Introduktion
Ångestsyndrom
Aktivering av SSRI

Fortbildning
psykofarmakologi 2021

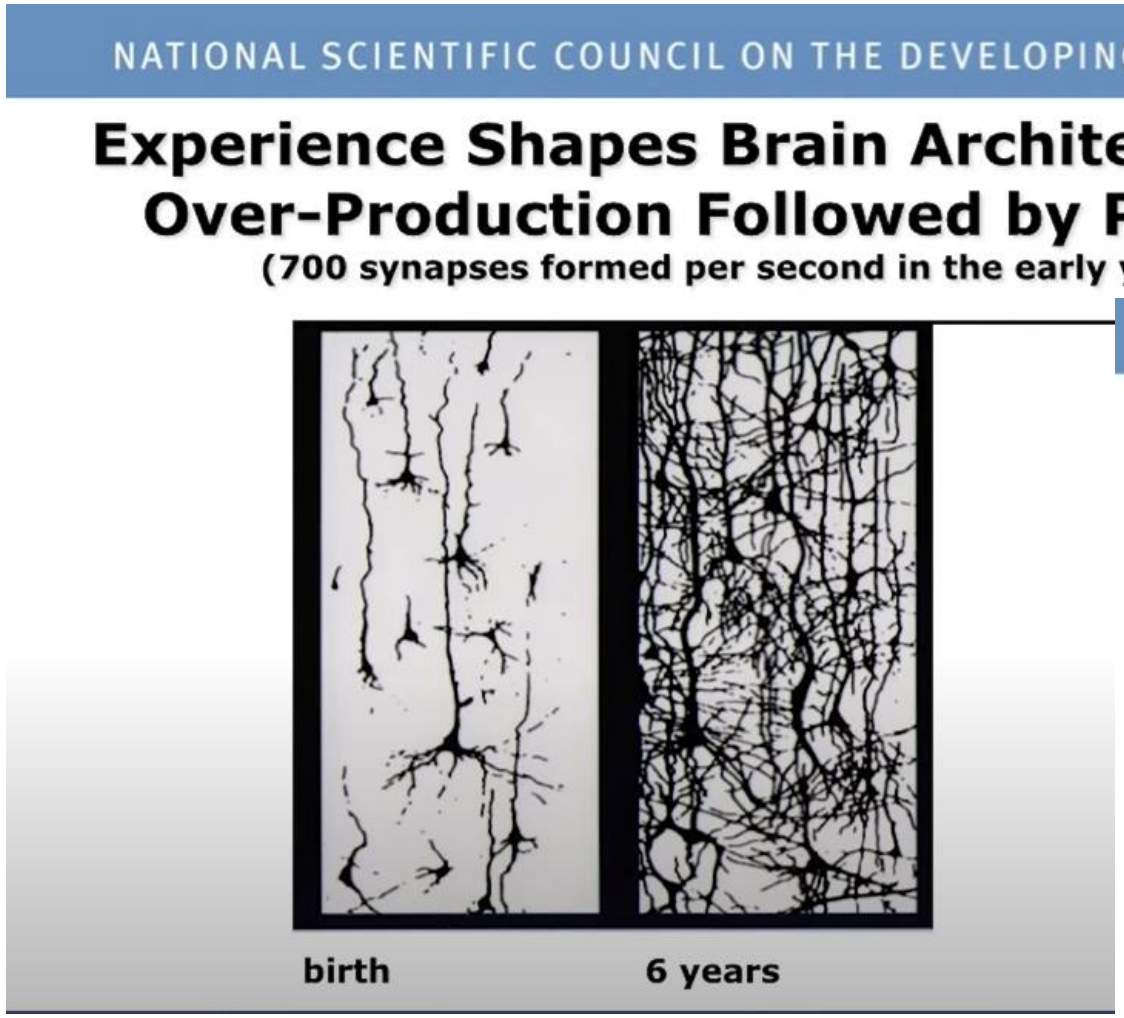
Beata Bäckström

Hjärnan i ständig förändring

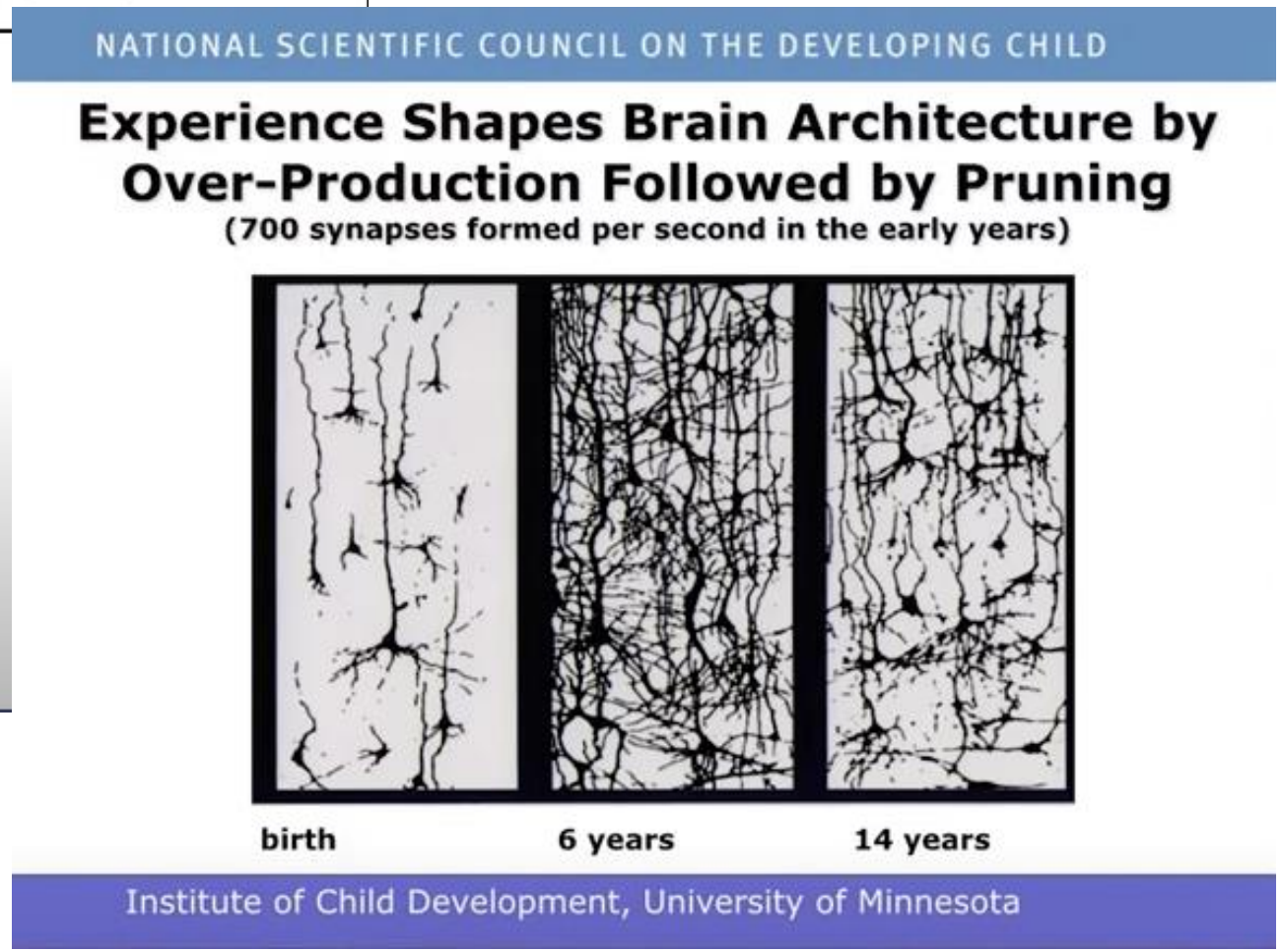
I ständigt samspel med andra människor, kroppen och sinnesintryck

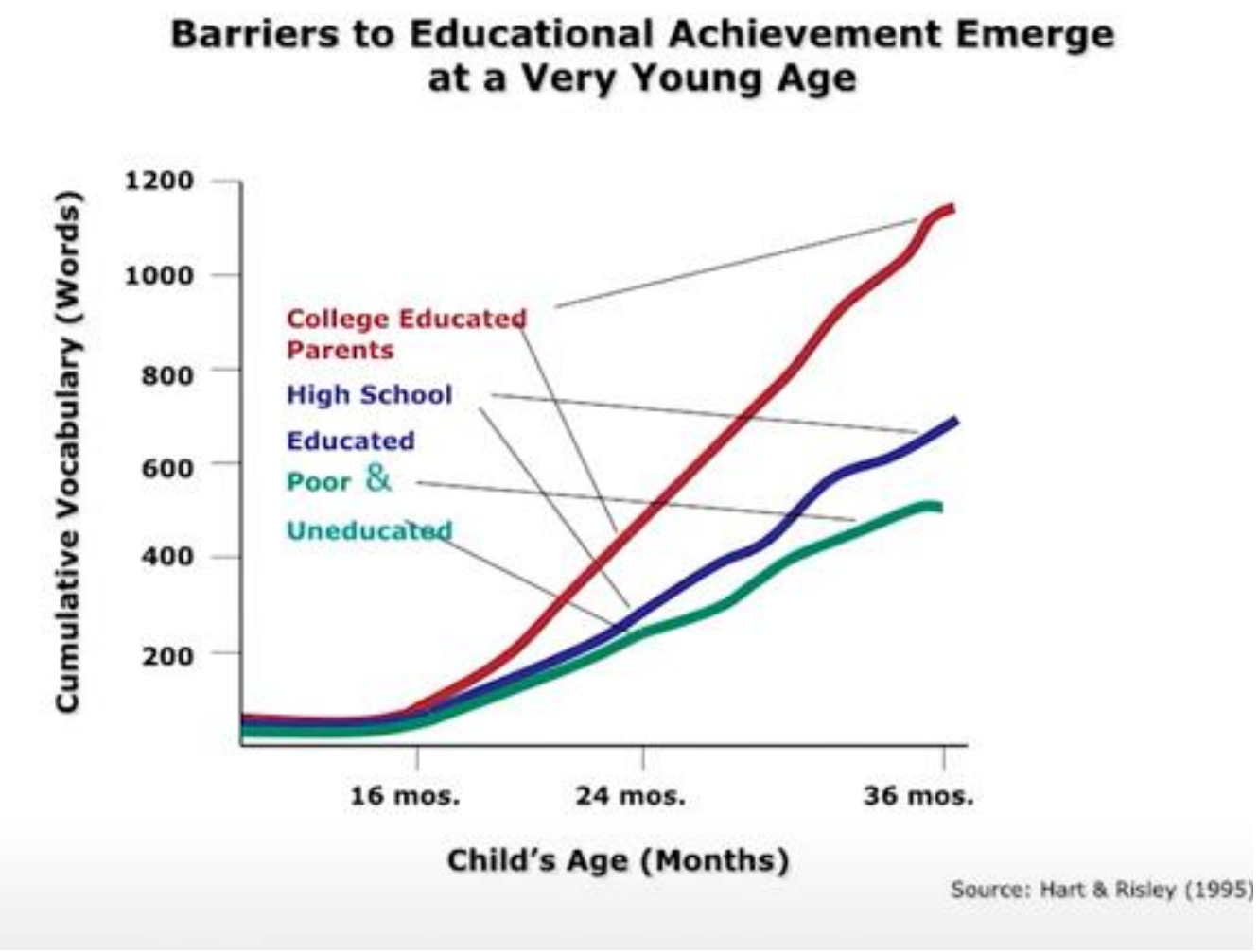
- Hjärnan är plastisk och anpassar sig efter miljö/situation
- Ständig remodellering via inlärning – nya synapser – stärka befintliga synapser – ombyggnad av receptorer

