



# OCD

Psykiatriska biverkningar av SSRI kan leda till sämre  
behandlingsutfall

Augmentering av ineffektiv behandling

# referenser

- Reid, A. M., et al. (2015). "Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial." Journal of Psychiatric Research 71: 140-147.
- Ardic, U. A., et al. (2017). "Successful Treatment Response with Aripiprazole Augmentation of SSRIs in Refractory Obsessive–Compulsive Disorder in Childhood." Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 48: 699–704.
- (Murphy, T. K., et al. (2008). "SSRI adverse events: how to monitor and manage." Int Rev Psychiatry 20(2): 203-208.)

# SAFETY OF SSRI OCD TREATMENT

## OCD-lösande läkemedel påverkar serotonin systemet

- Sertralin\*, Fluvoxamin\*, Fluoxetin, Paroxetin, Klomipramin, Citalopram
  - Påverkar/hämmar CSTC-kretsar
  - Har indikationen OCD i FASS
  - Doser som ligger 50-100% högre än vid depression - ((75)100-200 mg sertraline)
- Biverkningar
- Huvudvärk,
- yrsel, ostadighet, trötthet,, sömnstörningar, **aktivering, demotivation**, sex-biv.,
- illamående, magont och diarre
- ökad oro, fr.a. v 2-3 strax före OCD lösande dos

Inga serious adverse events – def. the US Food and Drug Administration (2012).

## AKTIVERINGSSYNDROMET (AS)

- Anses förekomma hos 4–65% av barn som får SSRI-behandling
- Den stora variationen i estimatet beror troligen på brist på en utprövad skattningsskala
- Treatment Emergent Activation and Suicidality Assessment Profile (TEASAP) utvecklades för att fylla behovet
  - Är psykometriskt validerad för att skatta AS hos barn och ungdomar som får SSRI
  - Skalan identifierar fem klustrar av SSRI-inducerade biverkningar:
    - irritabilitet, akathisi, disinhibition,
    - mani
    - självskadebeteenden

## POTS (2004) BIVERKNINGAR

**Table 3.** Treatment-Emergent Adverse Events in Medication-Treated Patients\*

Adverse Event	No. (%)		
	Sertraline (n = 28)	Combined Treatment (n = 28)	Placebo (n = 28)
Decreased appetite	5 (18)	4 (14)	0
Diarrhea	6 (21)	0	1 (4)
Enuresis	2 (7)	2 (7)	0
Motor overactivity	1 (4)	6 (21)	1 (4)
Nausea	7 (25)	5 (18)	1 (4)
Stomachache	8 (29)	4 (14)	2 (7)

