

# Gagnreynd meðferð við áráttu- og þráhyggjuröskun hjá börnum og unglingum: Yfirlitsgrein

Guðmundur Skarphéðinsson<sup>1</sup> sálfræðingur, Bertrand Lauth<sup>2,3</sup> læknir, Urður Njarðvík<sup>4</sup> sálfræðingur, Tord Ivarsson<sup>1</sup> læknir

## ÁGRIP

Áráttu- og þráhyggjuröskun (ÁPR) hjá börnum og unglingum einkennist af þráhyggjukenndum hugsunum og áráttukenndri hegðun eða hugsun. Í þessari yfirlitsgrein er lýst gagnreyndri meðferð við ÁPR meðal barna og unglunga. Leitað var í PubMed að öllum samanburðarrannsóknnum, yfirlitsgreinum og klínískum leiðbeiningum. Hugræn atferlismeðferð (HAM) og sérhæfð serótónín-endurupptökuhamlandi lyf (SSRI) eru áhrifarík meðferðarform fyrir börn og unglunga sem koma fyrsta sinn í meðferð. Í samanburðarrannsóknnum hefur HAM vinninginn. Rannsóknir á börnum sem svara fyrstu meðferð illa eru takmarkaðar en benda þó til þess að áfram-

haldandi HAM og SSRI séu áhrifarík úrræði fyrir þá sem ekki svara HAM en HAM+SSRI sé áhrifaríkasta úrræðið fyrir þá sem ekki svara SSRI og hafa aldrei verið meðhöndlaðir með HAM. Fyrri rannsóknir eru í samræmi við klínískar leiðbeiningar þar sem fyrsta úrræði er HAM þegar aðgengi að kunnáttumönnum í HAM er til staðar. HAM er einnig jafn árangursríkt og SSRI hjá þeim sem enn hafa talsverð einkenni eftir 14 vikur. Niðurstöður bentu ekki til þess að HAM+SSRI sé áhrifaríkara en HAM veitt af sérfræðingum. HAM+SSRI er áhrifaríkara en SSRI hjá þeim sem ekki hafa svarað SSRI.

## Inngangur

<sup>1</sup>Center for Child and Adolescent Mental Health, Austur- og Suður-Noregi,

<sup>2</sup>læknadeild Háskóla Íslands,

<sup>3</sup>Landspítala,

<sup>4</sup>sálfræðideild Háskóla Íslands.

Áráttu- og þráhyggjuröskun (ÁPR) einkennist af þráhyggjuhugsunum og áráttukenndri hegðun og hugsun.<sup>1</sup> ÁPR er langvinn geðröskun sem hefur mikil áhrif á starfsgetu.<sup>2</sup> Hjá börnum er ÁPR í um 20-60% tilfella eina röskunin en algengustu fylgiraskanir eru kippa-raskanir (20-59%), kvíðaraskanir (19-34%) og ADHD (8-26%).<sup>3-5</sup> Einkennamynd ÁPR (hjá börnum og full-orðnum) er mjög misleit en algengustu einkenni eru þráhyggjuhugsanir um smíthættu og afleiðingar þeirra og árátta sem snýr að því að koma í veg fyrir smíthættu.<sup>6</sup> Algengi ÁPR meðal barna er frá 0,5-2%. Fyrsti meðferðarkostur er hugræn atferlismeðferð (HAM) og sérhæfð serótónín-endurupptökuhamlandi lyf (*specific serotonin reuptake inhibitors; SSRI*).<sup>2</sup> Þrátt fyrir að þessi meðferðarform séu árangursrík, benda rannsóknir til þess að aðeins 20-50% barna með ÁPR öðlist bata.<sup>4,5,7</sup> Að auki uppfylla 40% barna enn greiningarviðmið 1-15 árum eftir að meðferð lýkur<sup>8,9</sup> og 20% til viðbótar hafa enn hamlandi einkenni undir greiningarviðmiðum.<sup>8</sup> Þess vegna er afar mikilvægt að börn með ÁPR, hvort sem þau hafa aldrei þegið meðferð eða verið meðhöndluð einu sinni eða oft, fái viðeigandi, betri, og/eða rétta samsetningu af núverandi meðferðarúrræðum.

Lýst er stöðu á gagnreyndum meðferðarúrræðum fyrir börn með ÁPR. Við gerum greinarmun á þremur ólíkum hópum barna. Börn sem hafa ekki verið meðhöndluð með fyrsta úrræði (HAM eða SSRI) (*treatment-naive*), börn sem hafa verið meðhöndluð einu sinni með fyrsta úrræði en hafa svarað því illa (*treatment-resistant*) og loks börn með meðferðarþolið ÁPR (sem hvorki hafa svarað HAM né SSRI) (*treatmentrefractory*).<sup>10</sup> Leitað var í PubMed 10. júní 2015 að eftirfarandi

leitarorðum „obsessive-compulsive disorder“, „child“ og „adolescent“ og síð eftir eftirfarandi hugtökum „randomized controlled trials“, „systematic review“, og „meta-analysis“. Einnig lásum við nýlegar yfirlitsgreinar og klínískar leiðbeiningar.<sup>2,11-18</sup>

## Gagnreynt fyrsta meðferðarúrræði

Fyrsta meðferð fyrir ÁPR meðal barna og unglunga er HAM og/eða SSRI. Bandarískar leiðbeiningar mæla með HAM fyrir börn sem eru með væg og miðlungs einkenni og HAM og SSRI saman fyrir börn sem eru með miðlungs og alvarleg einkenni.<sup>2</sup> Evrópskar leiðbeiningar mæla hins vegar með HAM sem fyrsta vali fyrir öll börn með ÁPR, óháð alvarleika einkenna, en HAM og SSRI fyrir börn sem ekki svara HAM eða vilja ekki taka þátt í HAM.<sup>19</sup>

## HAM

HAM er skammvinn sálfræðimeðferð sem leggur áherslu á hugsun og hegðun sem hjálpar til við að draga úr einkennum ÁPR. Markmiðið er að kenna nýjar aðferðir og viðbrögð við þráhyggjuhugsunum. HAM inniheldur hugrænt endurmat (*cognitive restructuring*) og berskjöldun með svarhömlun (*exposure and response prevention*). Berskjöldunaræfingar eru oft taldar vera áhrifaríkasti þátturinn.<sup>2,20-23</sup> Berskjöldun vísar til þess að útsetja sig eða berskjalda sig fyrir hugsunum, ímyndum, hlutum og aðstæðum sem vekja upp þráhyggjuhugsanir og/eða óþægilegar tilfinningar (kvíða, ógeðstillfinning). Svarhömlun felst í að ákveða að beita ekki fyrir sig áráttuhegðun þegar þráhyggju-

Fyrirspurnir:  
Guðmundur  
Skarphéðinsson

gudmundur.  
skarphedinsson  
@r-bup.no

Greinin barst  
8. desember 2014,  
samþykkt til birtingar  
15. mars 2016.