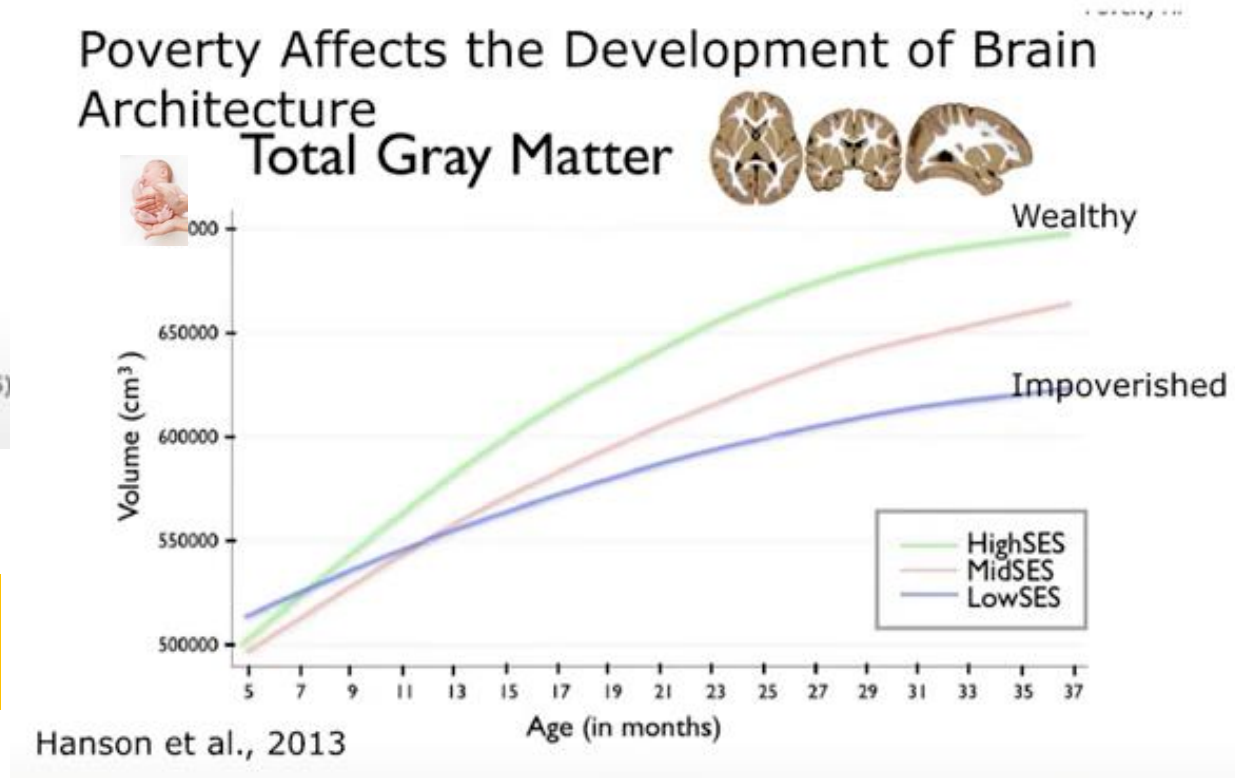
- När detta flöde på något sätt är/blir avvikande fungerar vi sämre och kan utveckla ”symtom” och psykiatriska tillstånd



De synapser som används bevaras, övriga tillbakabildas

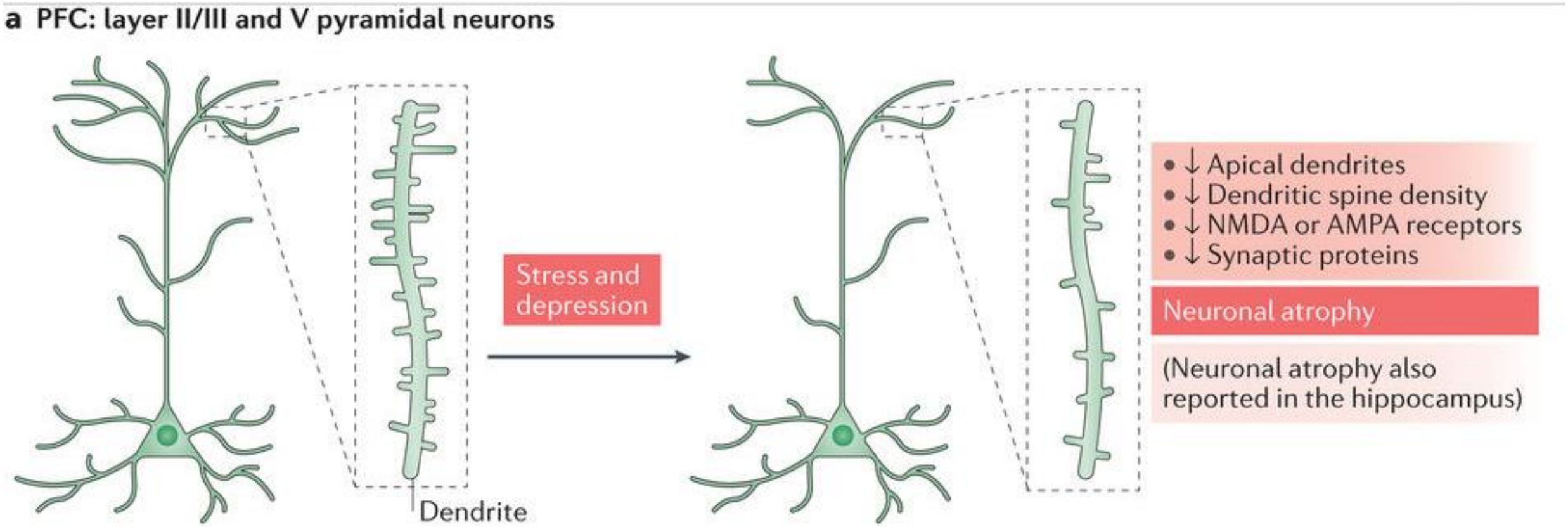






Stimulans och trygghet lägger tidigt grunden för hjärnan och barns framtida möjligheter att hantera livet.

Hjärnan har gränser
Förlust av gråsubstans vid toxisk stress



Ref:Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression Eric S. et al. *Nature Reviews Neuroscience* **17**, 497–511 (2016)

Anpassningar

Livskvalitet

Psykoedukation
Föräldrautbildning

Funktion

Familj

Sammanhang

Följsamhet

Effekt/

biverkningar

Stödjande och Psykoterapeutisk behandling

Medicinering

Svar på läkemedel

Styrs av våra gener - till ca 40 %

Ålder
Vikt
Kön
Motivation
Familjekontext – stöd/uppmuntran/struktur/följsamhet

Hur effektivt läkemedlet är
Vårdens följsamhet till riktlinjer och uppföljning
Kunskap om dosering
Interaktioner, biverkningar

Flera sätt att interagera för läkemedel

Receptor-agonister

Receptor-antagonister

Partiella receptor-agonister

Återupptagshämmare

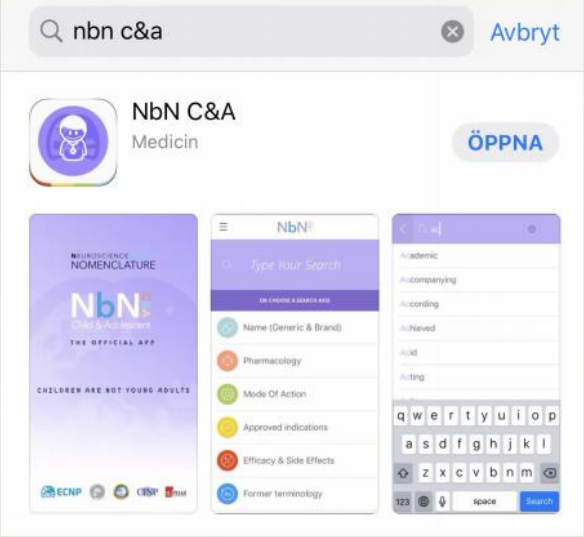
Jonkanalblockerare

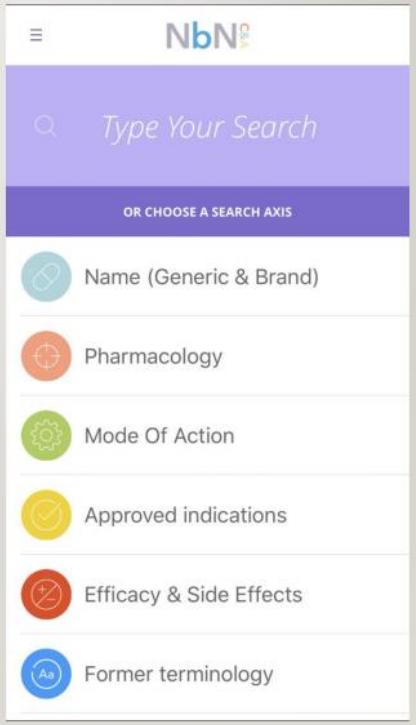
Enzymhämmare

Finns även för android

EN APP KAN HÄMTAS I APP STORE

NbN C&A = Children & Adolescents





Ångestsyndrom

SFBUP 2021

Uppdatering och nyheter

Beata Bäckström

Ångestsyndromen kommer tidigt och kan ge sekundär psykopatologi senare om obehandlat