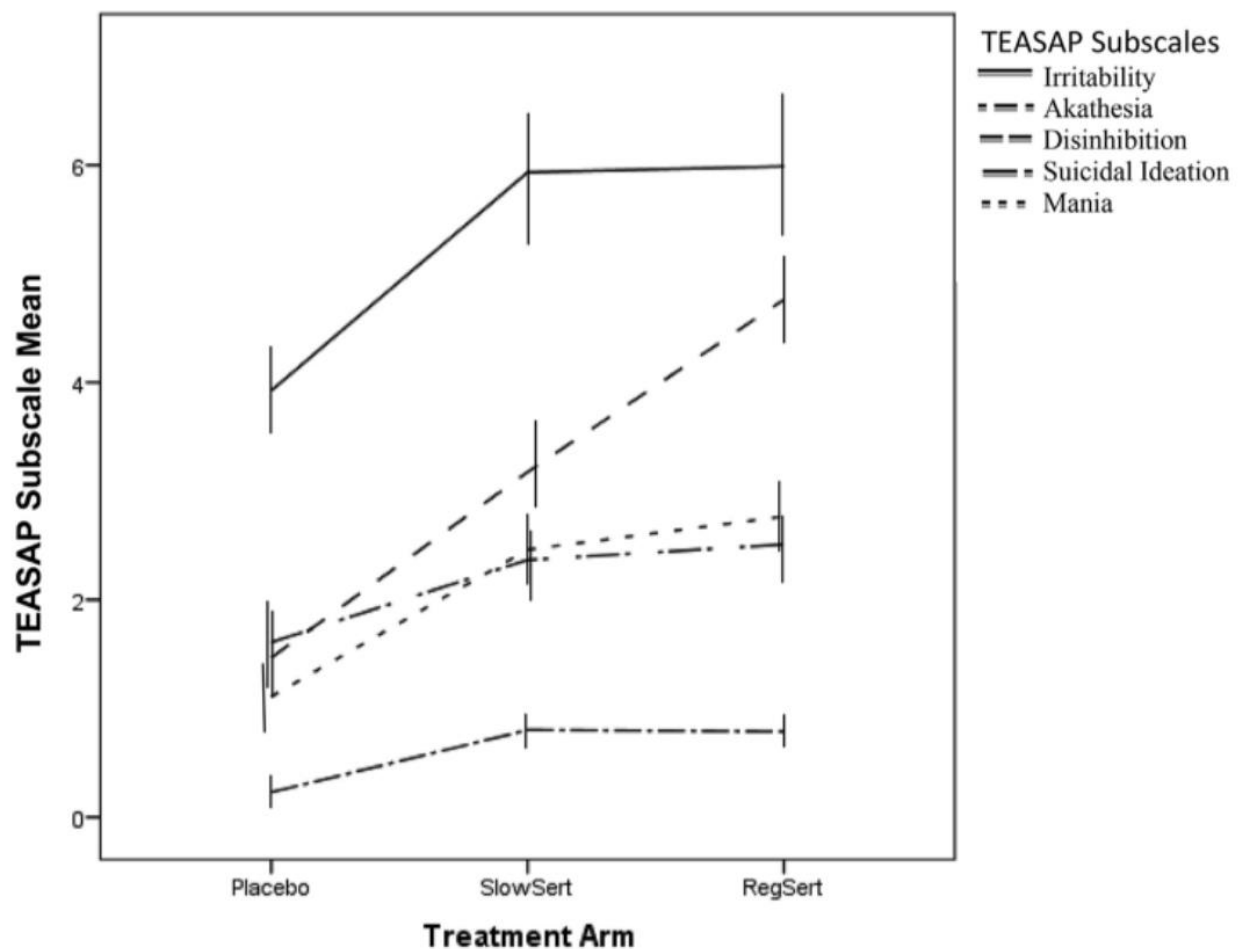
\*Data are for events occurring in at least 5% of sertraline-treated patients and with an incidence of at least 2 times that seen in placebo-treated patients in either the sertraline-alone or the combined-treatment group. Medication-related adverse events were not recorded for patients treated with cognitive-behavior therapy alone.

# Treatment-Emergent Activation and Suicidality Assessment Profile (TEASAP)

- Psykiatriska biverkningar är svagt representerade i vanliga biverkningslistor
- Disinhibition – minskad förmåga till responsinhibition (jfr Strawn & Rynn)
- (Demotivation – minskad förmåga till engagemang, intresse att bry sig pålägsam för patienten)
- The parent-report measure consists of 38 items scored on a 4-point Likert scale that identify the following symptom clusters that characterize AS:
  - irritability (9 items),
  - akathisia/hyperkinesia/somatic anxiety (6 items)
  - disinhibition/impulsivity (7 items)
  - mania (10 items)
  - and self-injury/suicidality/harm to others (6 items)