Höfundar hafa  
útfyllt eyðublað um  
hagsmunatengsl.

hugsanir eða óþægilegar tilfinningar gera vart við sig.<sup>24</sup> Niðurstöður nýlegra heildargreininga<sup>11,12</sup> sýna að HAM er árangursríkara en biðlisti<sup>21,25-29</sup> (Hedge's  $g$  [ $g$ ] = -1,42), lyfleysa (*pill placebo*)<sup>4</sup> ( $g$  = -0,96), meðferðarleysa (*psychotherapy placebo*) ( $g$  = -0,74), og SSRI ( $g$  = -0,39).<sup>4,32,33</sup> Þetta þýðir að í lok meðferðar var meðalþátttakandi í HAM með mun lægra skor á The Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)<sup>34</sup> en meðalþátttakandi í samanburðarhópi. Þetta samsvarar 46 hundraðstölum (*percentile*) fyrir biðlista, 33 fyrir lyfleysu, 27 fyrir meðferðarleysu og 15 fyrir SSRI.<sup>35</sup> HAM er einnig árangursríkt meðal barna allt niður í þriggja ára aldur þar sem gerð er greinileg aðlögun á þátttöku foreldra í berskjöldunaræfingum.<sup>29</sup> Klínískar leiðbeiningar mæla með því að meðferðin taki mið af því að foreldrar eða öll fjölskyldan taki þátt í meðferðinni.<sup>19</sup> Nýlegar handbækur hafa tekið mið af þessu og aðlagð mjög greinilega þátttöku foreldra í berskjöldunaræfingum og öðrum hlutum meðferðar.<sup>5,7,29,31</sup> HAM fyrir börn með ÁÐR krefst mikillar sérhæfni og þjálfunar ef góður árangur á að nást og því mikilvægt að meðferðaraðilar sem vilja sinna þessari meðferð fái næga sérhæfingu.<sup>36</sup> Ekki er vitað hversu margir íslenskir meðferðaraðilar geta veitt þessa sérhæfðu meðferð en þar sem sálfræðimeðferð er eins og stendur ekki niðurgreidd hafa margir sjúklingar ekki aðgang að henni. Almenn má segja að eina niðurgreidda aðgengi að HAM meggi finna á barna- og unglingageðdeild Landspítala og á heilsugæslustöðvum. Foreldrar með börn (undir 18 ára aldri) geta hins vegar sótt um umönnunarbætur til að mæta meðferðarkostnaði. Sálfræðipjónusta er einnig niðurgreidd af sjúkratryggingum fyrir börn yngri en 18 ára ef þau eru í meðferð hjá sálfræðingum sem eru aðilar að rammasamningi sálfræðinga og Sjúkratrygginga Íslands.<sup>37</sup>

Um 30-50% barna hafa enn hamlandi einkenni þrátt fyrir viðunandi meðferð.<sup>4,5,7,16</sup> Þættir sem hafa spáð fyrir um lítinn árangur eru til dæmis alvarleg einkenni í upphafi meðferðar,<sup>38-40</sup> fylgiraskanir, önnur geðræn einkenni<sup>39-41</sup> og einnig vandamál innan fjölskyldu (*family dysfunction*) á borð við að foreldrar og aðrir fjölskyldumeðlimir aðlagi sig og sínar þarfir of mikið að einkennum barnsins (*high family accommodation*) þannig að barnið sér sig ekki knúð til að minnka einkenni eða taka þátt í meðferð.<sup>38,39,42</sup> Hins vegar hefur það komið í ljós að þegar meðferðaraðili leggur mikla áherslu á þátt foreldra í meðferð virðist óviðunandi fjölskylduaðlögun ekki spá fyrir um slakan árangur.<sup>40</sup> Að lokum spá kipparaskanir ekki fyrir um árangur HAM.<sup>38,40,41</sup>

Ýmsar mismunandi útfærslur á HAM hafa verið rannsakaðar. Til dæmis HAM í hópi. Þær rannsóknir sem eru tiltækar sýna að þetta úrræði er jafn áhrifaríkt og hefðbundið einstaklingsmiðað HAM, bæði strax eftir meðferð og einu ári eftir meðferð.<sup>25,43</sup> Helsti vandinn við hópmeðferð er að fá nægilega mikið og stöðugt flæði sjúklinga þannig að hvert barn þurfi ekki að bíða of lengi eftir meðferð.<sup>44</sup> Þetta þýðir að hópmeðferð er kannski betur hægt að framkvæma á stórra meðferðarstöð en lítilli. Annað vandamál er að samband við meðferðaraðila er minna en í einstaklingsmeðferð. Hins vegar eru mögulega einnig kostir við hópúræði. Til dæmis að hægt er að fylgjast með öðrum gera berskjöldunaræfingar og læra þannig betur um framkvæmdina (*modeling*). Einnig felast hugsanleg félagsleg áhrif í að gera heimaæfingar og fá umbun fyrir þær frá öðrum. Einnig eru kostir á borð við að vita að annað fólk geti haft svipuð einkenni (*normalization*) og að það

sé ekki neitt að skammast sín fyrir þó að maður hafi slík einkenni (*de-stigmatization*).<sup>44</sup>

Hvað með HAM í hópi sem ætlað er sem meðferð við kvíðaröskunum almennt en ekki sérstaklega ÁÐR? Á þessu stigi höfum við ekki næga þekkingu til þess að velja á milli. Hins vegar er til nýleg rannsókn á hópúræðinu Klókum krökkum (*Cool Kids*) með yfir 1800 þátttakendum, sem sýndi að börn og unglingar með ÁÐR höfðu jafnmikinn ávinning af þessari meðferð eins og börn með aðrar kvíðaraskanir.<sup>45</sup> Við vitum hins vegar ekki hvort Klókir krakkar sé jafn áhrifarík meðferð við einkennum ÁÐR og sérhæft HAM.

