

SSRI-lääkkeet lasten depressioissa ja ahdistuneisuushäiriöissä

Mauri Marttunen

professori

HYKS, HY

tutkimusprofessori

THL, MIPO, LAMI

Mielialahäiriöt (ICD-10)

Masennustilat

Yksittäinen masennusjakso

Toistuva masennus

Pitkäaikaiset mielialahäiriöt

Mielialan aaltoiluhäiriö (syklotymia)

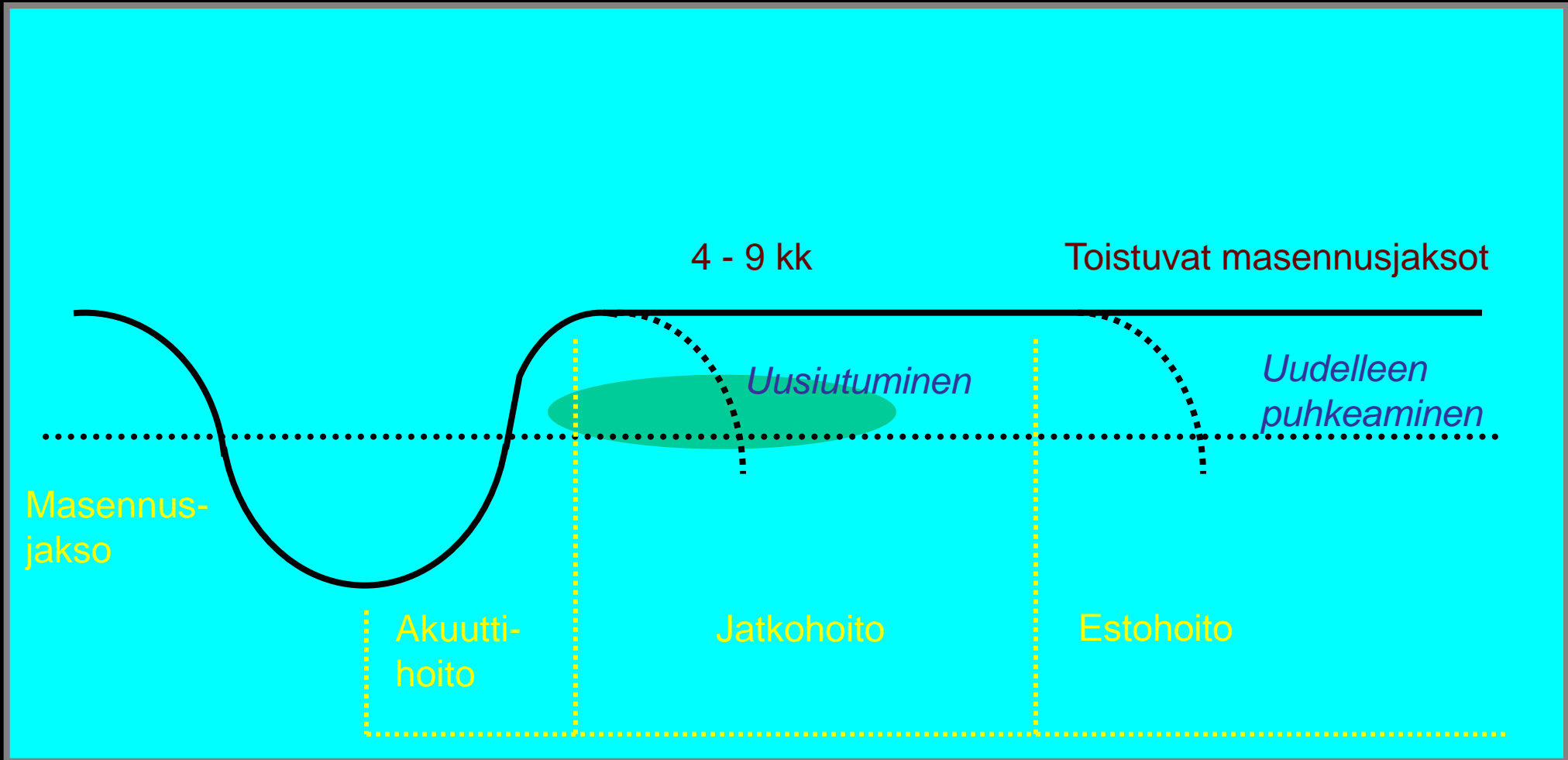
Pitkäaikainen masennus (dystymia)

Kaksisuuntaiset mielialahäiriöt

Tyyppi I – mania- ja masennusjaksot

Tyyppi II – hypomania- ja masennusjaksot

Masennustilojen hoidon vaiheet



Lasten depressioiden hoito

Psykoterapiat - mikä spesifistä, mikä epäspesifistä?

