

SSRI-lääkkeet lasten depressioissa ja ahdistuneisuushäiriöissä

Mauri Marttunen
professori
HYKS, HY
tutkimusprofessori
THL, MIPO, LAMI

Mielialahäiriöt (ICD-10)

Masennustilat

Yksittäinen masennusjakso
Toistuva masennus

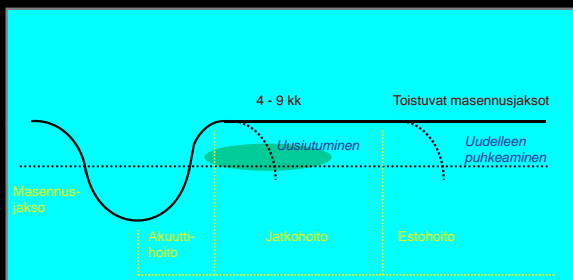
Pitkäaikaiset mielialahäiriöt

Mielialan aaltoiluhäiriö (syklotymia)
Pitkäaikainen masennus (dystymia)

Kaksisuuntaiset mielialahäiriöt

Tyyppi I – mania- ja masennusjaksot
Tyyppi II – hypomania- ja masennusjaksot

Masennustilojen hoidon vaiheet



Lasten depressioiden hoito

Psykoteraapiat - mikä spesifistä, mikä epäspesifistä?

Kognitiivis-behavioraalinen
Supportiivinen psykoterapia
Psykodynaaminen psykoterapia
Perheterapia

Masennuslääkkeet

Trisykliset?
SSRI-lääkkeet
Muut "uudet masennuslääkkeet"

Psykoteraapian ja masennuslääkkeen yhdistelmä?

Trisykliset masennuslääkkeet

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

Yhteenlasketunakin 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 trisyklisen 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 depressoitujen 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 ≥ 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 depressoissa (15), OCD (6), muut ahdistuneisuushäiriöt (6)

- fluoksetiini, paroksetiini, sertralini, sitalopraami, essitalopraami, nefatsodoni, mirtazapiini, 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 analyysieja
- Lumevaste korkea, jolloin lumen 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 akuuttihoitossa 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-ikässä alkavia

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

Tyypillisesti kouluikässä 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
SNRIs				
Black and Uhde, 1994 [tbl]	Fluoxetine (12-27 mg/d)	N = 15, 6-11 y.o.	SM plus SoP or AD	Fluoxetine > PLC
RUPP, 2001 [tbl]	Fluvoxamine (50-250 mg/d child, max 300 mg/d adolescent)	N = 128, 6-17 y.o.	SoP, SAD, GAD	Fluvoxamine > PLC
Ryan et al., 2002 [tbl]	Sertraline (50 mg/d)	N = 22, 5-17 y.o.	GAD	Sertraline > PLC
Rimshor et al., 2003 [tbl]	Fluvoxamine (70 mg/d)	N = 74, 7-17 y.o.	GAD, SoP	Fluvoxamine > PLC
Wagner et al., 2004 [tbl]	Paroxetine (10-50 mg/d)	N = 322, 8-17 y.o.	SAD, SoP	Paroxetine > PLC
Other antidepressants				
Gawkenan-Klein and Klein, 1971 [tbl]	Imipramine (100-300 mg/d)	N = 35, 6-14 y.o.	School phobia with anxiety disorders	Imipramine > PLC
Berney et al., 1981 [tbl]	Clomipramine (40-75 mg/d)	N = 51, 9-14 y.o.	School refusal	Clomipramine > PLC
Klein et al., 1992 [tbl]	Imipramine (75-275 mg/d)	N = 21, 6-15 y.o.	SAD with or without school phobia	Imipramine > PLC
Benzodiazepines				
Berstein et al., 1990 [tbl]	Alprazolam (0.75-4.0 mg/d) vs. Imipramine (50-175 mg/d)	N = 24, 7-18 y.o.	School refusal, SAD	Alprazolam = Imipramine > PLC
Simeoni et al., 1992 [tbl]	Alprazolam (0.5-3.5 mg/d)	N = 30, 8-17 y.o.	OAD, AD	Alprazolam > PLC
Graze et al., 1994 [tbl]	Clonazepam (0.5-2.0 mg/d)	N = 15, 7-13 y.o.	SAD	Clonazepam > PLC

Note. SNRI = selective serotonin reuptake inhibitor; y.o. = years old; SM = selective mutation; 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)

Isetuhoisuuteen 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)

Isetuhoisuuteen 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 komorbidia ahdistuneisuushäiriö tai dystymia

- 12 vkoa, 14 x CBT, sertraliini (ad 200mg/vrk), CBT+sertraliini, lume

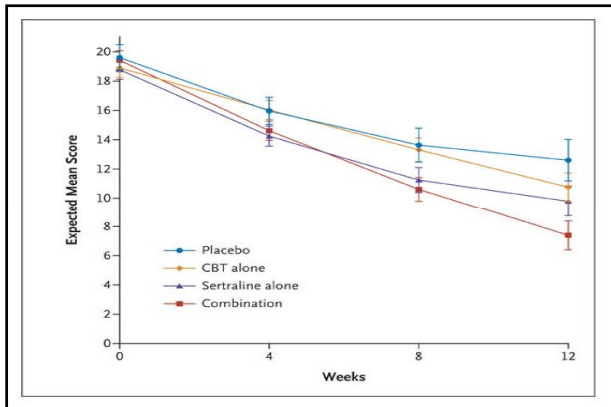
Tulokset:

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?

Akuuttihoiossa parempi/nopeampi vaste CBT+SSRI?