Fleiri möguleikar eru fyrir hendi til þess að minnka kostnað við meðferð. Almenn má segja að þessar leiðir hafi lítið verið rannsakaðar. Í fyrsta lagi að bjóða upp á meðferð með sjálfshjálparbók sem fyrsta meðferðarþrep.<sup>46</sup> Engar rannsóknir á áhrifum sjálfshjálparbóka meðal barna með ÁÐR eru tiltækar. Annar möguleiki er sjálfshjálparforrit (á netinu), með eða án sambands við meðferðaraðila.<sup>47</sup> Þriðji möguleikinn er að bjóða upp á meðferð í gegnum fjarfundarbúnað. Þetta gæti orðið góður kostur hér á landi í framtíðinni þar sem erfitt er að fá hæfa og reynslumikla meðferðaraðila til að sinna meðferð um allt land. Ein slembivalsrannsókn hefur sýnt að HAM veitt í gegnum skype var árangursríkara en biðlisti.<sup>27</sup> Einnig hefur komið í ljós með slembivalsrannsókn að HAM veitt í gegnum síma sýndi ekki marktækt lakari árangur en hefðbundið HAM á stofu.<sup>48</sup> Að lokum má nefna að það er mögulega breytilegt hversu marga meðferðartíma börn með ÁÐR þurfi til að hljóta bata. Þannig væri hægt að minnka fjölda tíma og rannsaka hvaða undirhópar ná árangri í styttri meðferð. Þannig sýndi ein rannsókn ekki marktækan mun á 12 vikulegum tímum með HAM og 5 tímum í 12 vikur. En bæði úrræði skiluðu betri árangri en biðlisti.<sup>26</sup>

## SRI

Fyrsta lyfjameðferð er serótónín-endurupptökuhamlandi lyf.<sup>2,19</sup> Þessi hópur inniheldur klómípramín (Anafranil, Klómípramín) sem er þríhringlaga geðdeyfðarlyf eða ósérhæft SRI og svo sérhæft SRI (SSRI). Klómípramín er oft talið vera áhrifaríkara en SSRI ( $g$  = -1,09 samanborið við lyfleysu).<sup>12</sup> Þetta samsvarar því að í lok meðferðar var meðalþátttakandi sem fékk klómípramín-meðferð með lægra skor á CY-BOCS sem nemur 36 hundraðstölum miðað við meðalþátttakanda í lyfleysu. Flestar rannsóknir á klómípramíni eru hins vegar frá þeim tíma þegar minni kröfur voru gerðar um vandaðar rannsóknaraðferðir. Að auki voru flestir þátttakendur í þessum rannsóknum í lyfjameðferð í fyrsta sinn þar sem klómípramín var eina tiltæka lyfið. Nú er klómípramín ekki fyrsti kostur fyrir börn með ÁÐR vegna algengra og skaðlegra aukaverkana.<sup>12</sup>

SSRI-lyf sem hafa verið samþykkt af bandarísku og evrópsku lyfjastofnunum eru: sertralín (Zoloft, Sertral, Sertralín, Sertraline),<sup>4,49</sup> flúvoxamín<sup>50</sup> (ekki aðgengilegt hér á landi flúoxetín (Fontex, Flúoxetín, Seromex)<sup>51,52</sup> og paroxetín (Seroxat, Paxetin).<sup>53</sup> Bandaríska lyfjastofnunin hefur gefið út ábendingu fyrir flúvoxamín fyrir 8 ára og eldri (skammtar á bilinu 50-300 mg á dag), flúoxetín fyrir 7 ára og eldri (10-80 mg á dag), og sertralín fyrir 6 ára og eldri (50-200 mg á dag). Paroxetín hefur þó ekki ábendingu

meðal barna og unglunga með ÁÐR.<sup>2,54</sup> Rannsóknir sem þessar ábendingar byggja á hafa fylgt vönduðum aðferðum, tímalengd viðunandi (10-12 vikur) og viðunandi tímalengd á mögulega virkum skammti (4-6 vikur). Þessar rannsóknir sýna meðaláhrifastærð samanborðið við lyfleysu í tvíblindum samanburðarrannsóknum ( $g = -0,43$ ) með engum muni á milli ólíkra lyfja.<sup>12</sup> Þetta þýðir að í lok meðferðar var meðalþátttakandi í SSRI með lægra CY-BOCS-skör sem nemur 16 hundradstölum miðað við meðalþátttakanda í lyfleysu. Hér á landi hefur Lyfjastofnun eingöngu birt ábendingu fyrir sertralín hjá börnum með ÁÐR (6-17 ára). Byrjunarskammtur er 25 mg á dag fyrir 6-12 ára og 50 mg á dag fyrir 13-17 ára. Fyrir börn getur lækni aukið skammtinn í 50 mg eftir eina viku. Hámarksskammtur er 200 mg á dag.<sup>55</sup> Þrátt fyrir ábendingar frá bandarísku og evrópsku lyfjastofnunum hefur Lyfjastofnun ekki gefið út ábendingu um notkun flúoxetín fyrir börn og unglunga með ÁÐR.

Klínískar leiðbeiningar mæla með samfelldri notkun á stöðugum skammti í 6-12 mánuði.<sup>2</sup> Þessar leiðbeiningar byggja til dæmis á rannsókn á sertralíni sem benti til þess að minnst 12 mánaða meðferð sé nauðsynleg og þátttakendur geti vænst þess að ná meiri árangri til langs tíma.<sup>57</sup> Talið er að börn með ÁÐR þoli almennt SSRI vel og þessi lyf sýna greinilegan ávinning samanborið við skaðleg áhrif (*adverse events*) og afleiðingar ómeðhöndlaðs ÁÐR.<sup>56</sup> Algengar aukaverkanir geta þó fylgt meðferð eins og einkenni sem tengjast verkjum eða sjúkdómum í meltingarfærum (lystarleysi, aukin matarlyst, magaverkur, vindgangur) en einnig sjálfsvígshugsanir og tilraunir.<sup>2</sup> Sjálfsvígshætta er þó tiltölulega lítið vandamál miðað við meðferðarávinning samkvæmt heildargreiningu<sup>56</sup> og nýlegri rannsókn á mjög stóru úrtaki barna með kvíðaraskanir.<sup>58</sup> Þó er mikilvægt að fylgjast með hömluleysi (*behavioral activation*), sérstaklega hjá ungum börnum.<sup>59</sup>

Í nýjstu yfirlitsgreininni sem tiltæk er<sup>38</sup> um þætti sem spá fyrir um svörun við SSRI kom fram að börn með ÁÐR og kipparaskanir eða hegðunarraskanir voru líklegri til þess að svara SSRI verr. Hins vegar eru engin gögn sem styðja að aldur, kyn, byrjunaraldur eða tímalengd ÁÐR einkenna spái fyrir um svörun.