Kognitiivis-behavioraalinen

Supportiivinen psykoterapia

Psykodynaaminen psykoterapia

Perheterapia

Masennuslääkkeet

Trisykliset?

SSRI-lääkkeet

Muut “uudet masennuslääkkeet”

Psykoterapian ja masennuslääkkeen yhdistelmä?

Trisykliset masennuslääkkeet

Meta-analyysit (Hazell ym, 1995; Hazell ym, 2003)

Yhteenlaskettunakin tutkittuja potilaita melko vähän
Lapsia ja nuoria koskeneet tulokset analysoitu usein yhdessä
Etenkin vanhempien tutkimusten metodiset heikkoudet
Aktiivista lääkettä saaneilla vaste yleensä viitteellisesti parempi
Plasebovaste korkea (35 - 85 %)

Hazell ym 1995: Ei tutkimusnäyttöä trisyklisten masennuslääkkeiden vaikuttavuudesta nuoruusikäisillä tai lapsilla

Hazell ym 2003: Trisykliset masennuslääkkeet marginaalisesti plaseboa vaikuttavampia nuoruusikäisillä, ei lapsilla

=> Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei suositella

Uudet masennuslääkkeet – meta-analyysit 1

Hetrick ym: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3.

10 RCT:n meta-analyysi (6 julkaistua, 4 julkaisematonta) SSRI lasten ja nuorten depressioiden hoidossa

Hoitovaste (myös muita raportoituja outcomeja)

- SSRI > lume (RR 1.28, 95 % CI 1.17, 1.41)
- fluoksetiini > lume lapsilla (RR 2.43), > lume nuorilla (RR 1.74)
- paroksetiini = lume, = lume lapsilla, = lume nuorilla
- sertraliini = lume, = lume lapsilla, > lume nuorilla
- sitalopraami > lume, = lume lapsilla, = lume nuorilla

=> Fluoksetiini ainoa joka a) erikseen lapsilla > lume
b) sekä vaste että masennusoirevähennemä > lume

Uudet masennuslääkkeet – meta-analyysit 2

Tsapakis ym.: Efficacy of antidepressants in juvenile depression. Br J Psychiatry 2008;193;10.17.

29 RCT:n meta-analyysi, TCA, SSRI, muut uudet masennuslääkkeet lasten ja nuorten depressioiden hoidossa

Hoitovaste

- kaikki tutkimukset yhdistettynä masennuslääke > lume (RR 1.22, NNT = 9)
- SSRI > lume (RR 1.23, NNT = 9)
- muut uudet masennuslääkkeet > lume (RR 1.27, 95 %, NNT = 8)
- TCA = lume (RR 1.15, NNT = 14)
- fluoksetiini \geq muut SSRI (RR 1.45, NNT = 6 vs RR 1.16, NNT 12)
- masennuslääkkeet = lume lapsilla (RR 1.11, NNT = 21) > lume nuorilla (RR 1.27, NNT = 8)

=> SSRI teho iästä riippuvainen, fluoksetiini (ehkä) suositeltavin

Uudet masennuslääkkeet – meta-analyysit 3

Bridge ym: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA. 2007;297(15):1683-1696.

27 RCTn (23 julkaistua, 4 julkaisematonta) meta-analyysi SSRI, muut uudet masennuslääkkeet (teho, itsetuhoisuuteen liittyvät haittavaikutukset) lasten ja nuorten depressioissa (15), OCD (6), muut ahdistuneisuushäiriöt (6)

- fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, sitalopraami, essitalopraami, nefatsodoni, mirtatsapiini, venlafaksiini, fluvoksamiini

Hoitovaste

Masennuslääkkeet > lume kaikissa kolmessa käyttöaiheessa

- MDD NNT = 10, OCD NNT = 6, Muut ahdistuneisuushäiriöt NNT = 3

Uudet masennuslääkkeet – meta-analyysit 3

Bridge ym: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA. 2007;297(15):1683-1696.

