM-D; Funkcija: MIT AgeLab simulator vožnje, MDBQ, GAF; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m., KSSQ;	(121–123)
Spencer, 2008	274 / 66	36,5	50,0	MAS EXR 137, PCB 137	Titracija odmerka I. 12,5, 25, 37,5, 50, 62,5, 75 q.d. povprečje n.p.	7	104 (38,0)	Simptomati: DSM-IV-TR ADHD-RS, CGI-S, CGI-I, TASS; EF: BADDS; Varnost: než. dog., vit. zn., tel. m., EKG, lab. preis., PSQI; KŽ: AIM-A;	(124, 125)
Weisler, 2006	255 / 56	39,2	60,1	MAS XR 191, PCB 64	Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka I. 20 q.d. II. 40 q.d. III. 60 q.d.	4	72 (28,2)	Simptomi: DSM-IV-TR ADHD-RS, CAARS-S:S, CGI-S, CGI-I, CGI-E; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, lab. preis.,	(126)

Legenda: AIM-A: specifični vprašalnik o vplivu ADHD na kakovost življenja pri odraslih; AAQoL: specifični vprašalnik za oceno z ADHD povezane kakovosti življenja; ADHD-RS: vprašalnik za klinično oceno simptomov motnje pozornosti s hiperaktivnostjo; AIM-A: specifični vprašalnik o vplivu ADHD na kakovost življenja

pri odraslih; BADDS: Brownov vprašalnik za oceno motnje pozornosti in izvršitvenih funkcij; CAARS-S:S: Connersov skrajšani vprašalnik za samooceno simptomov ADHD pri odraslih; CGI-E: splošni klinični vtis, kazalnik učinkovitosti; BRIEF-A GEC: vprašalnik za oceno vedenjske in kognitivne komponente izvršitvenih funkcij pri odraslih; CGI-I: splošni klinični vtis, izboljšanje simptomov; CGI-S: splošni klinični vtis, resnost simptomov; DSM-IV-TR: Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta, popravljena izdaja; EF: izvršitvene funkcije; EKG: elektrokardiografija; GAF: splošna ocena psihosocialnega funkcioniranja; HAM-A: Hamiltonov vprašalnik za oceno depresije; HAM-D: Hamiltonov vprašalnik za oceno anksioznosti; KSSQ: Kennedyjev vprašalnik o slabosti v simulatorju vožnje; KŽ: kakovost življenja; lab. preis.: laboratorijske preiskave; LDX: lisdeksamfetamin; MAS EXR: zmes soli amfetamina v obliki z okrepljenim podaljšanim sproščanjem; MAS XR: zmes soli amfetamina v obliki s podaljšanim sproščanjem; MDBQ: Manchestrski vprašalnik o voznikovem vedenju; mg: miligram; MIT: Tehnološki inštitut v Massachusettsu; n. p.: ni podatka; N: število oseb v skupini; než. dog.: neželeni dogodki; PCB: Placebo; povpr.: povprečje; PSQI: Pittsburški kazalnik kakovosti spanja; q.d. : vsak dan oz. enkrat na dan; rand. pac.: randomizirani pacienti; TASS: vprašalnik za oceno simptomov ADHD v različnih delih dneva; tel. m.: telesna masa; učink.: učinkovina; vit. zn.: vitalni znaki;

Preglednica V: Povzetek lastnosti kliničnih raziskav metilfenidata, vključenih v metaanalizo učinkovitosti zdravljenja ADHD pri odraslih

Avtor, leto objave	Rand. pac. / že zdravljeni	Povpr. starost (leta)	Delež moških (%)	Intervencija			Predčasni odstop (%)	Izidi in instrumenti	Vir
				Učink. N, PCB N	Dnevni odmerek (mg) in metoda	Trajanje (tedni)			
Adler, 2009	229 / 80	39,0	56,2	MPH-OROS 113, PCB 116	Titracija odmerka I. 36, 54, 72, 90, 108 q.d., povprečje $67,7 \pm 27,9$	7	68 (29,7)	Ssimptomi: AISRS, CGI-I, CAARS-S:S, odziv (CGI-I ≤ 2 in zmanjšanje AISRS $\geq 30\%$), CGI-S; Funkcija: SDS; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m.; KŽ: AIM-A;	(127–129)
Biederman, 2006	149 / n.p.	35,2	51,8	MPH-OROS 72, PCB 77	Titracija odmerka I. 36, 72, 108 q.d., povprečje $80,9 \pm 31,8$ (0,99 /kg/d), največ 1.3 /kg/d	6	29 (19,5)	Ssimptomi: AISRS, CGI-S, CGI-I, odziv (CGI-I ≤ 2 in zmanjšanje AISRS $\geq 30\%$), HAM-D, HAM-A; Funkcija: GAF; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m.;	(130)
Biederman, 2010	227 / n.p.	35,6	45,7	MPH-OROS 112, PCB 115	Titracija odmerka I. 36, 72, 108, 144 q.d., povprečje $78,4 \pm 31,7$ (0,97 /kg/d), največ 1.3 /kg/d	6 (1. faza)	43 (18,9)	Ssimptomi: AISRS, CGI-S, CGI-I, odziv (CGI-I ≤ 2 in zmanjšanje ADHD-RS $\geq 30\%$), HAM-D, HAM-A; Funkcija: GAF; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG;	(20, 131, 132)

Avtor, leto objave	Rand. pac. / že zdravljeni	Povpr. starost (leta)	Delež moških (%)	Intervencija			Predčasni odstop (%)	Izidi in instrumenti	Vir
				Učink. N, PCB N	Dnevni odmerek (mg) in metoda	Trajanje (tedni)			
Casas, 2013	279 / n.p.	35,7	52,3	MPH-OROS 182, PCB 97	Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka I. 54 q.d. II. 72 q.d.	13	101 (36,2)	Simptomi: CAARS-O:SV, odziv (CAARS-O:SV zmanjšanje $\geq 30\%$), CAARS-S:S, CGI-S, CGI-I, HAM-A, HAM-D; Funkcija: SDS; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m., lab. preis., DUSI-R; KŽ: AIM-A;	(133–135)
Goodman, 2016	357 / n.p.	35,7	53,8	MPH-OROS 178, PCB 179	Titracija odmerka I. 18, 36, 54, 72 q.d. povprečje $54,89 \pm 19,8$ mg	6	78 (21,8)	Simptomi: AISRS, odziv (AISRS seštevek <18), CGI-S, ASRS; EF: BRIEF-A GEC, Stroopov test, SAT, CPT, SDTM, Funkc.: EWPS, DAS; KŽ: STQ, AIM-A; Varnost: než. dog., PSQI, ESS, ISST;	(109, 136)
Huss, 2014	725 / 96	35,4	54,5	MPH-LA 544, PCB 181	Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka I. 40 q.d. II. 60 q.d. III. 80 q.d.	9 (1. faza)	141 (19,4)	Simptomi: DSM-IV ADHD-RS, odziv (zmanjšanje ADHD-RS $\geq 30\%$), CAARS-O:S, ASRS, trajnost učinka; Funkcija: SDS; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m., KSSQ;	(110, 137, 138)
Kuperman, 2001	37 / n.p.	32,3	70,0	I. MPH-IR 12, II.BUP-SR 13, PCB 12	Titracija odmerka I. do 0,9 /kg/d, div. in. dos. aeq., t.i.d. II. do 200 + 100 q.d. povprečje n.p.	8	n.p.	Simptomi: ADHD-RS-self, CGI-S, CGI-I, HAM-A, HAM-D; Funkcija: HVLT, DOT, TMT A in B, VFT, CPT; Varnost: než. dog., lab. preis., EKG;	(139)
Medori, 2008	402 / n.p.	34,0	54,4	MPH-OROS 305, PCB 96	Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka I. 18 q.d. II. 36 q.d. III. 72 q.d.	5	37 (9,2)	Simptomi: CAARS-O:SV, CAARS-S:S, CGI-S; Funkcija: SDS; Varnost: než. dog., vit. zn., tel. m., lab. preis., klin. pregl.;	(140–142)

Avtor, leto objave	Rand. pac. / že zdravljeni	Povpr. starost (leta)	Delež moških (%)	Intervencija			Predčasni odstop (%)	Izidi in instrumenti	Vir
				Učink. N, PCB N	Dnevni odmerek (mg) in metoda	Trajanje (tedni)			
Retz, 2012	162 / 54	37,4	46,9	MPH-ER 84, PCB 78	Titracija odmerka I. 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120* div. in. dos. aeq., b.d., povprečje $66,0 \pm 20,0$ (0,9 /kg/d)	6	7 (4,4)	Simptomi: WRAADDS, DSM-IV ADHD-DC, CAARS-S:L, odziv (zmanjšanje WRAADDS $\geq 30\%$), CGI-I (splošno izboljšanje), CGI-I (terapevtski učinek); Funkcija: SDS; Varnost: než. dog., vit. zn.;	(143, 144)
Rösler, 2009	363 / 137	34,5	49,6	MPH-ER 241, PCB 118	Titracija odmerka I. 10, 20, 30, 40, 50, 60 div. in. dos. aeq., b.d., povprečje $41,2 \pm 18,2$ (0,55 /kg/d)	24	114 (31,4)	Simptomi: WRAADDS, CAARS-S:L (DATS), CGI-I (splošno izboljšanje), CGI-I (terapevtski učinek), odziv (zmanjšanje WRAADDS $\geq 30\%$); Varnost: než. dog., vit. zn., tel. m., lab. preis., splošna ocena prenosljivosti, CGI-I (stranski učinki);	(145, 146)
Spencer, 2007	221 / 80	38,7	57,5	d-MPH-SODAS 168, PCB 53	Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka I. 20 q.d. II. 30 q.d. III. 40 q.d.	5	37 (16,7)	Simptomi: DSM-IV ADHD-RS, CGI-S, CGI-I, CAARS-O:S, CAARS-S:S; Funkcija: GAF; Varnost: než. dog., vit. zn., tel. m., EKG, klin. pregl., lab. preis.; KŽ: Q-LES-Q	(147)
Spencer, 2005	146 / 13	38,0	58,2	MPH-IR 104, PCB 42	Titracija odmerka I. povprečje 82 ± 22 (1,1 /kg/d) t.i.d., največ 1,3 /kg/d	6	36 (24,7)	Simptomi: AISRS, CGI-S, CGI-I, HAM-D, BDI, HAM-A, odziv (CGI-I ≤ 2 in zmanjšanje ADHD-RS $\geq 30\%$); Funkcija: GAF; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m., serumska konc. učink.;	(148)

Avtor, leto objave	Rand. pac. / že zdravljeni	Povpr. starost (leta)	Delež moških (%)	Intervencija			Predčasni odstop (%)	Izidi in instrumenti	Vir
				Učink. N, PCB N	Dnevni odmerek (mg) in metoda	Trajanje (tedni)			
Takahashi, 2014	284 / 36	33,8	48,9	MPH-OROS 143, PCB 141	Titracija odmerka I. 18, 36, 54, 72 q.d. 44,2 mg	8	15 (5,3)	Simptomi: DSM-IV ADHD-RS, CGI-S, CGI-I, CAARS-S:S, CAARS-O:S; KŽ: Q-LES-Q-SF; Varnost: než. dog., vit. zn., tel. m., EKG, lab. preis.;	(112, 149)
Weisler, 2012	*430 / n.p. *216 brez skupine BVS	33,9	57,1	I. BVS 214, II. MPH-OROS 68, III. ATX 74, PCB 74	Fiksni odmerek Ia. 1 q.d. Ib. 3 q.d. Ic. 10 q.d. Stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka II. 54 q.d. III. 80 q.d.	6 **44 (20,4) brez skupine BVS	**95 (22,1)	Simptomi: ADHD-RS-IV, CAARS-S:SV, odziv (ADHD-RS-IV in CAARS-S:SV zmanjšanje ≥30%), CGI-S, Funkcija: CogScreen®; Varnost: než. dog., vit. zn., EKG, tel. m., klin. preg. lab. preis. C-SSRS, LOCS III;	(111, 150)

Legenda: ADHD-RS vprašalnik za klinično oceno simptomov motnje pozornosti s hiperaktivnostjo; ADHD-RS-self: vprašalnik za samooceno resnosti simptomov; AIM-A: specifični vprašalnik o vplivu ADHD na kakovost življenja pri odraslih; AISRS: vprašalnik za klinično oceno simptomov ADHD pri odraslih; ASRS: vprašalnik za samooceno simptomov pri odraslih; ATX: atomoksetin; BRIEF-A GEC: vprašalnik za oceno vedenjske in kognitivne komponente izvršitvenih funkcij pri odraslih; BUP-SR: bupropion v obliki s podaljšanim sproščanjem; BVS: bavisant; CAARS-O:S: Connersov skrajšani vprašalnik za oceno simptomov ADHD pri odraslih, namenjen kvalificiranim ocenjevalcem in pacientovim bližnjim; CAARS-O:SV: Connersov presejalni vprašalnik za oceno simptomov ADHD pri odraslih, namenjen kvalificiranim ocenjevalcem in pacientovim bližnjim; CAARS-S:L (DATS): Connersov dolgi vprašalnik za samooceno simptomov ADHD pri odraslih, upoštevajoč lestvico DSM-IV; CAARS-S:S: Connersov skrajšani vprašalnik za samooceno simptomov ADHD pri odraslih; CAARS-S:SV: Connersov presejalni vprašalnik za samooceno simptomov ADHD pri odraslih; CGI-I: splošni klinični vtis, izboljšanje simptomov; CGI-S: splošni klinični vtis, resnost simptomov; CogScreen®: izbrani računalniško podprtji testi za oceno nevrokognitivne funkcije pri odraslih z ADHD; CPT: Connersov test vztrajanja selektivne pozornosti; C-SSRS: vprašalnik za oceno samomorilnih misli in vedenja; DAS: vprašalnik za samooceno zadovoljstva v partnerskem odnosu; div. in. dos. aeq.: razdeli (razdeljeno) na enake odmerke; d-MPH-SODAS: deksametilfenidat v obliki kroglic s pritejenim sproščanjem; DOT: test pomnenja zaporedja številk; DSM-IV ADHD-DC: kontrolni seznam za diagnosticiranje simptomov ADHD; DSM-IV ADHD-RS: vprašalnik za oceno simptomov motnje pozornosti s hiperaktivnostjo po DSM-IV; DSM-IV: Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta izdaja; DSM-IV-TR: Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta, popravljena izdaja; DUSI-R: vprašalnik za samooceno zlorabe prepovedanih drog in resnosti njenih posledic; EF: izvršitvene funkcije; EKG: elektrokardiografija; ESS: Epworthov vprašalnik za samooceno zaspanosti podnevi; EWPS: Endicottov vprašalnik za samooceno delovne storilnosti; GAF: splošna ocena psihosocialnega funkcioniranja; HAM-A: Hamiltonov vprašalnik za oceno depresije; HAM-D: Hamiltonov vprašalnik za oceno anksioznosti; HVLT: Hopkinsonov test učenja in pomnenja besed; klin. pregl.: klinični pregled; konc.: koncentracija; ISST: test za oceno suicidalnih misli; KSSQ: Kennedyjev vprašalnik o slabosti v simulatorju vožnje; KŽ: kakovost življenja; lab. preis.: laboratorijske preiskave; LOCS III: oftalmološka klasifikacija motnosti očesne leče; mg: miligram; MPH-ER: metilfendat v obliki s podaljšanim sproščanjem; MPH-IR: metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščenjem; MPH-OROS: metilfenidat v obliki s pritejenim sproščanjem z osmozo; N: število oseb v skupini; n. p.: ni podatka; než. dog.: neželeni dogodki; PCB: placebo; povpr.: povprečje; PSQI: Pittsburški kazalnik kakovosti spanja; q.d.: vsak dan oz. enkrat na dan; Q-LES-Q-SF: krajsa oblika vprašalnika za samooceno kakovosti življenja in zadovoljstva; rand.

pac.: randomizirani pacienti; SAT: računalniško podprt test sposobnosti preklapljanja osredotočenosti med nalogami; SDS: Sheehanov vprašalnik za samooceno funkcijске oviranosti; SDTM: računalniško podprt test hitrosti obdelovanja številčnih in neštevilčnih podatkov; STQ: vprašalnik za samooceno zadovoljstva z zdravljenjem; Stroopov test: računalniško podprt test spoznavne in izvršitvene funkcije; t.i.d.: trikrat na dan; tel. m.: telesna masa; TMT A in B: test sekvenčnega povezovanja točk; učink.: učinkovina; VFT: test tvorjenja kategorij besed; vit. zn.: vitalni znaki; WRAADDS: Wender-Reimherjev vprašalnik za oceno zmanjšane pozornosti pri odraslih;

Preglednica VI: Raziskave, pri katerih presoja ustreznosti ni bila mogoča

Avtor, leto objave	Razlogi	Vir
Paterson 1999	V poročilu raziskave niso navedli SD povprečja seštevkov točk vprašalnika, odmerki <i>d</i> -AMF so bili izraženi v številu tablet, vključitveni kriteriji, vsaj 4 simptomi zmanjšane pozornosti in vsaj 5 simptomov hiperaktivnosti/impulzivnosti, niso sledili DSM-IV.	(151)
Spencer 2002	Raziskava je bila predstavljena na znanstveni konferenci, rezultate je v svoji metaanalizi uporabil Faraone (74).	(152)
Spencer 2007a	Raziskava je zaključena, predstavljena je bila na znanstveni konferenci. Zapis z manjkajočimi podatki smo našli v registru ClinicalTrials.gov in v dveh sekundarnih analizah (153, 154).	(155, 156)

Legenda: *d*-AMF: dekstroamfetamin; DSM-IV: Diagnostični in statistični priročnik o duševnih motnjah, četrta izdaja;

54

Preglednica VII: Izključene raziskave po presoji ustreznosti celotnih člankov

Avtor, leto objave	Razlogi	Vir
Biederman 2007	Sekundarna primerjava učinkovitosti MPH-IR in MPH-OROS proti PCB, ki je združila podatke dveh preteklih raziskav (130, 148).	(157)
Biederman 2011	Sekundarna analiza odnosa med izboljšanjem simptomov ADHD in EF na podskupini udeležencev iz pretekle raziskave (131).	(20)
Chronis-Tuscano 2008	Pilotna raziskava učinka različnih odmerkov MPH-OROS na simptome in opravljanje starševske vloge pri materah z ADHD in njihovih otrocih z enako diagnozo. Prva faza titracije odmerka ni bila randomizirana, uporabljen je bil načrt navzkrižnih skupin.	(158)
Faraone 2012	Sekundarna analiza vpliva lastnosti udeležencev ob vključitvi v raziskavo (resnost simptomov, tip ADHD, preteklo zdravljenje motnje) na razmerje odmerek/učinek LDX. Nekaj lastnosti originalne raziskave (113), ki jih v članku niso navedli, smo našli v tem poročilu.	(116)
Weisler 2014	Sekundarna analiza odnosa med klinično oceno, samooceno in opazovalčevou oceno učinka LDX na simptome ADHD in EF. Nekaj lastnosti originalne raziskave (117), ki jih v članku niso navedli, smo našli v tem poročilu.	(120)

Legenda: MPH-IR: metilfenidat v obliki s takojšnjim sproščenjem; MPH-OROS: metilfenidat v obliki s prirejenim sproščanjem z osmozo; EF: izvršitvene funkcije; LDX: lisdeksamfetamin; PCB: placebo;

4.2 Tveganje za pristranost v vključenih raziskavah

4.2.1 Naključna in prikrita razporeditev

V 11 raziskavah z nizkim tveganjem so za naključno razporeditev udeležencev v skupine uporabili avtomatizirano, računalniško podprto, izdelavo naključnega zaporedja in prostorsko ločeno (npr. lekarna) centralno vodeno razporeditev z interaktivnim sistemom komunikacije (telefon, svetovni splet). V treh raziskavah so dodatno opisali izvedbo prikrite razporeditve z oštevilčeno in identično ovojnino ali zapečatenimi ovojnicami. V eni raziskavi z neopredeljenim tveganjem naključna in prikrita razporeditev ni bila dovolj podrobno opisana za zanesljivo presojo, v ostalih 10 pa niso poročali o izdelavi naključnega niza in prikritju razporeditve.

4.2.2 Zaslepitev

Zaslepitev poteka zdravljenja in vrednotenja izidov je bil namen vseh raziskav. V sedmih raziskavah so navedli enak režim odmerjanja in identične farmacevtske oblike za vse udeležence. Psihostimulanti izražajo poudarjen učinek na vedenjsko in razpoložensko komponento funkcioniranja, zato je tveganje za pristranost izvedbe in pristranost zaznave učinka neznano. V eni raziskavi z visokim tveganjem so izvajali različen režim odmerjanja med intervencijskimi skupinami in v začetni, uvajalni, fazi zaslepili le udeležence.

4.2.3 Manjkajoči podatki izidov

Osem raziskav smo ocenili z nizkim tveganjem, pri čemer je bil v sedmih osip nižji od 20 %, v eni pa so pri osipu med 20 in 30 % manjkajoče podatke vnašali s tehniko MMRM. Pri treh raziskavah z osipom med 20 in 30 % ter vnosom manjkajočih podatkov s tehnikama LOCF in ACA je tveganje neopredeljeno, kot tudi pri eni raziskavi z osipom nižjim od 20 % zaradi nejasnega razločevanja med izključtvami iz analize in predčasnim odstopom ter pomanjkljivo pojasnjениh razlogov za predčasen odstop. Pri štirih raziskavah z visokim tveganjem je bil osip 30 % in več, pri dveh pa so analizo učinkovitosti izvedli po protokolu, pri čemer so v prvi raziskavi izključili 24 % udeležencev in v drugi 12 %.

4.2.4 Selektivno poročanje

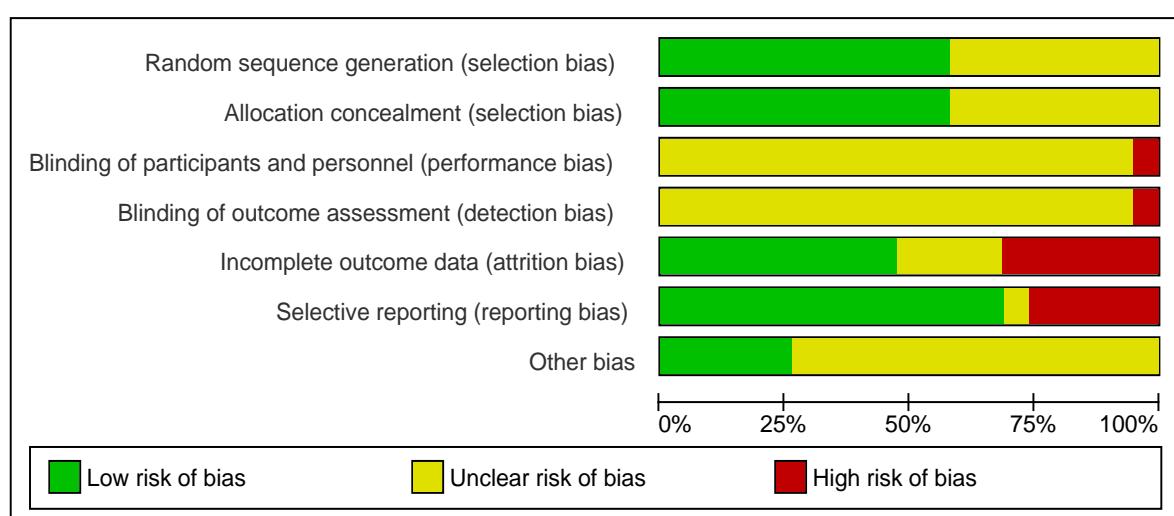
Noben originalni protokol nam ni bil na voljo. V 13 raziskavah z nizkim tveganjem so poročali rezultate vseh bistvenih izidov, ki so jih opredelili v metodah. V eni raziskavi z neopredeljenim tveganjem so bile razlike v poročanju o vključitvi udeležencev v analizo

učinkovitosti med člankom in poročilom v registru ClinicalTrials.gov. Štiri raziskave z visokim tveganjem so rezultate predstavile le grafično. V enem primeru ni bilo mogoče pridobiti uporabnih podatkov za vključitev v metaanalizo, v treh primerih pa so bili edini uporabni podatki končne vrednosti seštevkov točk vprašalnikov s pripadajočimi SD. Pri eni raziskavi z visokim tveganjem v metodah niso definirali populacij, ki so jih vključili v analizo učinkovitosti.

4.2.5 Drugi potencialni vzroki za pristranost

Vse raziskave je finančno podprla farmacevtska industrija. Med petimi raziskavami z nizkim tveganjem so v dveh poročali o značilni, a majhni, neuravnoveženosti skupin v starosti, telesni masi in izpostavljenosti MAS v preteklosti. Z neopredeljenim tveganjem smo ocenili ostalih 14 raziskav. V 12 so izključili osebe, ki so bile v času vključevanja v raziskavo ali preteklosti uspešno in/ali neuspešno zdravljene s psihostimulantmi, in osebe s slabim prenašanjem ali znano preobčutljivostjo. V dveh raziskavah so udeležence vključili v izobraževalno-svetovalni program za lažje obvladovanje motnje.

Povzetek ocene tveganja za pristranost v posamezni domeni prikazuje slika 2. Vsaj 25 % raziskav z oceno visoko potencialno tveganje za pristranost rezultatov metaanalize vsebuje domeni manjkajoči podatki izidov in selektivno poročanje. Največji delež raziskav z oceno neopredeljeno tveganje je v domenah zaslepitev in drugi potencialni vzroki. Oceno tveganja za vsako raziskavo v posamezni domeni prikazuje slika 3, utemeljitve vseh ocen so zbrane v preglednicah programa RevMan v prilogi D.



Slika 2: Delež raziskav z določeno oceno tveganja v posamezni domeni

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adler 2008	?	?	?	?	+	+	+
Adler 2009	+	+	?	?	-	+	?
Adler 2013a	+	+	?	?	?	+	?
Biederman 2006	?	?	?	?	+	-	+
Biederman 2010	+	+	?	?	+	-	?
Biederman 2012	?	?	?	?	-	?	?
Casas 2013	+	+	?	?	-	+	?
Goodman 2016	+	+	?	?	?	+	?
Huss 2014	+	+	?	?	+	+	?
Kuperman 2001	?	?	-	-	?	+	+
Medori 2008	+	+	?	?	+	+	?
Retz 2012	+	+	?	?	+	-	?
Rosler 2009	?	?	?	?	-	-	?
Spencer 2005	?	?	?	?	-	-	?
Spencer 2007	?	?	?	?	+	+	?
Spencer 2008	+	+	?	?	-	+	?
Takahashi 2014	+	+	?	?	+	+	+
Weisler 2006	?	?	?	?	?	+	+
Weisler 2012	+	+	?	?	+	+	?

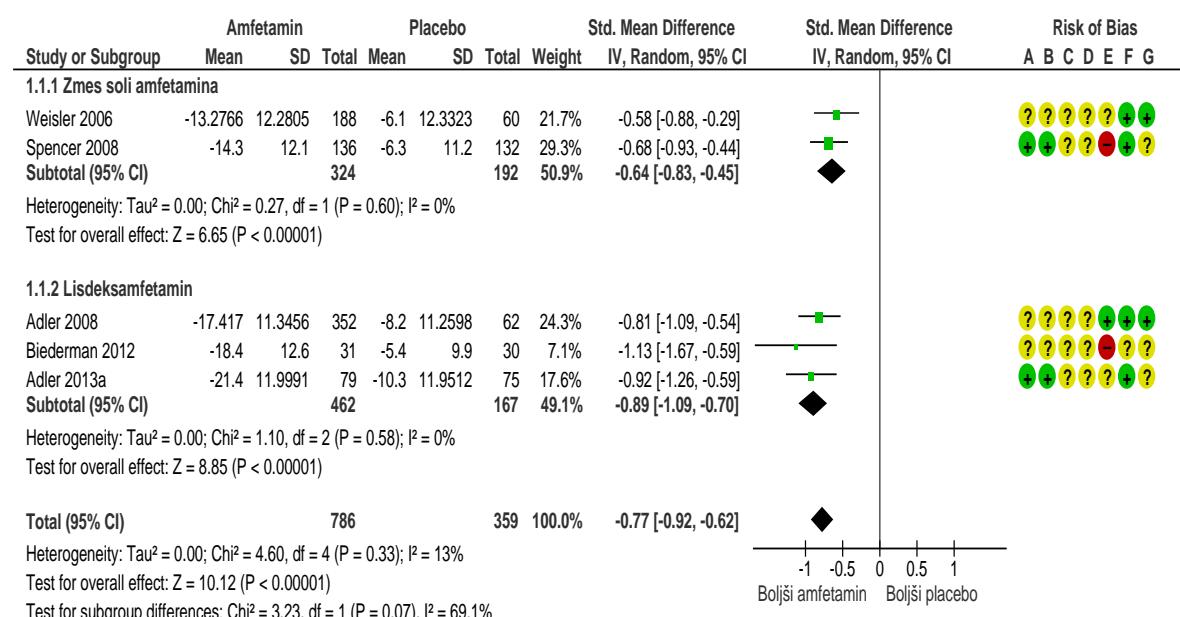
Slika 3: Tveganje za pristranost v posamezni domeni čez vse vključene raziskave

4.3 Učinkovitost in varnost intervencij

4.3.1 Ocena izboljšanja simptomov

4.3.1.1 Amfetamini

V metaanalizo zmesi soli amfetamina (MAS) smo vključili 2 raziskavi in v metaanalizo lisdeksamfetamina (LDX) 3 raziskave (slika 4). V primerjavi s placeboom MAS izkazuje zmeren učinek (SMD = -0,64; 95-% IZ: -0,83 do -0,45), LDX pa visok učinek (SMD = -0,89; 95-% IZ: -1,09 do -0,70) na izboljšanje simptomov. V vseh raziskavah amfetaminov so simptome ocenjevali z enakim vprašalnikom (ADHD-RS). Absolutno znižanje seštevka točk vprašalnika je bilo tako pri MAS (MD = -7,69; 95-% IZ: -9,89 do -5,49) kot pri LDX (MD = -10,41; 95-% IZ: -12,60 do -8,22) večje kot pri placebou. Vrednost I^2 ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka tako v metaanalizi MAS ($I^2 = 0$) kot LDX ($I^2 = 0$).

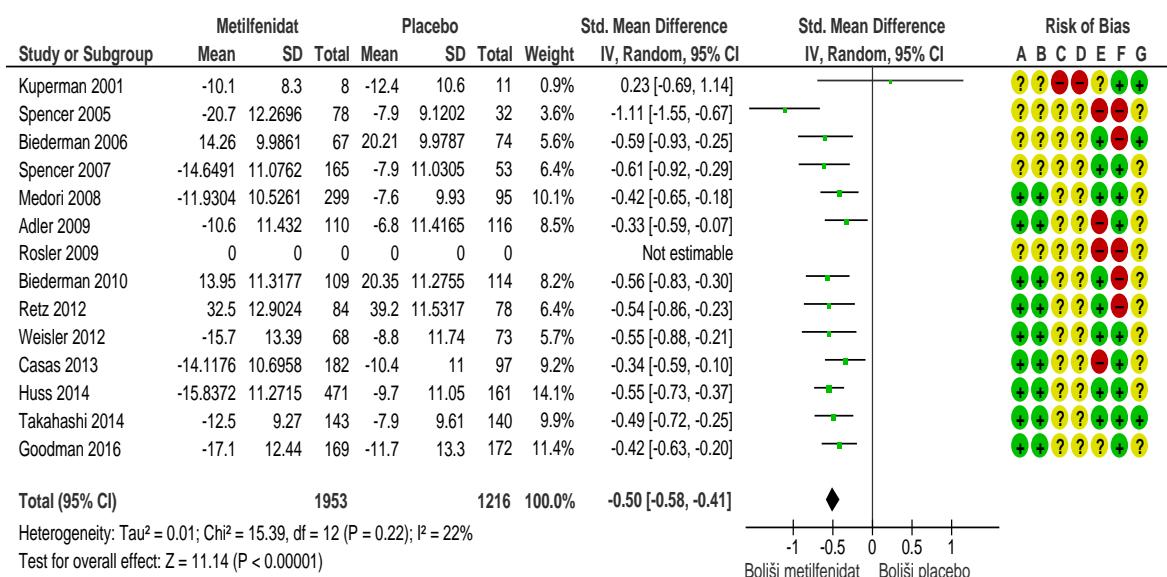


Slika 4: Drevesni diagram ocene izboljšanja simptomov, AMF proti PCB

4.3.1.2 Metilfenidat

Raziskava Rösler 2009 ni omogočala pridobitve ustreznih podatkov, v metaanalizo metilfenidata (MPH) smo tako vključili 13 raziskav. V primerjavi s placeboom MPH izkazuje zmeren učinek na izboljšanje simptomov (SMD = -0,50; 95-% IZ: -0,58 do -0,41). Vrednost $I^2 = 22\%$ in ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka. Vizualna ocena prekrivanja intervalov zaupanja je pokazala, da je po izločitvi

raziskave Kuperman 2001 preostanek $I^2 = 15\%$ in po izločitvi raziskave Spencer 2005 $I^2 = 0\%$. Vizualna ocena lijakastega diagrama kaže na asimetrijo, nahajanje raziskave Spencer 2005 zunaj 95%- območja zaupanja pa kaže na prisotnost heterogenosti (priloga F, točka 1).



Slika 5: Drevesni diagram ocene izboljšanja simptomov, MPH proti PCB

Menjava modela RE z modelom FE in izključitev raziskav z visokim tveganjem v nobenem primeru ne kažeta pomembne spremembe učinka (preglednica VIII).

Preglednica VIII: Občutljivostna analiza, ocena izboljšanja simptomov, AMF in MPH

Zdravilo	Učinek pri metaanalizi	Tip občutljivostne analize	Rezultat občutljivostne analize
MAS	SMD = -0,64	model stalnega učinka (FE)	SMD = -0,64; 95%- IZ: -0,83 do -0,45
MAS	SMD = -0,64	izključitev raziskave z visokim tveganjem za pristranost	ni izvedljiva
MAS	-	razlika povprečij (MD)	MD = -7,69; 95%- IZ: -9,89 do -5,49
LDX	SMD = -0,89	model stalnega učinka (FE)	SMD = -0,89; 95%- IZ: -1,09 do -0,70
LDX	SMD = -0,89	izključitev raziskave z visokim tveganjem za pristranost	SMD = -0,86; 95%- IZ: -1,07 do -0,64
LDX	-	razlika povprečij (MD)	MD = -10,41; 95%- IZ: -12,60 do -8,22
MPH	SMD = -0,50	model stalnega učinka (FE)	SMD = -0,49; 95%- IZ: -0,57 do -0,42
MPH	SMD = -0,50	izključitev 8 raziskav z visokim tveganjem za pristranost	SMD = -0,49; 95%- IZ: -0,59 do -0,40

Analiza podskupin ni pokazala značilnih razlik med različnimi načini sproščanja ($P = 0,43$) ali različnimi načini odmerjanja ($P = 0,75$) (preglednica IX).

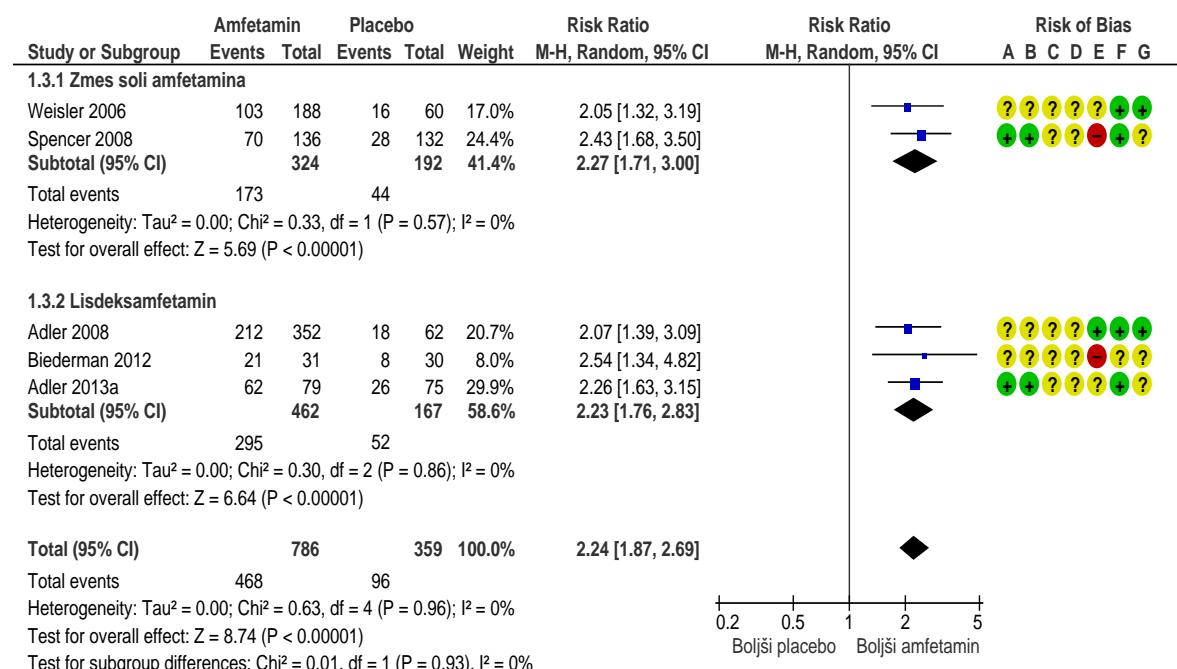
Preglednica IX: Analiza podskupin, ocena izboljšanja simptomov, MPH

Tip analize	Podskupina / Število raziskav	Učinek	Razlika
Način sproščanja	MPH-JR / 2	SMD = -0,50	$\chi^2 = 1,71$; df = 2; P = 0,43 ; $I^2 = 0\%$
	MPH-ER / 3	SMD = -0,56	
	MPH-OROS / 8	SMD = -0,45	
Način odmerjanja	titracija / 8	SMD = -0,52	$\chi^2 = 0,10$; df = 1; P = 0,75 ; $I^2 = 0\%$
	fiksni / 5	SMD = -0,50	

4.3.2 Splošni klinični vtis

4.3.2.1 Amfetamini

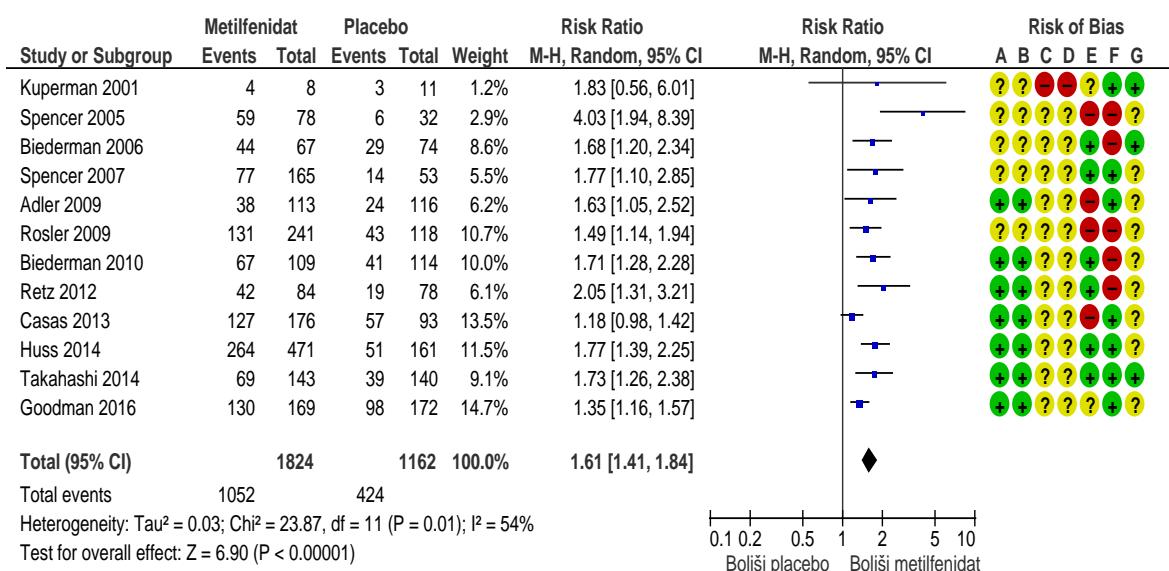
V metaanalizo zmesi soli amfetamina (MAS) smo vključili 2 raziskavi in v metaanalizo lisdeksamfetamina (LDX) 3 raziskave (slika 6). V eni raziskavi so dogodek opredelili kot oceno 2 ali manj na lestvici CGI-I ob hkratnem znižanju seštevka točk vprašalnika za vsaj 30 %. Tako MAS (RR = 2,27; 95%- IZ: 1,71 do 3,00) kot LDX (RR = 2,23; 95%- IZ: 1,76 do 2,83) izkazujeta večjo verjetnost za izboljšanje splošnega kliničnega vtisa kot placebo. V metaanalizah obeh učinkovin je vrednost $I^2 = 0\%$ in ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka. V metaanalizi MAS je razpon tveganja v kontrolni skupini 21–27 %, v metaanalizi LDX pa 27–35 %. Pri MAS je ocena števila NNT = 3–5, pri LDX pa NNT = 3–4.



Slika 6: Drevesni diagram izboljšanja splošnega kliničnega vtisa, AMF proti PCB

4.3.2.2 Metilfenidat

Dve raziskavi tega izida nista vrednotili, zato smo jih v metaanalizo vključili 12. V štirih raziskavah so dogodek opredelili kot oceno 2 ali manj na lestvici CGI-I ob hkratnem znižanju seštevka točk vprašalnika za vsaj 30 %, v eni je bila opredelitev pomanjkljiva (»neka stopnja izboljšanja«). MPH (RR = 1,61; 95%- IZ: 1,41 do 1,84) izkazuje večjo verjetnost za izboljšanje splošnega kliničnega vtisa kot placebo. Vrednost $I^2 = 54\%$ in kaže na zmeren do visok vpliv heterogenosti na variabilnost učinka. Vizualna ocena prekrivanja intervalov zaupanja je pokazala, da je bil po izločitvi raziskave Casas 2013 preostanek $I^2 = 32\%$, po izločitvi raziskave Spencer 2005 $I^2 = 37\%$ in po izločitvi obeh hkrati $I^2 = 0\%$. Vizualna ocena lijakastega diagrama kaže na asimetrijo, obe raziskavi se tudi nahajata zunaj 95%- območja zaupanja, kar kaže na prisotnost heterogenosti (priloga F, točka 2). Razpon tveganja v kontrolni skupini je 19–61 %. Ocena števila NNT = 5–7.