### HAM, SSRI eða HAM+SSRI sem fyrsta úrræði?

Beinar samanburðarrannsóknir á HAM og SSRI benda til þess að HAM sé marktækt árangursríkara<sup>4,32,33</sup> þó að munurinn sé lítill. Rannsóknir benda hins vegar ekki til þess að HAM+SSRI beri meiri árangur en HAM ( $g = -0,13$ ).<sup>12</sup> Samanburðarrannsóknir á fullorðnum með ÁÐR benda til sömu niðurstaðna.<sup>60</sup> Þættir sem snúa að reynslu og hæfni gætu skipt máli varðandi byrjunar meðferð. Í stærstu slembivalsrannsókninni á HAM og SSRI sem til er<sup>4</sup> kom í ljós mikill munur eftir meðferðarstöðum. Þannig var árangur HAM mun meiri í Háskólanum í Pennsylvaníu, þar sem mjög margir hæfir meðferðaraðilar starfa, miðað við árangur HAM í Duke-háskóla, þar sem meðferðaraðilar voru ekki jafn reynslumiklir. Nánar tiltekið sýndi HAM jafn mikinn árangur og HAM+SSRI en meiri en SSRI í Pennsylvaníu, en í Duke sýndi HAM marktækt minni árangur en HAM+SSRI. Þetta bendir til þess að ef hæfni meðferðaraðila í að veita HAM er næg bæti það ekkert við árangurinn þó að barnið sé einnig meðhöndlað með SSRI. Ef

hæfni meðferðaraðila í HAM er hins vegar lítil, er nauðsynlegt að bæta við SSRI til að ná fram sama árangri.

Klínískar leiðbeiningar bandaríska barnageðlæknafélagsins mæla alltaf með HAM+SSRI ef einkenni eru alvarleg. Þessi tilmæli eru í andstöðu við evrópsk tilmæli og virðast ekki vera byggð á raungögnum heldur klínískri reynslu. Eins og áður var nefnt spá alvarleg einkenni í upphafi meðferðar fyrir um slakari árangur, óháð því hvaða meðferð er veitt (HAM, SSRI eða HAM+SSRI). Börn sem fá HAM+SSRI hafa með öðrum orðum ekki sýnt fram á marktækt betri árangur en börn sem fá eingöngu HAM eða SSRI.<sup>39</sup>

Þó að SSRI bæti litlu eða engu við HAM benda rannsóknir til að HAM+SSRI sé marktækt árangursríkara en SSRI eitt og sér,<sup>4,61</sup> samanlagt er áhrifastærðin ( $g = -0,59$ ).<sup>12</sup> Þetta þýðir að meðalþátttakandi í HAM+SSRI sé með lægra skor á CY-BOCS sem svarar 22 hundradstölum. Sú heildargreining á samanburðarrannsóknum meðal fullorðinna og barna með ÁÐR sem nefnd var hér að ofan bendir einnig til þess að HAM+SSRI skili meiri árangri en SSRI eitt og sér.<sup>60</sup>

Hvernig meðferð er veitt hér á landi? Í könnun sem gerð var meðal barna- og unglíngageðlækna hér á landi ( $n=7$ ) voru þrír sem völdu venjulega SSRI-meðferð eingöngu sem fyrstu meðferð en fjórir vildu helst byrja með sálfræðimeðferð. Tveir af þeim vildu jafnframt meðhöndla börnin með SSRI en einn til viðbótar kaus að bæta SSRI við einungis ef einkenni voru mjög hamlandi. Sex þeirra nefndu þó að aldur barnanna skipti máli varðandi SSRI-meðferð, þannig voru mun meiri líkur á að sálfræðimeðferð ein og sér væri fyrsti meðferðarkostur ef börnin voru undir 10 ára aldri og væri beitt aðeins sálfræðimeðferð ef börnin voru undir 6 ára aldri.

### Börn sem svara fyrstu meðferð illa

Ef hefðbundin HAM hefur ekki reynst árangursrík benda klínískar leiðbeiningar til að halda eigi áfram með HAM en bæta SSRI við.<sup>2,19</sup> Hins vegar eru þessi tilmæli aðeins byggð á álitum sérfræðinga en ekki raungögnum. Valmöguleikarnir eru nokkrir: 1) Halda áfram með HAM, 2) Halda áfram með HAM en bæta SSRI við, 3) hætta með HAM og skipta yfir í SSRI. Aðeins er til ein rannsókn sem hefur prófað tvö af þessum þremur úrræðum í hópi barna sem enn höfðu umtalsverð einkenni eftir 14 vikulega HAM-tíma. Þessi rannsókn var hluti af norrænu verkefni þar sem 269 börn fengu HAM sem fyrstu meðferð.<sup>5</sup> Þau sem enn höfðu miðlungs til alvarleg einkenni fengu af handahófi annaðhvort áframhaldandi HAM, 10 tíma í 16 vikur, eða sertralín (16 vikur). Enginn munur kom í ljós eftir meðferð. Hins vegar minnkuðu einkenni umtalsvert í báðum hópum.<sup>62</sup> Í sömu rannsókn kom einnig í ljós að börn með ÁÐR og kipparöskun sem fengu sertralín sýndu betri árangur en þau sem héldu áfram með HAM, en enginn munur var á hópum meðal barna sem ekki höfðu kipparöskun.<sup>63</sup> Einnig má spyrja hvort árangurs sé af vænta af SSRI hjá börnum sem hafa fengið tvöfalda meðferð með HAM (14+10 tíma). Nýleg opin rannsókn sýndi að aðeins sum börn gætu vænst góðrar svörunar (18%).<sup>64</sup>