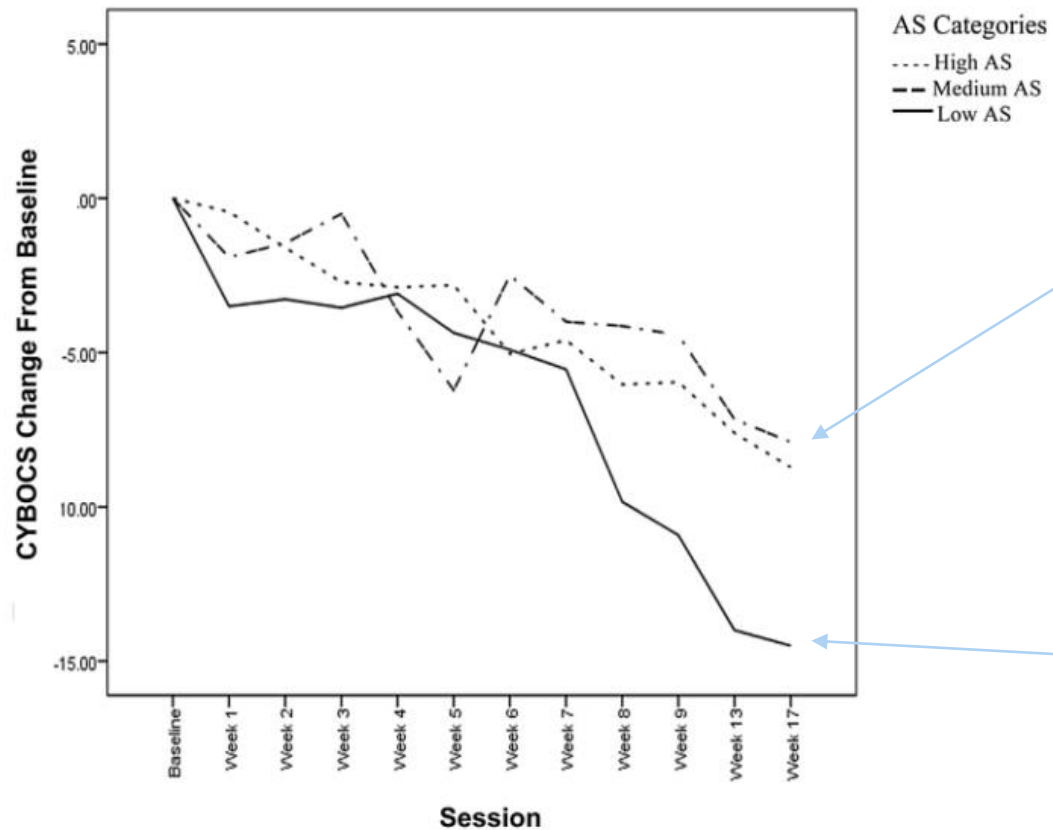
Reid AM, *et al.* (2015) Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J. Psychiatr. Res.* 71:140-147

# Treatment Emergent bivverkning – TEASAP scale



- Serotoninaktivering påverkar hjärnfunktioner på ett genomgripande sätt
  - Både "regular sertraline titration (RegSert)", och "slow sertraline titration (SlowSert)" behandlingsarmar – mer än PBO av
  - Aktiveringsymptom som
    - Irritabilitet
    - Disinhibition (dos-respons)
    - Akathisi
  - Ej - Mani (??), Suicidtankar

# Vid OCD är SSRI+KBT=KBT



- Hög och måttlig AS leder till sämre KBT utfall:

KBT+SSRI < KBT

- irritabilitet,
- akathisi,
- disinhibition
- Mani och suicidtankar hade ingen effekt

- Låg AS => KBT+SSRI > KBT

\*Storch et al. (2013); Ivarsson (2015); Reid (2015) Journal of Psychiatric Research **71**: 140-147.

^Strawn, J. R., et al. (2010). Journal of Clinical Psychiatry **71**(7): 932-941.