Slika 7: Drevesni diagram izboljšanja splošnega kliničnega vtisa, MPH proti PCB

Med podskupinami z različnim načinom odmerjanja ni razlik ($P = 0,62$), med podskupinami z različnim načinom sproščanja pa razlika ni značilna ($P = 0,08$), vendar je visok delež variabilnosti učinka posledica heterogenosti ($I^2 = 60,9\%$) (preglednica X). Menjava modela RE z modelom FE in izključitev raziskav z visokim tveganjem ne kažeta pomembne spremembe učinka pri nobeni učinkovini (preglednica XI).

Preglednica X: Analiza podskupin, izboljšanje splošnega kliničnega vtisa, MPH

Tip analize	Podskupina / Število raziskav	Učinek	Razlika
Način sproščanja	MPH-JR / 2	RR = 3,12	$\chi^2 = 5,12$; df = 2; P = 0,08 ;
	MPH-ER / 4	RR = 1,70	$I^2 = 60,9 \%$
	MPH-OROS / 6	RR = 1,46	
Način odmerjanja	titracija / 9	RR = 1,65	$\chi^2 = 0,25$; df = 1; P = 0,62 ;
	fiksni / 3	RR = 1,50	$I^2 = 0 \%$

Preglednica XI: Občutljivostna analiza, izboljšanja splošnega kliničnega vtisa, AMF

Zdravilo	Učinek pri metaanalizi	Tip občutljivostne analize	Rezultat občutljivostne analize
MAS	RR = 2,27	model stalnega učinka (FE)	RR = 2,26; 95-% IZ: 1,70 do 2,99
MAS	RR = 2,27	izločitev 1 raziskave z visokim tveganjem za pristranost	ni izvedljiva
LDX	RR = 2,23	model stalnega učinka (FE)	RR = 2,21; 95-% IZ: 1,73 do 2,82
LDX	RR = 2,23	izločitev 1 raziskave z visokim tveganjem za pristranost	RR = 2,18; 95-% IZ: 1,69 do 2,82
MPH	RR = 1,61	model stalnega učinka (FE)	RR = 1,59; 95-% IZ: 1,46 do 1,74
MPH	RR = 1,61	izločitev 8 raziskav z visokim tveganjem za pristranost	RR = 1,58; 95-% IZ: 1,32 do 1,89

4.3.3 Ocena eksekutivne funkcije

Sliki drevesnih diagramov primerjave učinkovin s placebom sta prikazani v prilogi E, pri točkah 1 in 2. Izboljšanje eksekutivne funkcije je vrednotila po ena raziskava pri vsaki učinkovini. Zmeren učinek na izboljšanje EF izkazujeta MAS (SMD = -0,65; 95-% IZ: -0,90 do -0,40) in LDX (SMD = -0,75; 95-% IZ: -1,08 do -0,42), medtem ko MPH (SMD = -0,34; 95-% IZ: -0,56 do -0,13) proti placebo izkazuje nizek učinek na izboljšanje EF. V raziskavi Goodman 2016 seštevka točk vprašalnika BRIEF-A niso pretvorili v normirano vrednost T.

4.3.4 Vztrajanje v raziskavi

4.3.4.1 Amfetamini

Sliki drevesnih diagramov primerjave učinkovin s placebom sta prikazani v prilogi E, pri točkah 3 in 4. V metaanalizo zmesi soli amfetamina (MAS) smo vključili 2 raziskavi in v metaanalizo lisdeksamfetamina (LDX) 3 raziskave. Večjo verjetnost za vztrajanje do zaključka raziskave v primerjavi s PCB izkazujeta tako MAS (RR = 1,18; 95-% IZ: 1,03 do 1,35) kot LDX (RR = 1,04; 95-% IZ: 0,93 do 1,15), vendar pri LDX razlika ni značilna. Vrednost I^2 pri MAS ($I^2 = 0 \%$) ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti in tudi pri LDX

($I^2 = 27\%$) je znotraj območja, kjer je vpliv heterogenosti na variabilnost učinka lahko nepomemben.

4.3.4.2 Metilfenidat

Iz raziskave Kuperman 2001 nismo mogli pridobiti uporabnih podatkov. V metaanalizo smo tako vključili 13 raziskav. Verjetnost vztrajanja v raziskavi je pri MPH (RR = 0,97; 95%- IZ: 0,93 do 1,01) nižja kot pri placebo, vendar razlika ni značilna. Vrednost $I^2 = 54\%$ in kaže na zmeren do visok vpliv heterogenosti na variabilnost učinka. Vizualna ocena prekrivanja intervalov zaupanja je pokazala, da je po izločitvi raziskave Rösler 2009 preostanek $I^2 = 18\%$. Vizualna ocena lijakastega diagrama ne kaže na asimetrijo. Raziskavi Rösler 2009 in Adler 2009 se nahajata zunaj 95%- območja zaupanja, kar kaže na prisotnost heterogenosti (priloga F, točka 3). Menjava modela RE z modelom FE ne kaže pomembnih razlik v velikosti učinka pri MAS, LDX ali MPH (preglednica XII).

Preglednica XII: Občutljivostna analiza, vztrajanje v raziskavi, AMF in MPH

Zdravilo	Učinek pri metaanalizi	Tip občutljivostne analize	Rezultat občutljivostne analize
MAS	RR = 1,18	model stalnega učinka (FE)	RR = 1,19; 95%- IZ: 1,04 do 1,36
LDX	RR = 1,04	model stalnega učinka (FE)	RR = 1,05; 95%- IZ: 0,96 do 1,15
MPH	RR = 0,97	model stalnega učinka (FE)	RR = 0,97; 95%- IZ: 0,94 do 1,01

Analiza podskupin ni pokazala značilnih razlik med različnimi načini sproščanja ($P = 0,30$) ali načini odmerjanja ($P = 0,53$) (preglednica XIII).

Preglednica XIII: Analiza podskupin, vztrajanje v raziskavi, MPH

Tip analize	Podskupina /velikost	Učinek	Razlika
Način sproščanja	MPH-JR / 1	RR = 3,12	$\chi^2 = 2,42$; df = 2; P = 0,30 ;
	MPH-ER / 4	RR = 1,70	$I^2 = 17,2\%$
	MPH-OROS / 8	RR = 1,46	
Način odmerjanja	titracija / 8	RR = 1,65	$\chi^2 = 0,39$; df = 1; P = 0,53 ;
	fiksni / 5	RR = 1,50	$I^2 = 0\%$

4.3.5 Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti

Slike drevesnih diagramov primerjav vseh učinkovin s placeboom sta prikazani v prilogi E, pri točkah 5 in 6. Po dve raziskavi MAS in LDX ter 8 raziskav MPH smo vključili v metaanalizo. Vse tri učinkovine izkazujejo manjšo verjetnost predčasnega odstopa zaradi neučinkovitosti: MAS (RR = 0,35; 95%- IZ: 0,21 do 0,56), LDX (RR = 0,15; 95%- IZ: 0,05 do 0,50) in MPH (RR = 0,30; 95%- IZ: 0,21 do 0,44). Pri vseh učinkovinah je

vrednost $I^2 = 0\%$ in ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka. Sprememba modela RE v model FE ne kaže pomembnih razlik v velikosti učinka pri MAS, LDX in MPH (preglednica XIV).

Preglednica XIV: Občutljivostna analiza, odstop zaradi neučinkovitosti, AMF in MPH

Zdravilo	Učinek pri metaanalizi	Tip občutljivostne analize	Rezultat občutljivostne analize
MAS	RR = 0,35	model stalnega učinka (FE)	RR = 0,34; 95-% IZ: 0,21 do 0,56
LDX	RR = 0,15	model stalnega učinka (FE)	RR = 0,12; 95-% IZ: 0,03 do 0,47
MPH	RR = 0,30	model stalnega učinka (FE)	RR = 0,29; 95-% IZ: 0,20 do 0,42

4.3.6 Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov

4.3.6.1 Amfetamini

Sliki drevesnih diagramov primerjav vseh učinkovin s placebom sta prikazani v prilogi E, pri točkah 7 in 8. V metaanalizo zmesi soli amfetamina (MAS) smo vključili 2 raziskavi in v metaanalizo lisdeksamfetamina (LDX) 3 raziskave. Večjo verjetnost kot placebo za predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov izkazujeta tako MAS (RR = 3,36; 95-% IZ: 1,48 do 7,63) kot LDX (RR = 2,91; 95-% IZ: 0,98 do 8,68), vendar pri LDX razlika ni značilna. V metaanalizah obeh učinkovin je vrednost $I^2 = 0\%$ in ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka. V raziskavah MAS je tveganje za odstop v eksperimentalni skupini 12 %, razpon tveganja v raziskavah LDX pa 6–8 %. Najpogostejši neželeni dogodki, povezani s predčasnim odstopom so bili: nespečnost, anksioznost, razdražljivost, tahikardija, hipertenzija in glavobol (priloga G).

4.3.6.2 Metilfenidat

V metaanalizo smo vključili 14 raziskav. Večjo verjetnost za predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov v primerjavi s placebom izkazuje MPH (RR = 2,63; 95-% IZ: 1,90 do 3,64). Statistika $I^2 = 0\%$ ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka. Vizualna ocena lijakastega diagrama ne kaže na asimetrijo ali prisotnost heterogenosti (priloga F, točka 4). Razpon tveganja za odstop v eksperimentalni skupini je 4–19 %. Najpogostejši neželeni dogodki, povezani s predčasnim odstopom so bili: nespečnost, razdražljivost, anksioznost, potrtost, tahikardija in hipertenzija (priloga G). V modelu FE se je v primerjavi z modelom RE pri vseh učinkovinah povečala vrednost RR oz. verjetnost za odstop zaradi neželenega dogodka. Točkovna ocena RR s 95-% IZ se je pri tem pomaknila bolj na stran placebo (preglednica XV).

Preglednica XV: Občutljivostna analiza, odstop zaradi neželenih dogodkov, AMF in MPH

Zdravilo	Učinek pri metaanalizi	Tip občutljivostne analize	Rezultat občutljivostne analize
MAS	RR = 3,36	model stalnega učinka (FE)	RR = 3,81; 95-% IZ:1,65 do 8,81
LDX	RR = 2,91	model stalnega učinka (FE)	RR = 3,02; 95-% IZ:0,99 do 9,16
MPH	RR = 2,63	model stalnega učinka (FE)	RR = 3,02; 95-% IZ:2,19 do 4,16

Čeprav razlika ni značilna ($P = 0,23$), je v skupini s fiksni odmerjanjem MPH numerično večja verjetnost za predčasen odstop. Razlika se odraža tudi v povečanju statistike I^2 , vendar ta še ostaja v področju, kjer je vpliv heterogenosti na variabilnost učinka lahko nepomemben ($I^2 = 29,7 \%$). Analiza podskupin ni pokazala značilne razlike med različnimi načini sproščanja ($P = 0,66$) (preglednica XVI).

Preglednica XVI: Analiza podskupin, odstop zaradi neželenih dogodkov, MPH

Tip analize	Podskupina /velikost	Učinek	Razlika
Način sproščanja	MPH-JR / 2	RR = 2,56	$\chi^2 = 0,83$; df = 2; P = 0,66 ;
	MPH-ER / 4	RR = 2,24	$I^2 = 0 \%$
	MPH-OROS / 8	RR = 3,32	
Način odmerjanja	titracija / 9	RR = 2,29	$\chi^2 = 1,42$; df = 1; P = 0,23 ;
	fiksni / 5	RR = 3,82	$I^2 = 29,7 \%$

4.3.7 Pojavnost neželenih dogodkov

4.3.7.1 Amfetamini

Sliki drevesnih diagramov primerjav vseh učinkovin s placebo sta prikazani v prilogi E, pri točkah 9 in 10. Iz raziskave Weisler 2006 nismo pridobili uporabnih podatkov, zato pri le eni vključeni raziskavi metaanaliza zmesi soli amfetamina (MAS) ni bila izvedljiva. V metaanalizo lisdeksamfetamina (LDX) smo vključili 3 raziskave. Tako MAS (RR = 1,40; 95-% IZ: 1,22 do 1,61) kot LDX (RR = 1,37; 95-% IZ: 1,19 do 1,59) izkazujeta značilno večjo verjetnost za pojav neželenih dogodkov v primerjavi s PCB. V metaanalizi LDX je statistika $I^2 = 0 \%$ in ne kaže pomembnega vpliva heterogenosti na variabilnost učinka. V metaanalizi MAS je tveganje v kontrolni skupini 64 %, razpon v metaanalizi LDX pa 58–59 %. Najpogostejši s terapijo z AMF povezani neželeni dogodki so bili: suha sluznica ust, oči in nosu, nespečnost, zmanjšan apetit, nemir, palpitacije, navzeja in glavobol. Poročali so o porastu pulza (5–16/min) in znižanju telesne mase (2,5 kg) (priloga G).

4.3.7.2 Metilfenidat

Iz raziskav Biederman 2006, Biederman 2010 in Spencer 2005 nismo pridobili uporabnih podatkov. V metaanalizo smo tako vključili 11 raziskav. V primerjavi s placebom MPH (RR = 1,30; 95-% IZ: 1,22 do 1,39) izkazuje značilno večjo verjetnost za pojav neželenega dogodka. Vrednost $I^2 = 32\%$ in kaže na nizek do zmeren vpliv heterogenosti na variabilnost učinka. Vizualna ocena nizkega prekrivanja intervalov zaupanja je pokazala, da je po izločitvi raziskave Casas 2013 preostanek $I^2 = 0\%$. Vizualna ocena lijakastega diagrama kaže na asimetrijo. Raziskava Casas 2013 se nahaja na robu 95-% območja zaupanja, kar lahko kaže na prisotnost heterogenosti (priloga F, točka 5). Razpon tveganja v kontrolni skupini je bil med 41 in 78 %. Najpogostejši s terapijo z MPH povezani neželeni dogodki so podobni tistim pri jemanju AMF. Poročali so o majhnem porastu SKP (3 mm Hg), DKP (2 mm Hg), pulza (4–10/min) in znižanju telesne mase (2–3 kg) (priloga G). Menjava modela RE z modelom FE ne kaže pomembnih sprememb v velikosti učinka MAS, LDX in MPH (preglednica XVII).

Preglednica XVII: Občutljivostna analiza, pojavnost neželenih dogodkov, AMF in MPH

Zdravilo	Učinek pri metaanalizi	Tip občutljivostne analize	Rezultat občutljivostne analize
MAS	ni izvedljiva	model stalnega učinka (FE)	–
LDX	RR = 1,37	model stalnega učinka (FE)	RR = 1,36; 95-% IZ: 1,19 do 1,57
MPH	RR = 1,30	model stalnega učinka (FE)	RR = 1,31; 95-% IZ: 1,24 do 1,38

Med podskupinami z različnim načinom sproščanja ni razlik ($P = 0,83$), med podskupinami z različnim načinom odmerjanja pa je razlika značilna ($P = 0,007$) in z visokim deležem variabilnosti učinka zaradi heterogenosti ($I^2 = 86,3\%$). V podskupini s titracijo odmerka smo opazili večjo verjetnost za pojav neželenega dogodka kot pri skupini s fiksним odmerjanjem.

Preglednica XVIII: Analiza podskupin, pojavnost neželenih dogodkov, MPH

Tip analize	Podskupina /velikost	Učinek	Razlika
Način sproščanja	MPH-IR / 1	RR = 1,13	$\chi^2 = 0,37$; df = 2; P = 0,83 ;
	MPH-ER / 4	RR = 1,29	$I^2 = 0\%$
	MPH-OROS / 6	RR = 1,31	
Način odmerjanja	titracija / 6	RR = 1,40	$\chi^2 = 7,29$; df = 1; P = 0,007 ; $I^2 = 86,3\%$
	fiksni / 5	RR = 1,21	

5 RAZPRAVA

5.1 Povzetek rezultatov

S predstavljenim sistematičnim pregledom in metaanalizo smo želeli pridobiti nove dokaze o učinkovitosti in varnosti psihostimulantov in prispevati k zapolnitvi vrzeli na področju zdravljenja ADHD pri odraslih v Evropi in Sloveniji. Primarni izid, klinično vrednotenje izboljšanja simptomov ADHD, kaže, da so zmes soli amfetamina ($SMD = -0,64$), lisdeksamfetamin ($SMD = -0,89$) in metilfenidat ($SMD = -0,50$) bolj učinkoviti od placebo. LDX numerično izkazuje najvišji učinek, kar bi lahko bilo povezano s farmakološkimi lastnostmi: predzdravilo z visoko biološko uporabnostjo in enostavnim odmerjanjem enkrat dnevno, iz amida se sprošča aktivnejša oblika amfetamina *d*-AMF, ki zavira privzem in okrepi sproščanje biogenih aminov iz presinaptičnega nevrona. Kljub temu numerična prednost ne pomeni nujno tudi boljše klinične učinkovitosti, saj so bile učinkovine primerjane s placebo in v neodvisnih raziskavah. Z opredeljenimi kriteriji smo identificirali nizko število primernih raziskav amfetaminov (2 raziskavi MAS in 3 raziskave LDX), posledično je lahko moč ugotovitev v vseh izvedenih metaanalizah nizka. Učinkovini sta farmacevtski alternativi, zato ju nismo združili v eno skupino s petimi raziskavami. Odločitev se je izkazala za pravilno, saj je nenačrtovana (ad-hoc) analiza podskupin LDX in MAS pokazala, da je visok delež variabilnosti učinka ($I^2 = 69\%$) posledica heterogenih skupin. Vzrok bi lahko bil tudi razlika v učinkovitosti. Za rezultat z manjšo negotovostjo pa bi že v primarni metaanalizi AMF potrebovali skupno vsaj 10 raziskav (99). Pomanjkljivost nizkega števila raziskav se je pokazala tudi v občutljivosti analizi z izločanjem raziskav z visoko oceno tveganja za pristranost, ki v primeru MAS ni bila izvedljiva, ker je po izločanju v skupini ostala le ena raziskava.

V metaanalizi izida izboljšanje splošnega kliničnega vtisa so vse učinkovine izkazale boljši učinek kot placebo, a je bil pri MPH ugotovljen zmeren do visok vpliv heterogenosti ($I^2 = 54\%$) na variabilnost učinka med raziskavami, izražen tudi v asimetričnosti lijakastega diagrama. Vzrok heterogenosti bi lahko našli v nekonvencionalnih opredelitvah dogodka (npr. ocena na lestvici CGI-I 2 ali manj ob hkratnem znižanju seštevka točk vprašalnika ADHD za vsaj 30 %), vendar sta bila v obeh raziskavah z največjim prispevkom k variabilnosti prisotna zavajajoča dejavnika, in sicer visoko tveganje za pristranost zaradi velikega osipa in analiza učinkovitosti po protokolu. Nizka ocena vrednosti NNT (3–7) kaže na boljši učinek psihostimulantov od placebo, vendar je njen praktični pomen v

klinični praksi omejen. Podlaga za izračun je bila celokupna razlika tveganj (RD), katere pomanjkljivost je variabilnost pri različnih verjetnostih za dogodek v kontrolni skupini (ang. control group risk) (100). Pri velikem razponu verjetnosti je ocena NNT zgolj približna in pri določenih populacijah bolnikov morda ne zagotavlja izboljšanja bolezni. Razpon verjetnosti za dogodek v kontrolni skupini je bil 21–27 % v raziskavah MAS, 27–35 % v raziskavah LDX in 19–61 % v raziskavah MPH. Visok odziv na zdravljenje v kontrolni skupini, kaže tudi na znaten placebo učinek. Metaanaliza izboljšanja eksekutivne funkcije ni bila izvedljiva, ker je pri vseh učinkovinah izid vrednotila le po ena raziskava. Našli smo še eno objavo sekundarne primerjave vrednotenja EF z nevropsihološkimi testi in vprašalnikom BRIEF-A, vendar izid ni ustrezal naši opredelitvi (20). Najstarejša primerna raziskava, ki je vrednotila izboljšanje EF, je bila objavljena leta 2008. S prepoznavanjem pomena EF pri odraslem človeku narašča tudi potreba po proučevanju terapevtskih možnosti.

Izid vztrajanje v raziskavi povzema vse vzroke, ki so priveli do predčasnega odstopa (ang. all-cause treatment discontinuation). Vzroki so lahko med eksperimentalno in kontrolno skupino različno zastopani (npr. več odstopov zaradi neželenih dogodkov v eni in več odstopov zaradi neučinkovitosti v drugi), vendar je delež odstopov približno enakomerno porazdeljen. To se odrazi v značilni podobi drevesnega diagrama, kjer večina intervalov zaupanja seka črto enakosti med skupinama, ravno tako tudi interval celokupnega RR. Posamezne raziskave, v katerih se zaradi kakšnega posebnega razloga (npr. izključitev večjega števila udeležencev) skupno število odstopov v eni skupini poveča in se celoten interval zaupanja pomakne v eno ali drugo stran, postanejo vzrok heterogenosti v metaanalizi. Neznačilni celokupni rezultati lahko podlegajo napačnim interpretacijam. Castells *in sod.* menijo, da izid vztrajanje v raziskavi oz. skupni osip povzema tako učinkovitost kot varnost zdravljenja in bi lahko nadomestil obstoječe načine ugotavljanja učinkovitosti in varnosti (77). Ob tem se poraja vprašanje o pravilnosti interpretacije neznačilnih rezultatov metaanaliz in uporabnost takšnih izsledkov v klinični praksi. Z metaanalizo dveh ločenih izidov znotraj skupnega osipa, in sicer predčasni odstop zaradi neučinkovitosti in predčasni odstop zaradi neželenih dogodkov, lahko dobimo manj negotove in klinično uporabnejše izsledke o učinkovitosti in prenosljivosti stimulantov.

Tako AMF kot MPH izkazujejo manjše tveganje za odstop od raziskave zaradi neučinkovitosti kot placebo. Večje tveganje za predčasen odstop zaradi neželenih

dogodkov pri stimulantih pa kaže na slabšo prenosljivost od placeboa, vendar je pojavnost odstopa znotraj eksperimentalne skupine nizka: MAS 12 %, LDX 6–8 % in MPH 4–19 %. Zadostno število raziskav (vsaj 10) je omogočilo izvedbo analize podskupin le pri MPH. Razlika med podskupinami se je pokazala le v dveh primerih. Pri izidu predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov smo ugotovili numerično večje relativno tveganje pri fiksniem odmerjanju MPH, vendar je razlika neznačilna. Pri izidu pojavnost neželenih dogodkov pa je analiza podskupin pokazala značilno večje tveganje pri titraciji MPH. Ugotovljeni razlici med načinoma odmerjanja si nasprotujeta, vendar za klinično prakso to nima velikega pomena, ker smernice priporočajo titracijo vseh zdravil za zdravljenje ADHD do optimalno učinkovitega odmerka pri minimalnih neželenih učinkih (47). Nobena analiza podskupin ni pokazala značilnih razlik med tremi oblikami sproščanja MPH. Tveganje za pojav neželenih dogodkov je večje pri psihostimulantih kot pri placebou, vendar je tudi v kontrolni skupini prisoten visok t. i. nocebo učinek, in sicer 64 % v raziskavah MAS, 58–59 % v raziskavah LDX in 41–78 % v raziskavah MPH.

5.2 Uporabnost dokazov

Namen raziskav, ki smo jih vključili v metaanalizo, je bil v večini identičen ali vsaj zelo podoben namenu sistematičnega pregleda, to je oceniti učinkovitost in varnost stimulantov za zdravljenje ADHD pri odraslih. Kardiomiopatije, hipertenzija in druge srčno-žilne bolezni, odvisnost od substanc, psihiatrične in nevrorazvojne motnje so bili izključitveni kriteriji, ki omejujejo posplošitev uporabnosti izsledkov na druge klinične populacije. Izjema bi lahko bile motnje razpoloženja, ki se pogosto pojavljajo sočasno z ADHD. V štirih raziskavah namreč niso izključili oseb, ki so bile vsaj 3 mesece pred vključitvijo na stabilnem zdravljenju depresije ali anksioznosti. Raziskave so bile v veliki večini izvajane na belopoltih udeležencih, zato je posplošitev na populacije drugih ras in kulturno-etničnih skupnosti z drugačnim dojemanjem motnje negotova. Kratko trajajoče raziskave ne posredujejo informacije, ki je potrebna za zdravljenje kronične motnje v kliničnem okolju. Učinkovitost in varnost stimulantov pri dolgotrajnem jemanju je bila ugotovljena v dveh raziskavah, in sicer je raziskava Casas 2013 trajala 3 mesece, raziskava Rösler pa 6 mesecev. Zaradi bremena, ki ga nezdravljena motnja predstavlja bolnikom in družbi, bi lahko bil vprašljiv etični vidik dlje časa trajajočih kontroliranih raziskav.

5.3 Kakovost dokazov

Deset od 19 raziskav vsebuje elemente s potencialnim visokim tveganjem za pristranost (slika 3), pri čemer jih je devet v dveh domenah (pristranost zaradi manjkajočih podatkov in pristranost poročanja), v katerih smo pristranost presojali na nivoju izidov učinkovitosti (izboljšanje simptomov in splošni klinični vtis), in ena v obeh domenah zaslepitve. Manjkajoči podatki v štirih raziskavah z visokim deležem (nad 30 %) predčasnega odstopa predstavljajo visoko tveganje za podcenitev skupnega učinka. Po mnenju Carpenterja in Kenwooda je tveganje za pristranost zaradi manjkajočih podatkov tesno povezano z izborom metode vnosa manjkajočih meritev. Enostavne metode (LOCF, ACA) že pri nizkem osipu (pod 20 %) vodijo do popačenih in pristranskih celokupnih ocen učinka (159). To so opisali tudi v raziskavah Spencer 2005, Adler 2008 in Goodman 2016, kjer so po vnosu manjkajočih podatkov z metodo LOCF ugotovili nižjo velikost učinka. V raziskavah Spencer 2005 in Biederman 2012 analiza podatkov po protokolu predstavlja visoko tveganje za precenitev skupnega učinka. Izključitev oseb z znano neodzivnostjo oz. odzivnostjo ali preobčutljivostjo na stimulante predstavlja tveganje za precenitev ali podcenitev učinkovitosti in varnosti. Ker pa je delež bolnikov, ki zdravila prejema zelo nizek, je tveganje za pristranost rezultatov metaanalize v domeni drugih vzrokov pri teh raziskavah neopredeljeno. V eni raziskavi z visokim tveganjem metoda in izvajanje zaslepitve nista bila ustrezna. Uspešnost zaslepitve je zaradi poudarjenih učinkov stimulantov CŽS na vedenjsko in razpoložensko komponento funkcioniranja kljub ustrezni metodi in izvajanju negotova. Manjša razlika med eksperimentalno in kontrolno intervencijo bi lahko bila pri neposredni primerjavi dveh stimulantov (ang. head to head). Glede na visok placebo ali nocebo učinek v nekaterih raziskavah pa bi bil dejanski vpliv poudarjenih učinkov stimulantov na uspešnost zaslepitve lahko tudi manjši. Podatki o lastništvu nad rezultati in odobritvi objave s strani farmacevtske industrije, ki je finančno podprla vse raziskave, nam niso bili na voljo. Pristranost objave bi lahko bila prisotna pri obeh izidih učinkovitosti in pri izidu pojavnost neželenih dogodkov. Pri izidih vztrajanje v raziskavi in predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov pa vizualni pregled lijakastih diagramov pristranosti objave ni pokazal. Skupni vpliv pristranosti na smer in velikost učinka je iz opisanih tveganj v posameznih raziskavah težko določljiv. Zaupanje v kakovost dokazov lahko povečajo rezultati občutljivostne analize, ki je pokazala, da sta oceni učinkovitosti LDX in MPH neodvisni od spremenjenih pogojev, to je odportni na prisotnost raziskav z visokim tveganjem za pristranost. Druga občutljivostna analiza z

menjavo modela RE z modelom FE pa je pokazala, da je vpliv nepojasnjene heterogenosti raziskav na variabilnost učinka lahko nepomemben.

5.4 Potencialna pristranost pri izvedbi sistematičnega pregleda

Smernice za izvajanje sistematičnih pregledov z metaanalizami priporočajo, da s ciljem zmanjševanja napak in pristranosti vsaj dva avtorja neodvisno drug od drugega izvedeta iskanje zapisov in presejanje, izpisovanje podatkov in presojo tveganja za pristranost. Zaradi zahtev za izvajanje diplomske naloge je vse faze sistematičnega pregleda avtor izvedel samostojno, mentor in somentor pa sta imela pregled nad delom. Z izključitvijo navzkrižnih in neposrednih (ang. head to head) raziskav smo izgubili del informacije o učinkovitosti in varnosti psihostimulantov, zato je moč naših ugotovitev manjša. Pri tem pa smo se izognili visoki heterogenosti, pristranosti in napakam v analizi, ki jih prinese združevanje raziskav s tako različnimi načrti. Uporabljen iskalni profil bi lahko predstavljal potencialno tveganje za pristranost selekcije raziskav. V bibliografski bazi MEDLINE namreč nismo uspeli identificirati treh zapisov, ki smo jih našli pri pregledu seznamov literature v objavljenih metaanalizah. Noben od zapisov sicer ni izpolnjeval vključitvenih kriterijev na stopnji presejanja povzetkov. Merilo za občutljivost iskalne strategije je tudi skupno število identificiranih primernih raziskav. Poleg vseh, ki so že bile vrednotene v preteklih metaanalizah, smo našli še štiri dodatne raziskave. V primeru nejasnih in manjkajočih podatkov nismo kontaktirali avtorjev. Posledično so naše analize lahko pomanjkljive in predstavljajo tveganje za pristranost rezultatov. V treh primerih (Biederman 2006 in 2010, Retz 2012) smo v metaanalizo učinkovitosti MPH vključili končne seštevke točk vprašalnika, ker povprečnih razlik med začetnim in končnim seštevkom (MD) nismo pridobili. Variabilnost končnih seštevkov točk med raziskavami odraža razlike med udeleženci in razlike v natančnosti meritev, medtem ko standardizacija predpostavlja, da variabilnost povprečnih razlik (MD) odraža samo razliko med vprašalniki. Standardizacija končnih seštevkov točk zaradi napake v merski enoti (ang. unit-of-analysis error) lahko privede do pristranskih rezultatov metaanalyze. Združenje Cochrane odsvetuje standardizacijo končnih seštevkov točk in združevanje takšnih rezultatov s standardiziranimi vrednostmi MD (99). Učinek na izboljšanje simptomov in izboljšanje splošnega kliničnega vtisa v raziskavah s standardiziranimi končnimi seštevki je bil numerično višji od celokupnega. V občutljivostni analizi smo jih izključili skupaj z ostalimi raziskavami z visokim tveganjem za pristranost. Najvišjo stopnjo osipa, ki je še

zagotavlja nizko tveganje za pristranost zaradi manjkajočih podatkov, smo s konsenzom določili pri 20 %. Najvišja stopnja osipa, ki je še zagotavljala statistično moč, pa se je v raziskavah, ki so jo navajale, gibala med 6 in 20 %. Potemtakem bi morali za vsako raziskavo posebej opredeliti nivoje tveganja glede na skupni osip. Pri nekaterih raziskavah bi zato lahko podcenili tveganje za pristranost zaradi manjkajočih podatkov. Podatek o »najvišjem dovoljenem« osipu so poročale zgolj tri raziskave, ki pa skupnega osipa niso enako opredelile. Naša odločitev je zato temeljila na podatkih iz predhodne metaanalize (71). Vizualna ocena simetrije lijakastega diagrama in prekrivanja intervalov zaupanja v drevesnem diagramu ter občutljivostna analiza so neformalne (nestatistične) metode. Rezultati takšnih metod lahko podlegajo napačnim in pristranskim interpretacijam, zlasti pri majhnem številu analiziranih raziskav.

5.5 Primerjava s predhodno objavljenimi metaanalizami

V metaanalizo smo vključili štiri raziskave, ki jih v predhodnih 11 še niso ovrednotili (preglednica III). Vse predhodne metaanalize vsebujejo pomembno metodološko razliko, in sicer vključitev raziskav z navzkrižnim načrtom. To je lahko povezano z večjo heterogenostjo, večjim tveganjem za pristranost in napakami v statistični analizi. V vseh predhodnih metaanalizah so ugotovili boljši učinek psihostimulantov od placebo. Neposredna primerjava z našimi rezultati pa zaradi precejšnjih razhajanj v metodologiji ni smiselna. Castells *in sod.* v metaanalizi AMF niso ugotovili razlik v učinkovitosti med *d*-AMF, MAS in LDX. Izpostavili so možnost neuspešne zaslepitve zaradi poudarjenih učinkov AMF na vedenjsko in razpoloženjsko komponento funkcioniranja (71). V metaanalizi MPH so ugotovili nižji učinek pri osebah s komorbidno zlorabo substanc. Iz več odvisnih meritev enakega izida so izračunali povprečno vrednost SMD in jo dihotomizirali (OR). Tveganje za pristranost so ocenjevali z lestvico po Jadadu (76). V drugi metaanalizi MPH so proučevali vzroke za predčasen odstop (neželeni dogodki in neučinkovitost intervencije). Izpostavili so problematiko različnih metod ocene učinka. Za enotno merilo učinkovitosti intervencije so predlagali klinično remisijo simptomov (seštevek točk vprašalnika ≤ 18) (77). Faraone *in sod.* v metaanalizi AMF niso uspeli dokazati boljše učinkovitosti LDX (na podlagi ene identificirane raziskave) od MAS in MPH (72). V metaanalizi MPH so združili med seboj odvisne rezultate (vsi podtipi ADHD) in ugotovili povezavo velikosti učinka z odmerkom in ocenjevalcem (74). V metaanalizi stimulantov niso poročali ocen učinka posameznih učinkovin, ampak so

oblikovali dve podskupini oblik z dolgim in kratkim delovanjem. Združevali so med seboj odvisne ocene enakega izida (klinična ocena, samoocena, ocena glede na podtip) in pretvarjali dihotomne spremenljivke OR v zvezno SMD (84). Maneeton *in sod.* so v metaanalizi LDX združili dve raziskavi z razliko med začetnim in končnim seštevkom točk ter dve s končnimi seštevki točk. Napake v merski enoti zaradi standardizacije končnih seštevkov niso omenjali (73). Koesters *in sod.* so proučevali omejteve metaaanlize. Ugotovili so različno oceno učinka med navzkrižnimi in vzporednimi raziskavami (SMD = -0,44 in -0,36), visoko heterogenost skupnega učinka ($I^2 = 61 \%$) in učinka v navzkrižnih raziskavah in ($I^2 = 83 \%$). Združevali so med seboj odvisne rezultate (75). Meszaros *in sod.* so poročali le oceno učinka vseh stimulantov skupaj. Sorodne skupine (npr. različni odmerki iste učinkovine) so obravnavali kot neodvisne raziskave (83). Peterson *in sod.* so v metaanalizo stimulantov vključili raziskave na bolnikih s komorbidno zlorabo substanc. Stimulante so združevali po načinu sproščanja na dolgo in kratko delujoče. Boljši učinek kot pri placebu so ugotovili pri kratko delujočih stimulantih, zlasti pri MPH, ki je izkazal učinkovitost tudi pri bolnikih s komorbidno zlorabo substanc (82). Epstein *in sod.* so oceno učinka (SMD) pri MPH-IR računali s standardizacijo končnih seštevkov točk in s pretvorbo vrednosti OR v SMD. V metaanalizi izida izboljšanje simptomov ADHD so ugotovili visok delež variabilnosti rezultatov zaradi heterogenih raziskav ($I^2 = 77 \%$) (78).

5.6 Pomen rezultatov za prihodnje raziskovanje

Kljub relativno dobri kakovosti in uporabnosti dokazov je prisotnih nekaj pomanjkljivosti, ki bi jih bilo mogoče odpraviti. Dosledno upoštevanje standardov za kakovostno poročanje rezultatov randomiziranih kliničnih raziskav (CONSORT) bi omogočilo pridobitev popolnejših in zanesljivejših rezultatov sistematičnih pregledov. Predčasnih odstopov iz raziskave ni mogoče preprečiti, vendar bi z uporabo primernih statističnih metod za vnos manjkajočih meritev pomembno zmanjšali tveganje za pristranost zaradi pomanjkljivih podatkov. Poenotenje kriterijev za opredelitev dogodka bi lahko zmanjšala variabilnost RR med raziskavami, na primer pri izidu izboljšanje splošnega kliničnega vtisa. V skupini bolnikov z različno jakostjo simptomov v začetku zdravljenja povprečna oz. celokupna povprečna ocena zmanjšanja seštevka točk vprašalnika ne zagotavlja zanesljive informacije o končnem učinku zdravila pri vsakem posameznem bolniku. Če bi za cilj terapije postavili remisijo oz. tisti seštevek točk vprašalnika, ko bolnik ne ustreza več diagnostičnim kriterijem (npr. 18 ali manj), bi bili interpretacija in posplošitev izida

enostavnejši. Več raziskav z MAS in LDX bi oceni učinkovitosti in varnosti povečalo moč. Čeprav raziskovanje eksekutivne funkcije narašča s prepoznavanjem njene vloge pri odraslem človeku in njene povezave z ADHD, majhno število objavljenih raziskav še ne omogoča izvedbe metaanalize. Premalo je tudi raziskav z vključitvijo bolnikov s komorbidnostjo in takšnih z neposredno (ang. head to head) primerjavo dveh ali več učinkovin. Premostitev pomanjkanja neposrednih raziskav omogoča posredna primerjava dveh ali več učinkovin s pomočjo t. i. mrežne metaanalize (ang. network meta-analysis). Medsebojna primerjava dveh amfetaminov (npr. MAS, LDX) iz dveh ločenih kliničnih raziskav se izvede preko skupne vmesne kontrolne oz. primerjalne intervencije. Prednost mrežne metaanalize je hkratna primerjava različnih parov učinkovin. Ugotovitve predstavljajo enako visoko stopnjo dokazov kot ugotovitve standardne metaanalize.

6 SKLEP

Opisan sistematični pregled z metaanalizo predstavlja doprinos k dokazom o učinkovitosti in varnosti stimulantov za zdravljenje ADHD pri odraslih.

Amfetamini in metilfenidat so v primerjavi s placebom bolj učinkoviti pri izboljšanju simptomov, splošnega kliničnega vtisa in eksekutivne funkcije pri odraslih z ADHD.

V primerjavi s placebom je zdravljenje s psihostimulanti v preiskovanih odmerkih povezano z večjo verjetnostjo za predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov, vendar je pojavnost odstopa zaradi neželenih dogodkov nizka. Najpogosteji neželeni dogodki, ki zmanjšujejo prenosljivost, so: nespečnost, anksioznost, razdražljivost, potrtost, tahikardija, hipertenzija in glavobol. Povišanje krvnega pritiska, pulza in znižanje telesne mase je majhno in v območju klinične neznačilnosti.

Uvedba stimulantov v klinično prakso bi razširila terapevtske možnosti za zdravljenje ADHD pri odraslih, ki v velikem deležu ne prejemajo zdravil.

7 LITERATURA

1. Arnold LE, Strobl D, Weisenberg A. Hyperkinetic adult. Study of the „paradoxical“ amphetamine response. *JAMA* 1972; 222(6): 693–4.
2. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2005; 36(02): 159.
3. Polanczyk G, Rohde LA. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20(4): 386–92.
4. Kooij SJ, Bejerot S, Blackwell A, *idr*. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry* 2010; 10(1): 67.
5. Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Fernández-Aranda F, *idr*. Addressing the lack of studies in attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 2014; 14(5): 553–67.
6. Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, *idr*. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007; 190(5): 402–9.
7. Simon V, Czobor P, Balint S, *idr*. Prevalence and correlates of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194(3): 204–11.
8. Štuhec M, Švab V, Locatelli I. Prevalence and incidence of attention-deficit/hyperactivity disorder in Slovenian children and adolescents: a database study from a national perspective. *Croat Med J* 2015; 56(2): 159–65.
9. Franke B, Faraone S V, Asherson P, *idr*. The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Mol Psychiatry* 2011; 17(10): 960–87.
10. Shaffer D. Attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 1994; 151(5): 633–8.
11. Weber H, Kittel-Schneider S, Heupel J, *idr*. On the role of *NOS1* ex1f-VNTR in ADHD-allelic, subgroup, and meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168(6): 445–58.
12. Biederman J, Faraone S V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366(9481): 237–48.
13. Bolea-Alamañac B, Nutt DJ, Adamou M, *idr*. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28(3): 179–203.
14. Goodman DW. ADHD in Adults: Update for Clinicians on Diagnosis and Assessment. *Prim Psychiatry* 2009; 16(11): 38–47.
15. Kooij JJSJS. Diagnostic Assessment. V: *Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment 3rd ed*. Springer-Verlag, London, 2013: 33–96.
16. Wilens TE, Biederman J, Faraone S V., *idr*. Presenting ADHD symptoms, subtypes, and comorbid disorders in clinically referred adults with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2009;

- 70(11): 1557–62.
17. Riccio CA, Wolfe M, Davis B, *idr*. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Manifestation in adulthood. *Arch Clin Neuropsychol* 2005; 20(2): 249–69.
 18. Brown TE, Reichel C, Quinlan DM. Executive function impairments in high IQ children and adolescents with ADHD. *Open J Psychiatry* 2011; 1(2): 56–65.
 19. Biederman J, Petty C, Fried R, *idr*. Impact of Psychometrically Defined Deficits of Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163(10): 1730–8.
 20. Biederman J, Mick E, Fried R, *idr*. Are stimulants effective in the treatment of executive function deficits? Results from a randomized double blind study of OROS-methylphenidate in adults with ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(7): 508–15.
 21. Cumyn L. Comorbidity in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *BMJ* 2004; 329(7471): 907–8.
 22. McGough JJ, Smalley SL, McCracken JT, *idr*. Psychiatric comorbidity in adult attention deficit hyperactivity disorder: Findings from multiplex families. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1621–7.
 23. Biederman J, Faraone S V., Spencer TJ, *idr*. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4): 524–40.
 24. Biederman J, Petty CR, Fried R, *idr*. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(8): 1217–22.
 25. Kessler RC, Adler LA, Ames M, *idr*. The Prevalence and Effects of Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder on Work Performance in a Nationally Representative Sample of Workers. *J Occup Environ Med Environ Med* 2005; 47(6): 565–72.
 26. de Graaf R, Kessler RC, Fayyad J, *idr*. The prevalence and effects of adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on the performance of workers: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Occup Environ Med* 2008; 65(12): 835–42.
 27. Kessler RC, Lane M, Stang PE, *idr*. The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychol Med* 2009; 39(1): 137–47.
 28. Halmøy A, Fasmer OB, Gillberg C, *idr*. Occupational outcome in adult ADHD: impact of symptom profile, comorbid psychiatric problems, and treatment: a cross-sectional study of 414 clinically diagnosed adult ADHD patients. *J Atten Disord* 2009; 13(2): 175–87.
 29. Gjervan B, Torgersen T, Nordahl HM, *idr*. Functional impairment and occupational outcome in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2012; 16(7): 544–52.
 30. Küpper T, Haavik J, Drexler H, *idr*. The negative impact of attention-deficit/hyperactivity disorder on occupational health in adults and adolescents. *Int Arch Occup Environ Health* 2012; 85(8): 837–47.
 31. Barkley R a, Murphy KR, Dupaul GI, *idr*. Driving in young adults with attention deficit hyperactivity disorder: knowledge, performance, adverse outcomes, and the role of executive functioning. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8(5): 655–72.