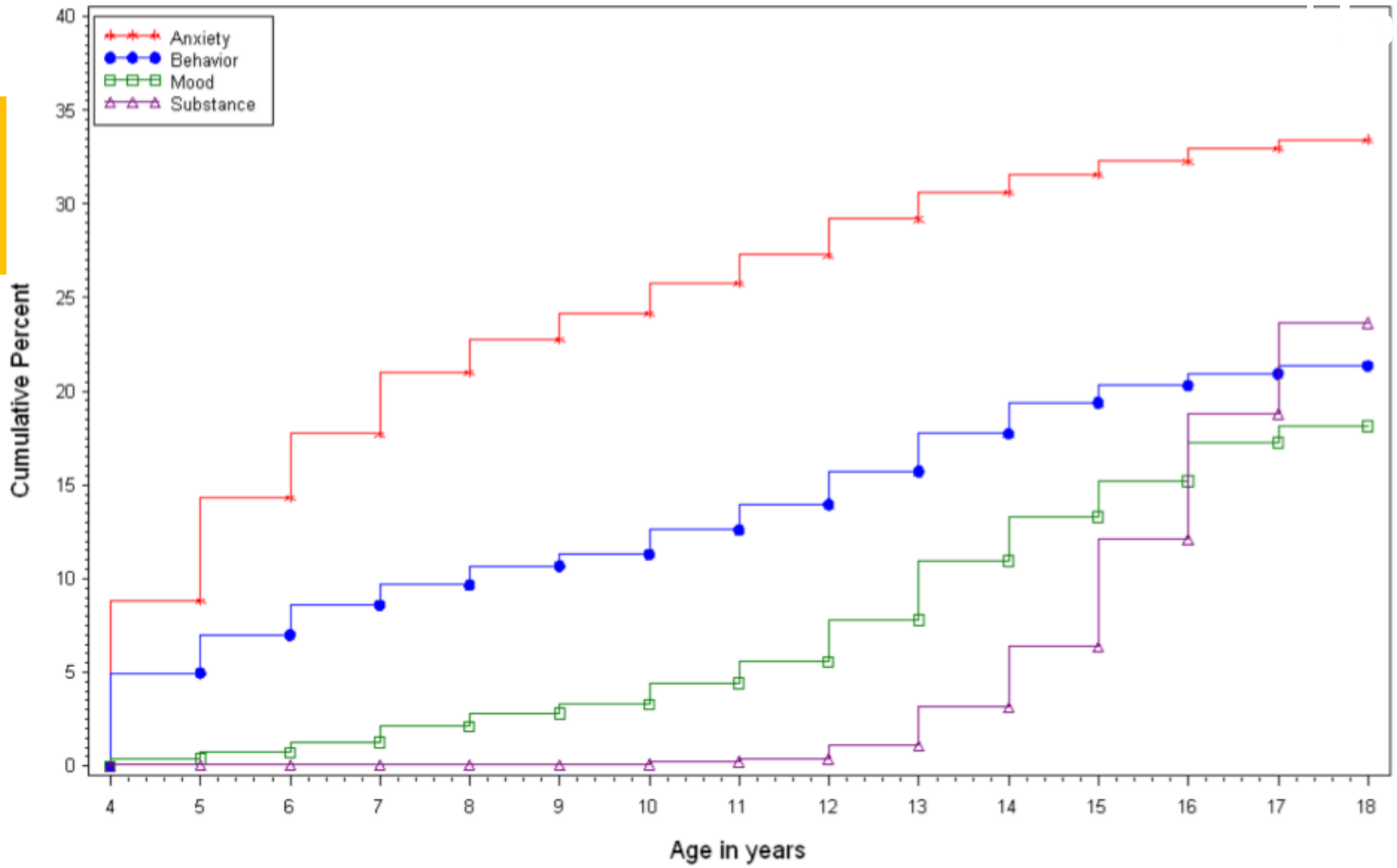


Figure 1.
Cumulative Lifetime Prevalence of Major Classes of DSM-IV Disorders Among Adolescents (N=10,123)

Ref:1. *Merikangas K.R. et al Lifetime Prevalence of Mental Disorders in US Adolescents: Results from the National Comorbidity Study-Adolescent Supplement (NCS-A); J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2010*

Ref: 2. *Kessler et al. Lifetime comorbidity of DSM-IV disorders in the NCS-R Adolescent Supplement (NCS-A) ;Psychol Med . 2012*

Behandlingsalgoritm ångestsyndrom

Ångestsyndrom Lindrigt

1. Psykopedagogik
4-6 sessioner

2. Psykoterapi KBT
10-12 sessioner

Ångestsyndrom Medelsvårt

1.Psykopedagogik
4-6 sessioner

2.Psykoterapi KBT
10-12 sessioner

3.Tillägg av SSRI om psykoterapi inte ger effekt

Ångestsyndrom Svårt

1.Psykopedagogik och Psykoterapi KBT

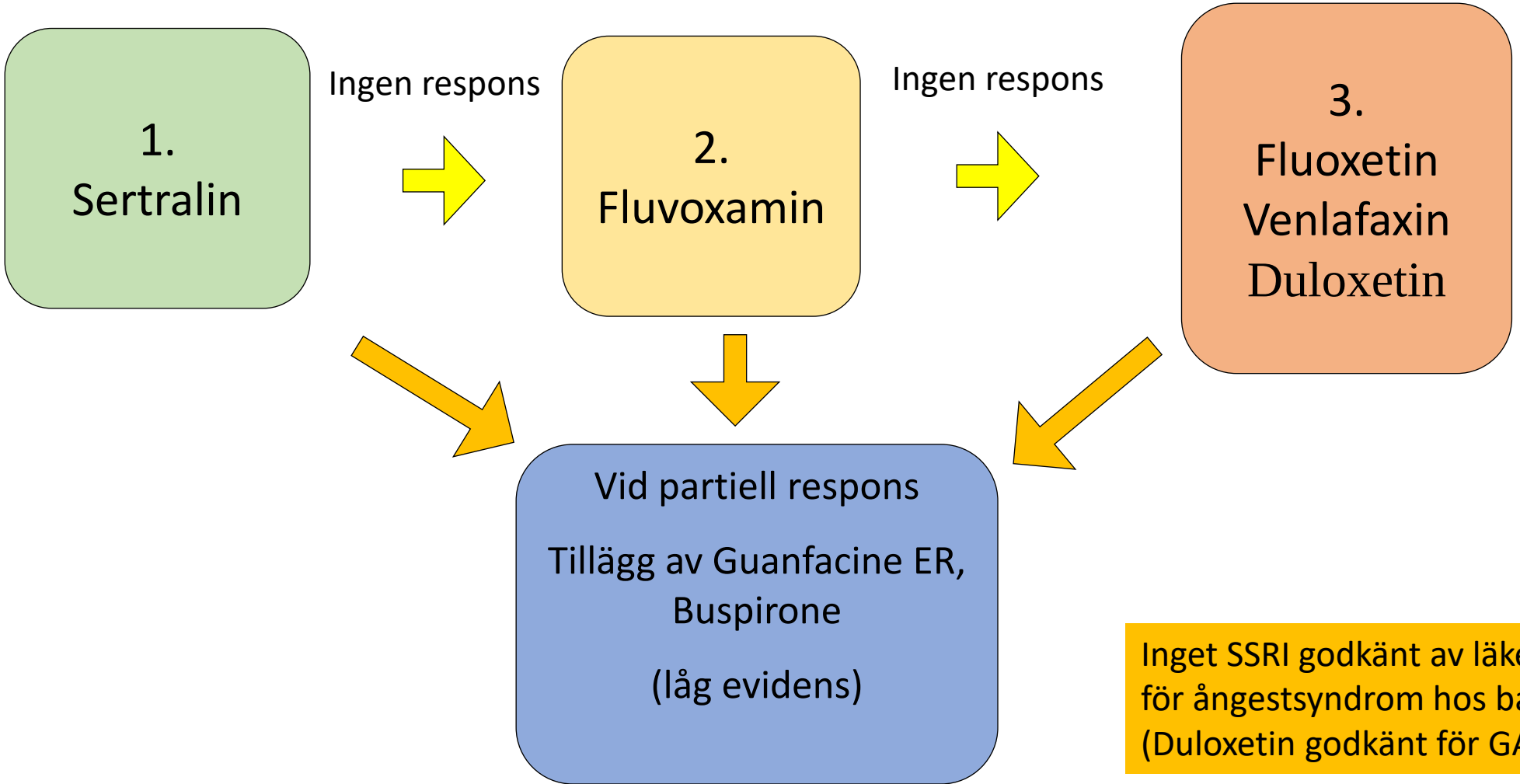
2.Tillägg av SSRI om psykoterapi inte ger effekt

Kombinationsbehandling
Medicinering med SSRI kan påbörjas samtidigt som Psykoterapi KBT

Undvik vid behovsmedicin!
Aldrig istället för KBT eller SSRI!
Under insättning av SSRI kan det vara indicerat