Klínískar leiðbeiningar mæla með að skipt sé yfir í annað SSRI hjá börnum sem ekki svara fyrsta SSRI.<sup>2,19</sup> Rannsóknargögn eru hins vegar af skörum skammti.<sup>2</sup> Í meðferðarrannsókn á kvíða-

röskunum (ekki ÁÐR) meðal barna reyndist vel að skipta úr flúvoxamíni í flúoxetín.<sup>65</sup> Annað ráð er að bæta klómípramín við.<sup>2,19</sup> Hugmyndin á bak við þetta er að sameina serótónvirk áhrif hvers lyfs en að minnka eins og mögulegt er aukaverkanir hvers lyfjaflokks. Mikilvægt er að fylgjast vel með hvort hjartsláttartruflanir komi fram þegar klómípramín er notað. Þegar það er notað ásamt SSRI þarf að sýna enn meiri varkárni þar sem aukin serótónvirk eitrunaráhrif geta komið fram. Hins vegar er mikilvægt að áhættan sé vegin miðað við mögulegan skaða af ómeðhöndluðum einkennum.<sup>2,66</sup> Rannsóknargögn um þessa aðferð eru afar takmörkuð. Meðal barna með ÁÐR hafa eingöngu verið birtar niðurstöður um sjúkratilfelli. Hvað einkenni varðar náðu þátttakendur árangri en skaðleg áhrif, og þá sérstaklega hjartsláttartruflanir, voru einnig greinileg.<sup>67,68</sup> Meðal fullorðinna með ÁÐR finnst ein tvíblind slembivalsrannsókn sem sýndi árangur klómípramín+flúoxetín umfram quetiapín+flúoxetín meðal sjúklinga sem ekki höfðu svarað SSRI. Hins vegar var enginn munur milli hópa sem fengu klómípramín+flúoxetín eða lyfleysu+flúoxetín. Þetta bendir til þess að það sé betra að halda áfram meðferð með SSRI í lengri tíma (best með hámarksskammti) áður en meðferð með klómípramíni er prófuð.<sup>69</sup>

Takmarkað aðgengi að HAM er víða alvarlegt vandamál. Þetta þýðir að á mörgum stöðum í heiminum fá börn og unglingar með ÁÐR eingöngu SSRI-meðferð.<sup>36</sup> Fyrir börn sem ekki svara SSRI og ekki hafa verið meðhöndluð með HAM er mun árangursríkara að meðhöndla með HAM+SSRI ef kostur er frekar en að halda áfram meðferð með SSRI eingöngu.<sup>70</sup>

### Úrræði fyrir meðferðarþolið ÁÐR

Við skilgreinum það sem meðferðarþolið ÁÐR þegar börn hafa hvorki svarað HAM né SSRI (tvær tilraunir). Fyrir þennan hóp mæla klínískar leiðbeiningar með viðbótarlyfjameðferð eða daglegum tímum með HAM (*intensive CBT*).<sup>2,19</sup> Rannsóknir á daglegum HAM-tímum eru takmarkaðar. Þrjár opnar rannsóknir hafa verið gerðar sem sýna fram á árangur meðal barna með meðferðarþolna ÁÐR.<sup>71-73</sup> Ein slembivalsrannsókn sýndi að daglegir tímar í þrjár vikur gætu borið meiri árangur, þar sem fleiri börn svöruðu meðferðinni eða náðu bata.<sup>74</sup>

Viðbótarlyfjameðferð felur í sér notkun á öðrum lyfjum en SSRI sem kunna að bæta árangur með annars konar verkun/verkun á boðefni önnur en serótónín. Taugfræðilegar rannsóknir sýna að auk serótóníns eru fleiri taugaboðefni sem kunna að koma við sögu í ÁÐR, eins og glútamat<sup>17</sup> og dópamín.<sup>18</sup> Rannsóknargögn eru hins vegar af skornum skammti. Notkun þeirra hefur ekki verið viðurkennd, hvorki af bandarísku né evrópsku lyfjastofnununum.

#### Annarrar kynslóðar geðrofslyf

Ein algengasta viðbótar meðferð fyrir ÁÐR eru annarrar kynslóðar geðrofslyf (*atypical antipsychotics*). Virkni þeirra tengist hömlun á viðtökum dópamíns. Tvíblindar slembivalsrannsóknir hafa verið gerðar meðal fullorðinna með ÁÐR sem sýna fram á árangur risperidón (Risperdal, Ríson, Risperidón, Risperidon), aripiprasól (Abilify, Lemilvo, Aripiprazol, Aripiprazole), quetiapín (Seroquel,

Quetiapín, Quetiapine), olanzapín (Zyprexa, Zyprexa Velotab, Kozylex, Lazapix, Zalasta) og haloperídol (haldol) (fyrstu kynslóðar geðrofslyf).<sup>18,75</sup> Meðal fullorðinna með ÁÐR eru áhrif þessara lyfja meiri hjá þeim sem hafa kipparöskun sem fylgiröskun.<sup>75</sup> Meðal barna með ÁÐR finnast engar samanburðarrannsóknir. Það er ekki sjálfsagt mál að álykta að þessi lyf hafi sömu áhrif á börn. Til þess þarf að líta svo á að einkennamynd ÁÐR sé ekki bara eins meðal barna og fullorðinna, heldur einnig boðefnakerfi, en hjá börnum er boðefnakerfið ekki fullproskað eins og hjá fullorðnum.<sup>76</sup> Einu rannsóknirnar sem eru tiltækar meðal barna með ÁÐR eru raunlýsandi rannsóknir (*naturalistic*) á notkun risperidón og aripiprasól til viðbótar við SSRI og benda þær niðurstöður til árangurs.<sup>77-80</sup> Til að mynda komu í ljós í einni samanburðarrannsókn (ekkert slembival) á börnum með ÁÐR og kipparöskun (n=69) svipuð jákvæð áhrif af risperidón og aripiprasól. Hins vegar voru alvarlegar aukaverkanir af risperidón mun meiri. Þetta voru aukaverkanir á borð við alvarlegar efnaskiptabreytingar, þyngdaraukningu og óæskileg róandi áhrif (*sedation*) en aripiprasól hafði frekar í för með sér vægt/miðlungs hömluleysi.<sup>77</sup> Rannsóknir á sjúkratilfellum sýna einnig árangur af meðferð með risperidón.<sup>81-83</sup> Margir þátttakendur í þessum rannsóknum höfðu hins vegar aldrei verið meðhöndlaðir með HAM og því ekki víst að ávinningur af risperidón hefði verið jafn mikill ef þeir sem svara eða fá bata með HAM hefðu verið teknir út úr rannsókninni. Nýleg tvíblind slembivalsrannsókn á fullorðnum með ÁÐR sem ekki svöruðu SSRI (höfðu aldrei fengið HAM) sýndi að þeir sem voru valdir af handahófi í SSRI+HAM svöruðu mun betur en þeir sem héldu áfram með SSRI en fengu risperidón til viðbótar.<sup>84</sup> Þannig að með því að taka bæði mögulegan ávinning og skaðleg áhrif til greina þá mælum við með að annarrar kynslóðar geðrofslyf verði ekki notuð meðal barna með ÁÐR án þess að búið sé að prófa HAM (með viðunandi hætti og með hæfum meðferðaraðila) og SSRI (tvær tilraunir). Áhættuna af ómeðhöndluðum og alvarlegum einkennum þarf að vege á móti mögulegum skaðlegum áhrifum þessara lyfja. Við mælum með því að fylgja ráðleggingum sérfræðinga.<sup>85</sup>