32. Fried R, Petty CR, Surman CB, *idr*. Characterizing impaired driving in adults with attention-deficit/ hyperactivity disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4): 567–74.
33. Rösler M, Retz W, Yaqoobi K, *idr*. Attention deficit/hyperactivity disorder in female offenders: Prevalence, psychiatric comorbidity and psychosocial implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(2): 98–105.
34. Ginsberg Y, Hirvikoski T, Lindefors N. Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among longer-term prison inmates is a prevalent, persistent and disabling disorder. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 112.
35. American Psychiatric Association. Attention Deficit Disorder. V: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd ed. (DSM-III)*. Washington, DC, 1980: 41–5.
36. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). APA, Washington, DC, 2000: 13, 14, 85–93, 829–31.
37. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. (DSM-5). APA, Washington, DC, 2013: 315–20.
38. World Health Organization. ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, 1992: 204–9.
39. Searight HR, Burke JM, Rottnek F. Adult ADHD: Evaluation and treatment in family medicine. *Am Fam Physician* 2000; 62(9): 2077–86.
40. McGough JJ, Barkley RA. Diagnostic Controversies in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(11): 1948–56.
41. Taylor A, Deb S, Unwin G. Scales for the identification of adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a systematic review. *Res Dev Disabil* 2011; 32(3): 924–38.
42. Rösler M, Retz W, Thome J, *idr*. Psychopathological rating scales for diagnostic use in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256 Suppl: i3–11.
43. Kessler RC, Green JG, Adler LA, *idr*. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(11): 1168–78.
44. Ramos-Quiroga JA, Bosch R, Richarte V, *idr*. Criterion and concurrent validity of Conners Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID) Spanish version. *Rev Psiquiatry Salud Ment (English Ed* 2012; 5(4): 229–35.
45. Isquith P, Roth R, Gioia G. Behavior Rating Inventory of Executive Function- Adult Version (BRIEF-A). PAR Psychol. Assess. Resour. Inc. 2006.Na spletu: http://www4.parinc.com/WebUploads/samplerpts/BRIEF-A_Self_Interp_PiC.pdf. Dostopano: 10-04-2015.
46. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7): 28–37.
47. National Collaborating Centre for Mental Health UK. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder, NICE Clinical Guidelines No. 72*. British Psychological Society and Royal College of Psychiatrists, Leicester, 2009.

48. Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA). *Canadian ADHD Practice Guidelines, Third Edition*. Toronto, 2011.
49. Post RE, Kurlansk SL. Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults. *Am Fam Physician* 2012; 85(9): 890–6.
50. Lexi-Comp Inc. Methylphenidate, Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp Online. Na spletu: <http://online.lexi.com/lco/action/search?q=methylphenidate&t=name>. Dostopano: 12-05-2016.
51. medicines.org. Methylphenidate SPC. Electron. Med. Compend. Na spletu: https://www.medicines.org.uk/emc/search/?q=methylphenidate_hydrochloride&dt=1. Dostopano: 12-05-2016.
52. Lemke TL, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008: 583–6,567, 642–7.
53. Lexi-Comp Inc. Lisdexamphetamine, Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp Online. Na spletu: <http://online.lexi.com/lco/action/search?q=lisdexamfetamine&t=name>. Dostopano: 12-05-2016.
54. medicines.org. Lisdexamphetamine SPC. Electron. Med. Compend. Na spletu: https://www.medicines.org.uk/emc/search/?q=lisdexamfetamine_dimesylate&dt=1. Dostopano: 12-05-2016.
55. Lexi-Comp Inc. Atomoxetine, Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp Online. Na spletu: <http://online.lexi.com/lco/action/search?q=atomoxetine&t=name>. Dostopano: 12-05-2016.
56. MZ, JAZMP, ZZZS, idr. Strattera. Cent. Baza Zdr. Na spletu: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_strattera*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_strattera*)&SearchOrder=4&SearchMax=301). Dostopano: 12-05-2016.
57. Lexi-Comp Inc. Bupropion, Lexi-Drugs Multinational. Lexicomp Online. Na spletu: <http://online.lexi.com/lco/action/search?q=bupropion&t=name>. Dostopano: 12-05-2016.
58. MZ, JAZMP, ZZZS, idr. Wellbutrin XR. Cent. Baza Zdr. Na spletu: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BTXIMELAS1%5D=_wellbutrin*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BTXIMELAS1%5D=_wellbutrin*)&SearchOrder=4&SearchMax=301). Dostopano: 12-05-2016.
59. Education Medicaid Integrity Contractor. Stimulant and Related Medications: U.S. Food and Drug Administration-Approved Indications and Dosages for Use in Adults. CMS.gov. 2013. Na spletu: <https://www.cms.gov/medicare-medicaid-coordination/fraud-prevention/medicaid-integrity-education/pharmacy-education-materials/downloads/stim-adult-dosingchart.pdf>. Dostopano: 10-12-2015.
60. Schweizerisches Heilmittel institut Swissmedic. Methylphenidat, Dexmethylphendat. Na spletu: <http://www.swissmedicinfo.ch/>. Dostopano: 2-02-2016.
61. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Methylphenidat. Arzneimittel-Informationssystem PharmNet.Bund. Na spletu: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search#_DEFANCHOR_. Dostopano: 2-02-2016.
62. UK Medicines Information. Lisdexamfetamine dimesylate. New Drugs Online. Na spletu: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=6245. Dostopano: 2-02-2016.

63. Läkemedelsverket Medical Products Agency. Ritalin. Na spletu: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-/Ritalin-metylfenidathydroklorid--ny-indikation/>. Dostopano: 2-02-2016.
64. UK Medicines Information. Atomoxetine. New Drugs Online. Na spletu: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5442. Dostopano: 2-02-2016.
65. Moncrieff J, Timimi S. Is ADHD a valid diagnosis in adults? No. *BMJ* 2010; 340: c547.
66. Advokat C. What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(8): 1256–66.
67. Hazell P. The challenges to demonstrating long-term effects of psychostimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24(1): 286–90.
68. Moriyama TS, Polanczyk G V, Terzi FS, idr. Psychopharmacology and psychotherapy for the treatment of adults with ADHD-a systematic review of available meta-analyses. *CNS Spectr* 2013; 18(6): 296–306.
69. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, idr. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre Evidence-Based Medicine. Univ. Oxford. 2011.Na spletu: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Dostopano: 3-03-2016.
70. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, idr. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10): e1–34.
71. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, idr. Amphetamines for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6(6): CD007813.
72. Faraone S V. Understanding the effect size of lisdexamfetamine dimesylate for treating ADHD in children and adults. *J Atten Disord* 2012; 16(2): 128–37.
73. Maneeton N, Maneeton B, Suttajit S, idr. Exploratory meta-analysis on lisdexamfetamine versus placebo in adult ADHD. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1685–93.
74. Faraone S V, Spencer T, Aleardi M, idr. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(1): 24–9.
75. Koesters M, Becker T, Kilian R, idr. Limits of meta-analysis: methylphenidate in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Psychopharmacol* 2009; 23(7): 733–44.
76. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, idr. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A meta-regression analysis. *CNS Drugs* 2011; 25(2): 157–69.
77. Castells X, Cunill R, Capella D. Treatment discontinuation with methylphenidate in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(3): 347–56.
78. Epstein T, Patsopoulos NA, Weiser M. Immediate-release methylphenidate for attention

- deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2014; 9: CD005041.
79. Cunill R, Castells X, Tobias A, *idr*. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(9): 961–9.
 80. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M, *idr*. Bupropion for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65(7): 611–7.
 81. Verbeeck W, Tuinier S, Bekkering GE. Antidepressants in the treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review. *Adv Ther* 2009; 26(2): 170–84.
 82. Peterson K, McDonagh MS, Fu R. Comparative benefits and harms of competing medications for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197(1): 1–11.
 83. Mészáros A, Czobor P, Bálint S, *idr*. Pharmacotherapy of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12(8): 1137–47.
 84. Faraone S V, Glatt SJ. A comparison of the efficacy of medications for adult attention-deficit/hyperactivity disorder using meta-analysis of effect sizes. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(6): 754–63.
 85. Higgins JPT, Green S (editors). Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane protocol and review. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 20-05-2016.
 86. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *idr*. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses : *Ann Intern Med* 2014; 151(2): 264–9.
 87. Spencer T, Biederman J, Wilens T, *idr*. Efficacy of a Mixed Amphetamine Salts Compound in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(8): 775.
 88. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 25-05-2016.
 89. O'Connor D, Green S, Higgins JPT (editors). Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 25-05-2016.
 90. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. European Medicines Agency, London, 2010.
 91. Wong S, Wilczynski N, Hayne R. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451–5.
 92. Higgins JPT, Deeks JJ (editors). Chapter 7: Selecting studies and collecting data. In:

- Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 21-06-2016.
93. The Cochrane Collaboration. *Review Manager (RevMan) Computer Program, version 5.3.* The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, 2014.
 94. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 1-07-2016.
 95. Wachtel SR, de Wit H. Subjective and behavioral effects of repeated d-amphetamine in humans. *Behav Pharmacol* 1999; 10(3): 271–81.
 96. Makris AP, Rush CR, Frederich RC, *idr.* Behavioral and Subjective Effects of d-Amphetamine and Modafinil in Healthy Adults. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15(2): 123–33.
 97. Johanson CE, Uhlenhuth EH. Drug preference and mood in humans: Repeated assessment of d-amphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 14(2): 159–63.
 98. Siddiqui O, Hung HMJ, O'Neill R. MMRM vs. LOCF: a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *J Biopharm Stat* 2009; 19(2): 227–46.
 99. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 31-07-2016.
 100. Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P, Guyatt GH. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handb. Syst. Rev. Interv. Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu: www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 10-08-2016.
 101. Higgins JPT, Deeks JJ, Altman DG (editors). Chapter 16: Special topics in statistics. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011.
 102. Chan A-W, Hróbjartsson A, Haahr MT, *idr.* Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *JAMA* 2004; 291(20): 2457–65.
 103. Haahr MT, Hróbjartsson A. Who is blinded in randomized clinical trials? A study of 200 trials and a survey of authors. *Clin Trials* 2006; 3(4): 360–5.
 104. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, *idr.* Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ Br Med J* 2003; 327(7414): 557–60.
 105. Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, *idr.* The case of the misleading funnel plot. *BMJ* 2006; 333(7568): 597–600.
 106. Sterne JAC, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 1046–55.
 107. Sterne JAC, Egger M, Moher D (editors). Chapter 10: Addressing reporting biases. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. Version 5.1.0 (updated March 2011). Cochrane Collab. 2011. Na spletu:

www.cochrane-handbook.org. Dostopano: 1-08-2016.

108. Deeks JJ, Higgins J. Statistical algorithms in Review Manager 5. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series. The Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration, 2010: 1–11.
109. Goodman DW, Starr HL, Ma Y-W, *idr*. Randomized, 6-Week, Placebo-Controlled Study of Treatment for Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Individualized Dosing of Osmotic-Release Oral System (OROS) Methylphenidate With a Goal of Symptom Remission. *J Clin Psychiatry* 2016.
110. Huss M, Ginsberg Y, Tvedten T, *idr*. Methylphenidate hydrochloride modified-release in adults with attention deficit hyperactivity disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Adv Ther* 2014; 31(1): 44–65.
111. Weisler RH, Pandina GJ, Daly EJ, *idr*. Randomized clinical study of a histamine H3 receptor antagonist for the treatment of adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2012; 26(5): 421–34.
112. Takahashi N, Koh T, Tominaga Y, *idr*. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of osmotic-controlled release oral delivery system methylphenidate HCl in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder in Japan. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15(11): 488–98.
113. Adler L, Goodman DW, Kollins SH, *idr*. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9): 1364–73.
114. Babcock T, Dirks B, Adeyi B, *idr*. Efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder previously treated with amphetamines: analyses from a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled titration study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2012; 13: 18.
115. New River Pharmaceuticals. NCT00334880: Study to Assess the Safety and Efficacy of NRP104 in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). 2009. Na spletu:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00334880?term=NCT00334880&rank=1>. Dostopano: 9-02-2015.
116. Faraone S V, Spencer TJ, Kollins SH, *idr*. Dose response effects of lisdexamfetamine dimesylate treatment in adults with ADHD: an exploratory study. *J Atten Disord* 2012; 16(2): 118–27.
117. Adler LA, Dirks B, Deas PF, *idr*. Lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder who report clinically significant impairment in executive function: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(7): 694–702.
118. Adler L a, Dirks B, Deas P, *idr*. Self-Reported quality of life in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and executive function impairment treated with lisdexamfetamine dimesylate: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study. *BMC Psychiatry* 2013; 13(1): 253.
119. Shire. NCT01101022: Safety and Efficacy of SPD489 on Executive Function Behaviors in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2014.Na spletu:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01101022?term=nct01101022&rank=1>.

Dostopano: 9-02-2015.

120. Weisler R, Ginsberg L, Dirks B, *idr*. Treatment With Lisdexamfetamine Dimesylate Improves Self- and Informant-Rated Executive Function Behaviors and Clinician- and Informant-Rated ADHD Symptoms in Adults: Data From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Atten Disord* 2014; 1–10.
121. Biederman J, Fried R, Hammerness P, *idr*. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on driving behaviors in young adults with ADHD assessed with the manchester driving behavior questionnaire. *J Adolesc Heal* 2012; 51(6): 601–7.
122. Biederman J. NCT00801229: Effect of Vyvanse on Driving in Young Adults With ADHD. 2014.Na
spletu:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00801229?term=nct00801229&rank=1>. Dostopano: 9-02-2015.
123. Biederman J, Fried R, Hammerness P, *idr*. The effects of lisdexamfetamine dimesylate on the driving performance of young adults with ADHD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study using a validated driving simulator paradigm. *J Psychiatr Res* 2012; 46(4): 484–91.
124. Spencer TJ, Adler LA, Weisler RH, *idr*. Triple-bead mixed amphetamine salts (SPD465), a novel, enhanced extended-release amphetamine formulation for the treatment of adults with ADHD: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(9): 1437–48.
125. Shire. NCT00150579: Efficacy and Safety of SPD465 in Adults With ADHD. 2007.Na
spletu:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00150579?term=nct00150579&rank=1>. Dostopano: 8-02-2015.
126. Weisler RH, Biederman J, Spencer TJ, *idr*. Mixed amphetamine salts extended-release in the treatment of adult ADHD: A randomized, controlled trial. *CNS Spectr* 2006; 11(8): 625–39.
127. Adler L a., Zimmerman B, Starr HL, *idr*. Efficacy and Safety of OROS Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(3): 239–47.
128. McNeil-PPC Inc. NCT00326391: A Safety and Effectiveness Study of Methylphenidate HCl Extended-release Tablets in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 2011.Na
spletu:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00326391?term=NCT00326391&rank=1>. Dostopano: 11-09-2015.
129. Schaeuble B. Efficacy of prolonged-release methylphenidate in a randomized controlled trial in adults with ADHD: secondary endpoints. V: *Child and adolescent disorders and treatment - Disorders (clinical)*. 2009: 679–80.
130. Biederman J, Mick E, Surman C, *idr*. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59(9): 829–35.
131. Biederman J, Mick E, Surman C, *idr*. A Randomized, 3-Phase, 34-Week, Double-Blind, Long-Term Efficacy Study of Osmotic-Release Oral System-Methylphenidate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30(5): 549–53.

132. Biederman J. NCT00181571: A Double-Blind Comparison of Concerta and Placebo in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 2013.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00181571?term=NCT00181571&rank=1>. Dostopano: 15-09-2015.
133. Casas M, Rösler M, Sandra Kooij JJ, *idr*. Efficacy and safety of prolonged-release OROS methylphenidate in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: A 13-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14(4): 268–81.
134. Janssen-Cilag International NV. NCT00714688: A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Prolonged Release OROS Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 2014.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00714688?term=NCT00714688&rank=1§=X90156>. Dostopano: 20-10-2015.
135. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Dose-Response Study to Evaluate Efficacy and Safety of Prolonged Release (PR) OROS® methylphenidate (54 and 72 mg/day) in Adults with ADHD. 2007.Na spletu: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-002111-82/GB>. Dostopano: 20-10-2015.
136. Ortho-McNeil Janssen. NCT00937040: Adult Study/OROS Methylphenidate Hydrochloride (HCL) (OROS MPH) in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). ClinicalTrials.gov. 2013.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00937040?term=NCT00937040&rank=1>. Dostopano: 5-02-2015.
137. Novartis Pharmaceuticals. NCT01259492: Efficacy and Safety Study of Methylphenidate Hydrochloride Extended Release in Adults With Childhood-onset Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2014.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01259492?term=NCT01259492&rank=1>. Dostopano: 15-11-2015.
138. A 40-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study of Ritalin® LA in the treatment of adult patients with childhood-onset ADHD. 2010.Na spletu: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021533-31/DE>. Dostopano: 15-11-2015.
139. Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, *idr*. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13(3): 129–34.
140. Medori R, Ramos-Quiroga JA, Casas M, *idr*. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Three Fixed Dosages of Prolonged-Release OROS Methylphenidate in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63(10): 981–9.
141. Janssen Pharmaceutica N.V. B. NCT00246220: A Study of the Effectiveness and Safety of Prolonged-release Methylphenidate Hydrochloride in Adult Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. 2011.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00246220?term=NCT00246220&rank=1>. Dostopano: 18-11-2015.
142. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose-response phase III A study to evaluate safety and efficacy of Prolonged Release (PR) OROS methylphenidate (18, 36 and 72 mg/day), with open-label extension, in adult ADHD. 2016.Na spletu: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-000730-37/SE>.

Dostopano: 6-05-2016.

143. Retz W, Rösler M, Ose C, *idr*. Multiscale assessment of treatment efficacy in adults with ADHD: A randomized placebo-controlled, multi-centre study with extended-release methylphenidate. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13(1): 48–59.
144. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG. NCT00730249: Quality Assurance of Administering Methylphenidate in Adults With Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) - QUMEA (QUMEA). 2010.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00730249?term=NCT00730249&rank=1>. Dostopano: 19-02-2015.
145. Rösler M, Fischer R, Ammer R, *idr*. A randomised, placebo-controlled, 24-week, study of low-dose extended-release methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259(2): 120–9.
146. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG. NCT00619840: Placebo-Controlled Multi-Centre Double-Blind Trial for Adults With Extended-Release Methylphenidate for ADHD (EMMA). 2008.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00619840?term=NCT00619840&rank=1>. Dostopano: 15-02-2015.
147. Spencer TJ, Adler LA, McGough JJ, *idr*. Efficacy and Safety of Dexmethylphenidate Extended-Release Capsules in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61(12): 1380–7.
148. Spencer T, Biederman J, Wilens T, *idr*. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57(5): 456–63.
149. Janssen Pharmaceutical K.K. NCT01323192: An Efficacy and Safety Study for JNS001 in Adults With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. 2013.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323192?term=NCT01323192&rank=1>. Dostopano: 25-10-2015.
150. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. NCT00880217: A Study to Evaluate 3 Different Doses of JNJ-31001074 in the Treatment of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2013.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00880217?term=NCT00880217&rank=1>. Dostopano: 12-10-2015.
151. Paterson R, Douglas C, Hallmayer J, *idr*. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dexamphetamine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33(4): 494–502.
152. Spencer TJ BJ. Efficacy in a 6-month trial of methylphenidate in adults with ADHD. V: *Scientific Proceedings of the 49th Annual Meeting: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. San Francisco, CA, 2002.
153. Brown TE, Landgraf JM. Improvements in executive function correlate with enhanced performance and functioning and health-related quality of life: evidence from 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials in ADHD. *Postgrad Med* 2010; 122(5): 42–51.
154. Surman CBH, Roth T. Impact of stimulant pharmacotherapy on sleep quality: Post hoc analyses of 2 large, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*

2011; 72(7): 903–8.

155. Shire. NCT00152022: Efficacy and Safety of SPD465 in Adults With Moderately Symptomatic ADHD. 2007.Na spletu: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00152022?term=SPD465-303&rank=1>. Dostopano: 16-02-2016.
156. Spencer T, Adler L, Weisler R, *idr*. Efficacy and safety of a novel enhanced extended-release amphetamine formulation (triple-bead mixed amphetamine salts, SPD465) in adults with ADHD. V: *160th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*. San Diego, CA, 2007.
157. Biederman J, Mick EO, Surman C, *idr*. Comparative acute efficacy and tolerability of OROS and immediate release formulations of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 49.
158. Chronis-Tuscano A, Seymour KE, Stein MA, *idr*. Efficacy of osmotic-release oral system (OROS) methylphenidate for mothers with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Preliminary report of effects on ADHD symptoms and parenting. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(12): 1938–47.
159. Carpenter J, Kenward M. Missing data in randomised controlled trials—a practical guide. *Birmingham Natl Coord Cent* 2007; 29–36.

8 PRILOGE

Priloga A: Protokol Sistematičnega pregleda z metaanalizo

PROTOKOL SISTEMATIČNEGA PREGLEDA Z METAANALIZO

1 NASLOV

Sistematični pregled in metaanaliza učinkovitosti zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih

2 PODATKI

2.1 Avtorji protokola

Petar Lukić, doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm., asist. dr. Matej Štuhec, mag. farm., spec.

2.2 Kontaktna oseba

e-naslov: petar.lukic@gmail.com

2.3 Datum priprave protokola

10.10.2014 – 10.12.2014

2.4 Registracija in objava protokola

Protokola ne bomo registrirali, objavljen bo kot priloga k diplomske nalogi.

3 VSEBINA

3.1 Utemeljitev

Prevalenca motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) pri odraslih je do 5% in postaja pomemben javnozdravstveni problem, pri čemer pogosto ostane neodkrita in nezdravljen. Bolniki s prizadetim funkcioniranjem na izobraževalnem, poklicnem in socialnem področju življenja predstavljajo znatno izgubo delovnega potenciala in breme plačnikom (zavarovalnice, delodajalci). Farmakoterapija je strategija prvega izbora, kljub temu v Evropi zdravila prejema manj kot 10 % bolnikov. Odraslim z na novo odkrito motnjo se predpisuje izključno atomoksetin, medtem ko klinična stroka pri stimulantih centralnega živčnega sistema (analogi amfetamina in metilfenidat) ostaja zadržana, z izjemo nekaj evropskih držav (Švica, Nemčija, Švedska). Vzrok za relativno nedostopnost psihostimulantov je še vedno močan dvom o njihovi učinkovitosti in varnosti pri odraslih kljub naraščajoči zbirki dokazov njim v prid. Marsikje ADHD pri odraslih tudi ne prepoznajo in jo zamenjujejo z drugimi duševnimi motnjami. S povečevanjem količine dokazov raste potreba po njihovem vrednotenju. Metaanalize učinkovitosti in varnosti psihostimulantov pri odraslih z ADHD so že objavili Faraone, Castells, Maneeton, Koesters in Epstein. V teh so poleg razlik v načinu ocenjevanja tveganja za pristranost prisotna še druga metodološka razhajanja (vključitveni kriteriji, izračun velikosti učinka),

ki ob nekonsistentnih rezultatih z visoko stopnjo heterogenosti upravičujejo potrebo po ponovitvah z uporabo ustreznješih metod in vključitvi novih rezultatov kliničnih raziskav.

3.2 Namen

V diplomski nalogi bomo poiskali, sistematično pregledali ter kvalitativno in kvantitativno ovrednotili izsledke randomiziranih kliničnih raziskav zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih.

Osredotočili se bomo predvsem na učinkovitost in varnost psihostimulantov, analogov amfetamina in metilfenidata, ki v Sloveniji za indikacijo na novo odkrite motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih še nimajo dovoljenja za promet.

3.3 Metode

3.3.1 Kriteriji za vključitev raziskav v metaanalizo

Vključitvene oz. izključitvene kriterije bomo definirali s pomočjo strukturiranega principa PICOS, ki združuje 5 ključnih komponent pri oblikovanju raziskovalnega vprašanja: populacija bolnikov oz. udeleženci, eksperimentalni in kontrolni medicinski poseg oz. intervencije, izidi zdravljenja, načrt klinične raziskave (ang. Population or disease, Interventions or exposure, Comparator, Outcomes, Study design).

3.3.1.1 Načrt raziskave

Vključili bomo randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane klinične raziskave z vzporednimi skupinami, ki so trajale vsaj dva tedna. Omejitev glede jezika, časa in statusa objave (neobjavljene raziskave) ne bomo postavili. Presodili smo, da je smiselna izključitev raziskav z navzkrižnim (ang. cross-over) načrtom, v katerih vsak udeleženec v več ciklih periodično prejema tako eksperimentalno kot kontrolno intervencijo. V navzkrižni raziskavi učinkovitosti MAS (Spencer 2001) so opazili prenos učinka intervencije predhodne periode v naslednjo oz. pojav navzkrižnega prenosa (ang. carry over effect) in ocenili, da bi bil vzporedni načrt raziskave primernejši. Vključitev navzkrižnih raziskav v metaanalizo je v takšnih primerih lahko povezano z večjo heterogenostjo, večjim tveganjem za pristranost in napake pri statistični analizi. Smernice priporočajo ločeno izvedbo metaanalize vzporednih in navzkrižnih raziskav.

3.3.1.2 Udeleženci

Primerne bodo vse raziskave na osebah starejših od 18 let z diagnozo ADHD, potrjeno v otroštvu ali na novo v odrasli dobi. Motnja mora biti pred vključitvijo v klinično raziskavo ponovno potrjena z validiranim diagnostičnim instrumentom: ADHD klinični diagnostični vprašalnik (ACDS), diagnostični vprašalnik o ADHD pri odraslih (DIVA), Connersov diagnostični vprašalnik za odrasle (CAADDID), Brownov diagnostični vprašalnik za motnjo pozornosti (BADD-DF). Pri 80 % bolnikov z ADHD so sočasno prisotne še druge duševne motnje. Blaga in s terapijo nadzorovana anksioznost, depresija ali opozicionalno kljubovalno vedenje zato ne bodo vzrok za izključitev. Ravno tako ne bomo izključili kadilcev, če kajenje pri osebah z ADHD ni obravnavano v smislu zdravljenja sočasne odvisnosti od nikotina. Izključili bomo raziskave na osebah s težjimi oblikami komorbidnosti: odvisnost od prepovedanih substanc in alkohola, razvojne, klinično

nestabilne duševne in nevrološke motnje ali poškodbe glave. Izključili bomo tudi osebe na prestajanju zaporne kazni.

3.3.1.3 Intervencije

Iskali bomo raziskave s trajanjem vsaj 2 tedna, v katerih je učinek eksperimentalne intervencije primerjan s kontrolno intervencijo. Eksperimentalno intervencijo bodo predstavljale učinkovine, ki jih navajajo smernice za zdravljenje ADHD oz. v literaturi obstajajo poročila o raziskovanju njihove potencialne učinkovitosti. Te učinkovine so: dekstroamfetamin, lisdeksamfetamin, zmes soli amfetamina, atomoksetin, metilfenidat, bupropion, desipramin, modafinil, gvanfacin, klonidin, venlafaksin, reboksetin, duloksetin in galantamin. Kontrolna intervencija bo placebo. Izključili bomo raziskave, ki so ugotavljale učinkovitost eksperimentalnih substanc, ali ena od intervencij ni bil placebo (npr. head to head primerjave), raziskave, ki so poleg farmakološke intervencije vrednotile tudi učinek nefarmakološke intervencije (psihoterapevtske metode) in raziskave z intervencijo, krajšo od dveh tednov. Izključili ne bomo raziskav, ki so primerjale učinkovitost več različnih zdravil za zdravljenje ADHD proti placebo.

V skladu z namenom diplomske naloge bomo v metaanalizo vključili raziskave psihostimulantov (dekstroamfetamin, lisdeksamfetamin, zmes soli amfetamina, metilfenidat) v farmacevtskih oblikah za peroralno aplikacijo brez omejitev pri načinu sproščanja, odmernem režimu ali odmerni metodi (titracija ali stopnjevanje do najvišjega načrtovanega odmerka). Identifikacija kliničnih raziskav učinkovitosti ostalih učinkovin bo služila kot podatek o aktivnosti raziskovanja farmakoterapevtskih možnosti pri odraslih z ADHD in kot izhodišče za bodoče metaanalyze.

3.3.1.4 Izidi

3.3.1.4.1 Primarni

Primarni klinični izid bo Izboljšanje simptomov ADHD, vrednoteno subjektivno z validiranim vprašalnikom za oceno trenutnih simptomov; npr. vprašalnik za klinično oceno simptomov motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD-RS), vprašalnik za klinično oceno simptomov ADHD pri odraslih (AISRS), Wender-Reimherjев vprašalnik za klinično oceno zmanjšane pozornosti pri odraslih (WRAADDS), Wender-Utah vprašalnik za samooceno simptomov ADHD (WURS), Connersov vprašalnik za samooceno simptomov ADHD pri odraslih (CAARS), Barkleyev vprašalnik za samooceno trenutnih simptomov (BCSS). Če so v raziskavi izboljšanje simptomov ADHD vrednotili z več vprašalniki (vprašalniki za klinično oceno simptomov, za samooceno simptomov, vprašalniki za oceno simptomov s strani drugih opazovalcev), bomo v metaanalizo vključili rezultate vprašalnika za klinično oceno simptomov ADHD. Če v raziskavi klinične ocene simptomov niso izvajali, bomo v metaanalizo vključili rezultate vprašalnika, za samooceno izboljšanja simptomov. Pomanjkljivost poročanja opazovalcev in samoporočanja o preteklih in trenutnih simptomih je doveznost za konzervativno (nižjo) oceno intenzivnosti motnje od resnične oz. strokovnjakove ocene. Smernice Evropske agencije za zdravila (EMA) priporočajo klinično oceno simptomov kot primarni izid, oceno opazovalcev in samooceno pa kot sekundarna izida. Samo primarne raziskave z izidom, kot smo ga definirali, bomo po presoji ustreznosti vključili v metaanalizo.

3.3.1.4.2 Sekundarni

Odsotnost kateregakoli od naslednjih izidov ne bo razlog za izključitev primarne raziskave.

- a. Vrednotenje učinka psihostimulantov na funkcionalno komponento ADHD bomo določili kot sekundarni izid. Najpogosteje uporabljen instrument za oceno splošnega funkcioniranja v kliničnih raziskavah je sedemstopenjska lestvica izboljšanja splošnega kliničnega vtisa (CGI-I, ang. clinical global impression, improvement); zajame spremembo intenzivnosti simptomov in prizadetosti funkcioniranja pri izobraževalnih, poklicnih in socialnih aktivnostih. Instrument priporočajo tudi Smernice EMA, ki oceno splošnega funkcioniranja sicer uvrščajo med primarne izide. V tem pogledu smernicam ne bomo sledili, ker bi potem takem morali izključiti raziskave, ki funkcioniranja niso vrednotile na tak način, ustrezale pa so definiciji kriterija za primarni klinični izid. S tem bomo tudi zmanjšali tveganje za pristranost pri selekciji raziskav.
- b. Komponenta vrednotenja učinkovitosti bo tudi ocena primanjkljaja izvršitvene funkcije (EF, ang. executive function), izmerjenega z validiranim vprašalnikom; npr. Brownov vprašalnik za samooceno motnje pozornosti in izvršitvenih funkcij (BADDs), vprašalnik za samooceno vedenjske in kognitivne komponente izvršitvenih funkcij pri odraslih (BRIEF-A), Barkleyev vprašalnik za oceno primanjkljaja izvršitvene funkcije pri odraslih (BDEFS). Primanjkljaj (EF) pogosto spremlja simptome ADHD. Ocenjevanje z vprašalniki izkazuje močnejšo korelacijo z jakostjo simptomov kot nevropsihološko testiranje. Pomanjkljivost nevropsiholoških testov je negotova diagnostična občutljivost in heterogen nevropsihološki profil bolnikov z ADHD, kar otežuje validacijo nabora najprimernejših med velikim številom (več kot 70) kognitivnih testov. Vprašalniki za oceno primanjkljaja EF sicer niso primerni za diagnosticiranje ADHD, so pa ustrezni za spremljanje EF med zdravljenjem in primerjavo z izboljšanjem simptomov. Izkazali so tudi dobro napovedno moč pri oceni splošnega funkcioniranja in z ADHD povezane kakovosti življenja. V nobeni primerljivi metaanalizi niso vrednotili primanjkljaja EF.
- c. Izid vztrajanje v raziskavi (ang. retention) bo predstavljal delež oseb, ki so v raziskavi sodelovale do zaključka. Vzroki za odstop ali izključitev udeleženca iz raziskave so različni: neželeni dogodki, neučinkovitost intervencije, zavrnitev prostovoljne privolitve, večje kršitve protokola, nepojasnjen izpad iz sistema spremljanja (ang. lost to follow-up) ipd. Delež oseb, ki v raziskavi sodeluje oz. vztraja do zaključka (ali obratno delež, ki predčasno odstopi) odraža sprejemljivost (ang. acceptability) intervencije. Takšno interpretacijo vztrajanja podaja tudi Maneeton v svojih metaanalizah.
- d. Izid predčasen odstop zaradi neučinkovitosti bo opredeljen kot delež oseb, ki so za vzrok predčasnega odstopa navedle neučinkovitost intervencije. Predstavljal bo dopolnitev vrednotenja učinkovitosti psihostimulantov. Enak izid je v sistematični pregled vključil tudi že Castells.

- e. Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov je izid znotraj vztrajanja v raziskavi in odraža prenašanje (ang. tolerability) intervencije (enako interpretira Maneeton). Predstavljal bo enega od načinov vrednotenja varnosti psihostimulantov.
- f. Izid pojavnost neželenih dogodkov bo opredeljen kot delež oseb, ki so v času prejemanja intervencije doživele najmanj en neželen dogodek, in ga uporabili za vrednotenje varnosti psihostimulantov.

S kvalitativnim vrednotenjem varnosti bomo izpostavili pogoste neželene dogodke v obeh intervencijskih skupinah, neželene dogodke, ki so bili vzrok predčasnega odstopa od udeležbe v raziskavi, hude in resne neželene dogodke, učinke na srčno-žilni sistem (krvni pritisk, srčni ritem) in sistem z notranjim izločanjem (telesna masa, spolna disfunkcija).

3.3.2 Identifikacija raziskav

Zapise (ang. records) o kliničnih raziskavah bomo iskali v prosti dostopnih elektronskih (spletnih) bibliografskih bazah podatkov, MEDLINE z iskalnikom PubMed, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), ClinicalTrials.gov in EU Clinical Trials Register. Naročniške in plačljive bibliografske baze EMBASE, ki pretežno zajema zapise iz Evrope in Azije, zaradi nedostopnosti ne bomo uporabili. MEDLINE je najobsežnejša bibliografska baza podatkov in pretežno zajema zapise iz Severne Amerike. Odvisno od področja raziskovanja je med bazama MEDLINE in EMBASE 10–87 % ujemanje zapisov. Register kliničnih raziskav CENTRAL zbira zapise obeh omenjenih baz in drugih neindeksiranih objav, potencialno relevantnih za sistematicne preglede Združenja Cochrane.

Naslednji iskalni pojmi, povezani z logičnimi (Boolean) operatorji bodo strategija iskanja zapisov v vseh uporabljenih podatkovnih bazah: (attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine) AND (double blind) AND (Randomised Controlled Trial).

Za izboljšanje občutljivosti in preciznosti bomo osnovni iskalni profil prilagodili zahtevam in možnostim iskalnika (napredno iskanje, več polj za vnos, različne lokacije pojmov, dodatne možnosti). Omejitev glede jezika, časa in statusa objave (neobjavljene raziskave) ne bomo postavili. V času izvedbe sistematicnega pregleda bomo iskanje v posamezni podatkovni bazi ponavljali. Zapise v neelektronskih virih bomo iskali s pregledom seznamov citatov v člankih primernih kliničnih raziskav in sistematicnih pregledov.

3.3.3 Zbiranje rezultatov in analiza

3.3.3.1 Selekcijska raziskava

Avtor diplomske naloge (PL) bo iz elektronskih in neelektronskih virov zbral zapise o kliničnih raziskavah (identifikacija) in upoštevajoč predhodno definirane vključitvene kriterije, izvedel selekcijo primernih raziskav. Mentor (IL) in somentor (MŠ) bosta imela pregled nad celotnim postopkom selekcije, ki ne bo slep ne proti avtorju raziskave ne proti znanstveni publikaciji. Dvome in nesoglasja bomo razreševali z medsebojnim

posvetovanjem. Zapise bomo v presejanju (ang. screening) najprej izločali na podlagi podatkov v naslovu, v drugem koraku bomo pregledali povzetke. Razloge za izključitev zapisov bomo združili v več kategorij glede na kriterije PICOS. Prvi podatek v zapisu, ki bo v nasprotju z vključitvenimi kriteriji, bo določil razvrstitev v kategorijo. Če bodo podatki v naslovu pomanjkljivi, bomo presejanje nadaljevali s pregledom povzetka oz. celotnega članka. Potencialno primerne raziskave bodo napredovale v naslednjo fazo selekcije, kjer bomo v nadaljnji presoji ustreznosti (ang. eligibility), pridobili in pregledali celotne članke. Sočasno s pregledom člankov bomo izpisovali značilnosti kliničnih raziskav in izide z rezultati. Primerne raziskave bomo vključili v metaanalizo (ang. inclusion). Metaanaliza združuje rezultate neodvisnih raziskav, zato je njena interesna enota (ang. unit of interest) raziskava in ne poročilo oz. članek. Objave posamezne raziskave v več različnih poročilih oz. člankih so potem takem duplikati, ki jih bomo navezali na eno raziskavo. Da bi v nadaljevanju preprečili vključitev duplikatov in podvajanje rezultatov, bomo potencialno relevantne raziskave med seboj primerjali v metodah, udeležencih, intervencijah in izidih. Postopek selekcije bomo predstavili grafično s procesnim diagramom iskanja in izbiranja raziskav.

3.3.3.2 Izpisovanje lastnosti raziskav in priprava izidov za analizo

Izpis značilnosti kliničnih raziskav in izidov z rezultati ter pripravo podatkov za analizo (ang. data collection and extraction) bo na neelektronski način (na papir) izvedel avtor diplomske naloge (PL) upoštevajoč predhodno opredeljene kvalitativne in kvantitativne spremenljivke. Mentor (IL) in somentor (MŠ) bosta imela pregled nad celotnim postopkom izpisovanja in priprave podatkov za analizo, dvome in nesoglasja bomo razreševali z medsebojnim posvetovanjem. Citate člankov bomo uvozili ali ročno vnesli v program Review Manager v5.3 (RevMan), ki vsaki raziskavi dodeli identifikacijsko oznako (ang. ID). Ta sestoji iz priimka prvega avtorja in leta objave članka. Seznam spremenljivk bomo uredili v skupine in ga pripravili za vnos v preglednice programa RevMan:

A. Lastnosti vključenih raziskav

I. Metode:

načrt raziskave (randomizacija, dvojno slep način, placebo kontrola, vzporednost), število in lokacija raziskovalnih centrov, statistična analiza (opredelitev in velikost populacij udeležencev, vključenih v analize učinkovitosti in varnosti, obravnava manjkajočih meritev in statistične metode za medsebojno primerjavo intervencijskih skupin).

II. Udeleženci:

Število randomiziranih udeležencev, vključitveni kriteriji (starost, diagnostični kriteriji, vprašalnik za oceno simptomov z minimalnim seštevkom za vključitev v raziskavo, izjeme pri vključitvi), izključitveni kriteriji (komorbidne duševne motnje, druge bolezni in zdravila s potencialnim škodljivim in zavajajočim vplivom na raziskavo, neprenašanje in neučinkovitost intervencije v preteklosti), povprečna starost in razpon starosti v letih, spol, število in delež (%) moških, rasna sestava v deležih (%), starost pri prvi postavitvi diagnoze, delež (%) posameznih podtipov ADHD in povprečni seštevek točk vprašalnika randomiziranih udeležencev.

III. Intervencije:

intervencijske skupine (število randomiziranih udeležencev v skupinah, ki so prejemali odmerke zdravila ali placebo, dnevni odmerek in metoda odmerjanja, povprečni odmerek s standardno deviacijo) in trajanje intervencije

IV. Izidi:

vsi opisani primarni izidi in uporabljeni instrumenti, vsi opisani sekundarni izidi in uporabljeni instrumenti in vsi vidiki vrednotenja varnosti (npr. neželeni dogodki, vitalni znaki, telesna masa).