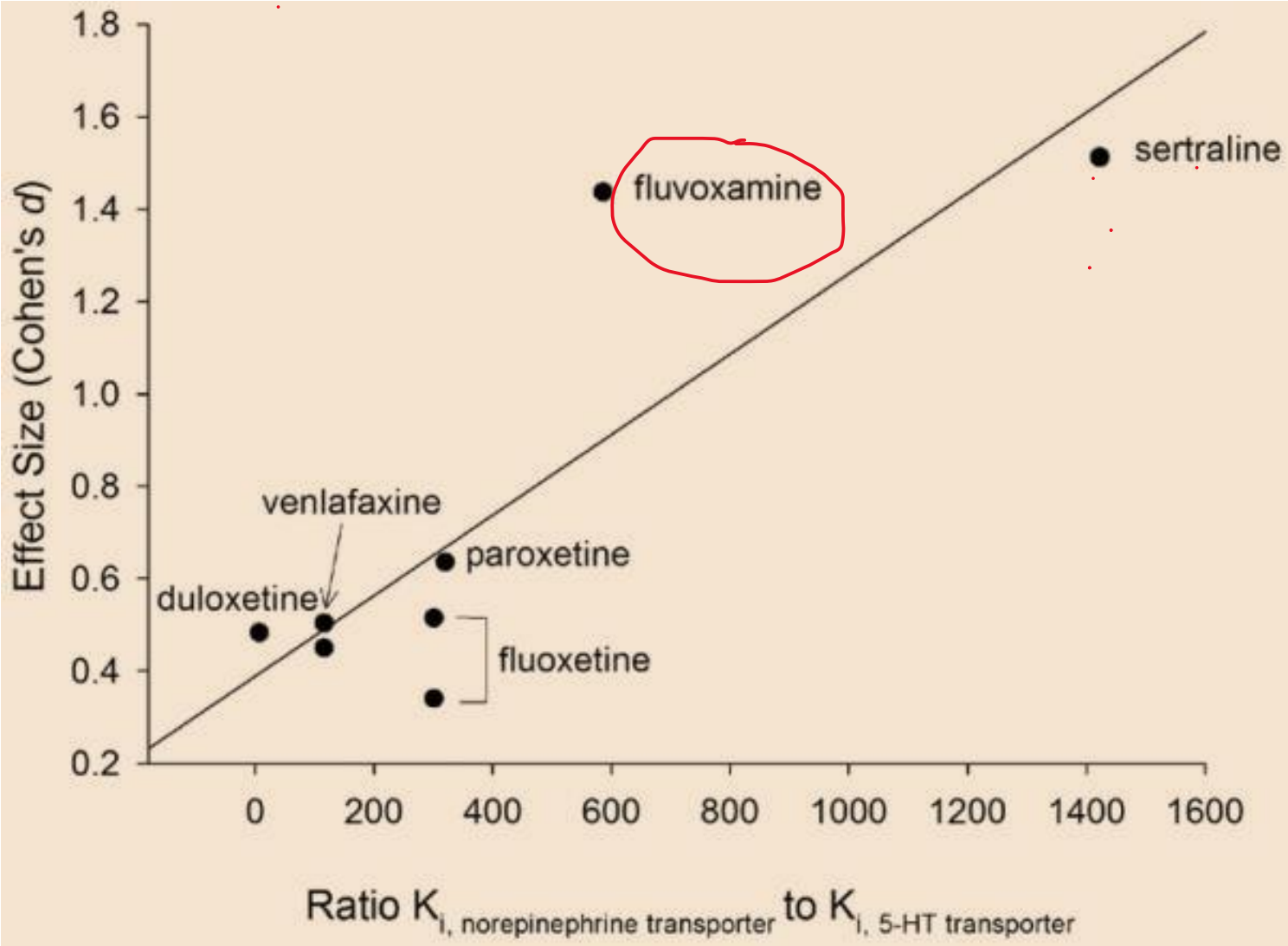
Ref: SFBUPs Riktlinje Ångest och Tvångssyndrom 2016

Läkemedelsalgoritm vid ångestsyndrom



Inget SSRI godkänt av läkemedelsverket för ångestsyndrom hos barn och ungdomar (Duloxetin godkänt för GAD i USA)

Selektivitet för serotonintransportören och effekt



Strawn et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Depression & Anxiety*. 2015;32(3):149-57.

Fluvoxamin RCT jf placebo 153 patienter

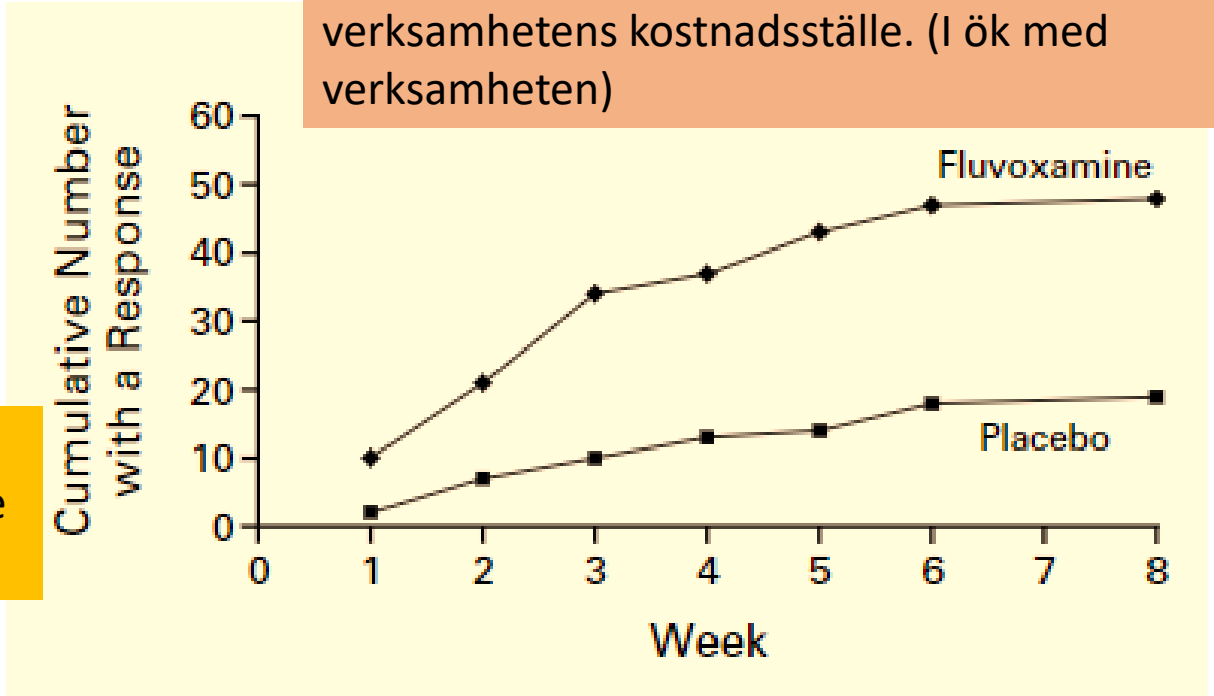
OBS! Kan förskrivas utan extra kostnad för pat. På receptet anges undantagshantering: verksamhetens kostnadsställe. (I ök med verksamheten)

76% respons Fluvoxamin

29 % respons placebogruppen

p<0.001

Nackdelar: 2 dos. Ingår inte i Läkemedelsförmånen. Ska inte Kombineras med Melatonin



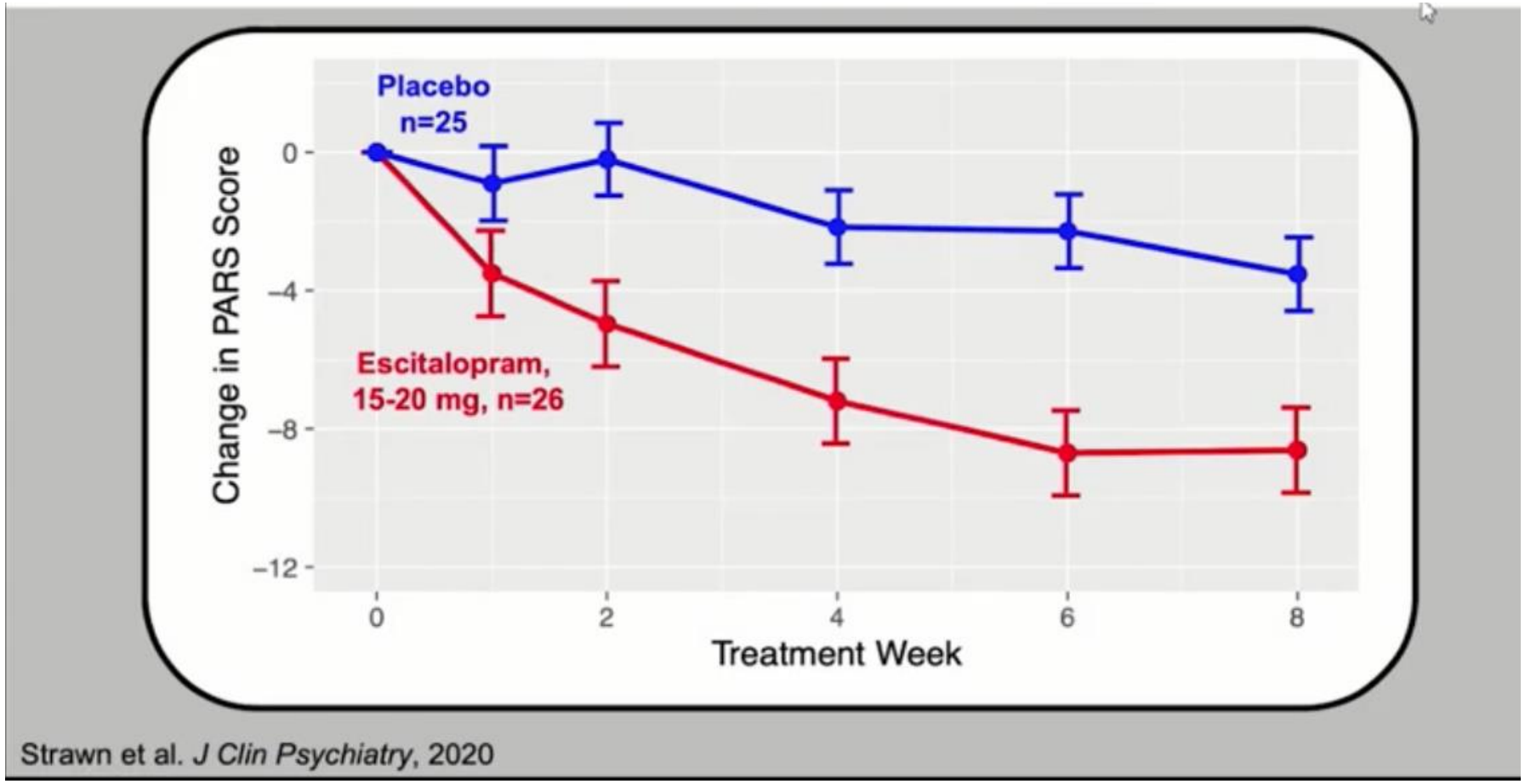
Vanligaste biverkningar:
Magont
Ökad motorisk aktivitet

FLUVOXAMINE FOR THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

THE RESEARCH UNIT ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY ANXIETY STUDY GROUP*