# Demotivation, en lite känd biverkan

- Apati, affektiv avtrubbning och glömska
  - Ingen irritabilitet eller ledsenhet => demotivation kan misstas för depressiva symptom
  - Ej kognitiva depressiva symptom (om inte samsjuklighet med DD)
- inga valida skattningsskalor
- Vanligast vid: högre doser med varaktighet  $\geq$  flera månader
- Minskar inte med längre behandlingstid
- Åtgärd: SÄNK Dosen, i vissa fall utsättning

## DEMOTIVATION EN LITE KÄND BIVERKAN

- Vi behöver utveckla metoder mäta demotivationssyndromet –
  - Om ett visst mått av demotivation är oundgänglig del av SSRI effekt – var går gränsen gentemot kliniskt signifikant demotivation?
- Betydande demotivation är så pass ovanligt att den inte märkts i RCT (PAERS)
- LMV sammanställning av biverkningar
  - ökad aktivitet, impulsivitet, mm hos 12 ungdomar, mest suicidalitet – ytterst få anmälningar om biverkningar hos barn (5 st)
  - fem möjliga kandidater på demotivation
- Är vi dåliga på att anmäla biverkningar till LMV?

Garland EJ & Baerg EA (2001) Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 11:181-186

Murphy TK, Segarra A, Storch EA, & Goodman WK (2008) SSRI adverse events: how to monitor and manage. *International review of psychiatry* 20:203-208

# Effekt på symptom vs aktivering plus/minus demotivation

Effekt på  
OC/ångest/  
depressions  
symptom

Hämmad, omotiverad och  
oengagerad pga av OCD-  
symptom, ångest  
och/eller depression

Minskad hämning  
och ökat engagemang i  
OCD-relaterade,  
ångestskapande och  
sociala situationer med  
Bättre livskvalitet

Aktivering PLUS

Minskat engagemang och ointresse/  
motivation, patienten kan beskriva  
en smärtsam känsla av likgiltighet

Kan SSRI modulering  
vara hämmande på den ventrala/affektiva  
CSTC-kretsen\* liksom på DA frontalt  
i högre doser?

SSRI DOS/serotonin påverkan

\*Stahl (2008), Essential Psychopharmacology 3 ed.