V. Financiranje in povezave avtorjev z institucijami.

VI. Zabeležke:

objava raziskave v več različnih poročilih oz. člankih, opažene posebnosti v izvedbi raziskave, rezultatih in navedbah v diskusiji.

B. Tveganje za pristranost

Potencialni vpliv načrta in izvedbe raziskave na pristranost rezultatov bomo obravnavali pri točki Ocena tveganja za pristranost.

C. Rezultati raziskav

Izpisovali bomo samo tiste podatke, ki jih bomo potrebovali pri izvedbi metaanalize. Pri **zveznih izidih** (Izboljšanje simptomov ADHD, Ocena izvršitvene (eksekutivne) funkcije) bomo za vsako intervencijsko skupino izpisali povprečno razliko (ang. mean change score) med končnim (ang. end-point) in začetnim (ang. baseline) seštevkom točk vprašalnika s pripadajočo standardno deviacijo (SD) in številom udeležencev (N) z izmerjenim rezultatom. Razlika med končnim in začetnim seštevkom točk v primerjavi s končnim seštevkom odpravi variabilnost med udeleženci v začetku raziskave, meritve imajo manj popačeno porazdelitev in nižjo SD. V primerih, kjer SD razlike med začetnim in končnim seštevkom točk v skupini ne bo navedena, bomo le-to izračunali kot zmnožek standardne napake skupine (SE), če bo ta podana, in kvadratnim korenom velikosti analiziranega vzorca (N) (enačba 1).

$$SD = SE \times \sqrt{N}$$

Enačba 1

Druga možnost bo izračun SD s pomočjo razlike med zgornjo in spodnjo mejo intervala zaupanja v skupini (enačba 2). Vrednost z oz. t predstavlja standardiziran odklon pri normalni porazdelitvi oz. porazdelitvi t, odvisno od velikosti analiziranega vzorca (N).

$$SD = \frac{\sqrt{N} \times (\text{zgornja meja} - \text{spodnja meja})}{2 \times z(t)}$$

Enačba 2

V primerih, ko bodo namesto SD razlike med začetnim in končnim seštevkom točk v skupini navedeni statistični parametri razlike povprečij med eksperimentalno (E) in kontrolno skupino (C): P-vrednost (statistična verjetnost za napako I. vrste, ki jo naredimo, če zavrnemo ničelno hipotezo, ko je ta pravilna oz. verjetnost, da bo pri pravilni ničelni hipotezi razlika med dvema povprečjema enaka ali večja od opažene

zgolj naključna), t-vrednost (standardiziran odklon pri porazdelitvi t in testu t), interval zaupanja (IZ, ang. CI, interval, v katerem je z dano verjetnostjo vsebovano povprečje) ali standardna napaka (SE, standardna deviacija ocene povprečja populacije), bomo uporabili algoritem Združenja Cochrane za izračun standardne deviacije (SD) razlike med končnim in začetnim seštevkom točk v intervencijskih skupinah. Če je podana točna P-vrednost razlike med skupinama, se iz tabele distribucije t ob upoštevanju ustreznih stopinj prostosti odčita vrednost t in se jo v naslednjem koraku uporabi za izračun SE (enačba 3). Razliko povprečij eksperimentalne in kontrolne skupine predstavlja MD (ang. mean difference).

$$SE = \frac{MD}{t}$$

Enačba 3

Izračun SE s pomočjo zgornje in spodnje meje IZ prikazuje enačba 4. Vrednost z oz. t predstavljata standardiziran odklon pri normalni porazdelitvi oz. porazdelitvi t, odvisno od skupnega števila udeležencev v raziskavi.

$$SE = \frac{(zgornja meja - spodnja meja)}{2 \times z(t)}$$

Enačba 4

Vrednost SE se v nadalnjem koraku uporabi za izračun skupne oz. povprečne standardne deviacije obeh eksperimentalnih skupin (enačba 5). N_E in N_C predstavljata število udeležencev v eksperimentalni in kontrolni skupini.

$$SD = \frac{SE}{\sqrt{\frac{1}{N_E} + \frac{1}{N_C}}}$$

Enačba 5

Če SD razlike med končnim in začetnim seštevkom točk znotraj intervencijskih skupin ne bomo mogli pridobiti, bomo kot rezultate upoštevali končne seštevke točk s pripadajočimi SD. Izide, pri katerih ne bo mogoče pridobiti nobene SD, bomo izključili iz metaanalize.

Pri **dihotomnih izidih** (Izboljšanje splošnega kliničnega vtisa, Vztrajanje v raziskavi, Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti, Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov, Pojavnost neželenih dogodkov) bomo za vsako intervencijsko skupino beležili število udeležencev z dogodkom, število udeležencev brez dogodka in velikost vzorca, vključenega v analizo. Izide, izražene v odstotkih, bomo pretvorili v celoštevilčne vrednosti ob upoštevanju velikosti vzorca, vključenega v analizo. Rezultatov, ki bodo prikazani zgolj kot ocena učinka (razmerje obetov, relativno tveganje) ali P-vrednost, brez števila dogodkov in udeležencev, ne bomo vključili v metaanalizo.

Pri **opisnem vrednotenju varnosti** bomo za eksperimentalno in kontrolno skupino izpisovali: pojavnost neželenih dogodkov v času trajanja raziskave (ang. Treatment-emergent adverse events) oz. deleže udeležencev, ki so poročali vsaj en neželen dogodek; vse neželene dogodke s pojavnostjo nad 5 %; pojavnost in vrsto neželenih

dogodkov, ki so bili vzrok za predčasni odstop iz raziskave; učinke na srčno-žilni sistem (spremembe krvnega pritiska, pulza in srčnega ritma), telesno maso in klinično-biokemične parametre; hude, resne neželene dogodke in posebnosti z vidika varnosti.

D. Razlogi za izključitev raziskav po pregledu celotnih člankov

Pri izpisovanju podatkov bomo obravnavali in upoštevali vsa poročila oz. članke, navezane na posamezno raziskavo, ter vrednosti spremenljivk vnašali na skupni seznam lastnosti in rezultatov. V primeru nasprotuječih si podatkov med poročili bomo pri lastnostih raziskav izpisali in navedli vse različice, pri rezultatih pa bomo v analizo vključili popolne in logično skladne (konsistentne) vrednosti spremenljivk. Preglednico s povzetkom lastnosti vključenih raziskav bomo predstavili v poglavju Rezultati, preglednico s popolnim seznamom izpisanih lastnosti vključenih raziskav in rezultatov, oblikovano s programom RevMan, pa bomo predstavili v poglavju Priloge. Ločeno bomo v poglavju Priloge predstavili tudi preglednico neželenih dogodkov, ki so se pojavili v času prejemanja intervencije.

3.3.3.3 Ocena tveganja za pristranost

Načrt, izvedba, analiza in poročanje kliničnih raziskav lahko učinek intervencije podcenijo ali precenijo. Kljub visoki metodološki in izvedbeni kakovosti so raziskave namreč dovzetne za pristranost, ki je vir sistematične napake in vpliva tako na velikost kot smer rezultatov. Sistematični pregled ne more popraviti oz. izboljšati rezultatov vključenih raziskav, zato se njihova veljavnost odraža tudi v notranji veljavnosti (ang. internal validity) rezultatov metaanalize. Notranja veljavnost učinka intervencije je mera za odsotnost pristranosti in se razlikuje od zunanjega veljavnosti (ang. external validity), ki je mera za uporabnost intervencije, in preciznosti, ki je mera za ponovljivost rezultatov. Pri oceni tveganja za pristranost (ang. risk of bias assessment) rezultatov raziskave nas zanima, kaj in kako je bilo v raziskavi storjeno. Kakovost poročanja nima neposrednega vpliva na pristranost, čeprav se vrednotenje tveganja opira na opis detajlov izvedbe. Etična odobritev, izračun velikosti vzorca in še nekateri metodološki pristopi tudi nimajo vpliva na tveganje za pristranost raziskave. Združenje Cochrane pri oceni tveganja za pristranost odsvetuje uporabo ocenjevalnih lestvic in seznamov z vprašanji. Ti načini prepletajo kakovost poročanja in izvedbe, so problematični z vidika utemeljitve uteževanja različnih elementov, tudi povezava med različnimi lestvicami in učinkom intervencije je nekonsistentna in nepredvidljiva. Pri Združenju Cochrane razvito orodje (ang. Risk of bias tool) predstavlja celovit pristop k presoji tveganja za pristranost. Vrednoti posamezne metodološke prvine (domene) raziskave, ki predstavljajo potencialni vir pristranosti. Izbor domen je bil dosežen s konsenzom in utemeljen na trdnih empiričnih dokazih in teoretičnih načelih. Oceno tveganja za pristranost bomo izvedli z orodjem v programu RevMan, ki obravnava sedem področij (domen) znotraj petih kategorij pristranosti, in ga sestavlja dva dela. V prvem delu je treba za vsako področje podati podrobni opis izvedbe, po možnosti z dobesednim navedkom, kot so ga avtorji poročali v objavi raziskave. Na podlagi opisa se v drugem delu za vsako področje presodi, kakšno tveganje za pristranost rezultatov predstavlja uporabljenata metoda. Pri nizkem tveganju je malo verjetno, da bi opisana metoda pomembno vplivala na rezultate. Pri neopredeljenem oz. neznanem tveganju je

vpliv opisane metode na pristranost rezultatov negotov ali pa le-ta ni bila poročana oz. dovolj podrobno opisana, da bi omogočila zanesljivo presojo. Pri visokem tveganju opisana metoda pomembno zmanjša zaupanje v rezultate in zaključke raziskave. Nedvoumna (eksplicitna) ocena tveganja za pristranost je, čeprav le subjektivna, podprtta z opisom izvedbe raziskave, s čimer orodje Združenja Cochrane omogoča boljšo transparentnost odločitve in bralcu ponuja možnost presoje.

Avtor diplomske naloge (PL) bo iz poročil oz. člankov zbral opise načrtov in izvedb vključenih raziskav. Podatke bo vnesel v pripravljeno preglednico programa RevMan in upoštevajoč navodila za presojo Združenja Cochrane, ocenil tveganje za pristranost. Mentor (IL) bo imel pregled nad celotnim postopkom presoje, ki ne bo slep ne proti avtorju raziskave ne proti znanstveni publikaciji. Dvome in nesoglasja bosta razreševala z medsebojnim posvetovanjem. Podatke, ki jih bomo izpisovali v pripravljeno preglednico programa RevMan, bodo predstavljalni odgovore na predhodno postavljena specifična vprašanja pri posamezni domeni:

- A. **Naključni niz razporeditve** (ang. random sequence generation) zmanjša tveganje za **pristranost izbire** (ang. selection bias). Kako so izdelali zaporedje oz. vzorec, po katerem so razporejali udeležence? Ali je metoda omogočila oblikovanje primerljivih (naključnih) intervencijskih skupin? Ali je opis metode dovolj podroben za zanesljivo presojo tveganja za pristranost? Neprimeren način naključne razporeditve je potencialni vir sistematičnih razlik med skupinami udeležencev na začetku raziskave. Kriterij za nizko tveganje bo vključitev elementa naključja v pripravo zaporedja, npr. avtomatizirana računalniško podpta tvorba naključnih števil, seznam naključnih števil, mešanje ovojnici, metanje kovanca ali kocke. Oceno visokega tveganja bomo določili v primeru tvorbe zaporedja na podlagi osebne presoje ali postavljenih pravil (datumi, števila v registrih).
- B. **Prikritje razporeditve** (ang. allocation concealment) zmanjša tveganje za **pristranost izbire** (ang. selection bias). Kako so izvedli naključno razporeditev udeležencev v eksperimentalno in kontrolno skupino? Ali je metoda preprečila razkritje niza razporeditve pred in med vključevanjem udeležencev v raziskavo? Ali je opis metode dovolj podroben za zanesljivo presojo tveganja za pristranost? Neprimeren način prikritja niza razporeditve je potencialni vir sistematičnih razlik med skupinami udeležencev na začetku raziskave. Minimalni kriteriji primerenega prikritja bodo: prostorsko ločena (npr. lekarna) centralno vodena razporeditev z interaktivnim sistemom komunikacije (telefon, svetovni splet), oštrevilčene in zapečatene ovojnice, ki ne prepuščajo svetlobe, oštrevilčena in identična (oblika, barva, masa) ovojnina z eksperimentalno ali kontrolno snovjo. Razporeditev z visokim tveganjem bo uporaba odprtih (dostopnih) naključnih nizov razporeditve, običajne pisemske kuverte, oštrevilčenje s številkami v registrih ali datumih.
- C. **Zaslepitev udeležencev in osebja** (ang. blinding of participants and personnel) zmanjša tveganje za **pristranost izvedbe** (ang. performance bias). Ali in kako so udeležence in zdravstveno osebje obvarovali pred spoznanjem, katero intervencijo so udeleženci prejemali? Ali so na zaslepitev vplivali kateri drugi dejavniki? Neustrezno

varovanje (maskiranje) prikrite razporeditve ves čas prejemanja zdravila ali placeba je potencialni vir sistematičnih razlik v načinu oskrbe udeležencev ali izpostavljenosti zavajajočim dejavnikom (postranske intervencije).

- D. **Zaslepitev vrednotenja izidov** (ang. blinding of outcome assessment) zmanjša tveganje za **pristranost zaznave učinka** (ang. detection bias). Ali in kako so osebe, ki so vrednotile izide (raziskovalci, statistiki), obvarovali pred spoznanjem, katero intervencijo so udeleženci prejemali? Ali so na zaslepitev vplivali kateri drugi dejavniki? Neustrezna zaslepitev (maskiranje) oseb, ki vrednotijo izide, je potencialni vir sistematičnih razlik v klinični obravnavi udeležencev in merjenju učinka zdravila ter placeba.
- E. **Pomanjkljivi podatki o izidih** (ang. incomplete outcome data) so povezani s tveganjem za **pristranost zaradi osipa** (ang. attrition bias). Kako je bila definirana populacija udeležencev, vključenih v analizo? Koliko udeležencev je predčasno odstopilo od raziskave in koliko je bilo izključenih iz analize? Ali so navedeni razlogi za odstop? Ali je osip enakomerno porazdeljen po skupinah? Ali in kako so avtorji raziskave obravnavali manjkajoče podatke? Obseg, vrsta, porazdelitev in način obravnavanja manjkajočih podatkov so potencialni vir sistematičnih razlik v primerljivosti udeležencev z manjkajočimi izidi in udeležencev s popolnimi izidi. Osip udeležencev iz raziskave povzroči dve vrsti manjkajočih podatkov: izključitev iz analize (ang. exclusion), čeprav so izidi morda razpoložljivi in primeri, ko so izidi zaradi odstopa (ang. drop-out) nepopolni in niso razpoložljivi (ang. attrition). Skupni osip do 20 % ob zaključku raziskave bomo ocenili z nizkim tveganjem (Castells). Pri osipu med 20 in 30 % vnos manjkajočih podatkov s tehniko mešanih učinkov pri ponavljanju meritvah (ang. mixed-effect model for repeated measures, MMRM) še zagotavlja nizko tveganje. Pri vnosu z metodo prenosa zadnje meritve k vsaki naslednji do zaključka (ang. last observation carried forward, LOCF) ali z uporabo zadnje meritve, ki je bila na voljo (ang. available case analysis, ACA), bo ocena tveganja neopredeljena (Siddiqui, www.missingdata.org.uk), ravno tako pri neenakomerni porazdelitvi osipa med skupinama, nizki oceni učinka in nepojasnjenih izključitvah iz analize. Če bo analiza učinkovitosti in varnosti izvedena samo z udeleženci, ki so vztrajali do zaključka raziskave (ang. per-protocol), ali pri skupnem osipu nad 30 %, bodo manjkajoči podatki predstavljalni visoko tveganje za pristranost ocene velikosti učinka.
- F. **Selektivno poročanje** (ang. selective reporting) poveča tveganje za **pristranost poročanja** (ang. reporting bias). Ali so avtorji poročali vse, za sistematični pregled bistvene izide, ki so jih predhodno opredelili v metodah objavljenega članka? Ali so avtorji poročali izide, ki jih predhodno niso opredelili? Ali so bistveni izidi poročani v popolnosti in na način, ki omogoča sintezo podatkov? Ali razpoložljive informacije dovoljujejo zanesljivo presojo tveganja za pristranost? Neobjava vseh v načrtu predvidenih izidov ne glede na ugoden ali statistično značilen rezultat je potencialni vir sistematičnih razlik med objavljenimi in neobjavljenimi izsledki. Glede na izkušnje avtorjev že objavljenih sistematičnih pregledov z metaanalizami predvidevamo, da nam originalini protokoli raziskav ne bodo na voljo. Kriterij za nizko tveganje bomo

zato opredelili kot skladnost vseh bistvenih izidov vrednotenja učinkovitosti, opisanih v metodah, z ustrezajočimi rezultati v objavljenem članku. Neujemanje podatkov o bistvenih izidih med člankom in drugimi objavami bomo ocenili z neopredeljenim tveganjem. Visoko tveganje bo v primerih neskladja metod z rezultati v članku in v primerih, ko iz članka oz. poročila ne bo mogoče pridobiti popolnih podatkov.

G. Drugi viri pristranosti (ang. other sources of bias)

Ali razpoložljive informacije omogočajo zanesljivo presojo, da v raziskavi ni drugih pomembnih virov pristranosti? Zgornje domene ne zajamejo vseh posebnosti načrta in izvedbe kliničnih raziskav, ki predstavljajo potencialni vir za pristranost rezultatov. V sistematičnem pregledu bomo osredotočeni na neuravnoteženost skupin v demografskih in pomembnih kliničnih značilnostih (jakost simptomov ADHD), selektivno vključitev oseb glede na učinkovitost in prenosljivost eksperimentalne intervencije v preteklosti in predčasno zaključene raziskave. V teh primerih so rezultati raziskav lahko pristranski, vendar sta smer in velikost (pomembnost) vpliva težko opredeljivi. Pokroviteljstvo s strani farmacevtske industrije ne bo kriterij za visoko tveganje.

Oceno tveganja za pristranost izbire (A, B), pristranost izvedbe (C), pristranost zaznave učinka (D) in pristranost zaradi drugih virov (G) bomo vezali na raziskavo kot celoto. Izidi vrednotenja učinkovitosti in varnosti zdravil za zdravljenje ADHD so namreč visoko subjektivni – tako doživljanje in interpretacija kot metode za njihovo klinično oceno so subjektivni – in zato dovzetni za pristranost. Amfetamini in metilfenidat z močno stimulacijo CŽS izražajo poudarjen učinek na vedenjsko in razpoloženjsko komponento funkcioniranja (Wachtel, Makris, Johanson). To je pomemben klinični dejavnik, ki kljub ustrezni metodi in izvajanju povzroči razpad zaslepite. Tudi informacije o morebitnem preverjanju uspešnosti zaslepite ob koncu raziskave so negotove. V takšnem primeru je tveganje za pristranost izvedbe in pristranost zaznave učinka neznano. Podobno v svojem sistematičnem pregledu navaja Castells. Epstein pa v metaanalizo ni vključil Gaultierijeve raziskave, v kateri so vsi udeleženci, ki so prejeli metilfenidat, to pravilno ugotovili. Oceno tveganja za pristranost zaradi osipa (E) in pristranost poročanja (F) bomo presojali na nivoju izidov, ki vrednotita učinkovitost psihostimulantov (izboljšanje simptomov ADHD, ocena splošnega funkcioniranja). Vnos nadomestnih podatkov o izidih na mesto manjkajočih ali izključenih meritev je pri vrednotenju učinkovitosti tesneje povezan z zmanjšano preciznostjo in dodatnim tveganjem za pristranost kot pri vrednotenju varnosti. Razlog so pričakovane različno definirane populacije udeležencev, vključenih v analizo učinkovitosti in varnosti, vrsti spremenljivke (zvezna), in odločitev, da avtorjev raziskav na bomo naprošali za posredovanje manjkajočih podatkov.

Rezultate ocene tveganja za pristranost bomo prikazali v Prilogi v obliki preglednice programa RevMan poleg izpisanih lastnosti posamezne raziskave. Povzetek ocene tveganja za pristranost čez vse domene in čez vse raziskave bomo prikazali v poglavju Rezultati v obliki grafov, ki jih bo izdelal program RevMan. Raziskav z visokim tveganjem za pristranost pri katerikoli domeni ne bomo izključili iz metaanalyze, pač pa jih bomo vključili v občutljivostno analizo in analizo podskupin. Glede na oceno tveganja pri

posameznih domenah bomo vrednotili vpliv pristranosti na velikost in smer rezultatov metaanalize.

3.3.3.4 Merjenje učinkov intervencij

3.3.3.4.1 Izidi z zvezno spremenljivko

Izboljšanje simptomov ADHD in Izboljšanje EF bosta izida z zvezno spremenljivko. Učinek je v posamezni raziskavi opredeljen kot razlika povprečij (MD , ang. mean difference) med eksperimentalno (M_E) in kontrolno (M_C) skupino. Povprečje vsake intervencijske skupine pa predstavlja povprečno razliko med končnim (S_K) in začetnim (S_Z) seštevkom točk vprašalnika (enačba 6).

$$MD = M_E - M_C = (S_K - S_Z)_E - (S_K - S_Z)_C$$

Enačba 6

V kliničnih raziskavah avtorji uporabljajo različne ocenjevalne lestvice, zato je smiseln poenotenje merila učinkovitosti. Standardizacija s skupno standardno deviacijo raziskave (skupna SD) se izvede ob predpostavki, da variabilnost med raziskavami odraža samo razlike med vprašalniki in ne razlik med udeleženci in v natančnosti meritev (enačba 7).

$$\text{skupna SD} = \sqrt{\frac{(N_E - 1)SD_E^2 + (N_C - 1)SD_C^2}{N_E + N_C - 2}}$$

Enačba 6

Učinek je prikazan v enotah standardne deviacije oz. kot razmerje med razliko povprečij (MD) in skupno variabilnostjo v raziskavi. Velikost učinka pri posamezni raziskavi in rezultatu metaanalize bomo izrazili s **standardizirano razliko povprečij (SMD**, ang. standardized mean difference) kot točkovno oceno in 95 % IZ. Program RevMan v izračun vrednosti SMD vključi prilagoditev zaradi pristranosti majhnega vzorca udeležencev, t. i. Hedgesov g (enačba 8). Standardno napako (SE) program izračuna z enačbo 9. Oznaka N_t predstavlja skupno število udeležencev v raziskavi ($N_E + N_C$).

$$SMD_g = \frac{MD}{\text{skupna SD}} \left(1 - \frac{3}{4N_t - 9} \right)$$

Enačba 7

$$SE_{SMD_g} = \sqrt{\frac{N_t}{N_E N_C} + \frac{SMD^2}{2(N_t - 3,94)}}$$

Enačba 8

Večina vprašalnikov je zasnovanih tako, da ima sprememba seštevka točk ob izboljšanju simptomov negativen predznak. Če bo v posamezni raziskavi ali metaanalizi eksperimentalna intervencija učinkovitejša od kontrolne, bo vrednost SMD negativna. Velikost učinka bomo interpretirali kot predlaga Cohen; absolutna vrednost SMD pod 0,20 pomeni odsotnost učinka, med 0,20 in 0,50 je učinek nizek, med 0,50 in 0,80 je učinek

zmeren, pri vrednostih nad 0,80 je učinek visok. Raziskovalci uporabljajo tudi variacijo lestvice, kjer vrednost pod 0,40 pomeni nizek učinek, vednost nad 0,7 pa visok učinek. Ocena je le približna, saj sta pomembnost in uporabnost dokaza odvisna od konteksta.

3.3.3.4.2 Izidi z dihotomno spremenljivko

Izidi z dihotomno (binarno) spremenljivko bodo: Izboljšanje splošnega kliničnega vtisa (dihotomizirana ordinalna spremenljivka, za dogodek šteje oseba z določeno oceno izboljšanja na lestvici CGI-I, npr. ≤ 2), Vztrajanje v raziskavi (za dogodek šteje oseba, ki vztraja v raziskavi do zaključka), Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti (za dogodek šteje oseba, ki predčasno odstopi zaradi neučinkovitosti intervencije), Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov (za dogodek šteje oseba, ki predčasno odstopi zaradi neželenega dogodka) in Pojavnost neželenih dogodkov (za dogodek šteje oseba z neželenim dogodkom). Velikost učinka pri posamezni raziskavi in rezultatu metaanalize bomo izrazili z razmerjem tveganja oz. **relativnim tveganjem (RR, ang. relative risk, risk ratio)** kot točkovno oceno in 95 % IZ. Relativno tveganje definiramo kot razmerje verjetnosti dogodkov med eksperimentalno (A/N_E) in kontrolno (C/N_C) skupino (enačba 10). Izračun variabilnosti točkovne ocene ($\ln RR$) prikazuje enačba 11. Oznaki A in C pomenita število dogodkov v posamezni intervencijski skupini.

$$RR = \frac{A/N_E}{C/N_C}$$

Enačba 9

$$SE_{\ln(RR)} = \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{C} + \frac{1}{N_E} + \frac{1}{N_C}}$$

Enačba 10

Pri visoki verjetnosti za dogodek, npr. višji od 20 %, so vrednosti razmerja obetov (OR, ang. odds ratio) više od razmerja tveganj. Rezultati so ob nepravilni interpretaciji doveztni za precenitev učinka intervencije. V prospektivnih raziskavah (klinične, kohortne) dobimo neposredno informacijo o incidenčni stopnji, ki je podlaga za izračun RR. Medtem v raziskavah primer-kontrola dobimo z obeti le oceno oz. posredno informacijo o incidenčni stopnji. Razmerje tveganja omogoča enostavnejšo interpretacijo velikosti učinka kot razmerje obetov in je tudi s tega vidika smiselna izbira merila za vrednotenje dihotomnih izidov.

Interpretacijo skupnega relativnega tveganja bomo dopolnili s številom **NNT** (ang. number needed to treat), ki je mera za absolutno razliko tveganja med intervencijskima skupinama. Definirano je kot pričakovano število bolnikov, ki jih je treba zdraviti za enega več z dogodkom. Kot prikazuje enačba 12, se izračuna iz recipročne vrednosti razlike tveganja (RD, ang. risk difference) oz. razlike med verjetnostjo za dogodek v eksperimentalni skupini (EER, ang. experimental event rate) in verjetnostjo za dogodek v kontrolni skupini (CER, ang. control event rate). Program RevMan omogoča izvedbo metaanalize razlik tveganja, pri čemer bomo uporabili enake podatke kot pri metaanalizi relativnih tveganj.

Pri izidu izboljšanje splošnega kliničnega vtisa bomo izračunali intervalno oceno NNT s pomočjo 95 % IZ celokupne RD. Mnenja o tem, kako izračunati število NNT, so močno deljena. Pri tem največji izziv predstavlja variabilnost tveganja v kontrolni skupini (CER). Celokupna RD je absolutna ocena in velja za manj konsistentno in bolj heterogeno od relativne ocene (RR, OR). Načini izračuna števila NNT iz RR in OR po drugi strani zahtevajo vključitev CER, ki s svojo variabilnostjo dodatno prispeva k negotovosti ocene.

$$NNT = \left| \frac{1}{RD} \right| = \left| \frac{1}{EER - CER} \right|$$

Enačba 11

3.3.3.5 Posebni primeri pri analizi

V raziskavah s stopnjevanjem do najvišjega vnaprej določenega (fiksнega) odmerka so udeleženci razporejeni v več sorodnih eksperimentalnih skupin in eno kontrolno skupino. Izbran tip metaanalize dopušča primerjavo le dveh intervencijskih skupin, zato je združevanje eksperimentalnih skupin v eno (ang. combining groups) smiselno iz več razlogov. Izbor samo ene skupine udeležencev, ki so prejemali določen odmerek zdravila, bi lahko bil vezan na rezultate in zato pristranski, nedvomno bi pomenil tudi izgubo dela informacije o raziskavi. Izследki o pozitivni povezavi odmerka psihostimulantov in terapevtskega učinka so si nasprotuječi, medtem pa tudi smernice priporočajo titracijo od minimalnega odmerka do tistega z optimalno učinkovitostjo in prenosljivostjo. Vključitev vseh eksperimentalnih skupin v metaanalizo, kot da bi bile neodvisne raziskave, je metodološko neustrezna, ker pride do povečevanja števila udeležencev kontrolne skupine in s tem navideznega izboljšanja preciznosti. Novonastali pari eksperimentalne in kontrolne skupine pa med seboj niso popolnoma neodvisni. Korelacija ostane tudi v primeru cepitve kontrolne skupine na več manjših in enakih.

Združevanje zveznih izidov več eksperimentalnih skupin bomo izvedli z algoritmom, ki ga predлага Združenje Cochrane. Računalo v programu RevMan zahteva vnos števila udeležencev vseh skupin, ki jih združujemo ($N_1, N_2 \dots$), povprečno razliko med končnim in začetnim seštevkom točk vprašalnika ($M_1, M_2 \dots$) s standardnimi deviacijami ($SD_1, SD_2 \dots$). Algoritem združuje po dve skupini hkrati; novi predhodno združeni skupini pridruži naslednjo. Združitev števila udeležencev (N) prikazuje enačba 13, uteženo skupno razliko povprečij (M) prikazuje enačba 14 in izračun skupne standarde deviacije (SD) prikazuje enačba 15.

$$N = N_1 + N_2$$

Enačba 12

$$M = M_1 + M_2 = \frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$$

Enačba 13

$$SD = SD_1 + SD_2 = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$$

Enačba 14

Več skupin z dihotomnimi izidi iste vrste bomo združili s seštevkom dogodkov in števila udeležencev, vključenih v posamezno metaanalizo. Program RevMan v primeru celic brez dogodka, t. i. ničelnih celic, samodejno izvede popravek tako, da v manjkajočo celico vnese vrednost 0,5. V primeru, ko v obeh intervencijskih skupinah ne bo dogodka ali bo število dogodkov enako številu udeležencev, primerjave ne bo mogoče izvesti.

3.3.3.6 Obravnavanje manjkajočih podatkov

V primeru neobjavljenih, pomanjkljivih ali nejasnih rezultatov raziskav ne bomo kontaktirali avtorjev člankov ali koordinatorjev kliničnih raziskav. Ravno tako ne bomo zahtevali vpogleda v protokole kliničnih raziskav, če ti ne bodo prosto dostopni. V novejši metaanalizi Epstein poroča o nizkem odzivu avtorjev člankov primarnih raziskav na prošnjo po dodatnih informacijah. Chanova raziskava o selektivnem poročanju rezultatov kliničnih preskušanj pa kaže, da so naknadno pridobljene informacije lahko nezanesljive. V metaanalizo bomo vključili razpoložljive izide (meritve) primarnih raziskav (ang. available case analysis). Razen izračuna oz. izpeljave manjkajočih podatkov iz tistih, ki nam bodo na voljo, drugih tehnik za pripisovanje (ang. imputation) manjkajočih izidov (npr. zaradi predčasnega odstopa) ne bomo uporabili. Manjkajoče podatke bomo preučili s treh vidikov: kot vpliv na izide učinkovitosti in varnosti z občutljivostno analizo, kot vpliv na variabilnost rezultatov pri oceni heterogenosti in kot vpliv na oceno tveganja za pristranost zaradi osipa.

3.3.3.7 Ocena heterogenosti

Statistični heterogenosti se praktično ne moremo izogniti zaradi klinične variabilnosti (udeleženci, odmerki in trajanje intervencij, proučevani izidi) in metodološke variabilnosti (načrti, analitične metode, tveganje za pristranost) raziskav, ki jih vključimo v metaanalizo. Stopnja združljivosti rezultatov raziskav pomembno vpliva na sklepanje in posploševanje ugotovitev metaanalize. Na prisotnost heterogenosti bo pri vizualnem pregledu drevesnega diagrama nakazovalo slabo prekrivanje intervalov zaupanja med raziskavami. Program RevMan prisotnost heterogenosti oceni tudi z neparametričnim statističnim testom χ^2 ob ničelni hipotezi, da so razlike med rezultati raziskav posledica naključja. Izračun Cochranove statistike Q prikazuje enačba 16, kjer je w_i utež, θ_i velikost učinka v posamezni raziskavi in θ skupni učinek. Relativno visoka vrednost Q proti stopinjam prostosti ($k-1$) dokazuje heterogenost rezultatov raziskav v metaanalizi.

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\theta_i - \theta)^2$$

Enačba 15

Težava testa je nizka moč pri majhnem vzorcu in majhnem številu vključenih raziskav. Nasprotno ima pri velikem številu raziskav veliko moč zaznavanja male, klinično nepomembne, heterogenosti. Bolj zanesljiva metoda od ugotavljanja prisotnosti heterogenosti je ugotavljanje velikosti njenega vpliva na rezultate metaanalize. Kvantitativna mera za stopnjo heterogenosti je statistika I^2 (ang. inconsistency), ki predstavlja tisti delež variabilnosti skupne ocene učinka, ki je posledica heterogenosti in ne naključja. Izračuna se z enačbo 17 iz Cochranove statistike Q in stopinj prostosti (df).

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100 \%$$

Enačba 16

Klinični pomen in uporabnost izračunane vrednosti statistike I^2 je treba interpretirati upoštevajoč velikost in smer učinka intervencije ter moč dokaza o prisotnosti heterogenosti (vrednost p pri testu χ^2 ali interval zaupanja I^2). Pri vrednosti I^2 med 0 in 40 % je lahko heterogenost nepomembna, pri 30–60 % lahko predstavlja zmerno heterogenost, pri 50–90 % veliko in pri 75–100 % lahko predstavlja zelo veliko heterogenost (Cochrane). Program RevMan heterogenost kvantificira tudi z oceno variance (τ^2) pri metaanalizi z modelom naključnih učinkov. Kvadratni koren (τ) predstavlja standardno deviacijo ugotovljenih učinkov med raziskavami.

3.3.3.8 Ocena pristranosti objavljanja

Manjše raziskave z neznačilnimi (negativnimi) rezultati enakovredno prispevajo h kakovosti ugotovitev sistematičnega pregleda kot večje z značilnimi (pozitivnimi) rezultati. Kadar na objavo raziskave vplivata smer in velikost rezultatov, se pojavi tveganje za pristranost objave (ang. publication bias). Nekaterih zapisov o raziskavah kljub obsežnemu iskanju ni mogoče identificirati zaradi objave s časovnim zamikom, zaradi objave v publikacijah, ki niso v angleškem jeziku ali imajo nizek faktor vpliva in niso indeksirane v bibliografskih bazah ali zaradi selektivnega citiranja v člankih. Neidentificirane manjše raziskave povečajo tveganje za pristranost selekcije v sistematičnem pregledu in spadajo med povzročitelje t. i. učinkov majhnih raziskav (ang. small-study effect).

Oceno pristranosti objave bomo izvedli z najpogosteje uporabljeni metodo ugotavljanja asimetrije lijakastega diagrama. Princip metode je vizualna ocena grafa s količino izida na vodoravnih osih proti količini preciznosti izida na navpični osi. Ob odsotnosti pristranosti objave širok pas točk v spodnjem delu diagrama na obeh straneh črte enakega učinka predstavlja manjše raziskave. Z večjimi raziskavami se pas točk vzpenja in oži, tako da diagram dobi obliko simetričnega obrnjjenega lijaka. Če sistematični pregled ne identificira manjših raziskav z negativnimi ali statistično neznačilnimi izsledki, se to odrazi kot praznina v enem od spodnjih kotov oz. asimetriji lijakastega diagrama. V takšnem primeru metaanaliza učinek intervencije preceni. Pomembna omejitev metode je, da so poleg pristranosti objave tudi drugi mehanizmi nastanka asimetrije oz. učinka manjših raziskav: npr. slaba metodološka in izvedbena kakovost manjših raziskav z neustrezno analizo rezultatov in heterogenost med raziskavami. Poleg tega se pristranost objave ne odrazi vedno v asimetriji lijakastega diagrama. Uporaba metode je smiselna, če je v metaanalizo

vključenih vsaj 10 raziskav, vendar tudi zadostno število raziskav ne zagotavlja moči zgolj subjektivni vizualni oceni. Združenje Cochrane v primerih merjenja zveznih izidov s SMD in binarnih izidov z RR ne priporoča nobene od statističnih metod za oceno asimetrije lijakastega diagrama zaradi pristranosti objave.

Če bo v metaanalizo vključenih vsaj 10 raziskav, bomo na podlagi rezultatov s programom RevMan izrisali lijakaste diagrame. Vodoravna os bo pri zvezni spremenljivki prikazovala vrednosti SMD, pri binarni spremenljivki pa logaritmirane vrednosti RR. Navpična os bo prikazovala recipročne vrednosti SE. Za ugotavljanje vpliva morebitne heterogenosti med raziskavami na asimetrijo bomo v lijakasti diagram vključili trikotno 95 % področje zaupanja, definirano na podlagi metaanalyse stalnih (fiksnih) učinkov. Področje omejujeta dve poševni črti (diagonali), ki predstavlja 95 % interval zaupanja okrog točkovne ocene pri zalogni vrednosti SE na navpični osi. V trikotnem področju pričakujemo 95 % vseh raziskav, če ni prisotne heterogenosti. Ugotovite bomo vključili k predstavitvi posameznih drevesnih diagramov, slike lijakastih diagramov bomo prikazali v Prilogi.

3.3.3.9 Kvantitativna sinteza–metaanaliza

Kvantitativna sinteza je pomemben element sistematičnega pregleda, v katerem bomo po tehtni presoji združili rezultate primernih raziskav. Osnovni princip metaanalyze, kot prikazuje enačba 18, je združevanje uteženih izidov ($w_i\theta_i$) posameznih raziskav. Utež (w_i) predstavlja variabilnost znotraj raziskave, način izračuna pa določa metoda metaanalyze. Uteženo povprečje (θ) je skupni učinek intervencije.

$$\theta = \frac{\sum w_i \theta_i}{\sum w_i}$$

Enačba 17

Uporaba metode kvantitativne sinteze je odvisna od vrste spremenljivke (zvezna, dihotomna) in od načina merjenja izida (SMD, RR, OR). Razlikujejo se v načinu izračuna uteži (w_i), standardne napake (SE) in statistike Q. Program RevMan za izvedbo metaanalyze z zvezno spremenljivko (SMD) omogoča le **metodo inverzne variance** (IV). Utež v enačbi 19 predstavlja recipročno vrednost variance v posamezni raziskavi (V_{θ_i}).

$$w_{IV,i} = \frac{1}{V_{\theta_i}} = \frac{1}{(SE_{\theta_i})^2}$$

Enačba 18

Standardno napako skupne (utežene) ocene učinka (SE $_{\theta}$) program izračuna z enačbo 20.

$$SE_{\theta} = \frac{1}{\sqrt{\sum w_{IV,i}}}$$

Enačba 19

Za izvedbo metaanalize z dihotomno spremenljivko (RR) bomo uporabili metodo **Mantel-Haenszel** (MH). V primeru nizkega števila dogodkov ali majhnega vzorca je izračun SE posamezne raziskave z metodo MH manj negotov kot z metodo inverzne variance. Utež se posamezni raziskavi z metodo MH izračuna z enačbo 21, kjer A_i in C_i pomenita število dogodkov v posamezni intervencijski skupini, B_i število oseb brez dogodka v eksperimentalni skupini in N_i velikost vzorca v posamezni raziskavi.

$$w_{MH,i} = \frac{C_i(A_i + B_i)}{N_i}$$

Enačba 20

Kompleksen izračun SE utežene ocene učinka z metodo MH je prikazan v Cochranovih statističnih algoritmih.

Na podlagi ugotovitev v objavljenih sistematičnih pregledih ocenjujemo, da bo **model naključnih učinkov** (ang. random-effects, RE) ustrezniji od modela stalnih učinkov (ang. fixed-effect, FE). Med raziskavami namreč pričakujemo variabilne rezultate, ker so odrasli z ADHD klinično heterogena populacija, raziskave se med seboj razlikujejo tako v načinu odmerjanja intervencij kot v trajanju, zaradi močno izraženih vedenjskih učinkov psihostimulantov pa je negotova uspešnost zaslepitve. Model upošteva, da ne moremo z gotovostjo pojasniti vzrokov za variabilnost rezultatov, zato jih smatra kot naključni vzorec iz populacije raznolikih, a sorodnih rezultatov, ki ustrezajo določeni porazdelitvi. Sredina porazdelitve predstavlja oceno povprečnega učinka, interval porazdelitve pa negotovost ocene. Model podeli manjšim raziskavam relativno večjo težo, zato je interval zaupanja širši in ocena povprečnega učinka bolj konservativna kot pri modelu stalnega učinka. Program RevMan izvaja model RE po DerSimonianu in Lairdu z različico metode inverzne variance. Varianci posamezne raziskave prišteje oceno variabilnosti oz. heterogenosti med raziskavami (τ^2). Utež (w_i) posamezne raziskave v enačbi 22 predstavlja inverzno varianco, ki se izračuna z enačbo 19. Metodi IV in MH se v modelu RE med seboj razlikujeta le v načinu izračuna skupnega učinka (θ), ki ga povzema statistika Q.

$$\tau^2 = \left(\frac{Q - df}{\sum w_i - \frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}} \right)$$

Enačba 21

Prilagojena utež ($w_{RE,i}$) se posamezni raziskavi v modelu RE izračuna z enačbo 23.

$$w_{RE,i} = \frac{1}{(SE_{\theta_i})^2 + \tau^2}$$

Enačba 22

Skupni učinek (θ_{RE}) v modelu RE se izračuna z enačbo 18, standardno napako skupnega učinka ($SE_{\theta_{RE}}$) pa z enačbo 20. Prisotnost skupnega učinka intervencije program RevMan

oceni s testom z ob ničelni hipotezi, da ni razlike med eksperimentalno in kontrolno intervencijo (enačba 24).

$$z = \frac{\theta}{\text{SE}_\theta}$$

Enačba 23

3.3.3.10 Analiza podskupin in iskanje vzrokov za heterogenost rezultatov

Vse analize podskupin bomo izvedli z modelom RE in le v primerih, kjer bo na voljo vsaj 10 raziskav v primarni metaanalizi. V obstoječih metaanalizah so avtorji poročali o možnosti povezave med učinkom, predčasnim odstopom, neželenih dogodkih, in načinom odmerjanja intervencije (titracija oz. fiksni odmerek). V raziskavah s fiksnim odmerkom bi bolj pogost predčasni odstop lahko imel negativen vpliv na oceno učinkovitosti in varnosti. Zato bomo v prvi analizi podskupin raziskave razdelili v dve skupini glede na omenjen način odmerjanja in ocenili heterogenost pri vseh definiranih izidih. Na tržišču je MPH v več različnih oblikah sproščanja z namenom boljšega nadzora simptomov in stranskih učinkov čez dan glede na individualne potrebe bolnika. V drugi analizi podskupin bomo raziskave razdelili na podskupine glede na način sproščanja MPH in ocenili heterogenost pri vseh definiranih izidih.