N Engl J Med, Vol. 344, No. 17 · April 26, 2001 · www.nejm.org

Ny studie 2020 Escitalopram vs Placebo hos unga



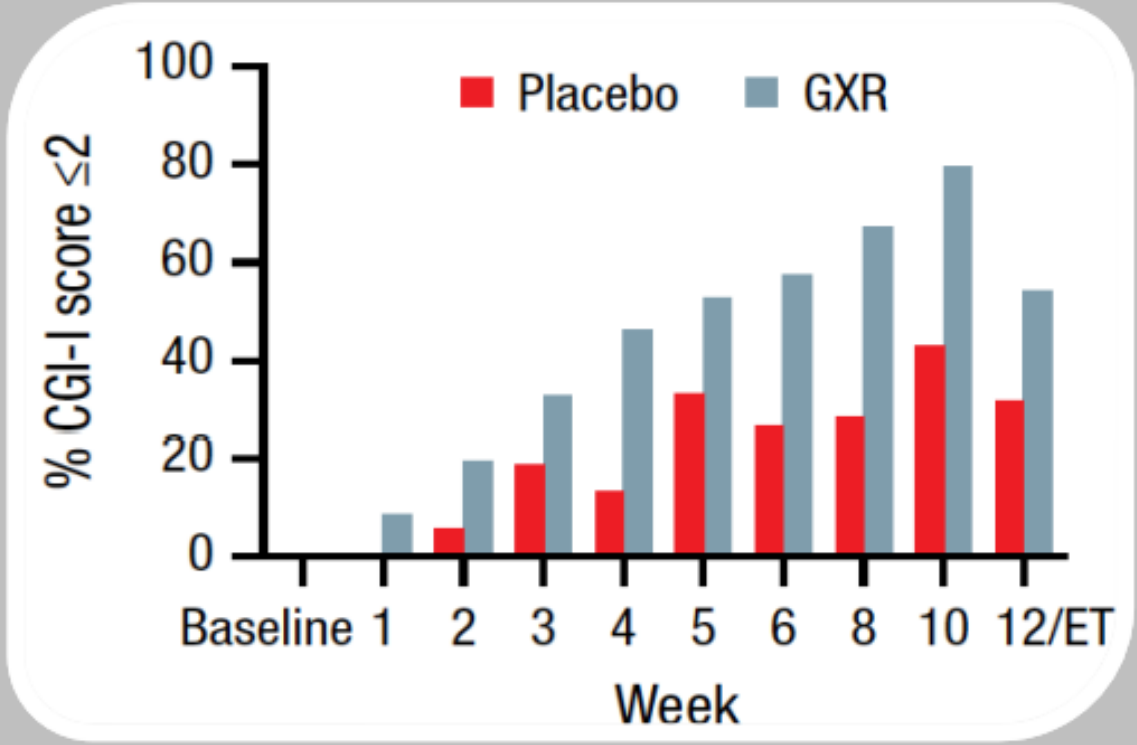
RCT 25 ungdomar varje
Grupp följdes i 8 veckor.
P<0.005

Ref: Strawn J et al. Escitalopram in Adolescents With Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study
J Clin Psychiatry 2020;81(5)

Guanfacin: Är det effektivt vid ångestsyndrom?

- GXR tydlig positiv effekt till v 10.
- Tappade signifikans v 12
- Hur hade det sett ut v 24?

- GAD, separation anxiety disorder, social anxiety disorder (N=83)
- No ADHD, MDD, BP
- Age 6-17 (mean: 12±3)
- 3:1 randomization (GXR: placebo)



Strawn et al. Extended Release Guanfacine in Pediatric Anxiety Disorders: A Pilot, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2017;27(1):29-37.

Evidens Farmakologisk behandling jf med placebo

SNRI

• March etal, 2007	Venlafaxine ER	Medication >placebo
• Rynn etal, 2007	Venlafaxine ER	Medication >placebo
• Strawn etal, 2015	Duloxetine	Medication >placebo

SSRI

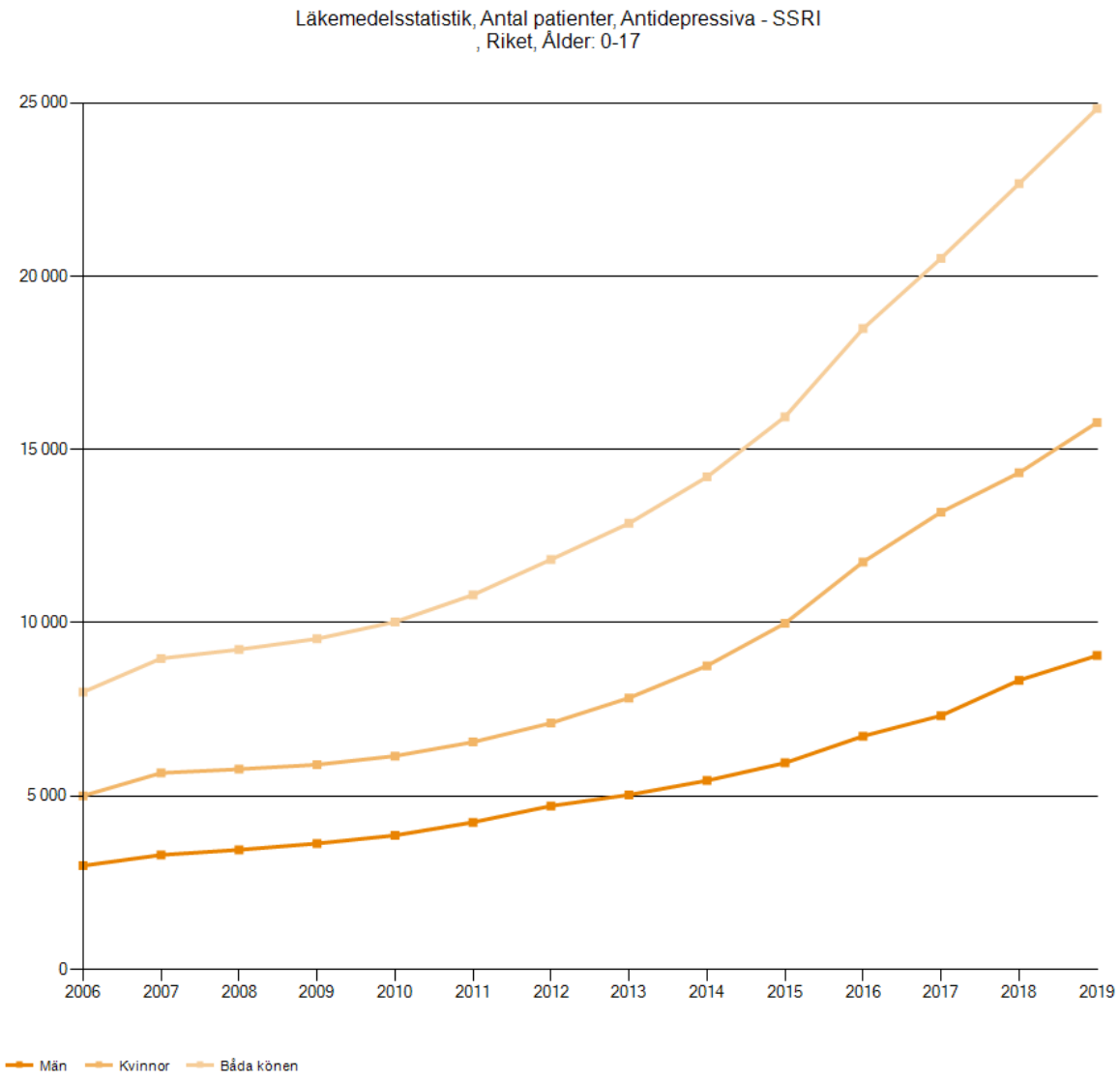
• Walkup etal, 2008	Sertraline	Medication >placebo
• Rynn etal, 2001	Sertraline	Medication >placebo
• Wagner etal, 2004	Paroxetine	Medication >placebo
• RUPP etal, 2001	Fluvoxamine	Medication >placebo
• Beidel etal, 2007	Fluoxetine	Medication >placebo
• Birmaher etal, 2003	Fluoxetine	Medication >placebo
• Strawn et al 2020	Ecitalopram	Medication> placebo

TCAs

• Gittelman-Klein and Klein,1971	Imipramine	Medication >placebo
• Klein et al, 1992	Imipramine	Medication =placebo
• Bersteinet al, 2000	Imipramine	Medication + CBT >placebo +CB

Alfa 2: Strawn et al 2017	Guanfacine	Medication= placebo

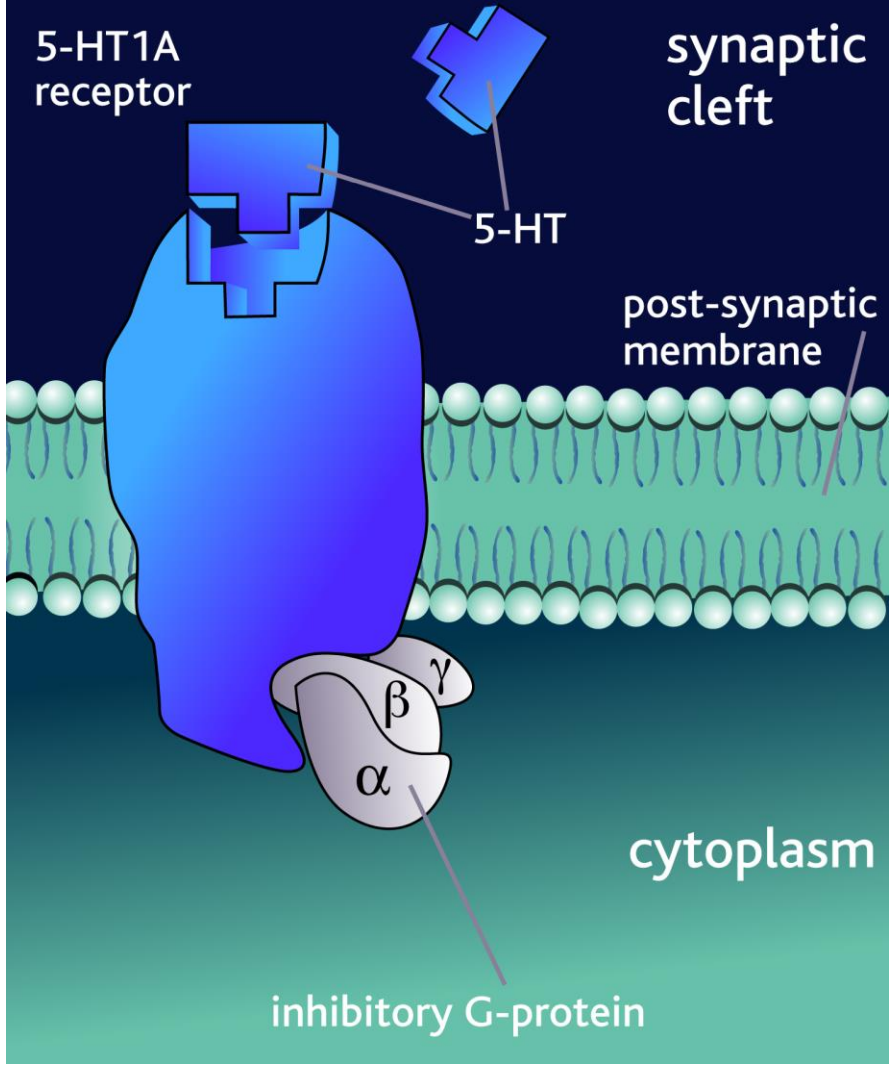
SSRI till barn i Sverige Statistik 2006-2019



4.7 % av alla tonåringar 15-19 år medicinerar med SSRI!