Hoitovaste eri indikaatioissa: MDD

masennuslääkkeet > lume (hoitovaste-ero 11 %, $p < 0.001$, NNT = 10)

masennuslääkkeet = lume lapsilla (hoitovaste-ero 7 %, $p=0.08$)

masennuslääkkeet > lume nuorilla (hoitovaste-ero 13 %, $p < 0.001$)

Yksittäisistä lääkkeistä MDD hoidossa

- fluoksetiini > lume lapsilla (hoitovaste-ero 21 %, $p = 0.01$)

- fluoksetiini > lume nuorilla (hoitovaste-ero 20 %, $p = 0.02$)

Itsetuhoisuuteen liittyvien haittavaikutusten riski

- riskin ero 1 %, 95 % luottamusväli -0.1 % – 2 %, $p=0.08$, NNH = 112

Lasten masennuksen lääkehoito

Lasten masennuslääkehoitoa koskevaa tutkimusta melko vähän

- Valtaosassa tutkimuksista lapsia ja nuoria koskevat tulokset yhdistetty – ei ikäryhmittäisiä analyyseja
- Lumevaste korkea, jolloin lumeen ja vaikuttavan lääkkeen välisen eron todentaminen edellyttää hyvin suuria tutkimusaineistoja
- Alle kouluikäisiä koskevia julkaistuja RCT ei ole

Trisyklisiä masennuslääkkeitä ei suositella

SSRI-lääkkeet

- fluoksetiini ilmeisesti tehokkain ja turvallisin
- teho lapsilla huonompi kuin nuorilla

Muut uudet masennuslääkkeet

- tutkimustieto riittämätöntä

Lasten masennuksen lääkehoito

Muut uudet masennuslääkkeet

- tutkimustieto riittämätöntä

Psykoterapian ja SSRI-lääkehoidon yhdistäminen?

- TADS: nuorilla akuuttihoiossa parempi/nopeampi vaste CBT+SSRI
- Entä lapsilla?

Depression jatko- ja estohoito SSRI:lla lapsilla?

- Nuoria koskevaa tutkimusta mennillään, TORDIA
-

Ahdistuneisuushäiriöt (ICD-10)

Pelko-oireiset häiriöt

F40.2 Määritetyt (yksittäiset) pelot

F40.1 Sosiaalisten tilanteiden pelko

F40.0 Julkisten paikkojen pelko

Muut ahdistuneisuushäiriöt

F41.0 Paniikkihäiriö

F41.1 Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö

F42 Pakko-oireinen häiriö

F93.0 Eroahdistushäiriö

Traumaperäiset häiriöt

F43.0 Äkillinen stressireaktio

F43.1 Traumaperäinen stressireaktio

Eri ahdistuneisuushäiriöiden alkamisikä

Tyypillisesti leikki-iässä alkavia

- Eroahdistushäiriö
- Määritetyt pelot (eläimet), jatkuvat usein nuoruuteen ja aikuisuuteenkin

Tyypillisesti kouluiässä alkavia

- Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
- Pakko-oireinen häiriö ?

Tyypillisesti nuoruusiässä alkavia

- Määritetyt pelot – jatkuvat usein lapsuudesta (aikuisuuteen)
 - Pakko-oireinen häiriö – varhaisnuoruus
 - Sosiaalisten tilanteiden pelko – keskinuoruus
 - Paniikkihäiriö – myöhäisnuoruus / nuori aikuisuus
-

Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders

ABSTRACT

This revised practice parameter reviews the evidence from research and clinical experience and highlights significant advancements in the assessment and treatment of anxiety disorders since the previous parameter was published. It highlights the importance of early assessment and intervention, gathering information from various sources, assessment of comorbid disorders, and evaluation of severity and impairment. It presents evidence to support treatment with psychotherapy, medications, and a combination of interventions in a multimodal approach. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46(2):267–283. **Key Words:** anxiety disorders, treatment, practice parameter.