Neformalni test iskanja vzrokov heterogenosti med raziskavami bomo izvedli z vizualnim pregledom intervalov zaupanja (IZ) v drevesnih diagramih. Raziskave, pri katerih bomo ocenili slabo prekrivanje, bomo posamič izključevali iz metaanalyze in opazovali rezidualno vrednost statistike I^2 . Ugotovitve takšnega testa so negotove; pri raziskavah z opaženim slabim prekrivanjem IZ bomo navedli posebnosti v lastnostih, ki bi lahko vplivale na variabilnost rezultata.

3.3.3.11 Občutljivostna analiza

Z občutljivostno analizo bomo ugotavljali robustnost oz. neodvisnost rezultatov od odločitev, ki jih bomo sprejemali v procesu pregledovanja in presoje ustreznosti in ki bodo imele za posledico majhna, s soglasjem sprejeta, odstopanja od protokola zaradi individualnih posebnosti raziskav.

Ob nizki variabilnosti oz. heterogenosti rezultatov raziskav bi v primeru izbora modela FE lahko dobili enake rezultate kot z modelom RE. Z modelom RE lahko v primeru povezave učinka in velikosti vzorca pri visoki heterogenosti pride do spremembe točkovne ocene velikosti učinka. Prvo občutljivostno analizo bomo zato izvedli s ponovitvijo metaanalyze z modelom FE. Raziskave z visoko oceno tveganja za pristranost bi lahko vplivale na velikost in smer učinka. Drugo občutljivostno analizo bomo zato izvedli ob izključitvi raziskav z vsaj eno oceno visoko tveganje za pristranost v katerikoli domeni. Spremembe v načrtovanih in morebitne dodatne občutljivostne analize bomo v poglavju Metode.

4 DODATNE INFORMACIJE

4.1 Viri

Vso uporabljeno literaturo pri pisanju protokola bomo v diplomskem delu označili na ustrezačih mestih; reference bomo zbrali v poglavju Literatura.

4.2 Prispevki avtorjev

Prvi avtor (PL) bo proučil področje ADHD pri odraslih in napisal protokol sistematičnega pregleda, sodeloval pri oblikovanju iskalne strategije, izvedel identifikacijo in presejanje zapisov, sodeloval pri pridobitvi celotni člankov raziskav, pregledal članke in druga poročila o raziskavah, presodil ustreznost raziskav za vključitev v metaanalizo, izpisal podatke o lastnostih in izidih, vnesel podatke v program RevMan in jih analiziral, interpretiral rezultate in napisal poročilo sistematičnega pregleda.

Mentor (IL) bo koordiniral izvedbo in nadziral izvedbo raziskave, proučil področje ADHD pri odraslih in sodeloval pri pripravi protokola, sodeloval pri oblikovanju iskalne strategije in pridobitvi celotnih člankov raziskav, svetoval bo pri metodološki in klinični interpretaciji rezultatov.

Somentor (MŠ) je proučil področje ADHD pri odraslih in prispeval zamisel za izvedbo raziskave, usmerjal in nadziral bo njeno izvedbo, sodeloval pri pripravi protokola in oblikovanju iskalne strategije, svetoval bo pri klinični in metodološki interpretaciji rezultatov.

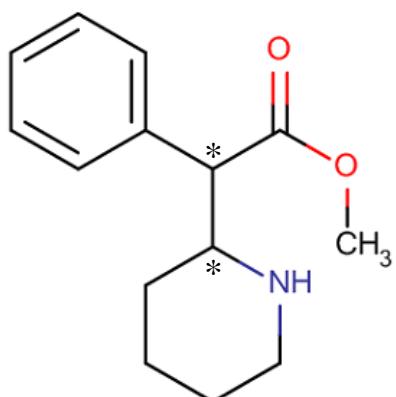
4.3 Izjava o nasprotju interesov

Avtorji Sistematičnega pregleda in metaanalize učinkovitosti zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih izjavljajo, da niso v potencialnem ali dejanskem nasprotju interesov.

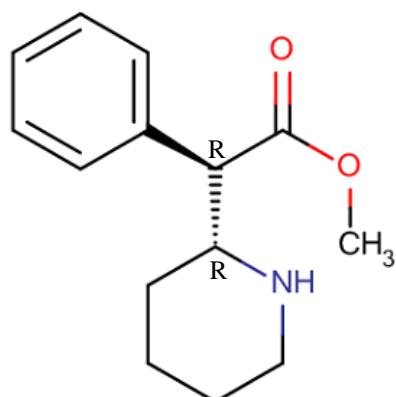
4.4 Viri financiranja

Sistematični pregled in metaanaliza učinkovitosti zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo pri odraslih bo neodvisna in nesponzorirana raziskava.

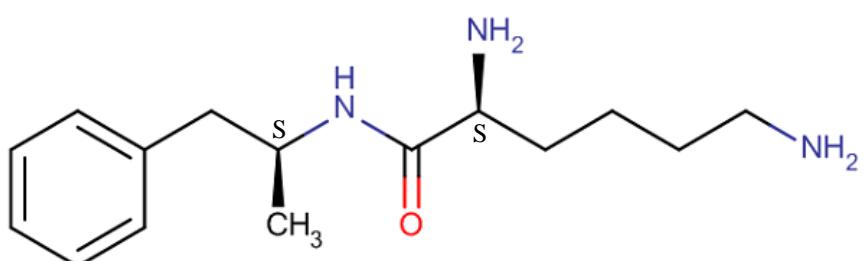
Priloga B: Strukturne formule opisanih učinkovin za zdravljenje ADHD¹



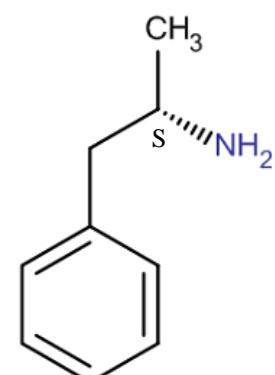
rac-metilfenidat



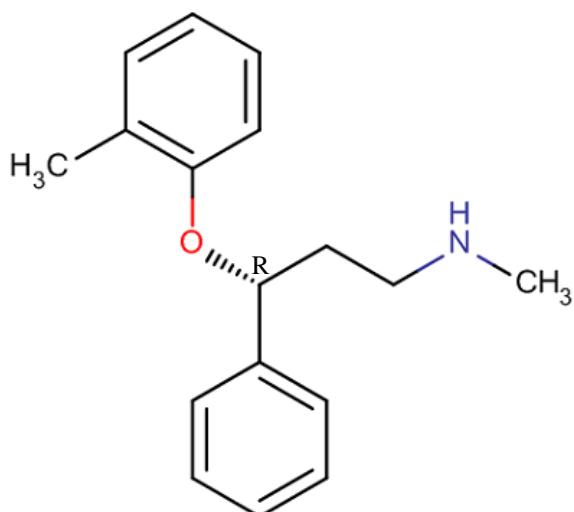
deksmetilfenidat



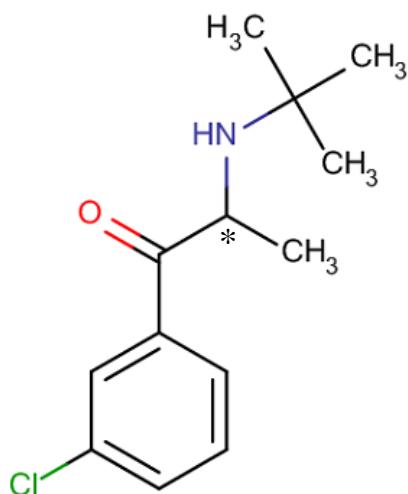
lisdeksamfetamin



dekstroamfetamin



atomoksetin



rac-bupropion

¹ Strukturne formule smo narisali z aplikacijo v programskem orodju Marvin Sketch, verzija 6.2.2, 2014, ChemAxon Ltd. (<http://www.chemaxon.com>).

Priloga C: Strategije iskanja zapisov v spletnih bibliografskih bazah

Database	Search dates	Search details
MEDLINE/PubMed	<ul style="list-style-type: none"> • 17 December 2014 • 26 June 2015 • 9 February 2016 	<ul style="list-style-type: none"> • Search terms I: (attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine) AND (double blind) • Search terms II: (attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (each drug separately) • Article types filter: Randomized Controlled Trial
ClinicalTrials.gov	<ul style="list-style-type: none"> • 17 December 2014 • 9 February 2016 	<ul style="list-style-type: none"> • Search option: Advanced search • Study type: Interventional studies • Conditions: attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD • Interventions: methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine • Age group: Adults (18–65)
CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> • 30 January 2015 (The Cochrane Library 2015, Issue 1) • 6 May 2016 (The Cochrane Library 2016, Issue 5) 	<ul style="list-style-type: none"> • Search terms: (attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) AND adult AND (methylphenidate OR dextroamphetamine OR amphetamine salts OR lisdexamfetamine OR atomoxetine OR bupropion OR desipramine OR modafinil OR guanfacine OR clonidine OR venlafaxine OR reboxetine OR duloxetine OR galanthamine) AND (randomized controlled trial) AND (double blind) • Limitation by field: Search All Text • Limitation by database: Trials
EU Clinical Trials Register	<ul style="list-style-type: none"> • 23 November 2015 • 6 May 2016 	<ul style="list-style-type: none"> • Search terms: (attention deficit disorder with hyperactivity OR ADHD) • Selected age range: Adult

Priloga D: Karakteristike vključenih raziskav z oceno tveganja za pristranost

Adler 2008

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, phase 3, double-blind, placebo controlled trial • Number of study sites: 48 in the USA • Statistical methods: Modified ITT population defined as all subjects who had baseline and at least one post-randomisation score was included in efficacy analysis. It comprised 414 patients. Missing data of 65 participants were imputed using LOCF (last-observation-carried-forward) approach. ITT population for safety assessment was defined as all subject who were enrolled, randomised and who received blinded intervention, which comprised all 420 randomised patients. Changes from baseline and multiple-comparisons were calculated by using ANCOVA model and Dunnet's test with least squares (LS) adjustment. The method of effect size calculation was not reported.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=420 randomised • Inclusion criteria: Patients meeting 6 out of 9 sub-type diagnostic criteria defined by DSM-IV-TR and scoring ≥ 28 on ADHD-RS-IV-Inv with adult prompts; participants who had been previously exposed to any ADHD therapy were not excluded; previous non-responders were also not excluded; • Exclusion criteria: Comorbid patients with psychiatric diagnosis and significant symptoms, history of seizures, taking medication that affect central nervous system, cardiac abnormalities or hypertension, positive urine drug results, pregnant and lactating women. • Mean age: 35.1 (range: 18–55) • Sex: males 228 (54.3%) • Race: white 349 (83.1%) • Age at initial ADHD diagnosis: not reported • ADHD subtype: not reported • Prior ADHD pharmacotherapy: conflicting reports were found, 41 (9.8% were previously treated with d-AMPH, MAS and MAS-XR) and 75 (17.6%) as reported in • Babcock 2012 and in Faraone 2012, respectively; of 41 participants, 36 were non responders (remained symptomatic with ADHD-IV RS score ≥ 18); • Mean baseline ADHD-RS score: 40.7
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Four arms: <ol style="list-style-type: none"> 1. LDX, 30 mg/d in the morning, N=119 2. LDX, 50 mg/d in the morning in forced-dose escalating manner (1st week 30 mg, 2nd–4th week 50 mg), N=117 (5 remained on 30 mg) 3. LDX, 70 mg/d in the morning in forced-dose escalating manner (1st week 30 mg, 2nd week 50 mg, 3rd–4th week 70 mg), N=122 (7 remained on 50 mg, 10 remained on 30 mg) 4. Placebo, in the morning, N=62 • Duration: 4 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: ADHD Symptom severity assessed with clinician-rated ADHD-RS

	<ul style="list-style-type: none"> Secondary: clinical impression: CGI-Severity and CGI-Improvement scales; proportion of responders as frequency of subjects with $\geq 30\%$ reduction in ADHD-RS total score; effect size by dose; retention in treatment; effect on quality of sleep; Safety was assessed by observing adverse events using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology and proportion of drop-outs due to adverse events; vital signs (SBP/DBP, pulse), ECG (QRS, QTc intervals) and physical measurements were taken;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: healthcare institution, university and pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Six exclusions from ITT population were not clearly explained, but were accounted for in the table of subject disposition under reasons for post-randomisation withdrawals. Improvement in CGI-I scores was presented in percentages. We calculated frequencies using the numbers of participants included in the efficacy analyses. The difference in effect size between 70 mg and 30 mg intervention arms was statistically significant before but not after imputing data by LOCF method, suggesting that in this case the LOCF is a rigorous method that gives more conservative estimation towards smaller effect size. Study report on ClinicalTrials.gov (ID: NCT00334880) presented trial characteristics but posted no results.

Risk of bias table

XXX

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Random sequence generation method was neither explained nor mentioned.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was neither explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Participants were reported to have been blinded, but personnel were not. Due to strong behavioural effects of amphetamines maintenance of blinding is uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Outcome assessors were reported to have been blinded however due to strong behavioural effects of amphetamines maintenance of blinding is uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 1.4% exclusions, was low (16.9%) and evenly distributed between intervention groups. Large effect size was observed. Missing data were imputed using the LOCF method. Comment: Missing data probably did not affect the results significantly.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. All pre-specified outcomes found on ClinicalTrials.com were also described in the study report.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Other bias	LOW RISK	Groups were balanced at baseline; the study gives an impression of being free from other potential sources of bias.

Adler 2009

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: 27 in the USA • Statistical analysis: ITT population in efficacy and safety analyses comprised all randomised subjects who were dispensed study medication. LOCF approach was used to deal with missing data and baseline value was used as the final assessment in subjects with no post-baseline efficacy evaluation. Treatment groups were compared using ANCOVA model in the AISRS scores analysis and ANOVA model in the CGI-I scores analysis. Cochran-Mantel-Haenzel test was used to compare treatment response (defined as CGI-I ≤ 2 and AISRS score reduction $\geq 30\%$) between groups.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=229 randomised • Inclusion criteria: Adults with ADHD of any type as defined by the DSM-IV criteria and confirmed by Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale 1.2 (AACDS), chronic course of symptoms from childhood to adulthood, AISRS score ≥ 24 and Global assessment of functioning (GAF) score between 41 and 60, indicating moderate or severe impairment (according to DSM-IV criteria); subjects stabilised on their SSRI medication or taking other necessary medical therapies within inclusion/exclusion criteria were not excluded; • Exclusion criteria: Subjects meeting DSM-IV criteria for depressive or anxiety disorders or a HAM-A score ≥ 21 with marked symptoms of anxiety, tension, or agitation, a HAM-D score ≥ 17 with symptoms of moderate to severe depression, coexisting medical condition likely to interfere with safe administration of MPH, known or suspected cardiac abnormality, diagnosis or family history of Tourette syndrome, motor or verbal tics, history of seizure disorder, hyper- or hypo thyroidism, glaucoma, comorbid psychiatric diagnosis (schizophrenia, bipolar, obsessive compulsive, cyclothymic, pervasive development disorders), history of alcohol or substance abuse within the past 6 months, history of suicidal ideation or behaviour during the past year, current or history of eating disorder for the last 3 years, patients taking specified medication: antipsychotics, bupropion, modafinil, clonidine or other alpha-2 adrenoceptors agonists, TCA, theophylline, coumarin anticoagulants, anticonvulsants, MAO inhibitors, guanethidine, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (venlafaxine, duloxetine), known non-responders to MPH or history of allergy to MPH or other stimulants; • Mean age: 39.0 years (range 18–65) • Sex: males 127 (56.2%) • Race: white 195 (86.3%), black 13 (5.8%) • Age at initial ADHD diagnosis: no information • ADHD subtype: combined 181 (80.1%), inattentive 43 (19.0%), hyperactive/impulsive 2 (0.9%) • Prior ADHD pharmacotherapy: 35.4 % (7% treated at baseline) • LS mean baseline AISRS score: 38.4

Interventions	<ul style="list-style-type: none"> Two groups: <ol style="list-style-type: none"> MPH-OROS, titrated to optimal response, initially 36mg/d qd, increased weekly by 18 mg/d to subjects who failed to attain pre-defined treatment response and did not experience adverse events, to a maximum dose of 108 mg/d, mean (SD) dose 67.7 (27.9) mg, N=110 Placebo, N=116 Duration: 7 weeks (5 weeks' titration period, followed by 2 weeks' maintenance of optimal dose)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Primary: Improvement in ADHD symptoms assessed by Investigator symptom rating scale (AISRS); Other outcomes: Clinical global impression improvement measured by CGI-I scale, post hoc responder analysis, Conners' Adult ADHD Rating Scale-Self Report: Short Version (CAARS-S:S), Sheehan Disability Scale (SDS) work question, CGI-Severity (CGI-S), ADHD Impact Model for Adults (AIM-ATM); Safety: assessed by monitoring and recording treatment-emerging adverse events using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, vital signs (SBP, DBP, pulse), ECGs, body mass, laboratory tests;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: university, healthcare institution, pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Power calculation was based on predicted 20% drop-out rate and 5.5 (SD 10.8) difference in means between the MPH-OROS and placebo groups. With 29.7% and disproportionate (37.2% vs 22.4%) total discontinuation and with the mean difference of 3.8 (SD 11.4) neither of the two predictions were substantiated. Some efficacy outcomes (CGI-I score and treatment response) analysis excluded 8 subjects apparently withdrawn before the first assessment of the Clinical global impression of improvement. This "secondary ITT" population was not defined accordingly. Overall improvement in symptom severity assessed by CGI-I scale was not reported as a dichotomous outcome, as preferred, but rather as a joint outcome with reduction of AISRS score by more than 30%. Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00326391) with study data and results posted in a clinical study report synopsis.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Computer-generated randomisation schedule stratified by investigator site with a block size of 4.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomised allocation was implemented via an interactive voice recognition system.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Subjects were reported to have been blinded and received identically appearing over-encapsulated tablets. Both study groups followed the same dosing schedule and assessment procedures. However, due to pronounced behavioural effects of stimulants maintenance of blinding is uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Investigators were reported to have been blinded. Due to pronounced behavioural effects of stimulants maintenance of blinding is uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Total discontinuation rate, counting 1.3% exclusions, was moderate (29.7%), exceeded authors' prediction of 20% and was disproportionate between the study groups (37.2% MPH, 22.4% PCB) with all withdrawals adequately explained. LOCF method (with baseline values used as the final assessment where needed) was applied to deal with missing data. Low effect size was observed. Comment: Any method for imputing missing data would result in uncertain and likely biased effect size.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all relevant outcomes listed in the Methods section were reported. Study record on ClinicalTrials.com incompletely reported pre-defined outcomes. Comment: Probably low risk.
Other bias	UNCLEAR RISK	No baseline imbalance between groups was observed. Previous non-responders were excluded from the study. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Adler 2013a

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised (with stratification by cohabitation status), double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: multi centre, 35 sites in the USA • Statistical methods: Full analysis set (FAS) was used in the efficacy assessment comprising all participants (N= 154) who received ≥ 1 dose of trial medication and had 1 post-randomisation BRIEF-A assessment. Safety population was defined as all participants (N=159) who received ≥ 1 dose of trial medication. Available case analysis was used to deal with missing data. LS mean changes from baseline and multiple-comparisons were calculated by using ANCOVA model. Prior to making inferences multiple secondary outcomes were approached with analyses based on sequential hierarchical hypothesis testing procedure (gate-keeping strategy) in order to maintain control of Type I errors. A method for calculation of an effect size was not described.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=161 randomised • Inclusion criteria: Patients meeting Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale and DSM-IV-TR diagnostic criteria for adults with baseline score ≥ 28 and with clinically significant Executive function deficit (BRIEF-A GEC T-score ≥ 65); patients required to be in a close domicile relationship (spouse or significant other) for ≥ 6 months; • Exclusion criteria: comorbid psychiatric condition controlled with medication or uncontrolled with significant symptoms, tic disorder, history of

	<p>seizures and Tourette syndrome, any chronic or acute or unstable medical condition, SUD, cardiovascular disease, abnormal cardiac structure or conduction, a history of moderate to severe hypertension, well controlled ADHD with current therapy, history of failure to respond to an adequate course of amphetamine therapy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean age: 34.6 years (range: 18–55) • Sex: males 83 (52.2%) • Race: white 136 (85.5%), black 16 (10.1%) • Age at initial ADHD diagnosis: mean age of onset 5.4 years; mean duration of ADHD 30.2 years • ADHD subtype: combined 129 (81.1%), inattentive 29 (18.2%), hyperactive/impulsive 1 (0.6%) • Prior ADHD pharmacotherapy: not reported • LS mean baseline ADHD-RS score: 39.9 • LS mean baseline BRIEF-A GEC T-score: 79.6
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two arms: <ol style="list-style-type: none"> 1. LDX, 30 mg/d, 50 mg/d, 70 mg/d with dose-titration to optimal effect, mean maintenance dose (SD): 56.9 (14.40) mg, optimal daily dose distribution: 16.5% (30 mg), 38.0% (50 mg), 45.6% (70 mg), N=80 2. Placebo, N=81 • Duration: 10 weeks (dose optimisation phase 4 weeks, treatment phase 6 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Executive function improvement assessed with Self-reported Behaviour Rating Inventory of EF-Adult Global Executive Composite (GEC) scale • Secondary: improvement in ADHD symptoms assessed with investigator-rated ADHD-RS-IV (ADHD Rating Scale version IV with adult prompts); informant-rated BRIEF-A, informant-rated Conner's Adult ADHD Rating Scale-Observer: Short Version (CAARS-O:S), clinical global impression (CGI-S, CGI-I); quality of life (AIM-A, Self-reported adult ADHD Impact module; AAQoL, Adult ADHD quality of life); • Safety was assessed by collection of TEAEs using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, vital signs (SBP/DBP, pulse), ECG, physical examination, clinical laboratory evaluations, using responses to investigator-rated Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS);
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: healthcare institution, university and pharmaceutical industry • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Trial authors reported SMD estimate of 0.94. • Weisler 2014 (post-hoc correlational analysis of clinician-, self- and informant-reported ratings of symptoms and functional impairment) and ClinicalTrials.gov (Shire 2011) published scores of CAARS-O:S with total T-scores (LS mean (SE)) -11.3 (1.24) and -5.8 (1.24) for LDX and PCB, respectively, and the effect size of SMD 0.44. Disparity in the number of participants included in this outcome assessment was observed between the two sources (154 and 142 in Weisler 2014 and Shire 2011, respectively). Our calculation of effect size gave SMD 0.52 (95 % CI: -0.86, -0.19). This outcome was not included in data synthesis; • Subjective nature of executive function ratings may result in inherent bias related to over-/underestimation of impairments. • Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT01101022) posted trial data and results.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Randomisation was stratified by cohabitation status, participants were assigned a 4-digit randomisation code using Interactive Voice/Web Response System.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Central allocation through Interactive Voice/Web Response System.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Participants and caregivers were reported to have been blinded however maintenance of blinding is uncertain due to strong behavioural effects of amphetamines.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Investigators and outcome assessors were reported to have been blinded however maintenance of blinding is uncertain due to strong behavioural effects of amphetamines.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Total discontinuation rate, counting 4.3% exclusions, was notable (28.6%) and numerically disproportionate between groups (21.5% LDX, 33.8% PCB). According to authors, 80% power was not jeopardized due to discontinuation, since calculated sample size requiring at least 52 participants in each study arm was maintained by imputing missing data using available case approach. Large effect size was observed. Comment: Available case analysis approach to deal with a notable amount of missing data carries potential risk of bias.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not sought from the authors, however all pre-specified outcomes were presented on ClinicalTrials.com and were also described in three full-text papers obtained (Adler 2013 , Adler 2013a , Weisler 2014).
Other bias	UNCLEAR RISK	No baseline imbalance between groups was observed. Patients with well controlled ADHD with current therapy were excluded. Previous non-responders to amphetamines were excluded. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

xxx

Biederman 2006

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial • Number of study sites: 1 in the USA • Statistical methods: Modified ITT population, which included all participants who completed the first two weeks, was used in all analyses (efficacy and safety) and comprised 141 subjects. LOCF approach was used for subjects who did not complete the full study schedule (from week 3 to week 6). Random regression models with generalized estimating equations (GEEs) were used to analyse the repeated measures of the study.
----------------	--

	The primary outcome (AISRS score) was modelled as the independent variable, controlling for any demographic (age, sex, socioeconomic status) or clinical differences (AISRS score, concomitant antidepressant therapy) at baseline between the groups and baseline AISRS score.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=149 randomised • Inclusion criteria: Adult outpatients meeting full diagnostic criteria for DSM-IV defined ADHD (at least 6 out of 9 symptoms of inattentive or hyperactive/impulsive subtypes, by the age 7 and within the past month) based on clinical assessment and confirmed by Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) with supplementation for ADHD, describing a chronic course of symptoms from childhood to adulthood, endorsing moderate to severe level of impairment attributed to ADHD; subjects treated for depression and anxiety disorders receiving a stable medication (non MAO inhibitor antidepressants or benzodiazepines) for more than 3 months prior to study and who had disorder-specific CGI-Severity score ≤ 3 (mildly ill) were not excluded from the study; • Exclusion criteria: clinically significant chronic medical conditions, delirium, dementia, amnesia or other clinically unstable psychiatric disorders (bipolar disorder, psychosis, suicidality), alcohol or substance abuse in the last 6 months, IQ<80, abnormal baseline laboratory values, pregnant or nursing women, previous adequate trial of MPH; • LS mean age: 35.2 (range 19–60), the MPH group was significantly, but only slightly younger • Sex: males 73 (51.8%) • Race: no information • Age at initial ADHD diagnosis: mean age 5.2 years MPH-OROS group, 4.4 years PCB group (significantly different) • ADHD subtype: all subtypes, not specified • Prior ADHD pharmacotherapy: no information • LS mean baseline AISRS score: no information
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-OROS, titrated to optimal response, initially 36mg/d qd, increased weekly by 36 mg/d to subjects who failed to attain pre-defined treatment response and did not experience adverse events, to a maximum dose of 144 mg/d (1.3 mg/kg/day); mean daily dose 80.9 ± 31.8 mg (0.99 ± 0.32 mg/kg), N=72 2. Placebo, N=77 • Duration: 6 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in symptoms assessed by ADHD Investigator symptom rating scale (AISRS), overall severity and change in severity measured by CGI-S and CGI-I; • Secondary: response to treatment defined as $\geq 30\%$ reduction in the symptoms and CGI-I scale score ≤ 2, change in depression and anxiety symptoms were assessed by Hamilton depression and anxiety scales (HAM-D, HAM-A), global assessment of psychosocial functioning measured by GAF scale (according to guidelines in DSM-IV); • Safety: AEs were elicited by spontaneous reports through open-ended questions at each visit, weight, blood pressure, heart rate, electrocardiograms (ECGs);
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: university, healthcare institution, government agency, pharmaceutical industry • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Significant, yet small, difference in participant's age between study arms (MPH-OROS 32.7 ± 18.5, PCB 37.6 ± 8.4 p=0.04) which was controlled for in all subsequent analysis and found not to have influenced outcomes.

- Fifty-four (38.3%) subjects experienced at least one lifetime psychiatric disorder (multiple anxiety disorder 21%, conduct disorder 14%, antisocial personality disorder 9%, major depression 5%, bipolar disorder 4%) at trial entry. In addition, 84 (60%) subjects endorsed history of substance use disorder (alcohol and/or drugs) to ADHD.
- 12 (8.1%) subjects were taking concomitant pharmacotherapy for depression and anxiety at study entry. Baseline LS mean HAM-D score was 4.4 and LS mean HAM-A score was 4.0. Cut-off score for moderate depression on HAM-D scale is 14, cut-off score for anxiety on HAM-A scale is 18. Endpoint scores indicate that treatment with MPH-OROS was not associated with changes in symptoms of depression or anxiety. This warrants the inclusion of the study in the review.
- Primary efficacy outcome was presented in the form of graphs showing the decrease in total AISRS score by week, and changes in scores from baseline to endpoint for both ADHD domains separately. Numerical data needed for efficacy size calculation was not reported. We, therefore, estimated mean values with standard errors of the mean from the graph. End point means were used to calculate effect size as baseline to end-point change variances were not reported.
- Data on response measured by CGI-I scale were not reported separately as described in the Methods section, but as a joint outcome with reduction of AISRS score by more than 30%, nor were reported results of assessment of GAF.
- A positive dose-response relationship was found in the study. Significant separation from placebo was attained in week 3 when mean daily dose reached 72.6 mg (0.89 mg/kg). None of the potential confounders (age, sex, baseline AISRS score, socioeconomic status, concomitant antidepressant therapy) were significantly associated with AISRS score.
- Modified ITT population was used in calculation of a prevalence of adverse events, which excluded 8 participants due to lack of compliance (3) and loss to follow-up (5).

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been randomised, the method used, however, was not reported.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was neither explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been blinded and both interventions were delivered in identical-appearing tablets. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Raters were reported to have been blinded to treatment assignment. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 5.4% exclusions, was low (19.5%), distribution between groups was numerically disproportionate (25% MPH, 16.7% PCB) with all withdrawals and exclusions explained. Moderate effect size as observed. Missing data were imputed using the LOCF method. Comment: Missing data probably did not affect the results significantly.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK	The original study protocol was unavailable. Some relevant outcomes were not reported as defined in the Methods section. Efficacy outcome was reported incompletely (mean changes without SDs). Comment: inadequate data (end point scores) were used in meta-analysis.
Other bias	LOW RISK	Beside small baseline age imbalance between groups the study appears free from other potential sources of bias.

Biederman 2010

IIIxx:

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Three phases: <ol style="list-style-type: none"> I. Acute efficacy, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial II. Extension study, double blind, all responders (both groups) from phase I III. Discontinuation phase study, only MPH-OROS responders from phase II. re-randomised, double-blind placebo-controlled • Number of study sites: 1 in the USA • Statistical methods: Modified ITT population, which included all participants who completed at least the first week of the assigned treatment, was used in all analyses (efficacy and safety) and comprised 223 subjects. A mixed-effects model repeated measures (MMRM) approach was used to deal with missing data in the efficacy and safety analyses. Models assessing symptom improvement were adjusted for any demographic or clinical differences at baseline between the groups and baseline AISRS score. Omnibus and pair wise comparisons were made with post estimation Wald tests such that Chi² statistics were reported for continuous data. Continuous and categorical data were tested with analysis of variance and Pearson Chi², respectively, for non-longitudinal data (demographics at baseline, prevalence of adverse effects or response at endpoint).
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: N=227 randomised Phase 2: N=96 Phase 3: N= 23 re-randomised • Inclusion criteria: Adult outpatients meeting full diagnostic criteria for DSM-IV defined ADHD (at least 6 out of 9 symptoms of inattentive or hyperactive/impulsive subtypes, by the age 7 and within the past month) based on clinical assessment and confirmed by Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) with supplementation for ADHD, describing a chronic course of symptoms from childhood to adulthood, endorsing moderate to severe level of impairment attributed to ADHD, and AISRS score ≥ 24. Subjects treated for depression and anxiety disorders receiving a stable medication for more than 3 months prior to study and who had disorder-specific CGI-Severity score ≤ 3 (mildly ill) were not excluded from the study; • Exclusion criteria: clinically significant chronic medical conditions, delirium, dementia, amnesia or other clinically unstable psychiatric disorders

	(bipolar disorder, psychosis, suicidality), alcohol or substance abuse in the last 6 months, IQ<80, abnormal baseline laboratory values, pregnant or breast-feeding women, previous adequate trial of MPH; <ul style="list-style-type: none"> • LS mean age: 35.6 (range 19–60) • Sex: males 102 (45.7%) • Race: no information • Age at initial ADHD diagnosis: no information • ADHD subtype: all subtypes, not specified • Prior ADHD pharmacotherapy: no information • LS mean baseline AISRS score: no information
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Phase I. Two groups: <ul style="list-style-type: none"> 1. MPH-OROS, titrated to optimal response, initially 36mg/d, increased weekly by 36 mg/d to subjects who failed to attain pre-defined treatment response and did not experience adverse events, to a maximum dose of 1.3 mg/kg/day or 144 mg regardless of weight; mean daily dose 78.4 ± 31.7 mg (0.97 ± 0.32 mg/kg), N=112 2. Placebo, N=115 Duration: 6 weeks • Phase II. Two groups: <ul style="list-style-type: none"> 1. OROS-MPH, maintenance of doses attained in phase I. N=62 2. Placebo, N=34 Duration: 24 weeks • Phase III. Two groups: <ul style="list-style-type: none"> 1. OROS-MPH, maintenance of doses attained in phase I. N=12 2. Placebo, N=11 Duration: 4 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in symptoms, maintenance of clinical response and rate of relapse after discontinuation were assessed by ADHD Investigator symptom rating scale (AISRS), overall severity and change in severity measured by CGI-S and CGI-I; • Secondary: response to treatment defined as $\geq 30\%$ reduction in the symptoms and CGI-I scale score ≤ 2, change in depression and anxiety symptoms were assessed by Hamilton depression and anxiety scales (HAM-D, HAM-A), global assessment of psychosocial functioning measured by GAF scale (according to guidelines in DSM-IV); • Safety: AEs were elicited by spontaneous reports through open-ended questions at each visit, weight, blood pressure, heart rate, electrocardiograms (ECGs), systematic assessment/documentation of concomitant medication;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: university, healthcare institution, government agency, pharmaceutical industry • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • For our analysis we extracted data from the first 6-week acute efficacy and safety phase. • Modified ITT population was used in safety analysis, which excluded 4 randomized participants, who did not return for any post treatment assessment. • Baseline LS mean HAM-D score was 4.2 and LS mean HAM-A score was 3.8. Cut-off score for moderate depression on HAM-D scale is 14, cut-

off score for anxiety on HAM-A scale is 18. Endpoint scores (HAM-D LS mean 3.2, HAM-A LS mean 3.7) indicate that treatment with MPH-OROS was not associated with changes in symptoms of depression or anxiety. This warrants the inclusion of the study in the review.

- Primary efficacy outcome was presented in the form of graphs showing the decrease in total AISRS score by week. Numerical data needed for efficacy size calculation was not reported. We, therefore, estimated mean values with standard errors of the mean from the graph. End point means were used to calculate effect size as baseline to end-point change variances were not reported.
- Data on response measured by CGI-I scale was not reported separately as defined in the Methods section but as a joint outcome with reduction of AISRS score by more than 30%. Reuslts of assessment of GAF were not reported.
- Crossover assignment was designated as the intervention model in ClinicalTrials.gov report (ID: NCT00181571).
- An independent post hoc analysis ([Biederman 2011](#)) that evaluated association between the executive function deficit (EFD) and response of ADHD symptoms to treatment with MPH-OROS on a subset (132) of subjects that were enrolled to this study. Outcome of interest, a total BRIEF-A T-score presented as a Global Executive Composite (GEC), could not be extracted as T-scores of individual domains were reported only. Improvement of EFD was not listed as a pre-defined outcome on ClinicalTrials.gov report.

Risk of bias table

▲xxx

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Study subject randomisation was administered by the research hospital pharmacy (centrally controlled randomisation).
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Centrally controlled randomisation. Comment: Allocation was probably concealed.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been blinded, both interventions were delivered in identical-appearing tablets. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Raters were reported to have been blinded to treatment assignment. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 1.8% exclusions, was low (18.9%) and numerically disproportionate between groups (23.2% MPH, 14.8% PCB) with 10.6% of withdrawals unexplained. Moderate effect size was observed. Mixed-effects model repeated measures (MMRM) approach to deal with missing data was used. Comment: MMRM method appears less likely to produce biased effect estimates.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK	The original study protocol was not available. Disparity concerning intervention model between the trial report and the report on ClinicalTrials.gov, which incompletely presented pre-defined outcomes, was observed. Relevant outcomes were not reported as defined in the Methods section. Efficacy outcome was reported incompletely (mean changes without SDs). Comment: inadequate data (end point scores) were used in meta-analysis.
Other bias	UNCLEAR RISK	Groups were balanced at baseline. Patients with a history of treatment and good response to MPH were excluded from the study. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Biederman 2012

xxxxi

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: 1 in the USA • Statistical methods: Efficacy-assessment population comprised all subjects (61) with one post-randomisation assessment. Only two assessments (baseline and end-point) were performed, therefore only subjects completing the trial were included in the analysis (per-protocol analysis). Continuous dependent variables were analysed using either univariate or repeated measures GLM (generalised linear model) procedure as appropriate. Pearson Chi-squared tests and logistic regression were used in the analysis of binary data.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=69 randomised • Inclusion criteria: Clinically referred patients meeting full DSM-IV criteria for ADHD based on a clinical evaluation and structured diagnostic interview, childhood onset and persistence of symptoms into adulthood, no pharmacological treatment for ADHD in the past month, a valid driver's licence and a passed pre-randomisation driving simulation assessment; • Exclusion criteria: any clinically significant psychological or medical condition (abnormal laboratory values, ECG, structural cardiac abnormality, hypertension), hypersensitivity to LDX or amphetamines, treatment with psychotropics with significant effects on CNS, history of substance abuse or in last 6 months, an IQ<80, pregnant and nursing women; • Mean age: 22.2 (18–26) • Sex: males 39 (56.5%) • Race: white (most of participants), details not reported • ge at initial ADHD diagnosis: not reported • ADHD subtype: no information • Prior ADHD pharmacotherapy: 30 (43.5%); no subject was considered stimulant refractory or intolerant; • LS mean baseline ADHD-RS score: 31.0
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two arms: <ul style="list-style-type: none"> 1. LDX, 30 mg/d, 50 mg/d, 70 mg/d with dose-titration to optimal effect, average dose and distribution of dose among participants not reported, N=35

	<p>2. Placebo, N=34 • Duration: 6 weeks</p>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Primary: Participants experiencing collision during surprise events in validated MIT AgeLab Driving Simulator; change in driving behaviour assessed with Manchester Driving Behaviour Questionnaire (MDBQ); Secondary: Improvement in ADHD symptoms measured with ADHD-IV-RS scores, response defined as CGI-I scale score ≤ 2 and a reduction in baseline ADHD-RS score $\geq 30\%$, global assessment of psychosocial functioning (GAF) according to DSM-IV guidelines, symptoms of depression and anxiety measured with HAM-D and HAM-A, respectively; Safety was assessed by recording adverse events elicited by spontaneous reports through open-ended questions, documenting concurrent medication, measurements of vital signs (SBP, DBP, P), ECG, body weight, Kennedy Simulator Sickness Questionnaire;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: healthcare institution, university, government agency, pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Primary objective of this study was to assess the effect of LDX on driving impairment in young adults with ADHD. Subjects up to 26 years of age were included. As symptoms improvement was not in the main focus, only two efficacy assessments (baseline and end-point) were conducted. Disparity was found in definition of safety population between published paper and study results reported on ClinicalTrials.gov (Biederman 2012a). While paper reported 6 post-randomisation exclusions prior to administering the intervention and 2 cases of attrition resulting in 61 subjects comprising safety population, results reported on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00801229) stated 6 excluded subjects in fact received assigned intervention giving rise to a safety population of 69. We used data published on ClinicalTrials.gov in our analysis, since disparity might have been corrected when the authors updated and verified the report in 2014. We calculated the events for CGI-Improvement assessment from percentages. No significant differences were observed in change scores on depression and anxiety scales between groups.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Random sequence generation method was not explained nor mentioned.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was not explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Participants, but not personnel, were reported to have been blinded, however ensuring blindness is uncertain due to strong behavioural effects of amphetamines.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Investigators were reported blinded, however ensuring blindness is uncertain due to strong behavioural effects of amphetamines.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Total discontinuation rate was 11.6% and evenly distributed between groups. All withdrawn participants were excluded from the per-protocol efficacy analysis that required both of only two assessments (baseline and end-of trial). Effect size was large. Comment: Exclusion of participants from per-protocol analysis might have biased the effect size.
Selective reporting (reporting bias)	UNCLEAR RISK	The original study protocol was not available. Pre-specified outcomes were reported incompletely. Paper reported 6 post-randomisation exclusions prior to administering the intervention, while results posted on ClinicalTrials.gov stated 6 excluded subjects in fact received assigned intervention.
Other bias	UNCLEAR RISK	No important baseline imbalance between groups was observed. Subjects with known hypersensitivity to amphetamines were excluded. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

xxviii

Casas 2013

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: multicentre, 42 European sites • Statistical methods: All randomised subjects (279) comprised the ITT population and were included in the primary and secondary outcome analysis. Missing data were dealt with by using LOCF approach; for subjects with no post-baseline efficacy measurement a change of 0 was imputed. Least square (LS) mean changes from baseline to end point were calculated by using ANCOVA model in the estimation of treatment effects and comparison between the treatment groups with multiplicity adjusted for by Dunnet's procedure. The safety population included all randomized subjects who received at least one dose of study medication. Response to treatment was analysed using Cochran-Mantel-Haenzel test. Sensitivity analyses were performed using modified ITT population (197) where subjects who discontinued for reasons other than lack of efficacy were excluded, and per-protocol population (213) including all randomised subjects without major protocol deviations. Post-hoc analyses included determination of relationship between investigator- and self-reported symptom improvement, correlation between symptomatic and functional outcomes, and mediator analyses.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=279 randomised • Inclusion criteria: Adult men and women, aged between 18 and 65 years, diagnosed with ADHD as defined by DSM-IV criteria, confirmed by the Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADIID) and Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I/P); CAARS total score ≥ 24 at screening; chronic course of ADHD symptomatology from childhood to adulthood with some symptoms present before age 7 years, patient agrees to take only the supplied study drug and not initiate any new or change currently used behavioural modification programme during the study

	<ul style="list-style-type: none"> Exclusion criteria: Patients (or their child) with a history of poor response, intolerance or allergy to MPH, patients diagnosed with clinically unstable psychiatric condition (acute mood, bipolar, obsessive-compulsive, psychotic, personality disorders), diagnosis of autism, Asperger's syndrome, known or suspected mental retardation, eating disorder, motor tics or family history of Tourette's syndrome, substance use disorder (not including nicotine or caffeine), hyperthyroidism, myocardial infarction or stroke in the last 6 months, history of seizures, glaucoma or uncontrolled hypertension, angina pectoris, cardiac arrhythmias, pregnant and breast-feeding women, any serious medical condition or concomitant medication likely to interfere with safe administration of MPH-OROS. Discontinuation was required for: alpha-2 adrenoceptors agonists, antipsychotics, theophylline, coumarin anticoagulants, anticonvulsants, any ADHD treatment, herbal and over-the-counter stimulant diet preparations or drugs containing stimulants, MAO inhibitors, antidepressants, except patients on stable doses of antidepressants for ≥ 3 months, and mood stabilizers; patients receiving any form of psychological treatment; Mean age: 35.7 (range 18–65) Sex: males 146 (52.3%) Race: white 174 (95.6%) Age at initial ADHD diagnosis: LS mean (SD): 31.7 (13.6) years ADHD subtype: combined 195 (69.9%), inattentive 78 (28.0%), hyperactive/impulsive 6 (2.2%) Prior ADHD pharmacotherapy: no information LS mean baseline scale scores: CAARS-O:S 36.5, CAARS-S:S 48.6
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> Three groups: <ol style="list-style-type: none"> MPH-OROS 54 mg/d, starting with 36 mg for 1 week, followed by 54 mg for 12 weeks, N=90 MPH-OROS 72 mg/d, starting with 36 mg for 1 week, followed by 72 mg for 12 weeks, N=92 Placebo, N=97 Duration: 13 weeks (excluding two-week screening and wash-out period, and one-week post-treatment follow-up period)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Primary: Improvements in ADHD symptoms measured by Conners' adult ADHD rating scale, investigator-rated, screening version (CAARS-O:S) total scores from DSM-IV derived items; Secondary: CAARS-O:S subscale scores (inattention, hyperactivity/impulsivity), response rate, defined as $\geq 30\%$ reduction in CAARS-O:SV total score, CAARS-S:S (self rated, short version) total score and the ADHD index, CGI-S (with change in severity), CGI-C (CGI-I), Sheehan Disability Scale (SDS) score, ADHD Impact Module - Adult (AIM-A), Drug use screening inventory, revised (DUSI-R), anxiety assessed by HAM-A, depression assessed by HAM-D; Safety: assessed by recording TEAEs using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, vital signs, ECGs, body mas, clinical laboratory tests;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: university, healthcare institution, pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Random sequence generation was prepared by the study sponsor. Currently active and stable comorbid mood and anxiety disorders were identified in 12.2% of patients with 33.7% reporting history of such psychiatric comorbidity. In 1.8% of subjects active alcohol and substance use disorders were identified while 16.5% reported history of such disorders. Active personality disorders were present in 2.5% and 1.8% of subjects reported history of such disorders. With respect to the highest educational status achieved, 27.2% and 30.8% of subjects graduated from the university and high school, respectively,

while 25.1% were still completing education. Family history of ADHD was reported by 58.1% of patients.