1 % av 10-14 åringar

Ref:Socialstyrelsen



Serotonin- 5-HydroxyTryptamin

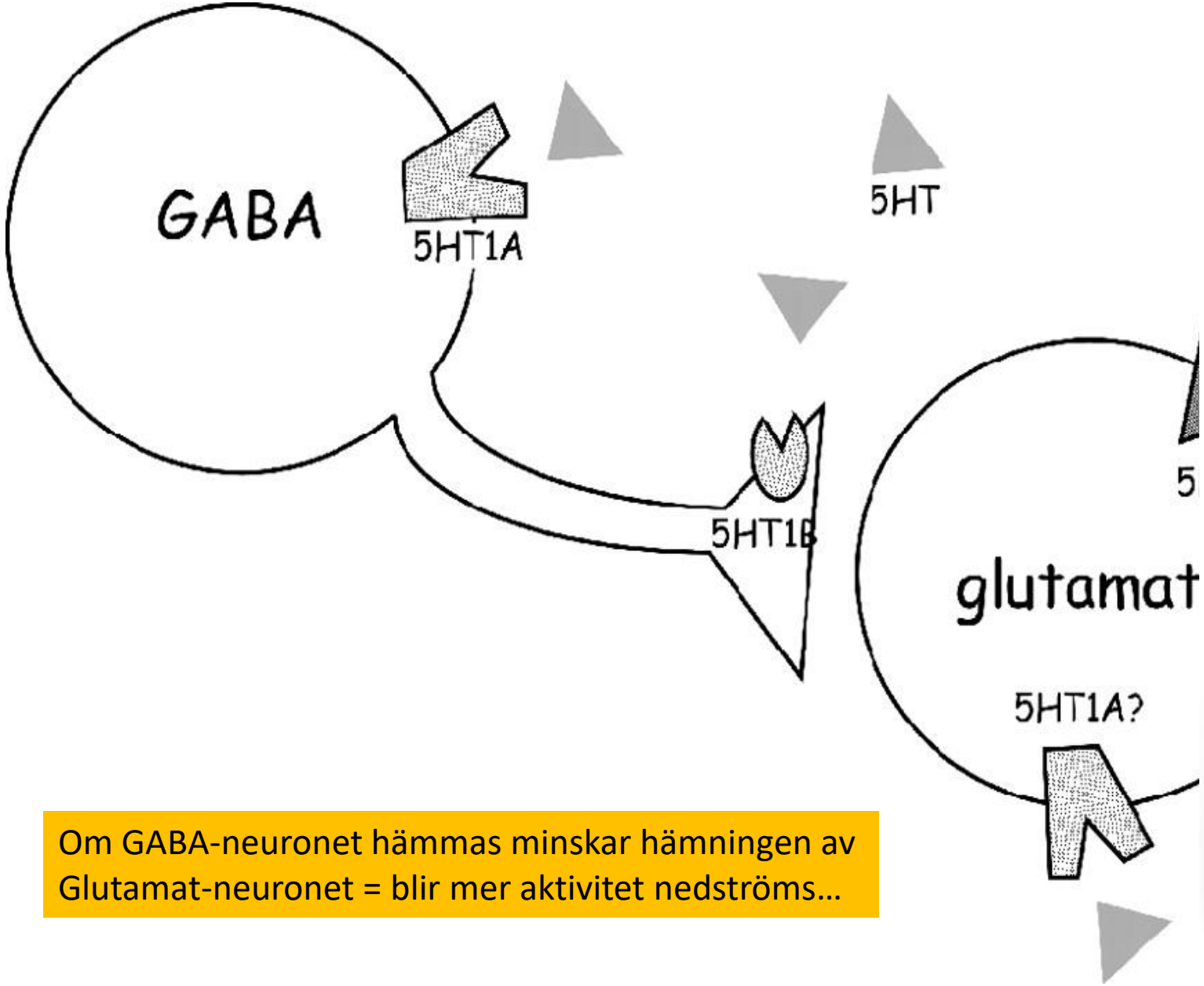
7 olika 5HT- receptorer Jonkanaler

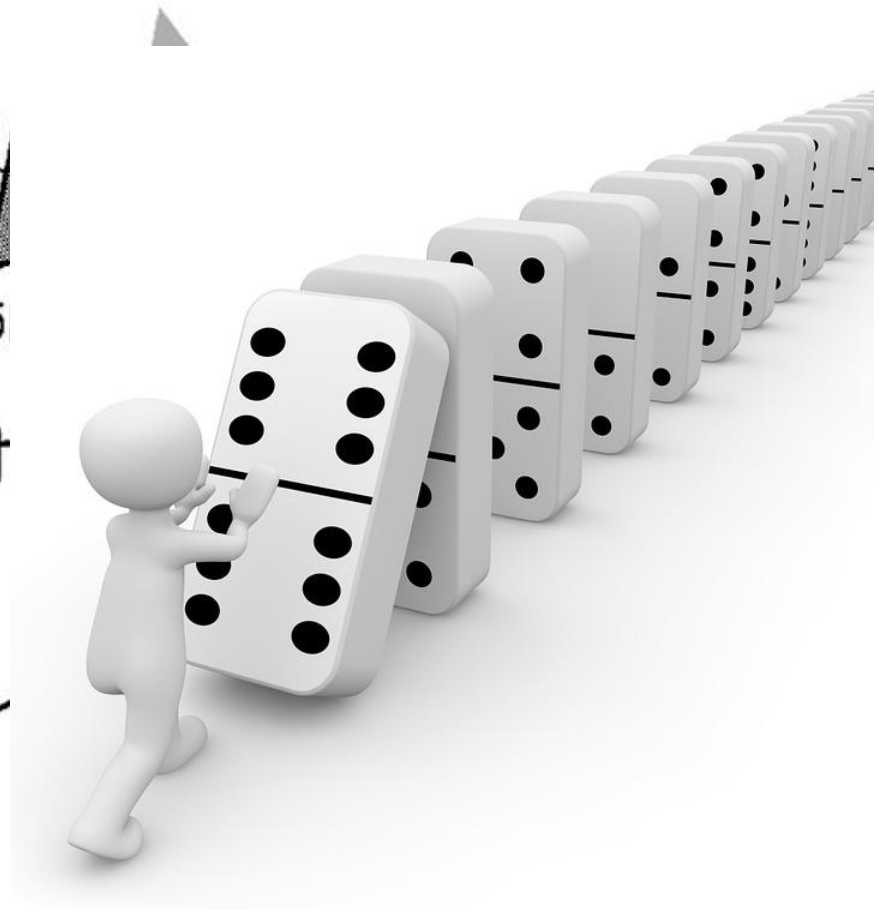
5 HT1a receptorn Ca-jonkanal
inhiberar neuronet

I cortex på interneuron- reglerar Glu och GABA-neuron

Sinnesstämning, kognition, belöning, minne, mm…

Buspirone 5HT1-agonist,





Om GABA-neuronet hämmas minskar hämningen av Glutamat-neuronet = blir mer aktivitet nedströms…