TABLE 1

Placebo-Controlled Pharmacological Treatment Studies

Author	Treatment	Demographics	Diagnoses	Results
SSRIs				
Black and Uhde, 1994 [rdb]	Fluoxetine (12–27 mg/d)	<i>N</i> = 15, 6–11 y.o.	SM plus SoP or AD	Fluoxetine > PLC
RUPP, 2001 [ret]	Fluvoxamine (50–250 mg/d child, max 300 mg/d adolescent)	<i>N</i> = 128, 6–17 y.o.	SoP, SAD, GAD	Fluvoxamine > PLC
Rynn et al., 2002 [rdb]	Sertraline (50 mg/d)	<i>N</i> = 22, 5–17 y.o.	GAD	Sertraline > PLC
Birmaher et al., 2003 [rdb]	Fluoxetine (20 mg/d)	<i>N</i> = 74, 7–17 y.o.	GAD, SoP SAD	Fluoxetine > PLC Fluoxetine = PLC
Wagner et al., 2004 [rdb]	Paroxetine (10–50 mg/d)	<i>N</i> = 322, 8–17 y.o.	SoP	Paroxetine > PLC
Other antidepressants				
Gittleman-Klein and Klein, 1971 [rdb]	Imipramine (100–200 mg/d)	<i>N</i> = 35, 6–14 y.o.	School phobia with anxiety disorders	Imipramine > PLC
Berney et al., 1981 [rdb]	Clomipramine (40–75 mg/d)	<i>N</i> = 51, 9–14 y.o.	School refusal	Clomipramine = PLC
Klein et al., 1992 [rdb]	Imipramine (75–275 mg/d)	<i>N</i> = 21, 6–15 y.o.	SAD with or without school phobia	Imipramine = PLC
Benzodiazepines				
Bernstein et al., 1990 [rdb]	Alprazolam (0.75–4.0 mg/d) vs. Imipramine (50–175 mg/d)	<i>N</i> = 24, 7–18 y.o.	School refusal, SAD	Alprazolam = Imipramine = PLC
Simeon et al., 1992 [rdb]	Alprazolam (0.5–3.5 mg/d)	<i>N</i> = 30, 8–17 y.o.	OAD, AD	Alprazolam = PLC
Graae et al., 1994 [rdb]	Clonazepam (0.5–2.0 mg/d)	<i>N</i> = 15, 7–13 y.o.	SAD	Clonazepam = PLC

Note: SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors; y.o. = years old; SM = selective mutism; SoP = social phobia; AD = avoidant disorder; PLC = placebo; SAD = separation anxiety disorder; GAD = generalized anxiety disorder; OAD = overanxious disorder.

Uudet masennuslääkkeet – meta-analyysit 3

Bridge ym: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA. 2007;297(15):1683-1696.

Hoitovaste eri indikaatioissa: OCD

masennuslääkkeet > lume (hoitovaste-ero 20 %, $p < 0.001$, NNT = 6)

masennuslääkkeet > lume lapsilla (hoitovaste-ero 24 %, $p = 0.01$)

masennuslääkkeet > lume nuorilla (hoitovaste-ero 18 %, $p = 0.01$)

Yksittäisistä lääkkeistä OCD hoidossa (yhdistetyt aineistot)

fluoksetiini > lume (NNT = 5)

fluvoksamiini > lume (NNT = 5)

sertraliini > lume (NNT = 5)

Itsetuhoisuuteen liittyvien haittavaikutusten riski

- riskin ero 0,5 %, 95 % luottamusväli -1 % – 2 %, $p=0.57$, NNH = 200).

Uudet masennuslääkkeet – meta-analyysit 3

Bridge ym: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. JAMA. 2007;297(15):1683-1696.

Hoitovaste eri indikaatioissa: MUUT AHDISTUNEISUUSHÄIRIÖT

masennuslääkkeet > lume (hoitovaste-ero 37 %, $p < 0.001$, NNT = 3)

masennuslääkkeet > lume lapsilla (hoitovaste-ero 29 %, $p < 0.01$)

masennuslääkkeet > lume nuorilla (hoitovaste-ero 46 %, $p < 0.01$)

Yksittäisistä lääkkeistä muiden ahd häir hoidossa (yhdistetyt aineistot)

fluoksetiini > lume (NNT = 4)

venlafaksiini > lume (NNT = 5-6)

Itsetuhoisuuteen liittyvien haittavaikutusten riski

- riskin ero 0,7 %, 95 % luottamusväli -0.4 % – 2 %, $p=0.21$, NNH = 143).

SSRI-lääkkeiden ja psykoterapian yhdistelmä

Walkup, J ym: Cognitive Behavioral Therapy, Sertraline, or a Combination in Childhood Anxiety. NEJM 2008;359:2753–2766

488 7-17-vuotiasta ahdistuneisuushäiriöstä (eroahdistushäiriö, GAD, SP) kärsivää lasta ja nuorta koskeva tutkimus