- Primary efficacy outcome analysis showed MPH-OROS 54 mg dose was not significantly superior to placebo. In contrast, secondary efficacy analyses demonstrated the efficacy of the lower dose was statistically significant. We grouped both doses into one intervention in our analysis.
- CGI-Change and CGI-Improvement appeared equal instruments as both used the same scale (from 1, very much improved to 7, very much worse). CGI-Improvement cut-off score was not clearly defined. The term "some degree of improvement" might have included scores ≤ 3 , disagreeing with commonly defined definition of improvement (CGI-I score ≤ 2). Patients with missing baseline or end of treatment value were excluded from this analysis.
- Marked placebo response was observed (45.4% on CAARS-O:SV score reduction by $\geq 30\%$, 61.2% on CGI-Improvement).
- Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00714688) posted results. Study was registered at the EU Clinical Trials Register (EudraCT number: 2007-002111-82).

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Computer-generated block randomisation with stratification by study centre.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomized allocation (obtaining treatment codes) was implemented via an interactive voice response system.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Both subjects and caregivers were reported to have been blinded. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Both investigators and outcome assessors were reported to have been blinded. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Total discontinuation rate, counting 1 excluded subject, was marked (36.2%) and numerically disproportionate between groups (39.6% MPH, 29.9% PCB) with all withdrawals explained (MPH: majority due to adverse events, PCB: majority due to lack of efficacy). LOCF method was applied to deal with missing data. Small effect size was observed. Comment: Any method for imputing missing data would result in uncertain and likely biased effect size.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. All pre-specified outcomes found on ClinicalTrials.com were also described in the study report. Comment: Probably low risk.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Other bias	UNCLEAR RISK	No baseline imbalance between groups was observed. Patients (or their child) with a history of poor response or intolerance to MPH were excluded from the study. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Goodman 2016

XI

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: 35 sites in the USA • Statistical analysis: Modified ITT population in primary efficacy outcome analysis was defined as all randomised subjects who received at least one dose of study medication and had any post-baseline efficacy data (341). If a single questionnaire item was missing, the score was imputed and if more than one item was missing, the total score was treated as missing. LOCF was used to deal with missing data. Safety population, not specifically defined, comprised 349 subjects who received a dose of study medication. Treatment groups were compared using ANCOVA model with treatment group and pooled study centre as factors and AISRS total baseline score as covariate. Ordinal and binary outcome data were analysed by Cochran-Mantel-Haenszel (CHM) test controlling for study centre. Gate-keeping fixed sequence approach was used in testing multiple secondary efficacy outcomes (15) to control the overall Type I error at 0.05.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=357 randomised • Inclusion criteria: ADHD diagnosis of any type as defined by DSM-IV, and as evaluated with adult ADHD diagnostic scale (ACDS) v. 1.2, and a Mini International Neuropsychiatric Interview, AISRS score ≥ 24 at screening/baseline, ability to read and understand English; patients with mild depression (Hamilton HDRS scale <18) or mild anxiety (Hamilton HARS scale <21) were not excluded; • Exclusion criteria: any significant history of cardiovascular disease or newly detected via ECG, history of substance or alcohol dependence (with admission for rehabilitation), current neurologic or psychiatric illness/medication that may interact with MPH, moderate or severe anxiety or depression as assessed at screening, history or current suicidal thoughts or attempts, history of stimulants or ATX use within 5 years or other ADHD medication within 30 days, known allergies, hypersensitivity, or intolerance to MPH-OROS; • Mean age: 35.7 years (range 18–65) • Sex: males 192 (53.8%) • Race: white 288 (82.5%), black 40 (11.5%), Asian 11 (3.2%) based on safety population • Age at initial ADHD diagnosis: no information • ADHD subtype: combined 283 (81.1%), inattentive 61 (17.5), hyperactive/impulsive 5 (1.4%) • Prior ADHD pharmacotherapy: no information • LS mean baseline AISRS score: 37.4
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two groups: <ul style="list-style-type: none"> 1. MPH-OROS, 18 mg/d titrated by 18mg/d weekly to a maximum of 72 mg/d until the subject reached an AISRS score <18 or a limit of

	<p>tolerability, N=178 2. Placebo, N=179</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duration: 6 weeks (titration period 4 weeks, maintenance period 2 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in symptoms assessed by Adult ADHD Investigator Symptom Rating Score (AISRS); • Secondary: CGI-Improvement of illness, change in CGI-Severity of illness, adult ADHD self report scale (ASRS) and observer report adult ADHD-RS-IV scale, responder rate (proportion of subjects with AISRS score <18 at endpoint), executive function deficit improvement measured by self- and observer-rated BRIEF-A GEC score, cognitive and executive function improvement assessed by the Central Nervous System Vital Signs (CNSVS) Computerized Neurocognitive Battery: Stroop test, Shifting attention test (SAT), Continuous performance test (CPT), and Symbol digit modalities test (SDMT); adult ADHD impact module (AIM-A), self-rated Endicott work productivity scale (EWPS), self- and observer-rated Dyadic satisfaction subscale (DSS) of the Dyadic adjustment scale (DAS), self- and observer-rated Satisfaction with treatment questionnaire, self-rated Pittsburgh sleep quality index (PSQI), self-rated Epworth sleepiness scale (ESS), and movement during sleep (actigraphy); • Safety: Adverse events were collected by non-systematic assessment by using MedDRA 11.0 terminology, assessment of suicidality using modified InterSePT Scale for Suicidal Thinking (ISST-Plus);
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: principal investigators were reported not to have been employed by the organisation sponsoring the study, further information not reported • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Newly published report of this study was found at the finishing stages of this systematic review. Prior to that we had extracted data posted on ClinicalTrials.gov. Some inconsistencies between the two reports were observed. Eventually, we extracted data from the published report, since it was an official publication of the trial with information not previously posted on ClinicalTrials.gov. • Authors estimated that 312 subjects would provide 90% power to determine significance at an α level of 0.05. • Baseline assessment of psychiatric comorbidity diagnosed 14.6% of subjects with mild depression and 36.7% with mild anxiety. • BRIEF-A GEC were not transformed in T-score and were reported as LS means with standard errors (SE). • Response rates (AISRS score <18) assessed on efficacy population were 45.0% in the OROS-MPH group and 30.8% in the PCB group. • Gate-keeping fixed sequence hypothesis testing procedure stopped at the primary outcome, since the outcome Reaction time domain of the Stroop test with gate-keeper sequence number 2 failed to reach significance. • No clinically important results in relation to anxiety, depression or suicidality measures were observed.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Subjects were randomly assigned by an interactive voice response system. Method of randomisation not specified. Comment: Probably done.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Interactive voice response system was used in allocating subjects. Comment: Probably done.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Subjects were reported to have been blinded. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Investigators were reported to have been blinded. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Total discontinuation rate, including 4.5% exclusions, was moderate (21.8%) and evenly distributed between the groups (20.8% MPH, 22.9% PCB) with all withdrawals explained. Low effect size was observed. Authors demonstrated numerical disproportion between end-point measures obtained when withdrawn subjects were excluded from analysis and when LOCF method was used to deal with missing data. Comment: Unclear whether effect size had been underestimated.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however all results of relevant outcomes described in the Methods section of the published paper were reported. Minor inconsistencies in study data and results were found between the study record on ClinicalTrials.com and published article. Comment: Probably low risk.
Other bias	UNCLEAR RISK	Groups were balanced at baseline. Subjects with history of ADHD medication within 5 years of the trial and those with known intolerance or hypersensitivity to MPH were excluded. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

III:X

Huss 2014

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Three phases: <ol style="list-style-type: none"> I. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design, dose-confirmation phase II. Real-life (non-blind?) dose optimisation phase III. Re-randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal (maintenance of effect) phase • Number of study sites: 67 centres in 9 countries • Statistical methods: Full analysis set (FAS) population comprised all subjects (700) who took at least one dose of study medication and complied with good clinical practice (GCP) standard. Efficacy analyses were performed on participants with baseline and any post-baseline measurements (632 for DSM-IV ADHD RS and CGI-I). Safety analysis set comprised all participants (722) who took at least one dose of the assigned study medication. Missing post baseline scores were imputed using last observation carried forward (LOCF) approach or, in phase III, multiple imputation (MI) if data were not available for LOCF. Continuous variables were evaluated by analysis of covariance (ANCOVA), model with
---------	---

	treatment group and centre as factors and baseline score as covariate. Categorical data were analysed using a logistic regression model with treatment as the factor and baseline values as covariate.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=725 • Inclusion criteria: adult patients diagnosed with ADHD of any type with a childhood onset according to DSM-IV diagnostic criteria, DSM-IV ADHD RS total score ≥ 30 at screening and baseline, women of childbearing potential practising an acceptable method of contraception, discontinuation of psychological treatment for ADHD at least one month prior to screening, timely discontinuation of any psychotropic medication according to drug class (antidepressants, stimulants, antipsychotics, anticonvulsants, lithium and other mood stabilizing drugs, herbal preparations with psychotropic potential, benzodiazepines, barbiturates, all other sedatives or hypnotics, MAO inhibitors, fluoxetine); • Exclusion criteria: preexisting cardiovascular (severe hypertension, heart failure, myocardial infarction, etc) and cerebrovascular disorders (cerebral aneurysm, vascular abnormalities including vasculitis and stroke), comorbid psychiatric condition requiring medication or may interfere with study participation, history of seizure or use of anticonvulsant medication, family history of Tourette's syndrome, history of alcohol or substance use disorder within the last 6 months, significant respiratory, hepatic, gastrointestinal, renal, hematological or oncologic disorder, diagnosis of glaucoma, hyperthyroidism, pheochromocytoma, BMI over 35 or under 18.5, psychological or behavioral therapies initiated within 3 months for reasons other than ADHD, pregnancy or lactation, patients with either hypersensitivity, intolerance or poor response to stimulants; • Mean age: 35.4 years (18–60) Sex: males 395 (54.5%) • Race: white 649 (89.5%), black 20 (2.8%), Asian 18 (2.5%), other 38 (5.3%) • Age at initial ADHD diagnosis: no information • ADHD subtype: all types, not specified • Prior ADHD pharmacotherapy: 96 (13.3%), MPH 9.1%, MAS 2.5%, LDX 1.1% • LS mean baseline ADHD-RS score: 39.2 (additionally reported mean ASRS score: 52.0, CAARS-O:S score: 46.7)
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Phase I. Four groups: initial dose of 20 mg/d increased weekly by 20 mg/d in a forced-dose escalation manner to the assigned dose; <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-LA, 40 mg/d, N=181 2. MPH-LA, 60 mg/d, N=182 3. MPH-LA, 80 mg/d, N=181 4. Placebo, N=181 Duration: 9 weeks (3-week titration period, 6-week fixed-dose period) • Phase II. One group: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-LA, titrated to optimal dose, initially 20 mg/d, increased weekly by 20 mg/d to optimum symptom control and tolerability, N=584 (all subjects who completed phase I., including those treated with placebo,) Duration: 5 weeks • Phase III. Two groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-LA, maintenance of the optimal dose attained in phase II., N=366 (114, 132, 120 for the respective doses) 2. Placebo, N=123 Duration: 6 months (26 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvements in ADHD symptoms measured by change in the clinician rated DSM-IV ADHD RS total score, improvement in

	<p>functioning measured by Sheehan disability scale (SDS), maintenance of effect measured by the proportion of treatment failures at the end of the trial (week 40);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondary: clinical improvement assessed by the CGI-I scale (improvement defined as CGI-I scale score ≤ 2), change in severity of illness assessed by the CGI-S scale, observer/informant-rated improvement in symptoms measured by the CAARS-O:S and ASRS total scores; • Safety: assessed by recording TEAEs, measuring vital signs and ECG intervals, and laboratory parameters;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: university, healthcare institution, pharmaceutical industry • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Authors reported that the study protocol was designed in accordance with the EU guideline on studies in ADHD and Consort guidelines. • At the end of phase II (5-week real life dose optimisation) number of subjects receiving each dose was comparable (152, 177, 160 for respective doses) with the arithmetic mean dose of 60.3 mg. • Response to treatment defined as reduction in DSM-IV ADHD RS total score by $\geq 30\%$ at the end of phase one was 79.2% and 58.1% for MPH-LA and PCB groups, respectively. Rate of treatment failures at the end of week 40 was 21.3% in MPH group and 49.6% in PCB group. • The dose-response relationship was not observed. • Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT01259492) posted results. Study was registered at the EU Clinical Trials Register (EudraCT number: 2010-021533-31) where study data, but not results, were posted.

X

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	The IVRS/IWRS provider used a validated automated system to randomise participants. A randomized medication list was created separately by the drug supplier.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomized allocation was implemented by obtaining confidential randomisation number via an interactive voice/web response system (IVRS/IWRS). All study drugs were identical in packaging and labelling.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	All participants and medical personnel were reported to have been blinded. All study drugs were identical in appearance, taste, odour, and schedule of administration. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	All clinical, statistical, data management and data monitoring staff were reported to have been blinded. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate was low (19.4%) and evenly distributed between groups (20.8% MPH, 15.5% PCB). All withdrawals were explained. Total discontinuation rate included 12.8% exclusions (13.4% MPH, 11.0% PCB), with the majority of exclusions due to unavailable baseline and post-baseline measurements. Moderate effect size was observed. Missing data were imputed using the LOCF method. Comment: Missing data probably did not affect the results significantly.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. All pre-specified outcomes found on ClinicalTrials.com and EU Clinical Trials Register were also described in the study report.
Other bias	UNCLEAR RISK	Groups were balanced at baseline. Patients with hypersensitivity or history of poor response to stimulants were excluded. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Kuperman 2001

MAX

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, multi-intervention (two medications controlled with placebo), parallel design trial with placebo lead-in phase • Number of study sites: no information • Statistical methods: Modified ITT population, which was defined as all patients who completed at least 1st week of double blind treatment, comprised 30 out of 37 randomised subjects and was used in all analyses except for the analysis of adverse events. LOCF approach was used to handle missing data. Power analysis and total sample size calculation was based on maximum response rates demonstrated in earlier studies. Fischer's exact test was used to compare CGI-I score between study arms. Baseline to end-point change was analysed by Wilcoxon's signed rank test, while Kruskal-Wallis test was applied in comparison of the continuous outcomes between study arms.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=37 randomised • Inclusion criteria: Meeting full DSM-IV criteria for a diagnosis of ADHD at the time of study entry, presence of a chronic course of ADHD symptoms from childhood to adulthood, endorsement of moderate or severe level of impairment attributed to the ADHD symptoms; • Exclusion criteria: clinically significant chronic medical condition, another pharmacologically treated psychiatric diagnosis or unstable psychiatric symptoms (suicidal behaviour, violence, criminality, psychosis), history of tic disorders, mental retardation (IQ<80), organic brain disorder, substance abuse within 6 months, females in reproductive age not taking medically approved contraception; additionally to bupropion: recent seizure history or eating disorders predisposed to bupropion induced seizures; • Mean age: 32.3 (range: 18-60) • Sex: males 21 (70%) in the ITT population • Race: no information • Age at initial ADHD diagnosis: no information • ADHD subtype: no information

	<ul style="list-style-type: none"> Prior ADHD pharmacotherapy: no information LS mean baseline ADHD-RS-self score: 26.6, mean baseline CGI-S score was 4 (moderately ill)
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> Three arms: <ol style="list-style-type: none"> MPH-IR, 1-week titration up to 0.9 mg/kg/d divided into 3 doses, average dose and distribution of dose among participants not reported, N=12 BUP-SR, 2-week titration up to 300 mg/d (200 mg a.m. and 100 mg p.m.), average dose and distribution of dose among participants not reported, N=13 Placebo, some patients corresponded to the dosing regimen of methylphenidate arm, some received placebo once a day, N=12 Lead-in all-placebo arm: dosage regimen not reported Duration: 8 weeks (lead-in placebo phase 1 week, treatment phase 7 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Primary: Response defined as CGI-I scale score ≤ 2 at the study end, improvement in symptoms measured with ADHD Symptoms Checklist Severity Scale (ADHD-RS-self), derived from DSM-III-R, updated and validated for the DSM-IV ADHD criteria (maximum scale score 42) Secondary: Affective and anxiety symptoms assessed with Hamilton (HAM-D, HAM-A) scale scores, neuropsychological assessment including Hopkins verbal learning test (HVLT), Verbal fluency test, Digit ordering test, Trails A and B, Conners' Continuous performance test (CPT) Safety was assessed by recording adverse events during each visit; general chemistry screen and ECG were performed at entry and on exiting the study.
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: university Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Both experimental groups were found relevant for inclusion into their corresponding pair-wise comparison of intervention arms. Power analysis was based on the largest response rate reported in previous studies. Both medications were treated as a single intervention in the total sample size calculation. Single blind lead-in placebo phase, the purpose of which was not presented, was conducted after enrolment and allocation to one of the study arms, and resulted in 5 exclusions, that were accounted for (3 subjects indicated their preference for not being at risk for placebo treatment, 1 experienced adverse events, 1 did not comply with the protocol). Apparently, placebo responders were not excluded from the trial. Apparently two placebo arms were formed with one corresponding to the dosage regimen of methylphenidate and the other receiving placebo once a day. "Titration to a maximum daily dose" denomination might suggest that forced dose escalation posology was implemented given that no data were reported on average daily dose or dose disposition or dose-increase steps. Methylphenidate daily dose was presented in milligrams per kilogram body weight with the patients' average body mass unreported. No significant differences were observed in change scores on depression and anxiety scales between groups. Seven withdrawals during the placebo lead-in phase and the first week of trial were explained. Any further discontinuations in the next 7 weeks were not reported. Given that the LOCF method was used to handle missing data, further withdrawals had likely occurred. Thus, retention in treatment could not be estimated and assessment of discontinuation due to adverse events is uncertain. No data were provided to assess discontinuation due to lack of efficacy.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Random sequence generation method was neither explained nor mentioned.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was neither explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	HIGH RISK	Double blinding reported but not detailed. During the single blind lead-in phase only participants were blinded. Patients were treated unequally. Differing schedules of administration across study arms, including unclear regimen in the lead-in placebo phase, posed a high risk to the efficacy of blinding. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	HIGH RISK	Double blinding reported but not detailed. Patients were treated unequally. Differing dosage regimens across study arms, including unclear regimen in the lead-in placebo phase, posed a high risk to the efficacy of blinding. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	All 7 (18.9%) exclusions were accounted for and thus included in the safety analysis. LOCF method was reported to have been applied to deal with missing data, but the total discontinuation rate was inadequately explained. Comment: With the attrition rate unknown the risk of biased results is unclear.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however all relevant outcomes stated in the Methods section were reported in the Results section.
Other bias	LOW RISK	Groups were balanced at baseline. Single blind lead-in placebo phase apparently was not followed by exclusion of placebo responders. Comment: The study appears free of other potential sources of bias.

xviii

Medori 2008

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design, phase 3 trial • Number of study sites: 51 in 13 European countries • Statistical methods: Modified ITT efficacy population comprised all patients (394) who received at least one dose of treatment and had at least one post baseline efficacy measurement, while safety population included all patients (401) who received at least one dose of trial medication. Missing values for end point visits were imputed using LOCF approach. In the estimation of treatment effects least square (LS) mean changes from baseline to end point were calculated by ANCOVA model. Multiplicity in comparison between the treatment groups was adjusted for by Dunnet's procedure. Response to treatment, defined as $\geq 30\%$ reduction in CAARS-O-SV total score, was analysed by Cochran-Mantel-Haenzel test with Sidak correction to adjust for multiple comparisons.
----------------	---

Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=402 randomised • Inclusion criteria: Adult men and women, aged between 18 and 65 years, diagnosed with ADHD as defined by DSM-IV criteria, confirmed by the Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADIID) and Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I/P); CAARS total score ≥ 24 at screening; chronic course of ADHD symptomatology from childhood to adulthood with some symptoms present before age 7 years; patients taking stable dosage of antidepressants for at least 3 months prior to screening were not excluded; • Exclusion criteria: Patients (or their child) with a history of poor response or intolerance to MPH, patients diagnosed with clinically unstable psychiatric condition (acute mood, bipolar, obsessive-compulsive, psychotic, personality disorders), substance use disorder within the last 6 months, family history of schizophrenia or affective psychosis, serious illness (hepatic or renal insufficiency, cardiac, pulmonary, vascular, gastrointestinal, and metabolic disturbances), hyperthyroidism, myocardial infarction or stroke in the last 6 months, history of seizures, glaucoma or uncontrolled hypertension; • LS mean age: 34.0 years (range: 18–63) • Sex: males 218 (54.4%) • Race: white 391 (97.5%), other (black, Hispanic) 10 (2.5%) • Age at initial ADHD diagnosis: mean (SD) 29.9 (0.66) years, median 32 years • ADHD subtype: combined 284 (70.8%), inattentive 97 (24.2%), hyperactive/impulsive 16 (4.0%), not otherwise specified 4 (1.0%) • Prior ADHD pharmacotherapy: no information • LS mean baseline CAARS:O-SV score: 36.7
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Four groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-OROS 18 mg/day, average 0.24 (SD 0.048, range 0.1–0.4) mg/kg/day, N=101 2. MPH-OROS 36 mg/day, average 0.50 (SD 0.112, range 0.3–0.8) mg/kg/day, N=102 3. MPH-OROS 72 mg/day, initially 36 mg/d for 4 days, followed by 54 mg/d for 3 days, and by 72 mg/d for 4 weeks, average 0.96 (SD 0.198, range 0.6–1.7) mg/kg/day, N=102 4. Placebo, N=96 • Duration: 5 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Symptoms improvement measured with investigator-rated CAARS:O-SV as a change in total score (of two subscales) from baseline to end-point; • Secondary: Change in CAARS:O-SV total and sub-scale scores at weeks 1, 3 and 5; response rate, defined as $\geq 30\%$ reduction in CAARS:O-SV total score, symptoms improvement measured with self-rated CAARS:S-S as a change in total score from baseline to end-point; severity of illness assessed by CGI-S scale, functional impairment measured by Sheehan Disability Scale (SDS); • Safety assessed with observation of adverse events using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, vital signs, clinical laboratory tests and physical examination;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: pharmaceutical industry, university, healthcare institution • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Dosages used in this study were those approved by the FDA for treating ADHD in children and adolescents. • Currently active and stable comorbid mood and anxiety disorders were identified in 12% of patients with 29.9% reporting history of such psychiatric comorbidity. Additionally, 13.5% of subjects reported history of alcohol and substance use disorders.

- The sample size and power calculation predicted 6% total withdrawal rate, whereas total discontinuation rate reached 9.2%. Imputing missing values using LOCF technique was used in order to secure power set at ≥90%.
- Study authors used standard error (SE) as denominator in SMD formula, therefore higher SMDs were obtained for each dose-placebo comparison.
- Smaller number of subjects were included in secondary outcomes assessment (CAARS:S-S, CGI-S, SDS). SMD calculation performed by review authors using changes of total CAARS:S-S scores gave a slightly higher value (-0.47 vs -0.42). Neither scale reached statistically significant difference in mean change between the three dosage groups.
- CAARS:O-SV and CAARS:S-S hyperactivity/impulsivity subscales scores consistently demonstrated significant superiority of MPH-OROS over placebo at 72 mg/d and 36 mg/day, respectively.
- The trial had an open-label extension of 7 weeks with additional secondary outcomes: Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q) and the Global assessment of effectiveness (GAE).
- Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00246220) was incomplete with no results posted. Study was registered on EU Clinical Trials Register (EudraCT number: 2004-000730-37) with study data and clinical study synopsis with results posted.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Computer-generated block randomisation with stratification by study centre.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomized allocation was implemented via an interactive voice response system.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 2.0% exclusions, was low (9.2%) and numerically disproportionate between groups (9.8% MPH, 6.3% PCB) with 22 (5.5%) withdrawals unaccounted for. Low effect size was observed. Missing data were imputed using the LOCF. Comment: Missing data probably did not affect the results significantly.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. All pre-specified outcomes and results in EU Clinical Trials Register report synopsis were also described in the study report.
Other bias	UNCLEAR RISK	No baseline imbalance between groups was observed. Patients (or their child) with a history of poor response or intolerance to MPH were excluded from the study. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Retz 2012

II:

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: 10 in Germany • Statistical analysis: ITT population used in the primary efficacy analysis, although it was not clearly defined, comprised all randomised subjects. LOCF approach was used to impute missing data and its robustness confirmed by performing sensitivity analysis of a best-case and a worst-case scenarios, and per-protocol analysis. In case of missing (unanswered) questionnaire items the obtained sum was averaged and multiplied by the total number of items. Safety population was not clearly defined, however it apparently comprised all randomised patients. Treatment groups were compared using a linear mixed effect model with treatment as a fixed effect, study centre as a random effect and baseline WRAADDS total score as a covariate. Ordinal data were analysed by Wilcoxon-U test and binary data by Fischer's exact test.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=162 randomised • Inclusion criteria: Outpatients aged >18 years fulfilling the DSM-IV criteria (ADHD-DC score, German version) with WRAADDS score >35 and confirmed with SCID I and II diagnostic interviews, symptoms existing since childhood verified by German version of the Wender Utah rating scale and WURS-k scores >30, willing to eat breakfast and to come to observation appointments; • Exclusion criteria: BMI <20, body weight ≥130 kg, IQ<85, unstable psychiatric conditions (schizophrenia, bipolar disorder, acute depressive episode, acute anxiety disorder) or treatment with any psychopharmacological drug in addition to study medication, any serious medical illness (cardiac, vascular, liver, kidney and thyroidal disorders, terminal illness), evidence of alcohol and drug dependence within the last 6 months, glaucoma, enlarged prostate, participation in any drug trial in the past 30 days, pregnancy, lactation or no adequate contraception, shift or night work; • LS mean age: 37.4 years • Sex: 76 (46.9%) males • Race: not reported • Age at initial ADHD diagnosis: not reported • ADHD subtype: not reported • Prior ADHD pharmacotherapy: 54 (33.3%)

	<ul style="list-style-type: none"> • LS mean baseline scale scores: WRAADS 45.9, CAARS-S:L 120.3
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-ER, initial dose 10–30 mg (bid, divided in two equal doses) according to body weight (4 weight classes) and titrated to an optimal dose based on tolerability or to a maximum daily dose of approximately 1 mg/kg (40mg, 60mg, 80mg, 120 mg according to respective 4 weight classes); average daily dose 66 ± 20 mg (males 80.0 ± 8.8 mg, females 66.9 ± 15.8 mg) equivalent to 0.9 ± 0.2 mg/kg, N=84 2. Placebo, N=78 • Duration: 8 weeks (titration phase 2 weeks, maintenance phase 6 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in ADHD symptoms assessed by the German version of the Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS); • Secondary: German version of the DSM-IV ADHD Diagnostic checklist, CAARS-S:L, CGI (overall severity, change of severity, improvement, overall therapeutic effect and tolerability), Sheehan Disability Scale (SDS); • Safety: Standardized assessment of AEs was performed using somatic symptom sheet of the AMDP-system rating scale with 40 neurologic and somatic items, measurement of vital signs;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: university, healthcare institution • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Galenic department at the manufacturer of the trial drug conducted randomisation and allocation. • Standardized mandatory disease management programme administered individually to all participants in 7 sessions where they were informed about ADHD aetiology and symptoms, received support in perception of symptoms and help with the management of self-regulation, emotional problems, time management and performing daily routines. Used in an earlier study Rosler 2009. • Groups were significantly different regarding sex and average body weight with MPH-ER group had less men (38% vs 56%) and was lighter (73.8 kg vs 82.9 kg), thus end point average doses were lower as well. Subgroup analysis was reported to have shown no significant changes to the general claims for MPH-ER efficacy. • Among currently confirmed comorbid diagnoses most prevalent were phobic disorders (7.4%), somatization disorder/hypochondriasis (3.7), dysthymia (3.1%), and most frequently diagnosed personality/adaptation disorders were obsessive-compulsive, avoidant, negativistic, borderline, depressive, paranoid, narcissistic, antisocial, and dependent. Most commonly reported lifetime comorbid diagnoses were major depression (19.1%), drug abuse (11.1), alcohol abuse (7.4), eating disorders (7.4), depression (4.3%), and obsessive-compulsive disorder (4.3). • Mean changes from baseline to end-point were reported without accompanying standard deviations. Reported p-value ($p= 0.0003$) could not be used, since it was a result of the Wilcoxon-U test. We therefore used end point total scores of both groups in our meta-analysis. Given that baseline scores were different between groups, mean changes differed as well, -7.6 for the mean change (including both baseline and end-point scores) and -6.8 for the end-point scores difference. • We combined end point scores difference with mean changes in our meta-analysis of standardized mean differences. • Response rate reported in the Results section was not listed in the Methods section. • Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00730249) was incomplete with no results posted.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Generation of the randomisation list (block size of 4) was performed by the manufacturer's galenic department. Comment: Probably done.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	The manufacturer's galenic department prepared emergency envelopes. Comment: Probably done.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Both participants and caregivers were reported to have been blinded however pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Both investigators and outcome assessors were reported to have been blinded however, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, with no exclusions, was low (4.4%) and evenly distributed between the intervention groups. Missing data were imputed using the LOCF method. Moderate effect size was observed. Comment: Missing data probably did not affect the results significantly.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK	The original study protocol was not available. All relevant outcomes defined in the Methods section were reported with matching results. However, relevant results were reported incompletely (mean changes without SDs). Comment: inadequate data (end point scores) were used in meta-analysis.
Other bias	UNCLEAR RISK	Significant unbalance in age and body weight between groups was observed. All participants were included in disease management programme. Comment: Unclear whether baseline imbalance and a psychosocial (non-pharmacological) intervention affected the effect estimate.

Rösler 2009

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: 28 in Germany • Statistical analysis: Modified ITT population was not clearly defined. LOCF approach was used to deal with missing data and its robustness tested by conducting worst-case analysis (missing values substituted by the maximum total score of 56) and best-case analysis (missing values substituted by the minimum total score of 0). In case of missing (unanswered) questionnaire items the obtained sum was averaged and multiplied by the total number of items). Safety population was not clearly defined, however it apparently comprised all patients included in the efficacy analysis.
----------------	---

	Treatment groups were compared using hierarchical mixed linear model with study group and study site as factors and WRAADDS baseline score as covariate. Ranked variables were analysed by nonparametric paired Wilcoxon test and Wilcoxon U-test, Fischer's exact test was used in the binary data analyses.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=363 randomised • Inclusion criteria: Outpatients aged >18 years with a good command of German language, meeting the DSM-IV criteria (ADHD-DC score, German version) confirmed with SCID I and II diagnostic interviews, symptoms existing since childhood (verified by Wender Utah rating scale, WURS-k) with pervasiveness, functional disabilities and burden, WRAADDS score ≥28 points, IQ>85, BMI ≥20, willing to eat breakfast and to come to observation appointments; • Exclusion criteria: unstable psychiatric conditions (schizophrenia, bipolar disorder, acute depressive episode, acute anxiety disorder) or treatment with any psychopharmacological drug in addition to study medication, any serious medical illness (cardiac, vascular, liver, kidney and thyroidal disorders, terminal illness), evidence of alcohol and drug dependence within the last 6 months, glaucoma, enlarged prostate, participation in any drug trial in the past 30 days, pregnancy, lactation or no adequate contraception, shift or night work; • LS mean age: 34.5 years • Sex: males 178 (49.6%), two subjects unaccounted for • Race: not reported • Age at initial ADHD diagnosis: LS mean 5.8 years • ADHD subtype: not reported • Prior ADHD pharmacotherapy: 137 (38.2%) • LS mean baseline scale scores: WRAADDS 45.2, CAARS-S:L 118.6
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-ER, 10 mg/day titrated to maximum 60 mg/day (bid, divided in two equal doses) depending on tolerability and until increase of improvement ceased; minimum maintenance dose 20 mg/d, mean daily dose 41.2 ± 18.2 mg/d (0.55 ± 0.27 mg/kg), N=241 2. Placebo, N=118 • Duration: 24 weeks (titration period 5 weeks, maintenance period 19 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in ADHD symptoms assessed by the German version of the Wender-Reimherr Adult Attention Deficit Disorder Scale (WRAADDS); • Secondary: DSM-IV ADHD symptoms total subscale (DATS) of the Conners adult ADHD rating scale, self report, long form (CAARS-S:L), CGI-I global improvement, CGI-I improvement of therapeutic effect (vast or decided improvement), CGI-I side effects (none or side effects with no significant interfering with functioning), global tolerability (good or very good), response to treatment defined as ≥30% reduction in WRAADDS total score; • Safety: measured by free registration of complaints and by use of the 40 neurological and somatic item sheet of the AMDP-system (Manual for assessment and documentation in psychopathology);
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: university, healthcare institution • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • In order to avoid ethical objections to keeping subjects on placebo therapy, disease management programme was administered during which patients were informed about ADHD aetiology and symptoms, received support in perception of symptoms and help with the management of self-

regulation, emotional problems, time management and performing daily routines.

- Among currently confirmed comorbid diagnoses most prevalent were phobic disorders (7.2%), somatization disorder/hypochondriasis (7.2), depression (6.4), adjustment disorder (4.2), anxiety disorder (2.5%) and obsessive compulsive disorder (2.2). One subject was excluded during the study due to drug abuse/dependence. Most commonly reported lifetime comorbid diagnoses were phobic disorders (13.9%), major depression (12.3%), depression (8.4%), drug abuse (5.8), alcohol abuse (3.3%), obsessive compulsive disorder (3.9%), and anxiety disorder (3.9%).
- Unclear whether 4 randomised subjects had received any treatment (and which one) prior to exclusion due to major protocol violations. We counted them as if they had not been treated and did not include them in any comparison between MPH-ER and placebo.
- Premature termination was reported as number of events occurred due to particular cause rather than number of subjects terminating due to any cause. Marked disparity between total number of subjects dropping-out and total number of withdrawals reported across causes therefore suggests that subjects may have discontinued prematurely due to more than one cause.
- Usable numerical data from WRAADDS or CAARS-S:L scale scores were unavailable because the treatment effect was presented only graphically and could therefore not be entered in a meta-analysis. Effect size reported on the WRAADDS total score was 0.39 (7-domain instrument) and on the CAARS-S:L-DATS score 0.28, however the statistical method was not described.
- Treatment response outcome was not found among outcomes in the Methods section, nevertheless the authors reported results stating the outcome was defined a priori.
- Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00619840) was incomplete with no results posted.

▲

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been randomised, however, the method used was not reported.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was neither explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Total discontinuation rate, counting 1.1% exclusions, was marked (31.4%) and disproportionate between the study groups (MPH-ER 24.1%, PCB 44.1%). Small effect size was reported. LOCF method was used to deal with missing data. Comment: Any method for imputing missing data would result in uncertain and likely biased effect size.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK	The original study protocol was not available. Study record on ClinicalTrials.com incompletely presented pre-defined outcomes. Important outcome results could not be entered in a meta-analysis, since they were reported graphically and not allowing any numbers to be extracted.
Other bias	UNCLEAR RISK	Groups were balanced at baseline. All participants were included in disease management programme. Comment: Unclear whether a psychosocial (non-pharmacological) intervention affected the effect estimate.

Spencer 2005

1.1

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial • Number of study sites: no information • Statistical methods: Per-protocol approach to efficacy analysis was used excluding all participants (36) who did not complete full 6 weeks of treatment. Safety analysis population comprised all randomised (146) subjects. Comparison of subjects at the same point in time was performed using unpaired tests. Estimation of change between two points in time was performed using McNemara test for binary data, paired t-test for continuous data and Wilcoxon signed rank test for ordinal data. Random effects cross-sectional time series models with the method of generalized estimating equations (GEE) were applied on the all time-points data set in the estimation of the main effects of drug (MPH or PCB) in time (week in study).
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=146 randomised • Inclusion criteria: Adult outpatients meeting full diagnostic criteria for DSM-IV defined ADHD (at least 6 out of 9 symptoms of inattentive or hyperactive/impulsive subtypes, by the age 7 and within the past month) based on clinical assessment and confirmed by Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) with supplementation for ADHD, describing a chronic course of symptoms from childhood to adulthood, endorsing moderate to severe level of impairment attributed to ADHD, subjects with comorbidity not requiring psychotropic treatment were not excluded from the trial; • Exclusion criteria: clinically significant chronic medical conditions, delirium, dementia, amnesia or other clinically unstable psychiatric disorders (bipolar disorder, psychosis, suicidal behaviour) or current use of psychotropic drugs, alcohol or substance abuse in the last 6 months, IQ<80, abnormal baseline laboratory values, pregnant or nursing women, current use or previous adequate trial of stimulants (dose>0.5 mg/kg/day of MPH or equivalent); • LS mean age: 38.0 years (range 19–60), the MPH group was significantly, but slightly younger • Sex: males 85 (58.2%) • Race: no information

	<ul style="list-style-type: none"> • Age at initial ADHD diagnosis: no information • ADHD subtype: all subtypes, not specified • Prior ADHD pharmacotherapy: 13 (9%), inadequate trials of stimulants (9), non-stimulants (2), combinations of stimulants and non-stimulants (2) • LS mean baseline ADHD-RS-self score: no information
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-IR, dose titration up to 0.5 mg/kg/day by 1st week, up to 0.75 mg/kg/day by 2nd week, up to 1.1 mg/kg/d by 3rd week unless adverse effects emerged; up to 1.3 mg/kg/day if efficacy was partial and treatment well tolerated; daily dose divided into 3 equal doses, mean daily dose $82 \pm 22\text{mg}$ ($1.1 \pm 0.24 \text{ mg/kg}$), N=104 2. Placebo, N=42 • Duration: 6 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in symptoms assessed by ADHD Investigator symptom rating scale (AISRS), overall severity and change in severity measured by CGI-S and CGI-I; • Secondary: response to treatment defined as $\geq 30\%$ reduction in the symptoms and CGI-I scale score ≤ 2, change in depression and anxiety symptoms were assessed by Hamilton depression scale (HAM-D), Beck depression inventory (BDI) and Hamilton anxiety scale (HAM-A); • Safety: AEs were elicited by spontaneous reports through open-ended questions at each visit, electrocardiograms (ECGs), blood pressure, heart rate, serum analysis;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: university, healthcare institution, government agency, pharmaceutical industry • Funding support: government agency, pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Significant, yet small, difference in participants' age between study arms (MPH 35.6 ± 9.7, PCB 40.3 ± 10.0, $p=0.011$) which was reported to have been corrected for in all subsequent analyses and found not to have influenced the outcomes. • Eighty-two (56%) subjects experienced at least one lifetime psychiatric disorder (major depression 38%, multiple anxiety disorder 9%), at trial entry, however, 12 (8%) patients had major depression and 3 (2%) had multiple anxiety disorder, including eight (5.5%) whose baseline scores were higher than cut off points for moderate severity on applied ratings for depression and anxiety. Mean baseline ratings of depression and anxiety did not reach cut off points for moderate severity on any scale applied. This warrants the inclusion of the study in our review. • The study appears to have focused more on naive and poor responders to stimulants, since previous responders to stimulants were excluded. Response to MPH was observed in subjects with comorbidity. • Trial authors repeated the response-to-treatment assessment utilizing LOCF method. Response in MPH group was 68 % (lower than that in per-protocol analysis, 76%) and in PCB group 17%. However, risk ratio (4.06) was virtually the same as that calculated in per-protocol approach. LOCF population, which definition was not explained, excluded 17 subjects from the analysis. For this reason, we used results of the per-protocol analysis in our analysis. • Baseline to end-point change variability was not presented in standard deviations, but rather in t-statistic. We used those to calculate the effect size. • Data on response measured by CGI-I scale were not reported separately, but as a joint outcome with reduction of AISRS score by more than 30% • A positive dose-response relationship was found in the study. • Depression and anxiety outcomes (HAM-D, HAM-A, BDI), which were not the outcomes of our interest, were not reported. In the Methods section assessments were reported to have been performed at baseline and at the end of study. In the Discussion section, however, detailed ratings were reported to have been performed weekly in order to monitor moodiness.