#### Önnur lyfjameðferð

Aðrar mögulegar meðferðarleiðir fyrir meðferðarþolið ÁÐR<sup>2</sup> eru örvandi lyf (*stimulants*), gabapentín, súmatriptan, píndólól, morfín, tramadol, anfranal, inósítól, ípíöt, Jóhannesarjurt (*St. John's wort*), N-acetylcysteine<sup>86</sup> og glútamat-mótlyf (*glutamate antagonists*) á borð við memantín (Memantine) og rilúsól (riluzole) 107.<sup>87</sup> Einnig hafa komið fram hugmyndir um mögulegan ávinning af því að skipta í serótónín-noradrenalín endurupptökuhamla (SNRI) (venlafaxín og dúloketín). Tvíblindar slembivalsrannsóknir meðal fullorðinna benda þó ekki til þess að venlafaxín sé áhrifaríkara en paroxetín (SSRI).<sup>88</sup> Í framhaldsrannsókn á sömu sjúklingum sem ekki svöruðu meðferð kom í ljós betri árangur ef skipt var úr venlafaxíni í paroxetín en ef skipt var úr paroxetíni í venlafaxín.<sup>89</sup> Hins vegar er mögulegt að serótónín-tengd gen spái fyrir um hvaða sjúklingar svari SSRI/SNRI.<sup>90</sup> Önnur meðferðarleið sem hefur verið reynd meðal fullorðinna er að auka SSRI-skammtinn meira en sem nemur ráðlögðum dagsskammti. Ein tvíblind slembivalsrannsókn meðal fullorðinna með ÁÐR sem ekki höfðu svarað SSRI sýndi að

ávinningurinn var mun meiri með því að auka sertralínskammt í 400 mg miðað við 200 mg á dag.<sup>91</sup> Mikilvægt er að nefna aftur að öll þessi meðferðarúrræði eru án ábendinga og aðeins takmörkuð rannsóknargögn búa að baki.<sup>2</sup> Eitt úrræði án ábendingar sem hefur verið rannsakað að nokkru leyti er að bæta mótefni fyrir serótónín 5-HT<sub>3</sub> tauganema við SSRI-meðferð (graníetrón og ondansetrón Ondansetrón).<sup>92</sup> Ein tvíblind slembivalsrannsókn benti til ávinnings við að bæta graníetrón við SSRI meðal fullorðinna með ÁÐR (93) og tvær tvíblindar slembivalsrannsóknir bentu til þess að sama aðferð með ondansetrón gæfi greinilegan ávinning.<sup>94,95</sup> Vert er að nefna enn og aftur að þessum úrræðum á að beita í samvinnu við sérfræðinga og aðeins með börnum sem hvorki hafa svarað HAM né SSRI.

Notkun á bensódíasepín (*benzodiazepines*) eins og klónasepam (clonazepam) er ekki viðurkennd af bandaríka lyfjastofnuninni og því fylgir aukin áhætta.<sup>2</sup> Aðeins finnst eitt sjúkratilfelli meðal barna með ÁÐR sem sýndi ávinning af flúoxetíni og benzodiazepíni.<sup>96</sup> Tvær tvíblindar slembivalsrannsóknir finnast meðal fullorðinna með ÁÐR sem sýndu ekki neinn ávinning af klónasepam þegar því var bætt við SSRI.<sup>97,98</sup> Miðað við núverandi þekkingu er ekki mælt með þessari meðferð.

## Samantekt

Í þessari grein höfum við lýst stöðu meðferðarúrræða fyrir þrjá ólíka hópa barna með ÁÐR, 1) ómeðhöndlaða ÁÐR, 2) börn sem hafa verið meðhöndluð einu sinni eða oftast með fyrsta úrræði (HAM eða SSRI) en svarað því illa og 3) meðferðarþolin ÁÐR. Almenn má segja að rannsóknarniðurstöður séu í samræmi við klínískar leiðbeiningar og þá sérstaklega evrópskar leiðbeiningar.<sup>19,99</sup>

Fyrir börn sem ekki hafa verið meðhöndluð áður, benda rannsóknarniðurstöður sterklega til þess að þegar aðgengi er að kunnáttufólki í HAM, eigi HAM ein og sér að vera fyrsti

meðferðarkostur og að HAM ein og sér sé jafn árangursrík og HAM+SSRI þegar reynslumiklir HAM meðferðaraðilar veita meðferðina.<sup>4,100</sup> Þegar ekki er aðgengi að sérfræðingum er líklegt að SSRI til viðbótar eða eitt og sér sé mikilvægt. Nýleg norræn rannsókn bendir þó til þess að mögulegt sé að þjálfa meðferðaraðila til þess að veita góða HAM-meðferð með sama árangri og á sérhæfðum meðferðarstöðum.<sup>5</sup>

Rannsóknir á börnum sem ekki hafa svarað fyrstu meðferð eru takmarkaðar og niðurstöðum ber að taka með fyrirvara þar til frekari gögn liggja fyrir. Helstu meðferðarleiðir fyrir börn sem hafa verið meðhöndluð með HAM án svörunar eru: 1) halda áfram með HAM, 2) hætta HAM og byrja með SSRI, 3) halda áfram með HAM og einnig bæta við SSRI. Aðeins ein rannsókn er til á þessum hópi sem benti til þess að það væri jafn árangursríkt að 1) halda áfram með HAM og að 2) skipta yfir í SSRI.<sup>62</sup> Helsta meðferðarleiðin fyrir börn sem hafa verið meðhöndluð með SSRI með takmarkaðri svörun er að skipta um SSRI. Hins vegar liggja engin raungögn fyrir um þessa leið. Ef ekki er búið að bjóða upp á HAM og sá möguleiki er fyrir hendi, benda rannsóknir til þess að það gæti skilað mun meiri árangri umfram áframhaldandi SSRI-meðferð.<sup>70</sup>