# Vilken effekt har SSRI på CSTC-kretsar och "Canonic Networks"?

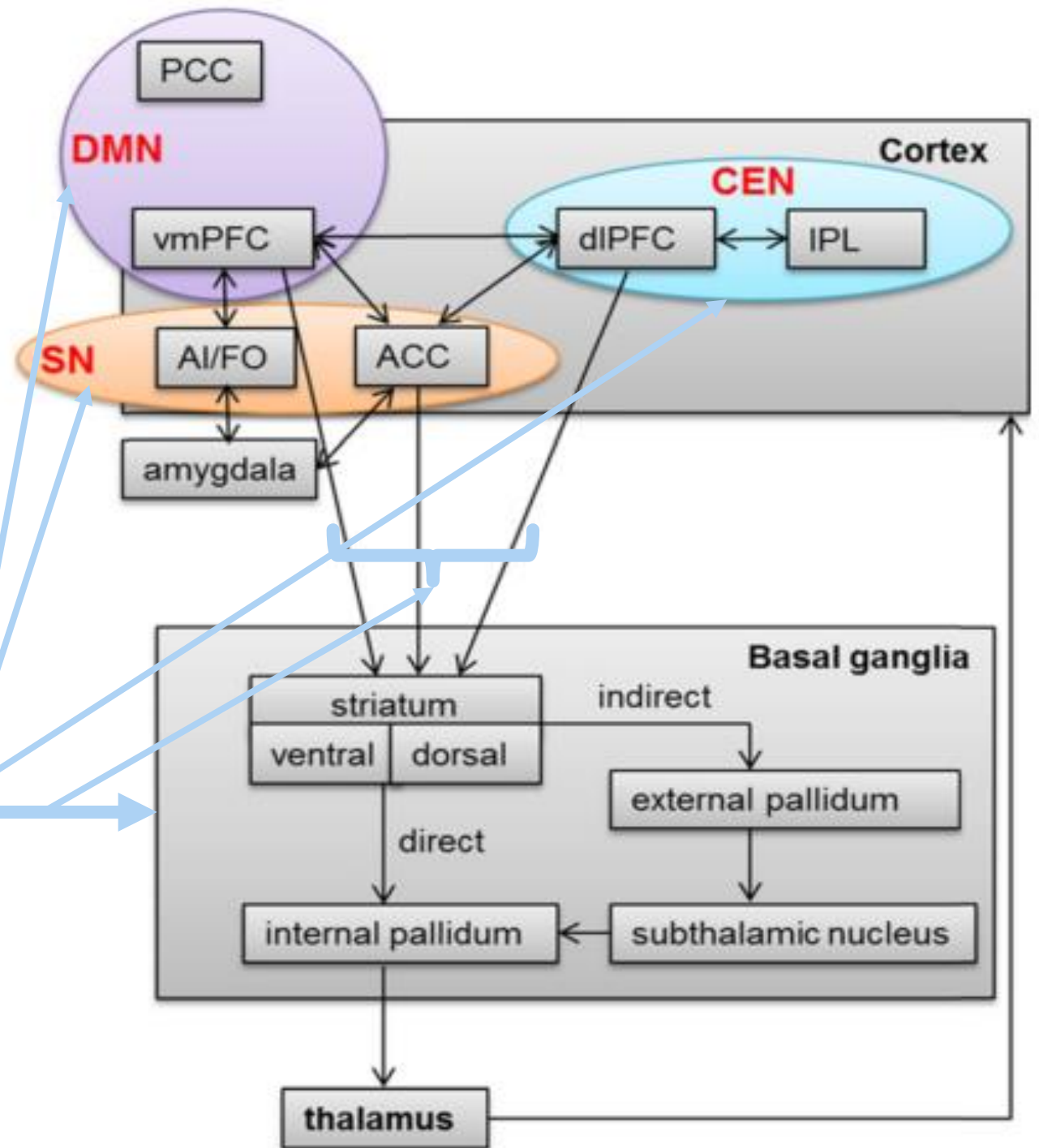
I striatum moduleras kretsarna av flera transmittorer med flera transmittor-subtyper:


Kan kretsarna hämmas av alltför stark serotonin påverkan doser 100-200 mg sertralin?

Kan yngre barn (alt. med ångestsyndrom + utvecklingsproblem?) vara extra känsliga?

Transmittorer ex. Serotonin, dopamin, acetylcholin, .....mm??

Dessutom anses SSRI via 5HTx receptorn hämma DA kortikalt





# Augmentering av ineffektiv SSRI med Aripiprazol

Ardic (2017) Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology **48**: 699–704.

## Aripiprazol + SSRI in CBT+SSRI non-responders

Patienter med OCD som inte svarat på  
CBT och SSRI behandling (N=48)

Flickor: 7–13 år

Pojkar: 6–17 år

Flickor var yngre än pojkar (sic!) ( $p = 0.024$ )

**Table 1** Baseline characteristics of patient group

Sex [n (%)]	
Girls	14 (29.2)
Boys	34 (70.8)
Age (year), Mean $\pm$ SD ( $p = 0.024$ )	
Girls	10.9 $\pm$ 2.0
Boys	12.9 $\pm$ 3.1
SSRIs [n (%)]	
Fluoxetine	28 (58.3)
Sertraline	20 (41.7)

# Drug dose and body weight change during the follow-up

- Rimliga doser av aripiprazole
- SSRI doser anmärkningsvärt låga
  - Fluoxetine\* 25.22 mg +/- 13.77
  - Sertralin\* 32.17 mg +/- 10.01
- Imipramin ekvivalenter är svårt att översätta till SSRI bruk

Imipramine ges 50 - 150 mg oralt/d med Max dos: 200 mg ([https://www.drugs.com/dosage/imipramine.html#Usual\\_Adult\\_Dose\\_for\\_Depression](https://www.drugs.com/dosage/imipramine.html#Usual_Adult_Dose_for_Depression))