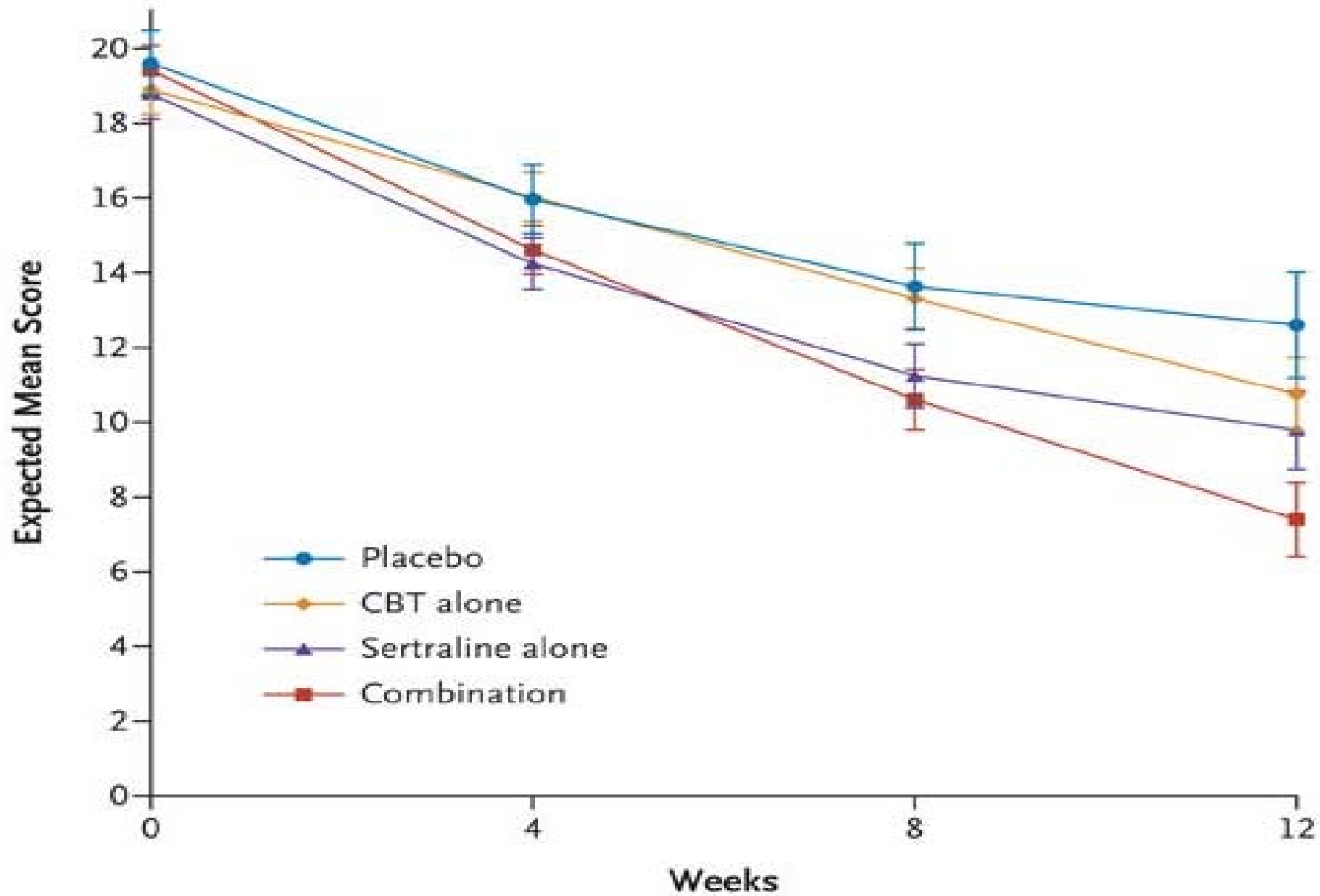
- keski-ikä 10.7 ± 2.8 v, 74 % < 13 v M=F
- 44 % :lla komorbidi ahdistuneisuushäiriö tai dystymia
- 12 vkoa, 14 x CBT, sertraliini (ad 200mg/vrk), CBT+sertraliini, lume

Tulokset:

Eri mittarein (PARS, CGI, CGAS) tulos samansuuntainen

=> yhdistelmähoito tehokkain

- NNT: yhdistelmä 1.7, CBT 2.8, sertraliini 3.2
 - haittavaikutusten yleisyydessä ei eroa ryhmien välillä
-



Lasten ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoito

Tutkimusta vielä melko vähän

Valtaosassa tutkimuksista yhdistetty lapsia että nuoria koskevat tulokset

Alle kouluikäisiä koskevia julkaistuja RCT ei ole

SSRI-lääkkeet ovat drug of choice

- Ovat ilmeisesti tehokkaampia lasten ahdistuneisuushäiriöissä kuin depressioissa
- Ainakin fluoksetiini, sertraliini käyttökelpoisia
- venlafaksiini?

Akuuttihoidossa parempi/nopeampi vaste CBT+SSRI?