- Statistically significant difference in incidence of adverse events between intervention groups was reported rather than number of events, therefore treatment emergent adverse events assessment could not be performed.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been randomised, the method used, however, was not reported.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was neither explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been blind. Both interventions were supplied weekly by the pharmacy in identically appearing capsules and administered at equal times. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Raters were reported to have been blinded to treatment assignment. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Per-protocol method was used in efficacy analysis excluding all 36 (24.7%) withdrawn subjects. Exclusions were evenly distributed between intervention groups and explained, large effect size was observed. Exclusion of subjects from the repeated efficacy analysis using LOCF method was not explained. Comment: Eventhough regression analysis found that intervention groups were comparable at all time points, per-protocol analysis carries substantial risk of bias.
Selective reporting (reporting bias)	HIGH RISK	The original study protocol was not available. Populations included in the efficacy analyses were not defined in the Methods section of the report, nor were per-protocol and LOCF approaches to analyse efficacy.
Other bias	UNCLEAR RISK	Small difference in participants' age between study arms were observed. Patients with a history of treatment and good response to MPH were excluded from the study. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Spencer 2007

Methods	<ul style="list-style-type: none">• Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel design trial• Number of study sites: multicentre, 18 sites in the USA• Statistical methods: Modified ITT sample used in primary efficacy assessment included all subjects (218) who received at least one dose of study intervention and had at least one pre-randomisation and one post-randomisation assessment of the primary efficacy variable. Safety population comprised all subjects (218) who received at least one dose of study intervention and had at least one post-baseline safety measurement. Missing values for all final visit values were imputed using LOCF technique. Treatment groups' continuous outcome data were compared using LS means derived from the analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment group, study centre and baseline total scores as factor variables. Binary outcome data were analysed using logistic regression model and by an extended Cochran-Mantel-Haenszel (CHM) χ^2 test. Hochberg's procedure was used to adjust for multiplicity as numerous (8) secondary outcome comparisons were performed.
Participants	<ul style="list-style-type: none">• N=221 randomised• Inclusion criteria: adults aged between 18 and 60 years with ADHD of any subtype with childhood onset diagnosed according to DSM-IV criteria and ADHD-RS-IV total score ≥ 24 at screening and baseline assessment, display functional impairment defined as GAF score ≤ 60, discontinuation of all psychotropic drugs within 1 to 4 weeks prior to screening;• Exclusion criteria: psychiatric or medical comorbidity potentially interfering with study participation or assessments or for which MPH treatment may have posed a risk, alcohol or substance use within the last 6 months, nursing and pregnant women or women not using acceptable methods of contraception; patients with a history of poor response or intolerance to stimulants (MPH, d-MPH, amphetamine) were also excluded by investigator's judgement;• LS mean age: 38.7 years (range 18–60)• Sex: males 127 (57.5%)• Race: no information• Age at initial ADHD diagnosis: LS mean duration of ADHD symptoms: 32.2 years• ADHD subtype: combined 155 (70.1%), inattentive 59 (26.7), hyperactive/impulsive 7 (3.2%)• Prior ADHD pharmacotherapy: 80 (36.2%), 61 MPH, 29 other stimulants, 25 non-stimulants• Mean baseline ADHD-RS score: 37.0
Interventions	<ul style="list-style-type: none">• Four groups:<ol style="list-style-type: none">1. d-MPH-ER (SODAS) 20 mg/d, 1st week 10 mg/d, 2nd to 5th week 20 mg/d, N=582. d-MPH-ER (SODAS) 30 mg/d, 1st week 10 mg/d, 2nd week 20 mg/d, 3rd to 5th week 30 mg/d, N=553. d-MPH-ER (SODAS) 40 mg/d, 1st week 10 mg/d, 2nd week 20 mg/d, 3rd week 30 mg/d, 4th and 5th week 40 mg/d, N=554. Placebo, N=53• Duration: 5 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none">• Primary efficacy: Improvement of symptoms presented as a change from baseline to final visit and measured by DSM-IV ADHD-RS total scores (modified slightly for use in adults);• Secondary: Proportion of patients with $\geq 30\%$ reduction in ADHD-RS total scores, change in ADHD-RS sub-scale scores for inattention and hyperactivity/impulsivity, reduction in CGI-I scale score ≤ 2 and decline in CGI-S score at final visit, self-reported and observer-reported change

	<p>in total scores on Conners' rating scales (CAARS-O:S and CARARS-S:S, respectively), clinician rated change in GAF score, change in patient-rated Q-LES-Q total score;</p> <ul style="list-style-type: none"> Safety and tolerability was assessed by collecting and recording AEs, measuring blood pressure and pulse, ECGs, body weight, blood tests, physical examinations, urine tests;
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: healthcare institution, university and pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Clinical comorbidity identification was based on a clinical interview, structured diagnostic instruments were not used. Three randomised subjects were excluded from safety population, as apparently none of them received any study intervention (indicated in the subject disposition schematic). Standard deviations (SD) of mean changes from baseline to final visit were not presented numerically, but rather on a bar graph. Instead, each dose of d-MPH-ER compared with placebo produced t-statistic that we used to calculate pooled standard errors (SE) and average SDs for each study arm. Calculations gave rise to three different SDs for placebo group and those were further averaged to obtain mean change SD for PCB group. A trend towards dose-response pattern was observed, but the relationship exhibited inconsistency, therefore we grouped effect sizes of all dosages of d-MPH to calculate SMD and pooled responses in binary outcomes across all dosage groups. Both CAARS-S:S and CAARS-O:S scale scores demonstrated significant superiority of d-MPH-ER at all three doses over placebo. These analyses, however, were performed on notably smaller samples than modified TT defined population with unaccounted for exclusions. Observer-rating was conducted by a family member, a friend, or a coworker.

x

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Patients were reported to have been randomised, the method used was not reported.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method was neither explained nor mentioned.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 1.4% exclusions, was low (16.7%) and evenly distributed between study arms (16.1% MPH, 18.9% PCB) with all withdrawals explained. Effect size was moderate. Missing data were imputed using the LOCF method. Comment: Missing data probably did not affect the results significantly.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was unavailable. However, all relevant outcomes stated in the Methods section were reported in the Results section.
Other bias	UNCLEAR RISK	No baseline imbalance between groups was observed. Previous non-response or intolerance to stimulant drugs were exclusion criteria. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Spencer 2008

ExI

Methods	<ul style="list-style-type: none"> Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial Number of study sites: multi centre, 39 sites across the USA Statistical methods: Modified ITT population defined as all subjects (268) who had baseline and at least one post-randomisation score was used in multiple analyses (ADHD-RS-IV, BADDS, TASS, AIM-A, CGI-I). Safety population was defined as all subjects (272) who received at least one dose. End-point ADHD total score was defined as the mean of the available values from weeks 5, 6, and 7. If more than 3 items in the ADHD-RS were missing or were invalid the total score was marked as missing. Less than 3 missing items were imputed using rounded mean of non-missing items. If 7th-week values were missing, end-point scores represented the last post-randomisation assessment data obtained (available case analysis). Data analyses were performed using one-way ANCOVA model in continuous outcomes and χ^2 test in dichotomous outcomes.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> N=274 randomised Inclusion criteria: adults with ADHD diagnosed according to DSM-IV-TR criteria and ADHD-RS-IV total score ≥ 24; Exclusion criteria: comorbid psychiatric disorder with significant symptoms, history of seizures, tick disorder, unstable chronic or acute medical condition, history of hypertension, cardiac or laboratory test abnormalities, psychotropic medication potentially interfering with amphetamines, SUD (except nicotine), allergy, intolerance or non-response to methylphenidate or amphetamines; Mean age: 36.5 (range:18–55) Sex: males 136 (50.0%) Race: white 231 (84.9%), black 21 (7.7%) Age at initial ADHD diagnosis: mean (SD) duration of diagnosis: 5.5 (9.5) years, median 1.1 years ADHD subtype: combined 192 (70.6%), inattentive 72 (26.5), hyperactive/impulsive 8 (2.9%) Prior ADHD pharmacotherapy: 66 (24.3%); Mean baseline ADHD-RS score: no information Mean baseline BADDS score: no information

Interventions	<ul style="list-style-type: none"> Two arms: <ol style="list-style-type: none"> Triple-bead mixed amphetamine salts (MAS), starting dose 12.5 mg/once a day titrated weekly up to 75 mg/once a day, mean dose not reported, N=137 Placebo, N=135 Duration: 7 weeks (dose optimisation phase 5 weeks, treatment phase 2 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Primary: change in ADHD symptoms measured with ADHD-RS-IV scales; Secondary: improvement in symptoms measured with CGI-I scale, executive function measured with Brown Attention Deficit Disorder Scale (BADDs) (response was rated by the clinician using the self-report scale), extended duration measured with Time-Sensitive ADHDS symptom Scale (TASS), quality of life measured with ADHD Adult Impact Module (AIM-A), ADHD-RS-IV hyperactivity-impulsivity and inattentiveness sub-scales; Safety was assessed by observation of TEAEs using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, vital signs, ECG, sleep quality (PSQI) and laboratory data.
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: healthcare institution, university and pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> Lower ADHD-RS-IV cut-off score set for inclusion. Non-responders to methylphenidate or amphetamines were excluded. Results were reported as means and LS means, but we could not use LS means since they were reported without standard deviations. Dose distribution during the maintenance phase (weeks 5 to 7) was reported for those participants who completed the trial (16 subjects received 12.5 mg of triple-bead MAS, 16 subjects received 25 mg, 6 subjects received 37.5 mg, 21 subjects received 50 mg, 6 subjects received 62.5 mg, 32 subjects received 75 mg). We calculated the events for CGI-Improvement assessment from percentages and numbers of subjects included in the efficacy analysis. Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00150579) was incomplete and posted no results.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	A centralized, interactive, voice response system was used to randomise participants.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Centralized randomisation provided adequate allocation concealment.

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Strong behavioural effects of amphetamines may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Strong behavioural effects of amphetamines may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	HIGH RISK	Total discontinuation rate, counting 2.2% exclusions, was marked (38%) and unevenly distributed (31.4% MAS, 44.5% PCB), and a moderate effect size was observed. Available case analysis method was used to deal with missing data. Comment: Any method for imputing missing data would result in uncertain and likely biased effect size.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. All pre-specified outcomes found on ClinicalTrials.com were also described in the study report.
Other bias	UNCLEAR RISK	Previous non-responders to methylphenidate or amphetamines were excluded. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Lxiii

Takahashi 2014

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: 39 sites in Japan • Statistical analysis: Primary and secondary analyses were performed on a full analysis set (FAS) defined as all participants (283) who received at least one dose of study medication and had baseline and at least one post-baseline efficacy assessment. Safety analysis population was defined as all participants (284) who received at least one dose of study medication. Missing data in the efficacy analyses were dealt with the last observation carried forward (LOCF) method. Primary and secondary efficacy outcomes were analysed using ANCOVA with treatment and sex as factors and baseline score as covariate. Method used for Categorical data analysis was not described in this report.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=284 randomised • Inclusion criteria: patients aged between 18 and 64 who met DSM-IV-TR criteria for ADHD of all types, onset of symptoms occurred before the age of 7 and continued to adulthood as confirmed by Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADID) Japanese version, total CAARS-O:SV DSM-IV subscale score ≥ 24, healthy on the basis of physical examination, medical history, vital signs, ECG and clinical laboratory tests performed at screening, women of childbearing potential negative urine test for pregnancy; • Exclusion criteria: diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder, severe obsessive compulsive disorder, pervasive developmental disorder (autistic, Asperger's), suicidality, presence of motor tics or family history of Tourette's disorder, mental retardation, patients with any serious illness (cancer, hepatic or renal insufficiency, significant cardiac, gastrointestinal, psychiatric, metabolic disturbances),

	<p>patients treated with MPH or any other medication for ADHD within 4 weeks prior to screening, patients non-responding to MPH or with history of hypersensitivity or intolerance to MPH;</p> <ul style="list-style-type: none"> • LS mean age: 33.8 years (range 18–64) • Sex: males 139 (48.9%) • Race: Asian 282 (99.3) • Age at initial ADHD diagnosis: LS mean (SD) 31.9 (9.90) years, range 1–58 • ADHD subtype: combined 123 (43.3%), inattentive 159 (56.0%), hyperactive/impulsive 2 (0.7) • Prior ADHD pharmacotherapy: 38 (13.4) participants received one or more psychotropic agents for ADHD • LS mean baseline DSM-IV CAARS-O:SV total score: 31.7
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Two groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MPH-OROS, starting dose 18 mg/d increased by 18mg/d weekly until achieving an individually optimised dose (according to response defined as DSM-IV total symptom score decrease by 30% and rating on CGI-I scale≤ 2 or when maximum dose, 72 mg/d was reached), mean final (week 8) dose 51.5 mg, N=143 2. Placebo, N=141 • Duration: 8 weeks (titration period 4 weeks, efficacy assessment 4 weeks)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: improvement in ADHD symptoms measured by Japanese version of CAARS-O:SV DSM-IV subscale total score; • Secondary: efficacy measured by total score on CAARS-O:SV and sub scales (Inattentive and hyperactive/impulsive symptoms, ADHD index), CAARS-S:SV total score and sub scales, CGI-Severity, CGI-Improvement, quality of life measured by (Quality of life enjoyment and satisfaction (Q-LES-Q-SF)) • Safety: assessed by recording TEAEs, measurements of vital signs, ECG parameters, body weight, clinical laboratory tests, assessment of potential for abuse, suicide risk assessment by Colombia suicide severity rating scale (CSSRS);
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: pharmaceutical industry • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • This trial was funded and conducted by pharmaceutical industry. Authors affirmed that the study was conducted by strictly following GCP guidelines. • MPH-OROS was found superior to PCB on all efficacy ratings except Q-LES-Q-SF. • Age at ADHD diagnosis, ADHD type or baseline scale total score had no effect on the responsiveness to MPH-OROS. • Apparently no withdrawals occurred due to lack of efficacy. • At the end 42.5% of subjects in MPH-OROS group received maximum dose (72 mg/d); placebo response on CGI-I scale was 27.9%. • Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT01323192) reported study data and results.

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Computer-generated block randomisation schedule with stratification by study centre was prepared and supervised by the trial sponsor.
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Study drugs were packaged in identical containers labelled with protocol number, medication kit number and code number.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Participants and care givers were blinded. Study drugs were identical in appearance. Any data that might have potentially unblinded the treatment assignment (study medication serum concentration) were handled with special care and segregated from view by investigators, clinical team and others. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Investigators and outcome assessors were blinded. However, pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 1 excluded subject, was low (5.3%) and evenly distributed between the groups with all withdrawals explained. Small effect size was observed. Comment: It is unlikely that data imputation using the LOCF method resulted in biased effect size.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. All pre-specified outcomes with results found on ClinicalTrials.com were also described in the study report.
Other bias	LOW RISK	Groups were balanced at baseline. Although non-response or history of hypersensitivity or intolerance was an exclusion criterion, authors reported that no exclusion was based on this criterion. Comment: The study appears free from other sources of bias.

✓

Weisler 2006

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial • Number of study sites: multi centre, 18 sites in the USA • Statistical methods: Modified ITT sample used in efficacy assessment was defined as all subjects (248) with at least one valid post-randomisation ADHD-RS total score; safety analysis was performed on all randomised subjects (255), the end-point was defined as the last valid post-baseline observation. Post hoc analysis of clinical improvement, defined as proportion of subjects with $\geq 30\%$ reduction in ADHD-RS total score was
----------------	---

	performed on per-protocol population. Available case analysis method was used for dealing with missing data. For continuous variables changes from baseline to end-point scores were analysed by using ANCOVA model, Dunnet's test was used for pair-wise multiple comparisons. Placebo to active treatment pair-wise comparisons of dichotomised categorical variables were analysed using Cochran-Mantel-Haenszel (CHM) χ^2 test.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=255 randomised • Inclusion criteria: Adults with ADHD combined type (meeting 6 out of 9 symptoms for both subtypes) according to DSM-IV-TR criteria and in good physical health, normal vital signs and ECG measurements; participants having been previously exposed to stimulant therapy were not excluded; • Exclusion criteria: IQ<80, comorbid psychiatric diagnoses (psychosis, bipolar disorder, depression, anxiety, severe OCD, pervasive developmental disorder), history of SUD or living with someone with SUD, tic disorder, glaucoma, hyperthyroidism, seizure, pregnancy/lactation, 30 days prior to screening taking anticonvulsants, clonidine, guanfacine, pemoline, systemic steroids, drugs affecting blood pressure, the heart or CNS, investigational drugs; • LS mean age: 39.2 years (range 18–76) in ITT sample • Sex: males 149 (60.1%) in ITT sample • Race: white 221 (89.1%), black 8 (3.2%), Hispanic 13 (5.2%) in ITT sample • Age at initial ADHD diagnosis: LS mean years since diagnosis 5.4 • ADHD subtype: combined 255 (100%) • Prior ADHD pharmacotherapy: 56 (22%), no data on any responders/non-responders reported; • LS mean baseline ADHD-RS score: 32.1
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Four groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. MAS XR, 20 mg/d, N=66 2. MAS XR, 40 mg/d (1st week 20 mg/d), N=64 3. MAS XR, 60 mg/d (1st week 20 mg/d, 2nd week 40 mg/d), N=61 4. Placebo, N=64 • Duration: 4 weeks
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> • Primary: Improvement in symptoms measured with DSM-IV-TR ADHD-RS-Inv; • Secondary: Determining duration of action measured with Conners' Adult ADHD rating scale, self report, short version (CAARS-S:S), Clinical Global Impressions: Severity (CGI-S), Improvement (CGI-I), Efficacy (CGI-E), post hoc dose-response relationship and dose-safety analyses together with clinical improvement defined as proportion of subjects with $\geq 30\%$ reduction in ADHD-RS total score; • Safety was assessed by recording reported TEAEs using Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) terminology, physical examinations, neurologic evaluation, vital sign and ECG measurements, clinical laboratory tests.
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> • Authors' affiliation: healthcare institution, university and pharmaceutical industry • Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> • Seven exclusions from ITT population were not clearly explained, but were accounted for in the table of subject flow chart under Reasons for post-randomisation withdrawals. • Neither endpoint mean (SD) nor change from baseline (SD) for placebo were reported. However, effect size (mean difference) for each MAS XR dose was available and we used those values to calculate average change-from-baseline value for placebo. Consequently, all standard deviations

were as well averaged.

- AEs were recorded every time they were reported even when subjects may have had reported the same AE more than once and with more than one MAS XR dose, therefore TEAE meta-analysis could not be performed.
- The duration of MAS XR effect was self-assessed at 4- and 12- hours post dose 3 days a week. Scores were reported separately for each dose and for each time-point assessment. We used only DSM-IV-TR ADHD-RS-Inv scores in our analysis.
- Post-hoc assessment of clinical improvement was performed using per-protocol approach including only subjects who completed the study (183 of 255 randomised).

Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	UNCLEAR RISK	Block randomisation was reported. Random sequence generation incompletely described.
Allocation concealment (selection bias)	UNCLEAR RISK	Allocation concealment method incompletely described.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Due to strong behavioural effects of amphetamines maintenance of blinding is uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Double blinding reported but not detailed. Due to strong behavioural effects of amphetamines maintenance of blinding is uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	UNCLEAR RISK	Total discontinuation rate, counting 2.7% exclusions, was moderate (28.2%) and distribution was numerically disproportionate (26.1% MAS XR, 34.4% PCB). Moderate effect size was observed. Available case method was used to adjust for missing data. Comment: Unclear whether effect size had been underestimated.
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported.
Other bias	LOW RISK	Significant difference in previous exposure to stimulants was observed between groups at baseline (MAS XR 25.0%, PCB 13.3%). Comment: The study appears free from other potential risk of bias.

Weisler 2012

Methods	<ul style="list-style-type: none"> • Randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, phase IIb trial • Number of study sites: multicentre, 37 sites in the USA • Statistical methods: Modified ITT population was defined as all participants who received at least one dose of the study drug and had baseline and at least one post-baseline ADHD-RAS-IV total score. Safety population was defined as all patients who received at least one dose of treatment. Mixed-effects model for repeated measures (MMRM) was used to deal with missing data. ANCOVA with least-square (LS means) adjustment was used to compare treatment groups with assessment day, treatment group, sex, study centre and treatment group-by-time interaction as factors and baseline ADHD-RS-IV total score as a continuous covariate. Sensitivity analysis was performed using LOCF approach and ANCOVA method. Cochran-Mantel-Haenszel test was used to analyse response to the treatment.
Participants	<ul style="list-style-type: none"> • N=430 randomised • Inclusion criteria: DSM-IV-TR diagnosis of ADHD confirmed by the Conners' adult ADHD diagnostic interview for DSM-IV (CAADID), CGI-S score ≥ 4 at screening and baseline, Conners' adult ADHD rating scale self report, screening version (CAARS-S:SV) total symptoms subscale report depending on age (18–39 years: ≥ 26 men and ≥ 32 women; ≥ 40 years: ≥ 29 men and ≥ 27 women), body mass index between 18 and 35, negative pregnancy test and practice of double-barrier method of birth control; • Exclusion criteria: any Axis I current psychiatric condition (major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, generalised anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic disorder, borderline personality disorder, eating disorder), diagnosis of autism, Asperger's syndrome, motor tics or family history of Tourette's syndrome, primary sleep disorder, taken any mood stabiliser, antipsychotic, antidepressant or anxiolytic within 3 months prior to screening, history of previous suicide attempt, experiencing current acute suicide ideation or behaviour, history of alcohol or substance use disorder within 6 months prior to screening (nicotine and caffeine dependence were not exclusionary), positive test for urine drug screen at screening and baseline, known or suspected mental retardation, history of non-response to treatment with psychostimulants (including methylphenidate) and atomoxetine; • Mean age: 33.9 years (range 18–55) • Sex: males 241 (57.1%) • Race: white 365 (86.5%) • Age at initial ADHD diagnosis: LS mean (SD): 21.3 (14.95) years; 53.3% of participants were diagnosed aged ≥ 18 years; • ADHD subtype: combined 320 (75.8%), inattentive 93 (22.0%), hyperactive/impulsive 9 (2.1%) • Prior ADHD pharmacotherapy: no information • LS mean baseline ADHD-RS-IV score: 35.8
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> • Six groups: <ol style="list-style-type: none"> 1. BVS 1mg/d, N=71 2. BVS 3 mg/d, N=70 3. BVS 10 mg/d, N=73 4. MPH-OROS 54 mg/d, in a forced dose escalation manner, 36 mg for the first 3 days, continued by 54 mg to the study completion, N=68 5. ATX 80 mg/d, in a forced dose escalation manner, 40 mg for the first 3 days, continued by 80 mg to study completion, N=74 6. Placebo, N=74

	<ul style="list-style-type: none"> Duration: 6 weeks (two non-treatment periods: up to 2 weeks of screening and 1 week post-treatment follow-up)
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Primary: Improvement in ADHD symptoms measured by ADHD-RS-IV total score change between baseline and end-point; Secondary: Change in ADHD-RS-IV subscales scores (inattention, hyperactivity/impulsivity), change in CAARS-S:SV subscales scores (total DSM-IV score, ADHD index, intention, hyperactivity/impulsivity), CGI-Severity score and its change, response defined as ADHD-RS-IV total score reduction $\geq 30\%$ and CAARS-S:SV total score reduction $\geq 30\%$, selected battery of computer-administered neuro-cognitive tests from CogScreen® - adult ADHD edition; Safety: TEAEs were recorded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) terminology, vital signs, ECGs, body weight, physical examination, clinical laboratory tests, suicidal ideation and behaviour was assessed by the Columbia suicide severity rating scale (C-SSRS), ophthalmological examination (Lens opacities classification system (LOCS) III).
Affiliation and Funding	<ul style="list-style-type: none"> Authors' affiliation: healthcare institution, university and pharmaceutical industry Funding support: pharmaceutical industry
Notes	<ul style="list-style-type: none"> The objective of this trial was to evaluate the efficacy of the experimental drug bavistin (BVS, JNJ-31001074) with atomoxetine and methylphenidate-OROS added as active comparators for assay sensitivity. Study authors selected primary and secondary outcomes of one fixed dose of MPH-OROS (54 mg/d) and ATX (80 mg/d) each to evaluate and compare with placebo. The following were reported: ADHD-RS-IV total and subscales scores change, CAARS-S:SV subscales scores, TEAEs, body weight, Columbia suicide severity rating scale (C-SSRS), ophthalmological examination. We extracted and analysed only data concerning the medications of our interest (MPH-OROS and ATX). Demographic data extracted are based on the ITT sample of all participants entering the study. Authors attempted to include 4 women on every 10 men to control for higher incidence of ADHD in men. Forty (9.5%) subjects reported at baseline prior psychotropic medication over the last 3 months, which was an exclusion criterion. This number contradicts the number of total exclusions (8) from the efficacy analysis. Wash-out phase was not reported. Experimental drug bavistin was found insufficiently effective as a treatment for ADHD in adults. Marked placebo response (30.8%) was observed based on both instruments (ADHD-RS-IV total score and CAARS-S:SV DSM-IV total symptoms score). Study report on ClinicalTrials.gov (study ID: NCT00880217) was incomplete with no results posted.

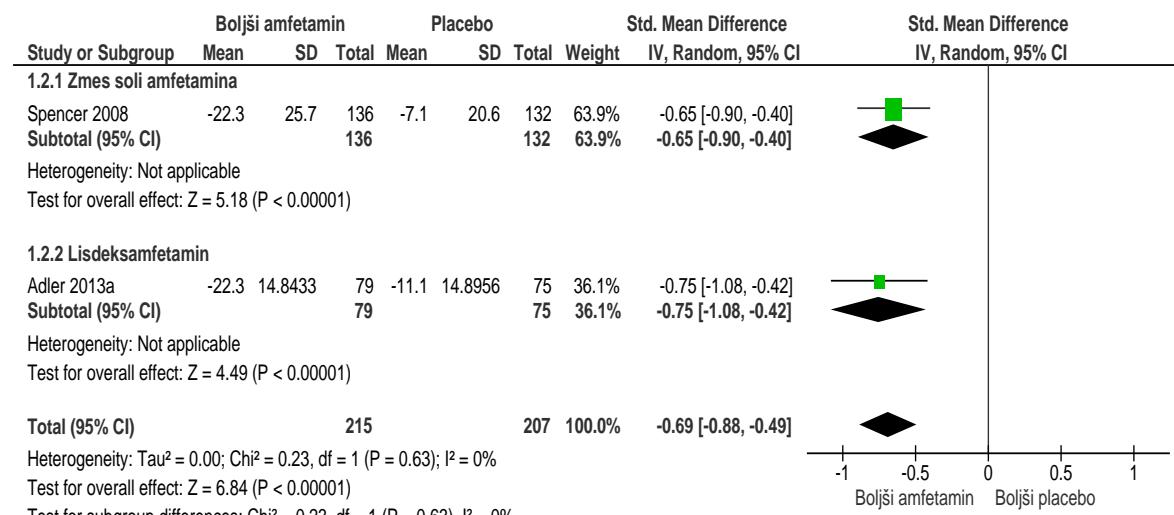
Risk of bias table

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	LOW RISK	Random sequence generation was based on a computer-generated schedule, balanced by using permuted blocks of treatments, stratified by centre.

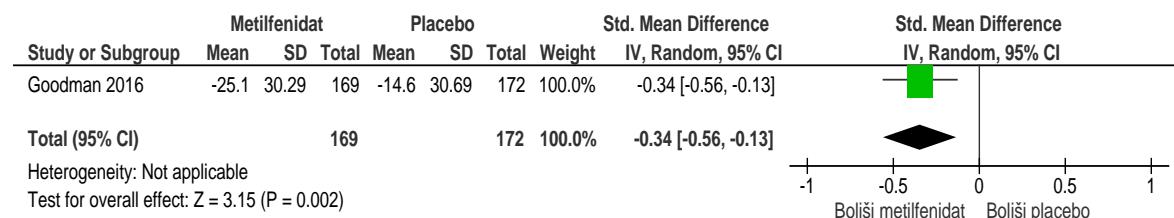
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Allocation concealment (selection bias)	LOW RISK	Randomized allocation was implemented by use of an interactive voice response system.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	UNCLEAR RISK	Subject were reported to have been blinded. Study drugs were over-encapsulated in opaque hard-gelatin capsules identical in shape size and appearance. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	UNCLEAR RISK	Investigators and outcome assessors were reported to have been blinded. Pronounced behavioural effects of stimulants may render maintenance of blinding uncertain.
Incomplete outcome data (attrition bias)	LOW RISK	Total discontinuation rate, counting 1.9% exclusions, was moderate (22.1%) and numerically disproportionate between groups (19.1% MPH-OROS, 27.0% ATX , 14.9% PCB) with all withdrawals explained. Moderate effect size was observed. Mixed-effects model repeated measures (MMRM) approach was used to deal with missing data. Comment: Imputation method appears less likely to produce biased effect estimate..
Selective reporting (reporting bias)	LOW RISK	The original study protocol was not available however results of all outcomes listed in the Methods section were reported. Study record on ClinicalTrials.com incompletely presented pre-defined outcomes. Comment: Probably low risk.
Other bias	UNCLEAR RISK	No significant baseline imbalance between groups was observed. History of non-response to treatment with psychostimulants (including methylphenidate) and atomoxetine were exclusion criteria. Comment: The magnitude of change of the effect size by potential bias is unclear.

Priloga E: Drevesni diagrami

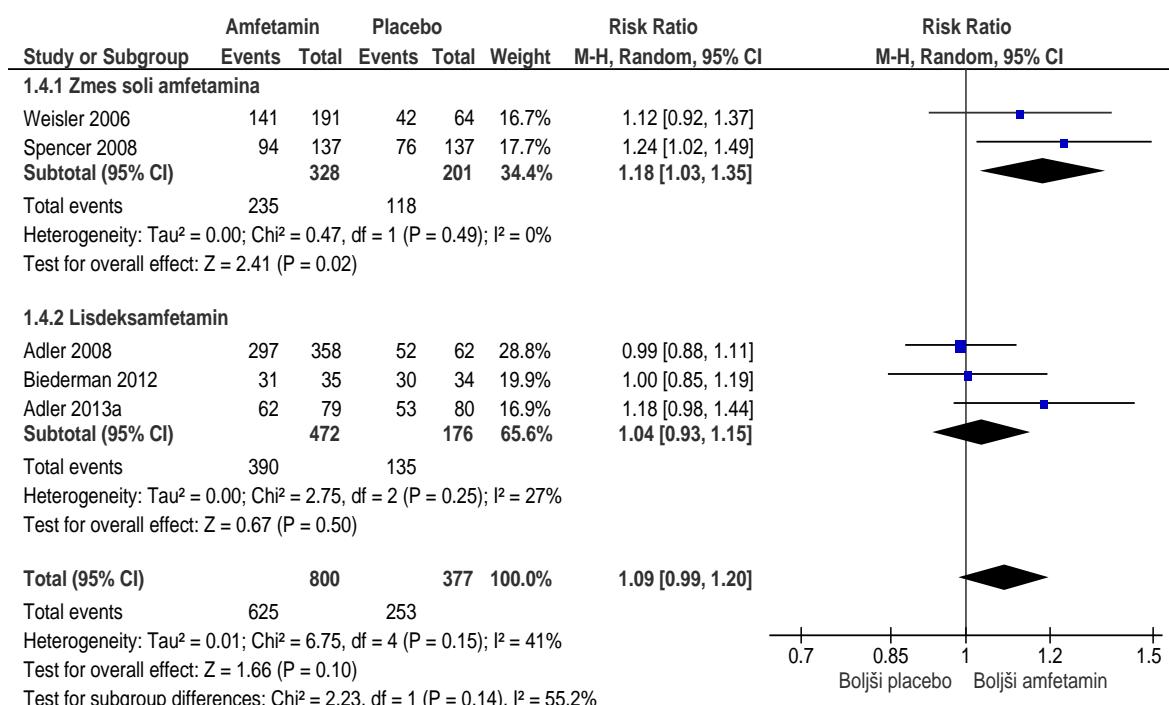
1. Izboljšanje eksekutivne funkcije, primerjava AMF proti PCB



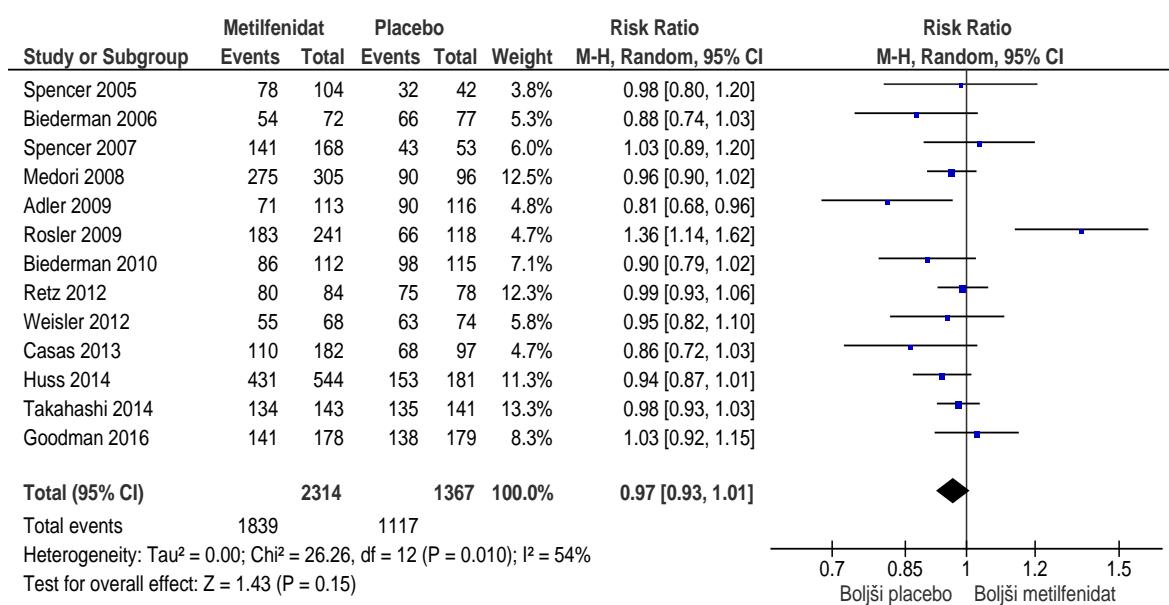
2. Izboljšanje eksekutivne funkcije, primerjava MPH proti PCB



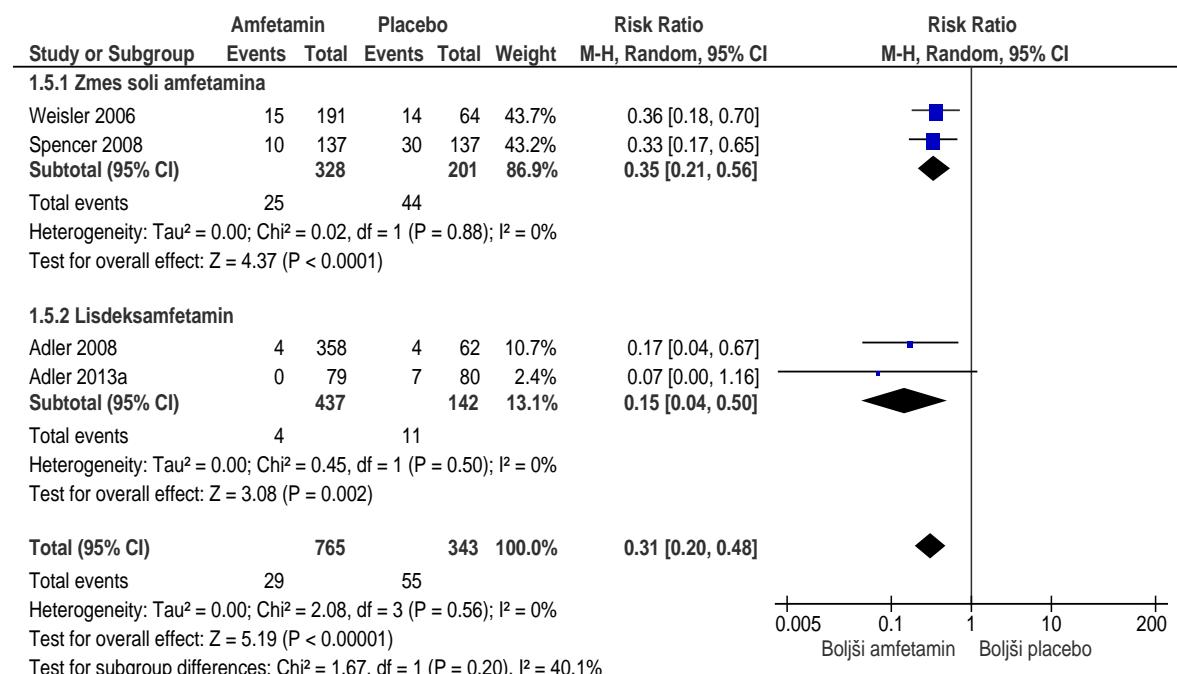
3. Vztrajanje v raziskavi, primerjava AMF proti PCB



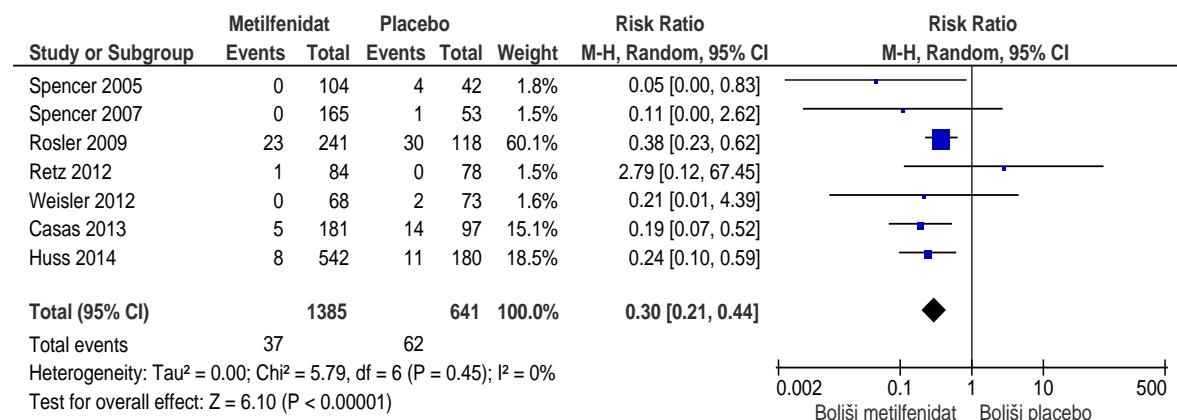
4. Vztrajanje v raziskavi, primerjava MPH proti PCB



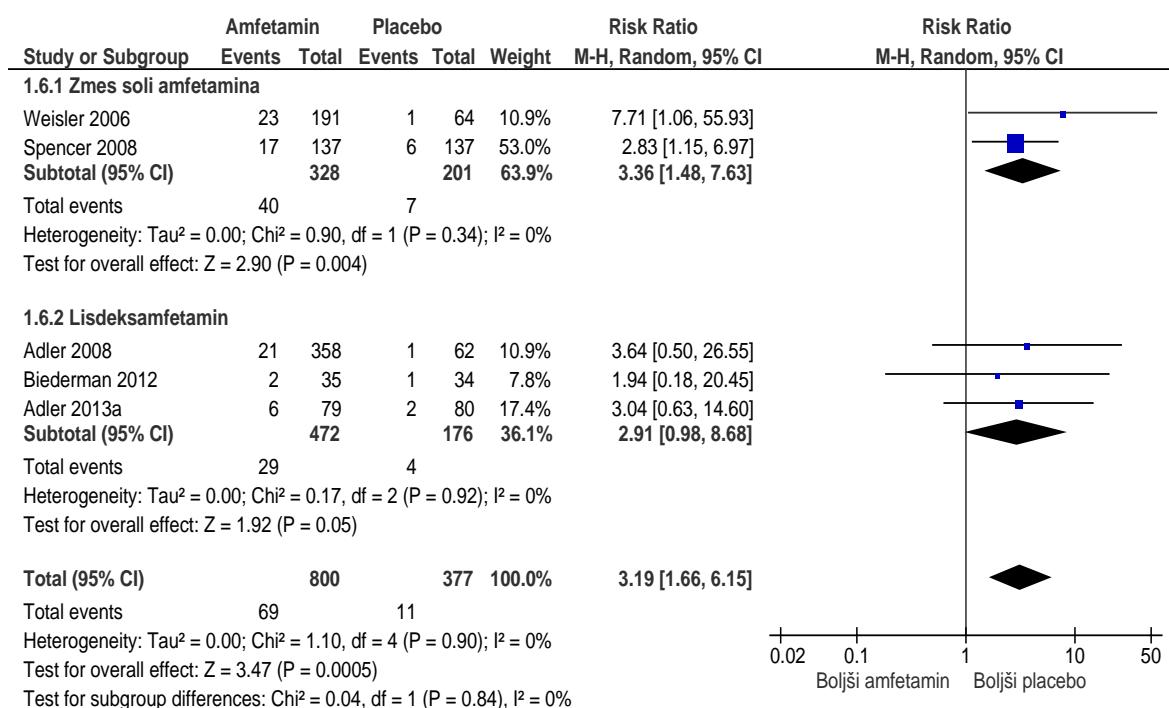
5. Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti, primerjava AMF proti PCB