	Initial evaluation Mean ± SD	Final evaluation Mean ± SD	p
Aripiprazole dose (mg)	2.2 ± 1.1	3.4 ± 2.2	<0.001
SSRI dose (imipramine equivalent)	112.4 ± 55.3	142.9 ± 87.9	<0.001
Body weight (kg)	49.6 ± 9.3	51.3 ± 9.7	<0.001

\*från poster från "samma" sample

## Clinical evaluation scale score change during the follow-up

- Påtaglig förbättring
  - CY-BOCS
  - Klinkerns bedömning CGI-S/CGI-I

**Table 3** Clinical evaluation scale score change during the follow-up

	Initial evaluation		Final evaluation		p
	Mean $\pm$ SD	Range	Mean $\pm$ SD	Range	
CY-BOCS	33.3 $\pm$ 7.5	14–40	11.7 $\pm$ 9.3	1–35	<0.001
CGI-S	6.3 $\pm$ 0.9	4–7	2.7 $\pm$ 1.6	1–7	<0.001
CGI-I	4.3 $\pm$ 0.6	3–5	2.2 $\pm$ 1.1	1–5	<0.001



# Biverkningar Augmentering

## SSRI + Aripiprazol\* (n=39)

- mild to moderate agitation, 10.3%
- mild sedation, 10.3%
- sleep disorders 7.7%
- increased appetite 2.6%
- mild and transitory tremors 2.6%
- weight gain(>2 kg och < 5 kg) 7.9%
- No discontinued from adverse effects.
- no Lab changes (blood cell count, liver enzymes & EKG)

\*Från: Masi G, Pfanner C, Millepiedi S, & Berloff S (2010) Aripiprazole augmentation in 39 adolescents with medication-resistant obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 30:688-693

## SLUTSATSER

# SSRI + aripiprazole

- Flera oklarheter i studien
  - Anmärkningsvärt låga SSRI doser sett relativt att patienterna var rejält dåliga med CYBOCS poäng runt 33 – behandlingsrefraktära?
    - vid Flx+aripiprazole farmakokinetisk interaktion (gäller ej sertralin+aripiprazole)
  - Mönster för samsjuklighet okänt (ingen KSADS eller motsv.) (alla ASD/ADHD?)
  - KBT karaktär, antal sessioner otillräckligt beskrivna – KBT resistens?
- Slutsatser
  - Möjligen har aripiprazole god (?) förstärkande effekt på SSRI-behandling
  - Data stämmer någotsonär med tidigare öppna (än bristfälligare) studier
    - Masi, G., et al. (2013). Journal of Psychiatric Research **47**(8): 1007-1012.
  - Patienter med OCD som inte svarat på KBT och inte heller på (S)SRI kan ha nytta av tillägg av aripiprazole

## GUIDELINES BASED ON ATF SSRI PAPER AND SKARPHEDINSSON\* (2015)

1. CBT for all regardless of severity - an extended therapy up to 24 sessions may be needed to judge whether CBT non-response is present.
2. SSRI treatment (sertraline or fluvoxamine) - if the patient accepts, with concomitant CBT
  - a) in CBT non-responders or the patient does not want CBT or cannot comply with CBT
  - b) if no CBT with adequate quality is available
3. Atypical neuroleptic (Aripiprazole) + SSRI - if the patient accepts, with concomitant CBT - in CBT+SSRI non-responders
4. Psychodynamic therapy NOT TO BE USED
5. Generic family therapy NOT TO BE USED
6. Other experimental drugs, e.g. SSRI+granisetron/ondansetron, N-acetylcysteine, - RESEARCH, or 1+2+3 non-response – Specialist
7. Other experimental psychological treatments e.g., attention bias modification training- RESEARCH or 1+2+3 non-response – Specialist

Skarphedinsson & Ivarsson (2015) Current behavioral neuroscience reports 2(3): 127-136.



6PAN(DA)S.pptx