5-HT2 - receptorn

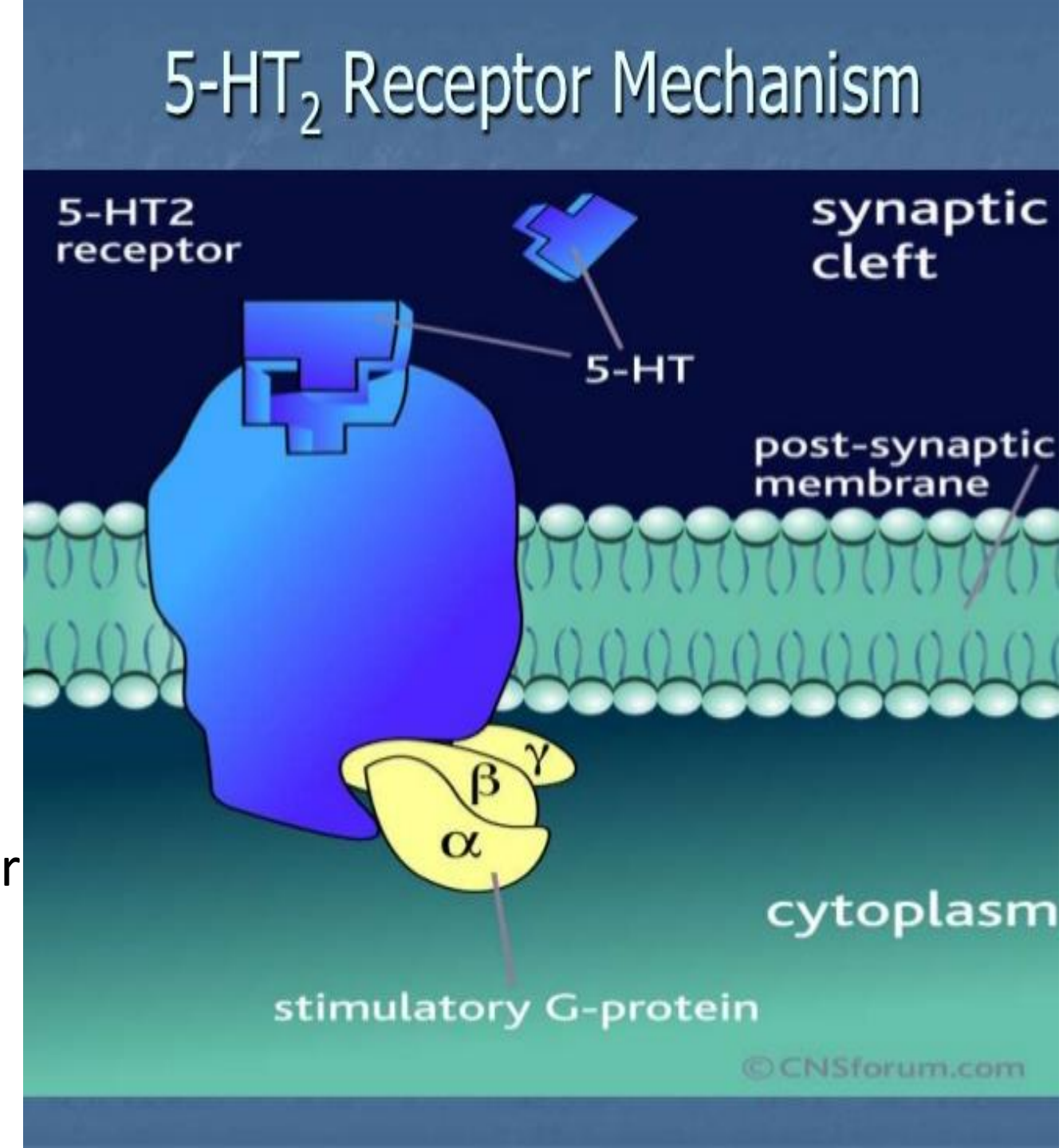
Kalium-jonkanal

Exciterar neuronet

Cortex, GABA-erga interneuron, Hippocampus

Flera neuroleptika är 5HT2 antagonister

Risperidon, Olanzapin



Child and Adolescent Anxiety Multimodal Study-CAMS

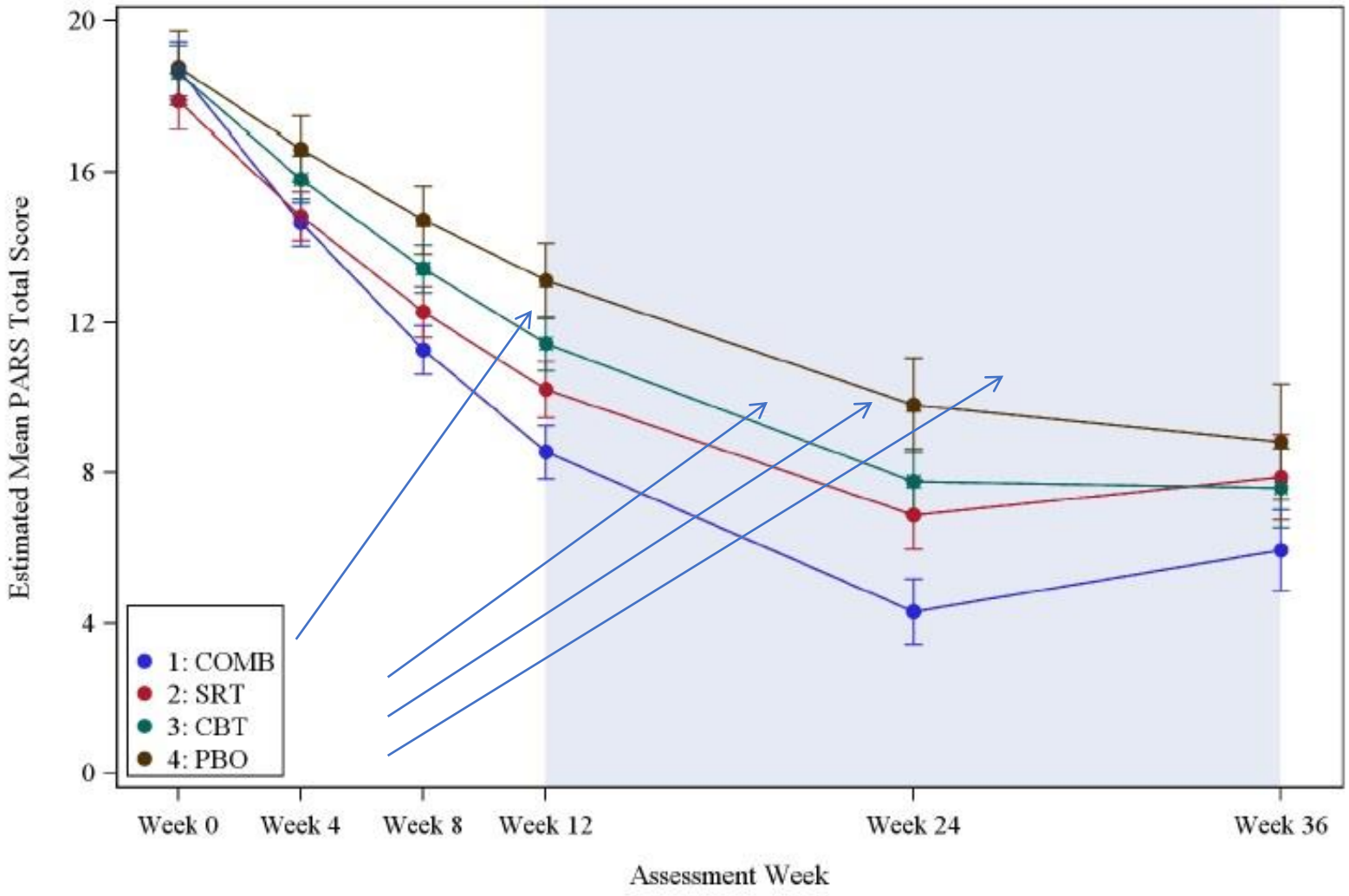
GAD, Social ångest och separationsångest

CAMS-studien 488 barn 7-17 år. (SAD,GAD,SP) Behandlingsrespons %

SSRI	54,9%	
Placebo	23,7%	
KBT	59.7%	
KBT+SSRI	80,7%	ES 0.8

Ref: JT Walkup et al. CBT, sertraline or o combination in childhood anxiety. N Eng J Med. 2008 ;359(26):2753-66

CAMS – efter 12, 24 och 36 veckor



Week 24
COMB > SRT = CBT > PBO

Week 36
COMB > SRT = CBT = PBO

Efter 6 månader KBT och SSRI lika

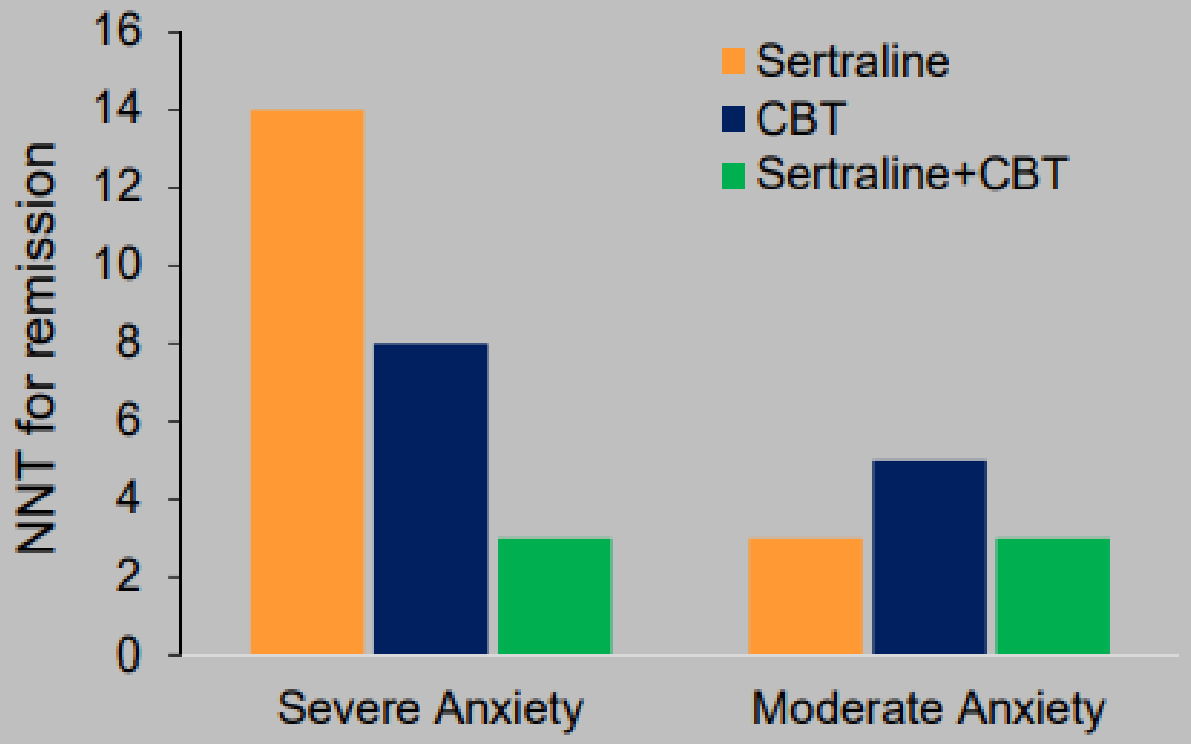
Efter 9 månader sågs ingen skillnad mellan KBT , SSRI eller Placebo i monoterapi