Rannsóknargögn fyrir meðferðarþolið ÁÐR eru mjög takmörkuð. Það er nauðsynlegt að rannsaka þennan hóp sérstaklega. Það er meðal annars sár þörf á nýjum lyfjategundum sem eru áhrifari en SSRI. Sérstaklega í ljósi aukins skilnings á taugalíffræði og taugaefnafræði. Það meðferðarúrræði sem er líklega mest notað hér á landi á eftir HAM og SSRI eru annarrar kynslóðar geðrofslyf. Þessi lyf hafa í för með sér umtalsverð skaðleg áhrif og á þessari stundu er ekki vitað hvort kostirnir við slíka meðferð vegi upp á móti þessum skaðlegu áhrifum. Við mælum með því að þessi lyf verði aðeins notuð af sérfræðingum. Einnig þarf að rannsaka betur árangur daglegrar HAM-meðferðar.

## ENGLISH SUMMARY

### A Review and Recommendations of Evidence-Based Treatments for Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder

Guðmundur Skarphéðinsson<sup>1</sup>, Bertrand Lauth<sup>2,3</sup>, Urður Njarðvík<sup>4</sup>, Tord Ivarsson<sup>1</sup>

Pediatric obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by recurrent obsessions and compulsions. In this review we depict evidence-based treatments for pediatric OCD patients. We searched PubMed for relevant publications including randomized controlled trials, reviews, and expert guidelines. Substantial evidence for cognitive behavior therapy (CBT) and specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) among treatment-naïve patients shows that both treatments are effective. CBT is significantly more effective than SSRI based on head-to-head trials. The evidence for CBT- or SSRI-resistant patients is limited but indicates

that CBT and SSRI are effective treatments for CBT non-responders while a combination of CBT and SSRI is the most effective treatment for SSRI non-responders with no prior exposure to CBT. The current data support clinical guidelines indicating that when CBT expertise is present, one can successfully treat patients with CBT. CBT is also as effective as SSRI in non-responders after 14 weeks of CBT. The results did not indicate that combined treatment of CBT and SSRI is more effective than CBT delivered by experts. However, combined treatment is more effective than SSRI in SSRI non-responders.

<sup>1</sup>Center for Child and Adolescent Mental Health, Eastern and Southern Norway, <sup>2</sup>University of Iceland, Faculty of Medicine, <sup>3</sup>Landspítali - The University Hospital of Iceland, <sup>4</sup>University of Iceland, Faculty of Psychology.

**Key words:** Obsessive-compulsive disorder, children and adolescents, treatment, Cognitive behavior therapy, selective serotonin reuptake inhibitors, atypical antipsychotics, treatment-resistant, treatment-refractory.

**Correspondence:** Guðmundur Skarphéðinsson, [guðmundur.skarphedinsson@r-bup.no](mailto:guðmundur.skarphedinsson@r-bup.no)

## Heimildir

## Læknaþið birtir í blaðinu heimildalista við yfirlitgreinar með allt að 60 heimildum, – lengri listi er birtur við greinina á heimasíðu blaðsins.