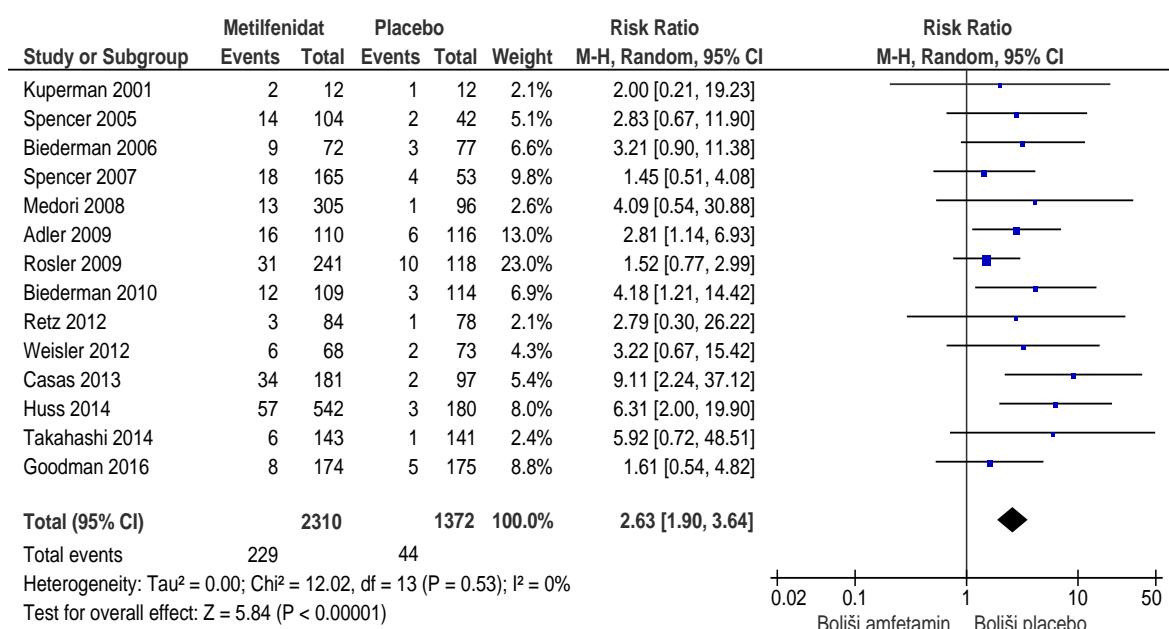
6. Predčasen odstop zaradi neučinkovitosti, primerjava MPH proti PCB



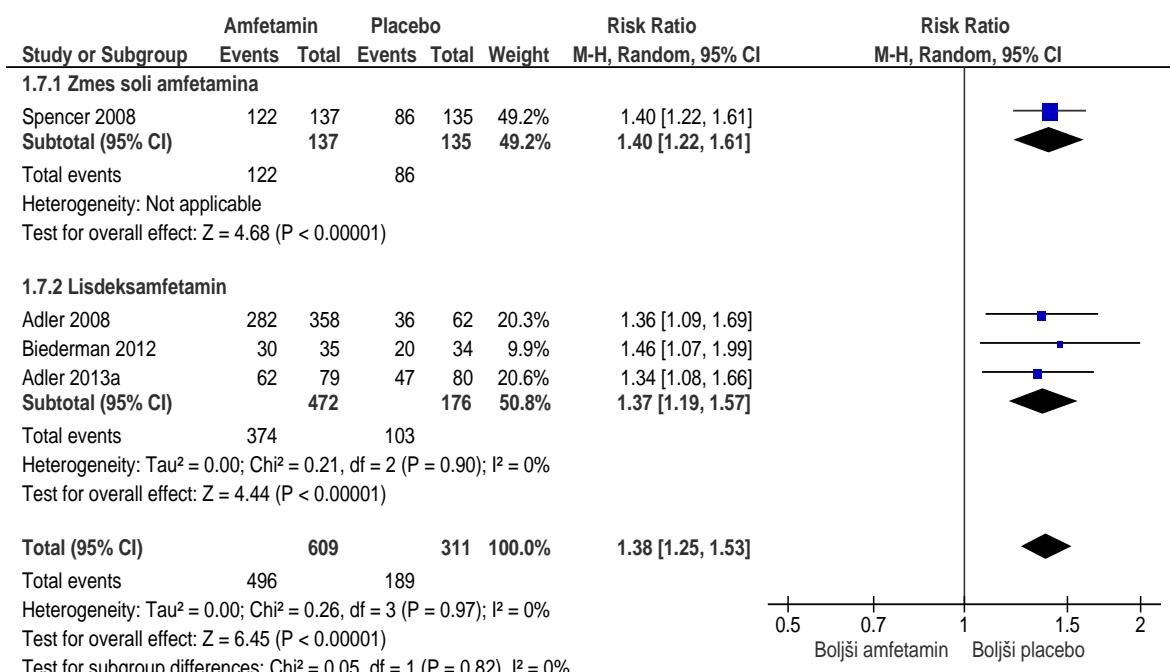
7. Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov, primerjava AMF proti PCB



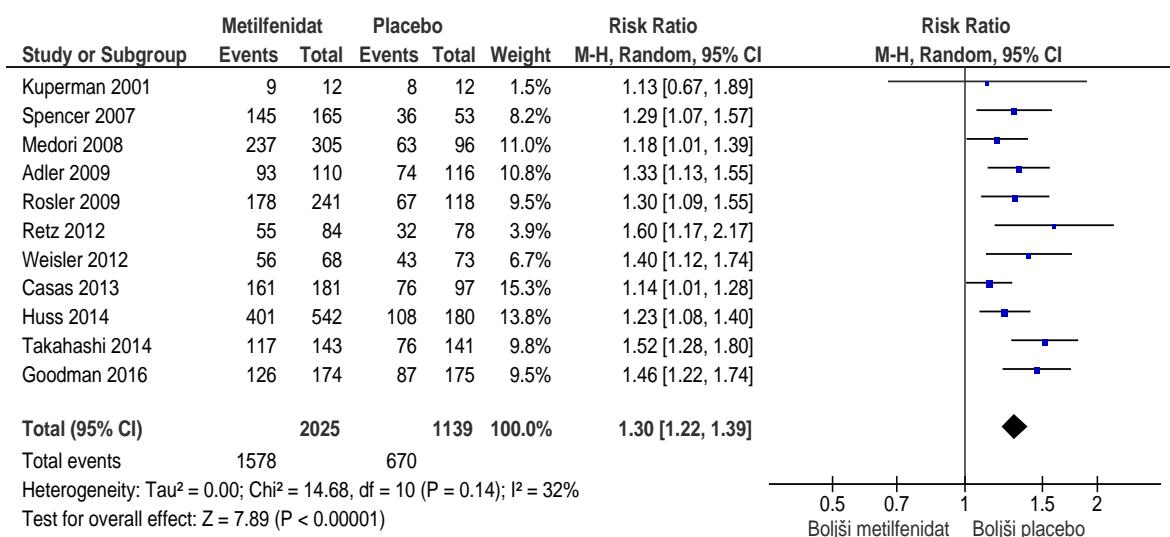
8. Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov, primerjava MPH proti PCB



9. Pojavnost neželenih dogodkov, AMF proti PCB

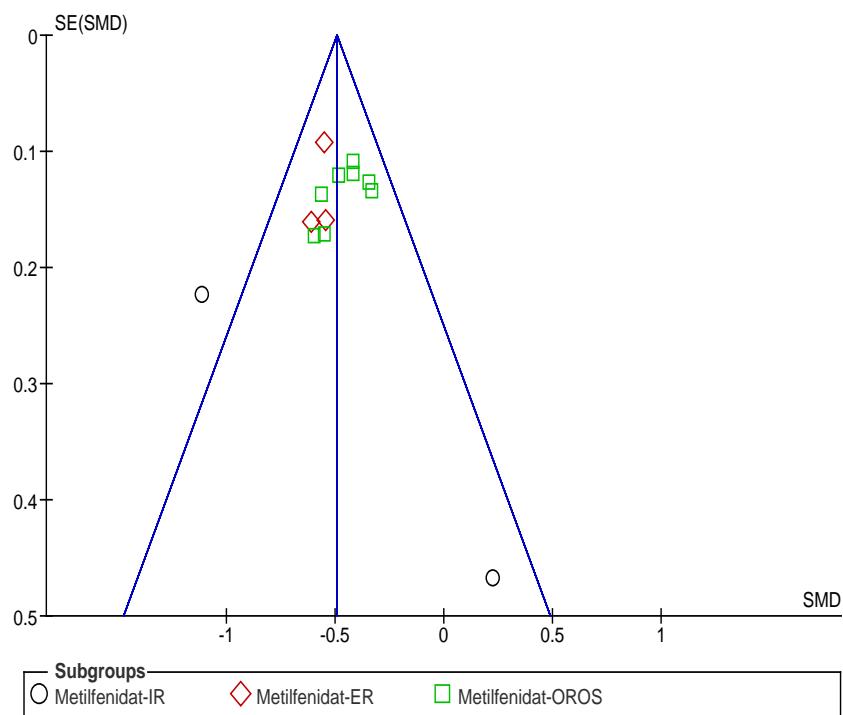


10. Pojavnost neželenih dogodkov, MPH proti PCB

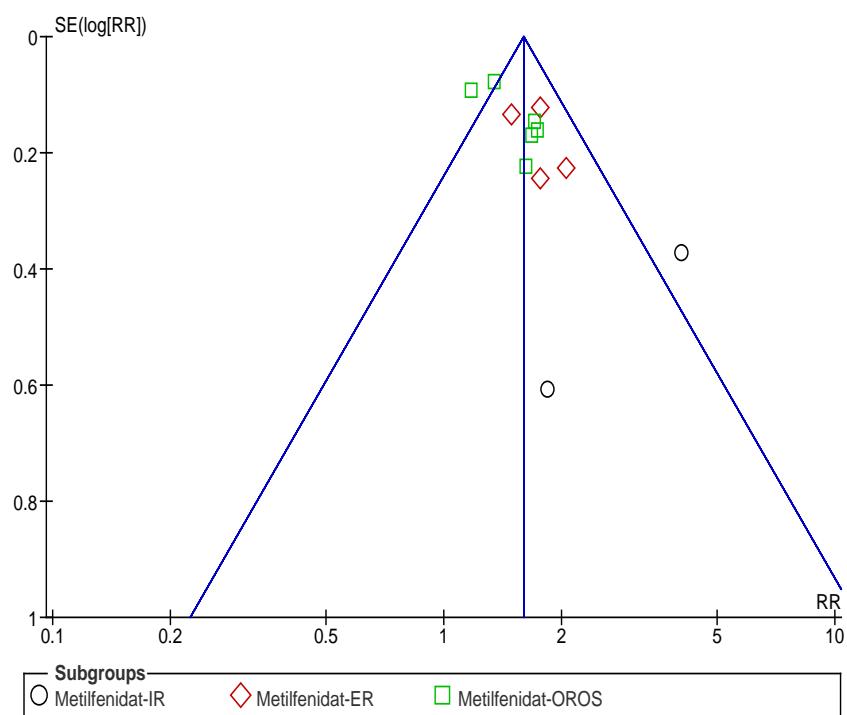


Priloga F: Lijakasti diagrami

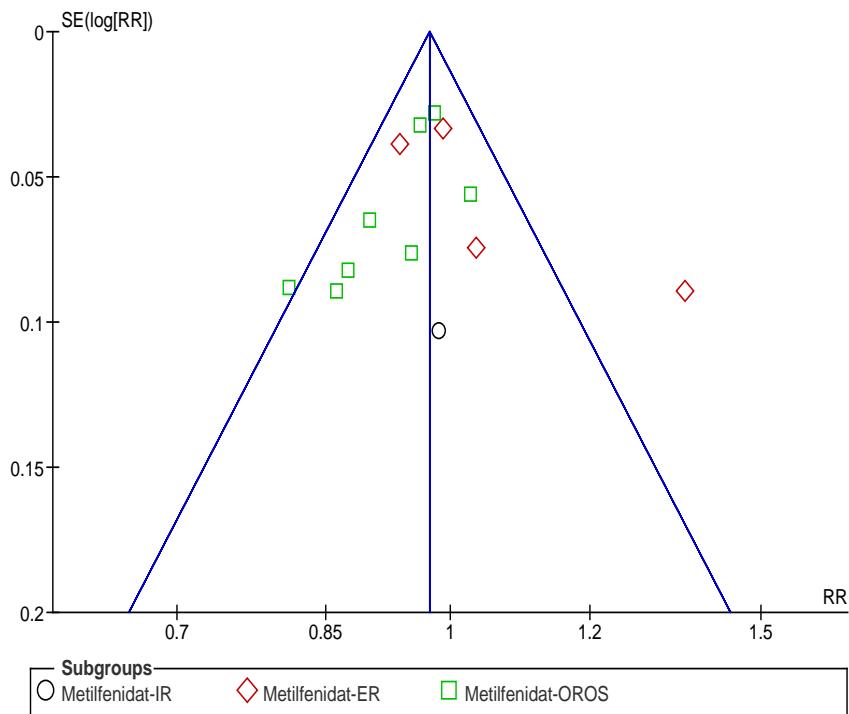
1. Ocena izboljšanja simptomov, MPH proti PCB



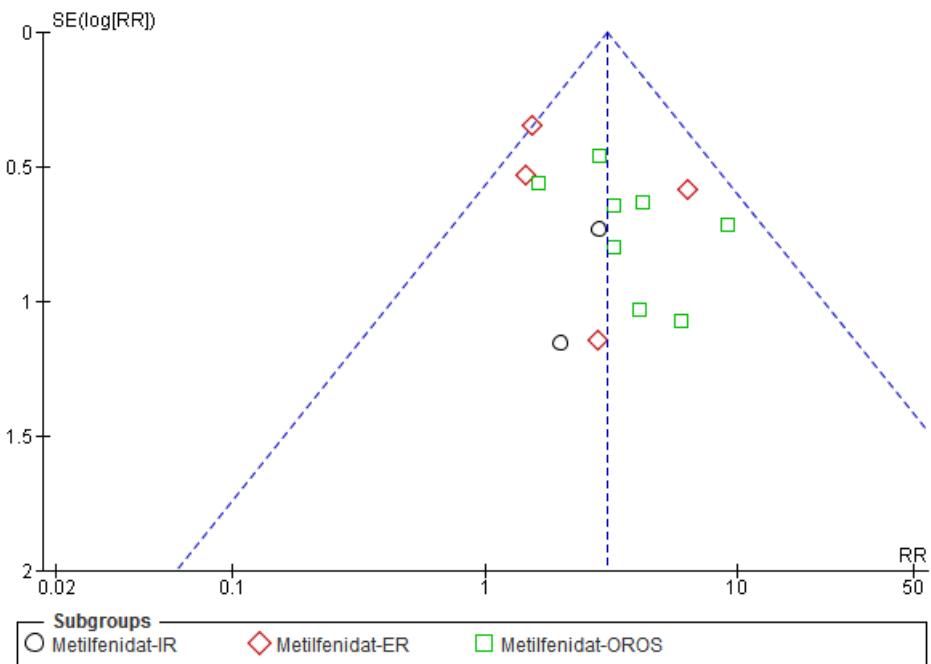
2. Izboljšanje splošnega kliničnega vtisa, MPH proti PCB



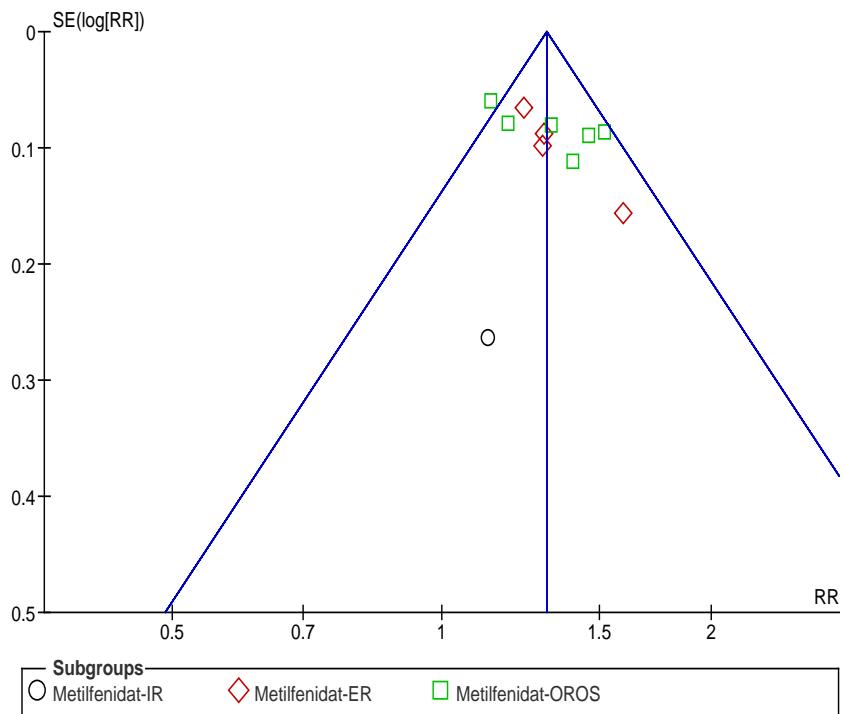
3. Vztrajanje v raziskavi, MPH proti PCB



4. Predčasen odstop zaradi neželenih dogodkov, MPH proti PCB



5. Pojavnost neželenih dogodkov, MPH proti PCB



Priloga G: Z zdravljenjem povezani neželeni dogodki

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
<u>Adler 2008, LDX</u>	<ul style="list-style-type: none"> At least one TEAE experienced: LDX (78.8%) vs PCB (58.1%); Incidence $\geq 5\%$ and twice that of placebo (in decreasing percentage order): decreased appetite (26.5), dry mouth (25.7), *headache (20.7 vs 12.9), insomnia (19.3 vs 4.8), nausea (7.0), diarrhoea (6.7), *irritability (6.1 vs 6.5), anxiety (5.9), *upper respiratory tract infection (5.6 vs 4.8), anorexia (5.0), *initial insomnia (5.0), *fatigue (4.7 vs 4.89) <p>* difference in incidence between LDX and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: LDX 5.9% vs PCB 1.6%; In decreasing frequency order: insomnia, hypertension, tachycardia, dyspnoea, irritability, headache, anxiety; 	<ul style="list-style-type: none"> No SS changes in SBP and DBP; SS increase of pulse rate, but not CS (2.8 to 5.2 bpm); ECG: heart rate similarly increased as pulse, no CS abnormalities identified (e.g. QRS interval) SS but not CS weight loss (mean 2.8 to 4.3 lb); No SS changes in sleep quality as measured with PSQI; 	<ul style="list-style-type: none"> TEAEs in most subjects mild to moderate, severe in 4% of subjects; highest number of TEAEs reported in the first week, incidence later declined;
<u>Adler 2009, MPH-OROS</u>	<ul style="list-style-type: none"> At least one TEAE experienced: MPH-OROS (84.5%) vs PCB (63.8%); Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): headache (25.5 vs 13.8), decreased appetite (25.5 vs 6.0), dry mouth (20.0 vs 5.2), anxiety (16.4), nausea (12.7), *increased blood pressure (10.0 vs 5.2), *insomnia (9.1 vs 5.2), *increased pulse (7.3), *initial insomnia (7.3), bruxism (6.4), *irritability (6.4), muscle tightness (6.4), *diarrhoea (3.6 vs 5.2), *somnolence (2.7 vs 6.9); <p>* difference in incidence between MPH-OROS and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: MPH-OROS 14.5% vs PCB 5.2%; Reported by ≥ 2 subjects in either group: irritability (3), increased blood pressure (6), anxiety (3), depressed mood (2); 	<ul style="list-style-type: none"> Changes in SBP, DBP, and pulse (3.6 bpm) were small and not SS different between the study groups; Incidence of clinical hypertension was under 10% in both study groups; No changes in ECG intervals were observed; SS decrease in weight (mean 2.2 kg); Values of the total and LDL cholesterol showed SS, but not CS, decrease compared with placebo; 	<ul style="list-style-type: none"> Severe TEAEs reported in 7.3% and 3.4% of subjects in respective MPH-OROS and PCB groups were: lower abdominal pain, constipation, dry mouth, asthenia, irritability, headache, anxiety, initial insomnia, abnormal thinking, diarrhoea, toothache, somnolence, affect lability; The highest proportion (63.6%) of subjects reported AEs at 36 mg dose, which gradually decreased to 31.0% at 108mg dose; No serious TEAEs and no deaths were reported;

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
Adler 2013a, LDX	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: LDX (78.5%) vs PCB (58.8%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (32.9 vs 6.3), dry mouth (31.6 vs 7.5), headache (25.3), feeling jittery (12.7), insomnia (12.7), *initial insomnia (10.1 vs 6.3) *irritability (10.1), decreased weight (10.1), *diarrhoea (7.6), *fatigue (7.6), hyperhidrosis (6.3), *upper respiratory tract infection (6.3), anorexia (5.1), *increased heart rate (5.1), decreased libido (5.1), *nasopharyngitis (5.1 vs 5.0), *nausea (2.5 vs 6.3); <p>* difference in incidence between LDX and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: LDX 7.6% vs PCB 2.5%; • rectal fissure, fatigue, irritability, influenza, each reported by one subject; decreased libido and erectile dysfunction reported by one participant; 	<ul style="list-style-type: none"> • No SS change in both SBP and DBP; • No SS change in pulse; • No CS changes in mean laboratory parameters; 	<ul style="list-style-type: none"> • Most participants reported mild to moderate and 3.8% reported severe (diarrhoea, food poisoning, insomnia) AEs;
Biederman 2006, MPH-OROS	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-OROS vs PCB not reported; • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): anorexia/decreased appetite (34.3), dry mouth, eyes, nose (34.3 vs 6.8), *headache (31.3 vs 29.7), GI (28.4 vs 13.5), *colds/allergies/infections (17.9 vs 24.3), tension/jitteriness (17.9), sleep problems (17.9 vs 5.4), *aches/pains (13.4 vs 13.5), subjective CV complaints (9.0), depression (7.5), *agitation (7.5 vs 8.1), dizziness (7.5), anxiety (6.0), *daytime tiredness (4.5 vs 9.5), *autonomic symptoms (4.5), *increased energy (4.5), *tics (3.0); <p>* difference in incidence between MPH-OROS and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-OROS 12.5% vs PCB 3.9%; • agitation (n=3), increased pulse (2), depression (2), anxiety (2), mood change, decreased appetite, headache, tics, autonomic symptoms, increased energy, increased blood pressure, dizziness, dry mouth, GI discomfort; 	<ul style="list-style-type: none"> • SS, but small, increase in SBP, DBP, pulse (mean 4.5 bpm); • CS elevated pulse in outliers was SS; other CS outliers were not SS different; • SS decrease in ECG QT interval (mean -16.5 ms); • SS decrease in weight (mean 2.7 kg); 	<ul style="list-style-type: none"> • No serious AEs occurred; • Dose of MPH-OROS did not correlate with any of vital signs or ECG parameters; • Withdrawals grounded on complaints about depression and anxiety were not confirmed by Hamilton scale scores for clinically significant episode of either depression or anxiety.

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
Biederman 2010, MPH- OROS	<ul style="list-style-type: none"> At least one TEAE experienced: MPH-OROS vs PCB not reported; AEs reported on two or more visits during phase 1, incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): <ul style="list-style-type: none"> *headache (26.6 vs 20.2), mucosal dryness (24.8 vs 6.1), decreased appetite (23.9 vs 5.3), tense/jittery (18.3), *GI (17.4 vs 15.8), *musculoskeletal (16.5 vs 11.4), *cold/infection/allergy (14.7 vs 14.9), insomnia (11.0), neurological (5.5), *sad/down (5.5), *genitourinary (4.6), *drowsy/lightheaded (4.6); <p>* difference in incidence between MPH-OROS and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: MPH-OROS 11.0% vs PCB 2.6%; AEs not reported specifically 	<ul style="list-style-type: none"> CS outliers for CV parameters (SBP, DBP and QT, QRS, PR intervals) were not SS different in both study groups; 	<ul style="list-style-type: none"> No serious AEs or deaths occurred.
Biederman 2012, LDX	<ul style="list-style-type: none"> Subjects reporting TEAEs: LDX (85.7%) vs PCB (58.8%); Incidence registered when occurred > 1 (in decreasing percentage order): decreased appetite (54.3 vs 5.9), mucosal dryness (25.7), tense/jittery (22.9 vs 5.9), insomnia (20.0), *headache (14.3), *GI (8.6 vs 5.9), *cold/infection/allergy (8.6 vs 14.7), *agitated/irritable (5.7), *sad/down (5.7), *autonomic (5.7), *musculoskeletal (5.7 vs 11.8), *genitourinary (5.7), *increased energy (2.9), *CV (2.9); <p>* difference in incidence between LDX and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: LDX 5.7% vs PCB 2.9%; affective dullness and elevated liver enzymes (AST) in drug group, rash in placebo group; 	<ul style="list-style-type: none"> No SS change in SBP and DBP, SS increase in pulse (mean 15.8 bpm); SS but not CS prolongation of QTc interval (mean 9.7 ms); 	<ul style="list-style-type: none"> No serious AEs were reported;

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
<u>Casas 2013,</u> MPH- OROS	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-OROS (89.0%) vs PCB (78.4%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): *headache (28.7 vs 25.8), decreased appetite (23.8 vs 5.2), nausea (17.7 vs 8.2), dry mouth (17.7), *insomnia (15.5 vs 11.3), *nasopharyngitis (13.3 vs 14.4), weight decrease (14.4), *anorexia (9.9), *dizziness (8.8 vs 6.2), *anxiety (8.8), initial insomnia (8.8), *fatigue (6.6), tachycardia (8.8), *depressed mood (5.5 vs 5.2), *hyperhidrosis (7.2), palpitations (7.7), *irritability (3.9 vs 6.2), *agitation (5.5), restlessness (6.1), heart rate increased (5.5), *tremor (5.0); 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-OROS 18.8% vs PCB 2.1% • insomnia, nausea; 	<ul style="list-style-type: none"> • No SS change in SDP or DBP neither in hypertension incidence; • Small, SS increases in pulse (mean 4.5 bpm); • Small, SS body mass decrease (mean 0.75 kg/m², equiv. to 2.3 kg); • No SS change in ECG; 	<ul style="list-style-type: none"> • Serious AEs were reported by 5 subjects in MPH-OROs groups (abdominal pain, nausea, ruptured ovarian cyst, suicidal ideation with suicide attempt) and 2 subjects in MPH group (concussion, intervertebral disc protrusion); • Anxiety and depression were assessed as safety outcomes; decrease in both HAM-A and HAM-D scale scores at end point was not SS;
<u>Goodman 2016,</u> MPH- OROS	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-OROS (72.4%) vs PCB (49.7%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): headache (19.0 vs 11.4), dry mouth (15.5), decreased appetite (14.4 vs 4), initial insomnia (9.8), anxiety (6.9), *irritability (6.3 vs 3.4), feeling jittery (6.3), palpitations (5.7), *upper respiratory tract infection (5.2 vs 5.1), insomnia (6.9), *nausea (5.2 vs 4.6); 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-OROS 4.6% vs PCB 2.9%; • increased blood pressure or hypertension (3 patients), anxiety (2), tremor (1), headache (1), gastroenteritis (1), insomnia (1), oral pain (1); 	<ul style="list-style-type: none"> • Not reported/not measured 	<ul style="list-style-type: none"> • subjects (3.4%) reported severe AEs: anxiety, restlessness, tension, headache, fatigue, nervousness, feeling jittery and gastroenteritis. • One serious AE reported was suicidal ideation in the PCB group.

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
Huss 2014, MPH-LA	<ul style="list-style-type: none"> At least one TEAE experienced: MPH-LA (74.0%) vs PCB (60.0%); Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (25.1 vs 4.4), *headache (20.5 vs 16.7), dry mouth (20.3 vs 2.2), nausea (10.7 vs 5.0), *nasopharyngitis (10.0 vs 9.4), *insomnia (8.1), hyperhidrosis (7.9), palpitations (7.2), fatigue (7.0 vs 6.1), *dizziness (5.9), *irritability (5.9 vs 4.4), anxiety (5.4), initial insomnia (5.2), *restlessness (4.8), tachycardia (4.8), upper abdominal pain (4.1); <p>* difference in incidence between MPH-LA and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: MPH-LA 10.5% vs PCB 1.7% decreased appetite, anxiety 	<ul style="list-style-type: none"> No CS change in SBP (2.7 mm Hg), DBP (1.9 mm Hg), pulse (+4 bpm); No ECG interval ≥ 500 ms; No difference in laboratory findings; 	<ul style="list-style-type: none"> Serious AEs were reported by 4 subjects in MPH-LA group (goitre, loss of consciousness, ovarian cyst rupture, infected bites) and 6 subjects in PCB group (sudden hearing loss, vertigo, eye infection, syncope, agitation, depression); One death due to aortic dissection rupture with unsuspected relation to the drug occurred 3 weeks after the last dose;
Kuperman 2001, MPH-IR, BUP-SR	<ul style="list-style-type: none"> At least one TEAE experienced: MPH-IR (75%) vs BUP-SR (69.2%) vs PCB (66.7%) Incidence of the most common AEs: MPH-IR: appetite suppression (25.0%), insomnia (16.7%), tremor (16.7%), sweating (16.7%), jitteriness (16.7%); BUP-SR: dry mouth (30.8%), headache (15.4%), insomnia (15.4%); 	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: MPH-IR 16.7% vs BUP-SR 0% vs PCB 8.3%; AEs not reported specifically 	<ul style="list-style-type: none"> no CS changes in laboratory assessments or ECGs detected 	<ul style="list-style-type: none"> 80% of AEs were rated as mild with the remaining 20% rated as moderate;

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
Medori 2008, MPH-OROS	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-OROS (77.7%) vs PCB (65.6%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (25.2 vs 7.3), *headache (21.0 vs 17.7), *insomnia (13.4 vs 7.3), nausea (12.8 vs 4.2), dry mouth (11.8), *dizziness (8.2 vs 7.3), *weight decrease (7.2 vs 5.2), *nasopharyngitis (6.2 vs 9.4), tachycardia (5.6), *irritability (5.6), *anxiety (5.2), *hyperhidrosis (5.2), *fatigue (4.6), *depressed mood (4.6) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-OROS 4.3% vs PCB 1.0% • anxiety (3 patients), irritability (3), nervousness (3), tremor (2), insomnia (2), restlessness (2); • Numerically, discontinuation rate correlated with dose increase; 	<ul style="list-style-type: none"> • *SS increases in both SBP and DBP in 72-mg group after week 1; no SS change at week 5; • Small, SS increases in pulse in all three dose groups at all time points (week 5 means 3.9, 5.2, 9.8 bpm); • Weight decrease incidence was 7.2%; small, SS decrease with mean values of 0.9, 1.1 and 1.9 kg; • No CS change in clinical laboratory values; 	<ul style="list-style-type: none"> • Four (1.0%) patients reported severe AEs: cerebrovascular incident, migraine attack, anxiety and depressive disorders; • SBP, DBP, and pulse were measured while patient standing; • The occurrence of decreased appetite and dry mouth was significantly more common at maximum dose; • While not SS, numerically, tachycardia, palpitations, pulse increase, weight loss, anxiety, irritability, and nervousness were suggestive of a dose-response relation;
Retz 2012, MPH-ER	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-ER (65.5%) vs PCB (41.0%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (47.6 vs 9.5), dry mouth (38.1 vs 14.1), excessive thirst (32.1 vs 9.0), headache (29.8 vs 16.7), palpitations (25.0 vs 6.4), dizziness (22.6 vs 9.0), gastric discomfort (16.7 vs 5.1), nausea (16.7 vs 3.8), backache (9.5 vs 24.4), excessive appetite (3.6 vs 19.2), drowsiness (8.3 vs 19.2), seborrhoea (1.2 vs 7.7); 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-ER 3.6% vs PCB 1.3%; • AEs not reported specifically 	<ul style="list-style-type: none"> • SDP and DBP were small and not SS between the groups; • Small pulse increase (6 bpm) was SS during titration, but not at the end of study; 	<ul style="list-style-type: none"> • Most AEs were recorded during titration phase, 63% were rated as moderate. • One subjects in either group experienced serious AEs, which were not or unlikely related to study medication (joint rupture, appendicitis, postoperative pain).

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
Rosler 2009, MPH-ER	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-ER (73.9%) vs PCB (56.8%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (38.2 vs 12.7), drowsiness (29.9 vs 46.6), dry mouth (29.9 vs 16.1), *initial insomnia (24.9 vs 17.8), palpitations (22.8 vs 9.3), shortened sleep (14.9 vs 26.3), increased thirst (24.1 vs 11.9), menstrual difficulties (11.2), reduced libido (11.2), *gastric discomfort (10.0 vs 16.1), hyperhidrosis (12.0), *hot flashes (10.0 vs 5.1), *diarrhoea (9.1 vs 4.2), seborrhoea (7.9), *chills (9.1 vs 14.4), nausea (9.1 vs 3.4), breathing difficulties (7.9), tremor (7.1), cardiac pain (7.1), increased appetite (5.8 vs 16.1), heaviness in legs (5.0 vs 12.7), *blurred vision (5.0) 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-ER 12.9% vs PCB 8.5%; • AEs not reported specifically 	<ul style="list-style-type: none"> • No SS change in SBP (small increase), DBP, and increase in *pulse (mean 4 bpm); • No SS change in weight loss; • Total thyroid hormone (T4) increase was SS (but small) in the MPH-ER group; 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulse increase was SS until the week 18 with maximum mean change 5 bpm, but failed to reach significance at the endpoint; • Menstrual problems and decreased libido were a new finding not observed in previous short-term trials;
	<p>* difference in incidence between MPH-ER and PCB has no statistical significance;</p>			
Spencer 2005, MPH-IR	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-IR vs PCB not reported; • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): *headache (41.3 vs 40.5), dry mouth (34.6 vs 0), moodiness (29.8 vs 4.8), decreased appetite (26.9 vs 7.1), *difficulty sleeping (24.0 vs 16.7), *nausea (14.4 vs 7.1), *GI problem (6.7 vs 7.1), *stomachache (7.7 vs 7.1), *diarrhoea (4.8 vs 4.8), *constipation (1.9 vs 4.8); 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-IR 13.5% vs PCB 4.8%; • In decreasing frequency order: psychiatric AEs (jittery, irritable, depression, anxiety, over-focus), high blood pressure, somatic complaints (headache, insomnia); 	<ul style="list-style-type: none"> • No SS change in SBP and DBP, SS but small increase in pulse (mean 7 bpm); • SS increase in ECG ventricular rate (mean 7.1), SS but slight increase in QTc interval (mean 7 ms); • SS but not CS weight loss (mean 2.4 kg); 	<ul style="list-style-type: none"> • No serious cardiovascular AEs were observed; • Serum levels of MPH-IR did not correlate with dose, AEs, ECG parameters;
	<p>* difference in incidence between MPH-IR and PCB has no statistical significance;</p>			

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
<u>Spencer 2007,</u> d-MPH- SODAS	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: d-MPH-SODAS (87.9%) vs PCB (67.9%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): *headache (31.5 vs 18.9), *decreased appetite (18.2 vs 11.3), *insomnia (16.4 vs 11.3), dry mouth (15.8 vs 3.8), jitteriness (12.1), tachycardia/palpitation/increased pulse (6.1) <p>* difference in incidence between d-MPH-SODAS and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: d-MPH-SODAS 10.9%, PCB 7.5%; • In decreasing frequency order: insomnia, jitteriness, 	<ul style="list-style-type: none"> • No SS change in SBP and DBP, SS but small increase in pulse (mean 4.4 bpm); • No SS change in weight loss; 	<ul style="list-style-type: none"> • Severe TEAEs were reported in 8.5% and 5.7% of subjects in respective d-MPH-SODAS and PCB groups, but no toxicity to any organ system was found; • Only pulse increase showed a trend towards dose-response relation;
<u>Spencer 2008,</u> MAS-EXR	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MAS EXR (89.1%) vs PCB (63.7%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): insomnia (29.2 vs 8.9), dry mouth (22.6 vs 5.2), decreased appetite (19.7), *headache (18.2 vs 14.1), decreased weight (13.1), *irritability (9.5), *upper respiratory tract infection (8.0 vs 7.4), *nausea (7.3), *anxiety (6.6), *dizziness (5.8 vs 5.9), *back pain (5.8), *myalgia (5.1), *anorexia (5.1); <p>* difference in incidence between MAS EXR and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MAS-EXR 12.4% vs PCB 4.4%; • elevated blood pressure, palpitations, insomnia, irritability, one case of transient ischaemic attack; 	<ul style="list-style-type: none"> • Small and not SS change in both SBP and DBP; • Drug associated with SS but not CS increase of pulse rate; • Small changes in ECG parameters, no evidence of QT interval prolongation; • Minor changes in hematology (3 abnormal) and clinical chemistry (9 abnormal) values; • SS but not CS weight loss (mean 4.7 lb); • No SS changes in sleep quality; 	<ul style="list-style-type: none"> • Most TEAEs reported were mild or moderate in severity and 8.0% were severe; incidence decreased with continued treatment;

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
<u>Takahashi 2014, MPH-OROS</u>	<ul style="list-style-type: none"> At least one TEAE experienced: MPH-LA (81.8%) vs PCB (53.9%); Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (39.9 vs 7.1), palpitations (18.2), *nasopharyngitis (16.8 vs 13.5), nausea (14.8), thirst (14.0 vs 4.3), *insomnia (10.5 vs 9.9), *headache (8.4 vs 6.4), weight decrease (7.0), tachycardia (5.6) <p>* difference in incidence between MPH-OROS and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: MPH-OROS 4.2% vs PCB 0.7% AEs not reported specifically 	<ul style="list-style-type: none"> No CS trend in vital signs, ECG, body mass, clinical laboratory values was observed in either group; 	<ul style="list-style-type: none"> Two serious AEs in MPH-OROS group were reported (psychotic disorder and pneumothorax spontaneous tension); no deaths were reported; No AEs related to misuse or abuse were reported; withdrawal phenomenon was not observed; 9 subjects in each group answered "yes" to at least one of five question on suicidal ideation subscale;
<u>Weisler 2006, MAS-XR</u>	<ul style="list-style-type: none"> TEAEs reported by at least 10% of subjects* in any treatment group: dry mouth, anorexia/decreased appetite, insomnia, headache, nervousness, weight loss, nausea, agitation, anxiety; <p>* AEs were recorded every time they were reported even when subjects may have reported the same AE more than once and at more than one MAS XR dose. Calculation of the incidence rate of each AE across different dose groups would likely give imprecise results.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Incidence: MAS-XR 12.0% vs PCB 1.6%; insomnia, agitation, anxiety, nervousness, tachycardia, hypertension, increased liver enzymes, chest pain; 	<ul style="list-style-type: none"> SS increase in SBP (not in DBP) and pulse but not CS; ECG: SS QT interval prolongation, but not CS; SS decreases in both cholesterol and triglycerides, but small and not CS; SS weight loss, but not CS; 	<ul style="list-style-type: none"> dose-dependence of CV AEs not clear; >40% of TEAEs reported during the first week, < 10% reported during the fourth week;

Study, Drug	Patient-reported TEAEs from active treatment	TEAEs causing discontinuation	Cardiovascular effects and clinical examination	Notes
<u>Weisler 2012,</u> **bavasant, MPH- OROS, ATX	<ul style="list-style-type: none"> • At least one TEAE experienced: MPH-OROS (82.4%) vs ATX (83.8%) vs PCB (58.9%); • Incidence $\geq 5\%$ (in decreasing percentage order): decreased appetite (30.9 vs 23.0 vs 5.5), dry mouth (20.6 vs 16.2 vs 4.1), initial insomnia (22.1 vs *4.1 vs 6.8), nausea (10.3 vs 35.1 vs 1.4), *headache (8.8 vs 18.9 vs 11.0), *irritability (7.4 vs 6.8 vs 4.1), *insomnia (5.9 vs 1.4 vs 4.1), middle insomnia (*2.9 vs 10.8 vs 0), *dizziness (7.4 vs 6.8 vs 0), fatigue (*4.4 vs 14.9 vs 4.1), *hyperhidrosis (4.4 vs 5.4 vs 0), *pollakiuria (0 vs 5.4 vs 1.4), *vomiting (1.5 vs 9.5 vs 2.7), *somnolence (1.5 vs 5.4 vs 1.4), *decreased libido (5.9 vs 2.7 vs 1.4), *feeling jittery (4.4 vs 5.4 vs 0), erectile dysfunction (*2.9 vs 8.1 vs 0), *palpitations (2.9 vs 2.7 vs 0), *tachycardia (1.5 vs 1.4 vs 1.4), *increased heart rate (4.4 vs 1.4 vs 1.4); *combined CV (11.8 vs 6.8 vs 4.1), combined sleep-related AEs (36.8 vs *21.6 vs 13.7); <p>* difference in incidence between the medication (MPH-OROS and ATX) and PCB has no statistical significance;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence: MPH-OROS 8.8% vs ATX 10.8% vs PCB 2.7%; • Only one AE specified, convulsion in the MPH-OROS group; 	<ul style="list-style-type: none"> • Data on SBP, DBP, pulse, ECGs, and lab. tests were not reported; • Small and not SS decrease of weight was observed in both groups (MPH-OROS 1.5 kg, ATX 0.5 kg); 	<ul style="list-style-type: none"> • **Experimental drug bavasant was not included in our safety analysis; • Pericarditis was reported as a serious AE in the PCB group and convulsion in the MPH-OROS group; • Suicidal ideation was reported once each in the MPH-OROS and PCB group; • Ophthalmological examination showed no CS changes in LOCS III ratings;