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5(TM)). American Psychiatric Publishing, Arlington, VA 2013.
- Geller D, March J. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 98-113.
- Ivarsson T, Melin K, Wallin L. Categorical and dimensional aspects of co-morbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17: 20-31.
- POTS Study Team. Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 1969-76.
- Torp NC, Dahl K, Skarphedinsson G, Thomsen P, Valderhaug R, Weidle B, et al. Effectiveness of cognitive behavior treatment for pediatric obsessive-compulsive disorder: Acute outcomes from The Nordic Long-term OCD Treatment Study (NordLOTS). *Behav Res Ther* 2015; 64: 15-23.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1532-42.
- Piacentini J, Bergman RL, Chang S, Langley A, Peris T, Wood JJ, et al. Controlled comparison of family cognitive behavioral therapy and psychoeducation/relaxation training for child obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50: 1149-61.
- Stewart SE, Geller DA, Jenike M, Pauls D, Shaw D, Mullin B, et al. Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 4-13.
- Micali N, Heyman I, Perez M, Hilton K, Nakatani E, Turner C, et al. Long-term outcomes of obsessive-compulsive disorder: follow-up of 142 children and adolescents. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 128-34.
- Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl:11-7.
- Skarphedinsson G, Hanssen-Bauer K, Kornor H, Heiervang ER, Landro NI, Axelsdottir B, et al. Standard individual cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review of effect estimates across comparisons. *Nord J Psychiatr* 2015; 69: 81-92.
- Ivarsson T, Skarphedinsson G, Kornor H, Axelsdottir B, Biedlæ S, Heyman I, et al. The place of and evidence for serotonin reuptake inhibitors (SRIs) for obsessive compulsive disorder (OCD) in children and adolescents: Views based on a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015; 227: 93-103.
- Bloch MH, Storch EA. Assessment and Management of Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder in Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 251-62.
- Sánchez-Meca J, Rosa-Alcázar AI, Iniesta-Sepúlveda M, Rosa-Alcázar Á. Differential efficacy of cognitive-behavioral therapy and pharmacological treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *J Anxiety Disord* 2014; 28: 31-44.
- Pittenger C, Bloch MH. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2014; 37: 375-91.
- Freeman J, Garcia A, Frank H, Benito K, Conelea C, Walther M, et al. Evidence base update for psychosocial treatments for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2014; 43: 7-26.
- Grados MA, Specht MW, Sung HM, Fortune D. Glutamate drugs and pharmacogenetics of OCD: a pathway-based exploratory approach. *Exp Opin Drug Discov* 2013; 8: 1515-27.
- Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 557-74.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Obsessive compulsive disorder (OCD) and body dysmorphic disorder (BDD) London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2005. guidance.nice.org.uk/CG31 - janúar 2016.
- Peris TS, Compton S, Piacentini J. Trajectories of change in cognitive behavior therapy for pediatric anxiety. AACAP 59th Annual Meeting; October 23, 2012; San Francisco 2012.
- Bolton D, Perrin S. Evaluation of exposure with response-prevention for obsessive compulsive disorder in childhood and adolescence. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2008; 39: 11-22.
- March J, Frances A, Carpenter D, Kahn DA. Treatment of obsessive-compulsive disorder. The Expert Consensus Panel for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 4:2-72.
- March JS, Mulle K. OCD in Children and Adolescents: A cognitive-behavioral treatment manual. Guilford Press, New York 1998.
- Foa EB. Cognitive behavioral therapy of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 199-207.
- Barrett P, Healy-Farrell L, March JS. Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 46-62.
- Bolton D, Williams T, Perrin S, Atkinson L, Gallop C, Waite P, et al. Randomized controlled trial of full and brief cognitive-behaviour therapy and wait-list for paediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatr* 2011; 52: 1269-78.
- Storch EA, Caporino NE, Morgan JR, Lewin AB, Rojas A, Brauer L, et al. Preliminary investigation of web-camera delivered cognitive-behavioral therapy for youth with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2011; 189: 407-12.
- Williams TI, Salkovskis PM, Forrester L, Turner S, White H, Allsopp MA. A randomised controlled trial of cognitive behavioural treatment for obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 449-56.
- Lewin AB, Park JM, Jones AM, Crawford EA, De Nadai AS, Menzel J, et al. Family-based exposure and response prevention therapy for preschool-aged children with obsessive-compulsive disorder: A pilot randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2014; 56: 30-8.
- Freeman JB, Garcia AM, Coyne L, Ale C, Przeworski A, Himle M, et al. Early childhood OCD: preliminary findings from a family-based cognitive-behavioral approach. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 593-602.
- Freeman J, Sapyta J, Garcia A, Compton S, Khanna M, Flessner C, et al. Family-based treatment of early childhood obsessive-compulsive disorder: the Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder Treatment Study for Young Children (POTS Jr)-a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 689-98.
- de Haan E, Hoogduin KA, Buitelaar JK, Keijsers GP. Behavior therapy versus clomipramine for the treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 1022-9.
- Asbahr FR, Castillo AR, Ito LM, Latorre MRDdO, Moreira MN, Lotufo-Neto F. Group cognitive-behavioral therapy versus sertraline for the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 1128-36.
- Seahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 844-52.
- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. rev. ed. Lawrence Erlbaum Associates. Hillsdale, NJ 1977.
- Franklin ME, Dingfelder HE, Coogan CG, Garcia AM, Sapyta JJ, Freeman JL. Cognitive behavioral therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder: development of expert-level competence and implications for dissemination. *J Anxiety Disord* 2013; 27: 745-53.
- Sjúkratryggingar Íslands. Sálfræðipjónusta 2016 sjukra.is/heilbrigðistjónusta/salfræðipjónusta-vid-born/ - janúar 2016.
- Ginsburg GS, Kingery JN, Drake KL, Grados MA. Predictors of treatment response in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 868-78.
- Garcia AM, Sapyta JJ, Moore PS, Freeman JB, Franklin ME, March JS, et al. Predictors and moderators of treatment outcome in the Pediatric Obsessive Compulsive Treatment Study (POTS I). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 1024-33; quiz 86.
- Torp NC, Dahl K, Skarphedinsson G, Thomsen PH, Valderhaug R, Weidle B, et al. Predictors associated with improved cognitive-behavioral therapy outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 200-7.
- Storch EA, Merlo LJ, Larson MJ, Geffken GR, Lehmkuhl HD, Jacob ML, et al. Impact of comorbidity on cognitive-behavioral therapy response in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 583-92.
- Merlo LJ, Lehmkuhl HD, Geffken GR, Storch EA. Decreased family accommodation associated with improved therapy outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol* 2009; 77: 355-60.
- Barrett P, Farrell L, Dadds M, Boulter N. Cognitive-behavioral family treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: long-term follow-up and predictors of outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 1005-14.
- Himle JA, Van Etten M, Fischer DJ. Group Cognitive Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder: A Review. *Brief Treatment and Crisis Intervention* 2003; 3: 217-29.
- Hudson JL, Rapee RM, Lyneham HJ, McLellan LF, Wuthrich VM, Schniering CA. Comparing outcomes for children with different anxiety disorders following cognitive behavioural therapy. *Behav Res Ther* 2015; 72: 30-7.
- Tolin DF, Diefenbach GJ, Gilliam CM. Stepped care versus standard cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: A preliminary study of efficacy and costs. *Depress Anxiety* 2011; 28: 314-23.
- Lenhard F, Vigerland S, Andersson E, Ruck C, Mataix-Cols D, Thulin U, et al. Internet-delivered cognitive behavior therapy for adolescents with obsessive-compulsive disorder: an open trial. *PLoS ONE* 2014; 9: e100773.
- Turner CM, Mataix-Cols D, Lovell K, Krebs G, Lang K, Byford S, et al. Telephone Cognitive-Behavioral Therapy for Adolescents With Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Non-inferiority Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 1298-307.e2.
- March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1752-6.
- Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, Claghorn JL, Gaffney G, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 222-9.
- Riddle MA, Scchill L, King RA, Hardin MT, Anderson GM, Ort SI, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1062-9.

- 
52. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S, et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 773-9. [mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/203/CN-00349203/frame.html](http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/203/CN-00349203/frame.html) - janúar 2016.
53. Geller DA, Wagner KD, Emslie G, Murphy T, Carpenter DJ, Wetherhold E, et al. Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1387-96.
54. Walsh KH, McDougle CJ. Psychotherapy and medication management strategies for obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 485-94.
55. Lyfjastofnun. Sertralin Bluefish Reykjavik: Lyfjastofnun 2013. [serlyfjaskra.is](http://serlyfjaskra.is). - janúar 2016.
56. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007; 297: 1683-96.
57. Wagner KD, Cook EH, Chung H, Messig M. Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13 Suppl 1: S53-60.
58. Rynn MA, Walkup JT, Compton SN, Sakolsky DJ, Sherrill JT, Shen S, et al. Child/Adolescent anxiety multimodal study: evaluating safety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 180-90.
59. Offidani E, Fava GA, Tomba E, Baldessarini RJ. Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 132-41.
60. Romanelli RJ, Wu FM, Gamba R, Mojtabai R, Segal JB. Behavioral therapy and serotonin reuptake inhibitor pharmacotherapy in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. *Depress Anxiety* 2014; 31: 641-52.
-