Piacentini, J., et al. "24- and 36-Week Outcome
In press JAACAP

Child Anxiety Multimodal Study 2010

Vid svår ångest – överväg dubbelbehandling

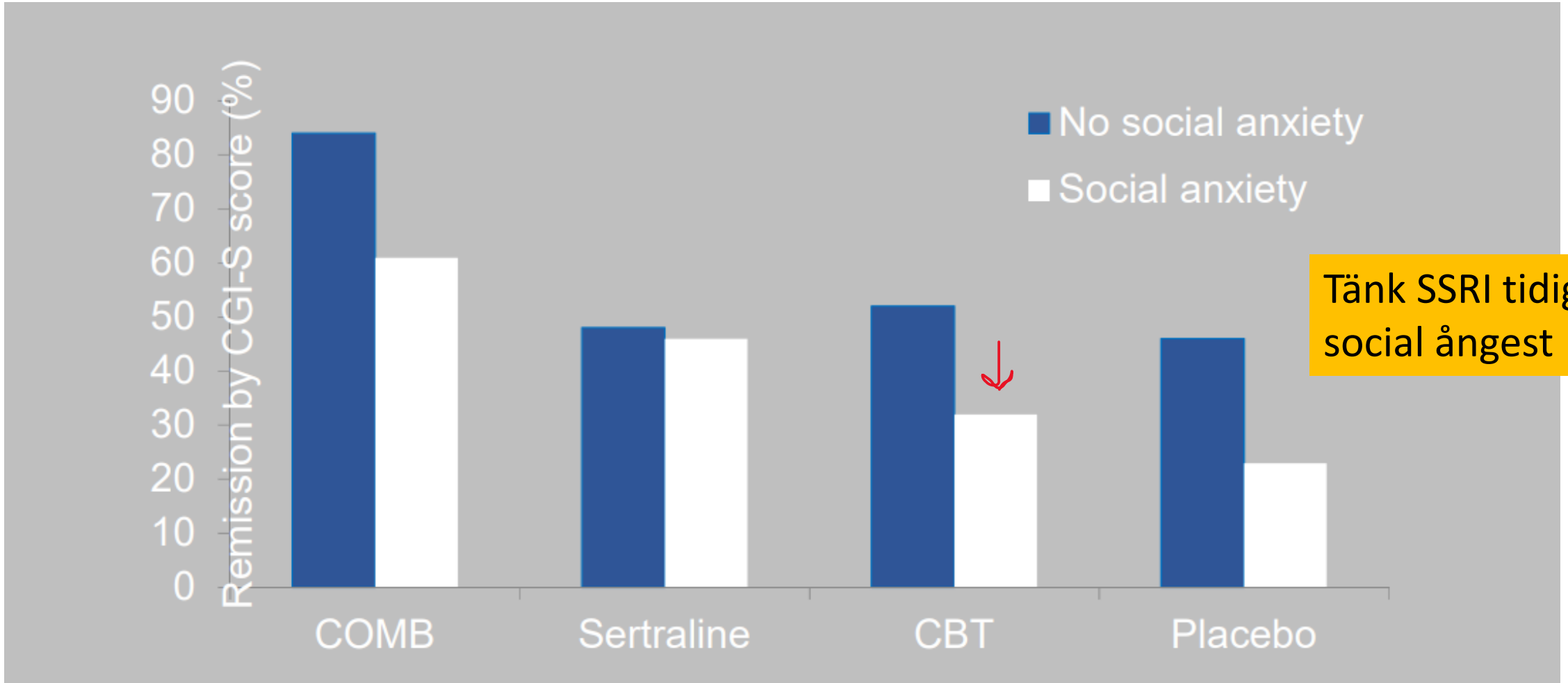
The most severely anxious youth probably require combined treatment (CBT+SSRI) to achieve the best outcomes



Vid svårare ångest är inte SSRI i monoterapi effektivt. NNT = 14!

Taylor et al. Monotherapy Insufficient in Severe Anxiety? Predictors and Moderators in the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2018;47:2, 266-281.

Social ångest svarar sämre på KBT



Tänk SSRI tidigt vid social ångest

Ginsburg et al. Remission After Acute Treatment in Children and Adolescents with Anxiety Disorders: Findings From the CAMS. Journal of Consulting and Clinical Psychology. 2011;79(6):806–813.

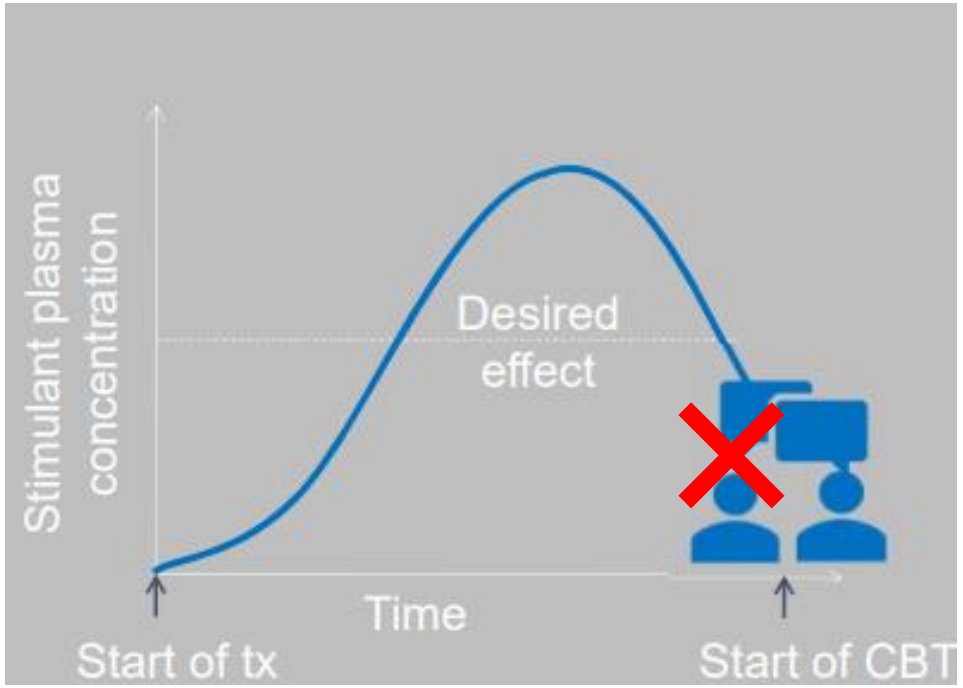
KBT mot ångest vid samtidig ADHD

Om samtidig ADHD – behandla ADHD innan KBT

Planera KBT-sessionen när medicinen är aktiv!

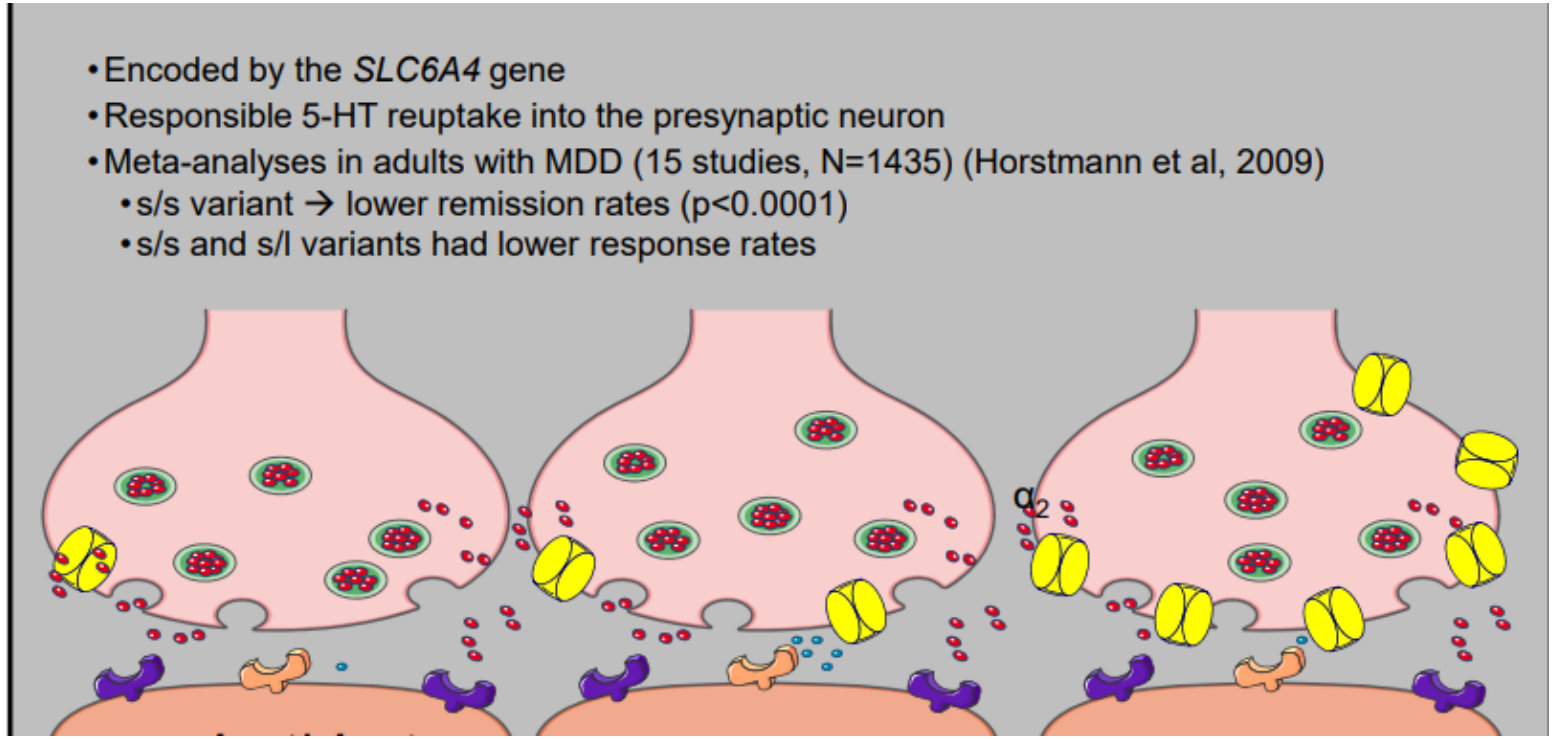
Överväg 24 h behandling

Planera inte för KBT efter skolan eller när ADHD-medicinen gått ur



Läkemedel	Startdos	Föreslagen dosökning utifrån effekt	Måldos	Kommentarer
Sertralin	12.5-25 mg/d	Öka veckovis, snabbare ökning vid tvångssyndrom med 12,5 mg/d för barn från 6 år med 25 mg/d för ungdomar från 13 år	Måldos vid ångestsyndrom 50-150 mg/d Måldos vid tvångssyndrom 75-200 mg/d	*Godkänt för OCD från 6 år* *Förstahandsbehandling vid ångestsyndrom och OCD* *Morgondos* *Halveringstid ca 24 h.*
Fluvoxamin	12,5-25 mg	Öka med 12.5-25 mg/d varannan vecka	50-200-300 mg 8-11 år maxdos 200 mg 11-18 maxdos 300 mg	*Godkänt vid OCD från 8 år Förstahandsmedel vid ångestsyndrom och OCD.* *Ges kvällstid i första hand.* *Doser över 50 mg skall doseras morgon och kväll.* *OBS! Interagerar med och driver kraftigt upp nivåerna av klomipramin, Fluoxetin, mirtrazapin och melatonin. Kombinationen bör undvikas.* *Finns inte i läkemedelsförmånen*
Fluoxetin	Barn 5-10 mg/d Ungdomar 10 mg/d	Efter 7 dagar höjning med dubbla dosen. Därefter höjning i steg med 10-20mg/d ca var 4e vecka.	10-60 mg/d	*Interagerar med och ökar nivåerna av Aripiprazol Lång halveringstid ca 4-16 dagar.* *Risk för QT-förlängning vid högre doser.*
Venlafaxin	37.5 mg/d	Öka veckovis med 37.5 mg/d för barn och 75 mg/d för ungdomar	150-225 mg/d	*Vid ångestsyndrom där 2 olika SSRI inte gett effekt.* *Kan ge hjärtbiverkningar och viktnedgång.*

Farmakogenetik – betydelse för behandlingseffekt



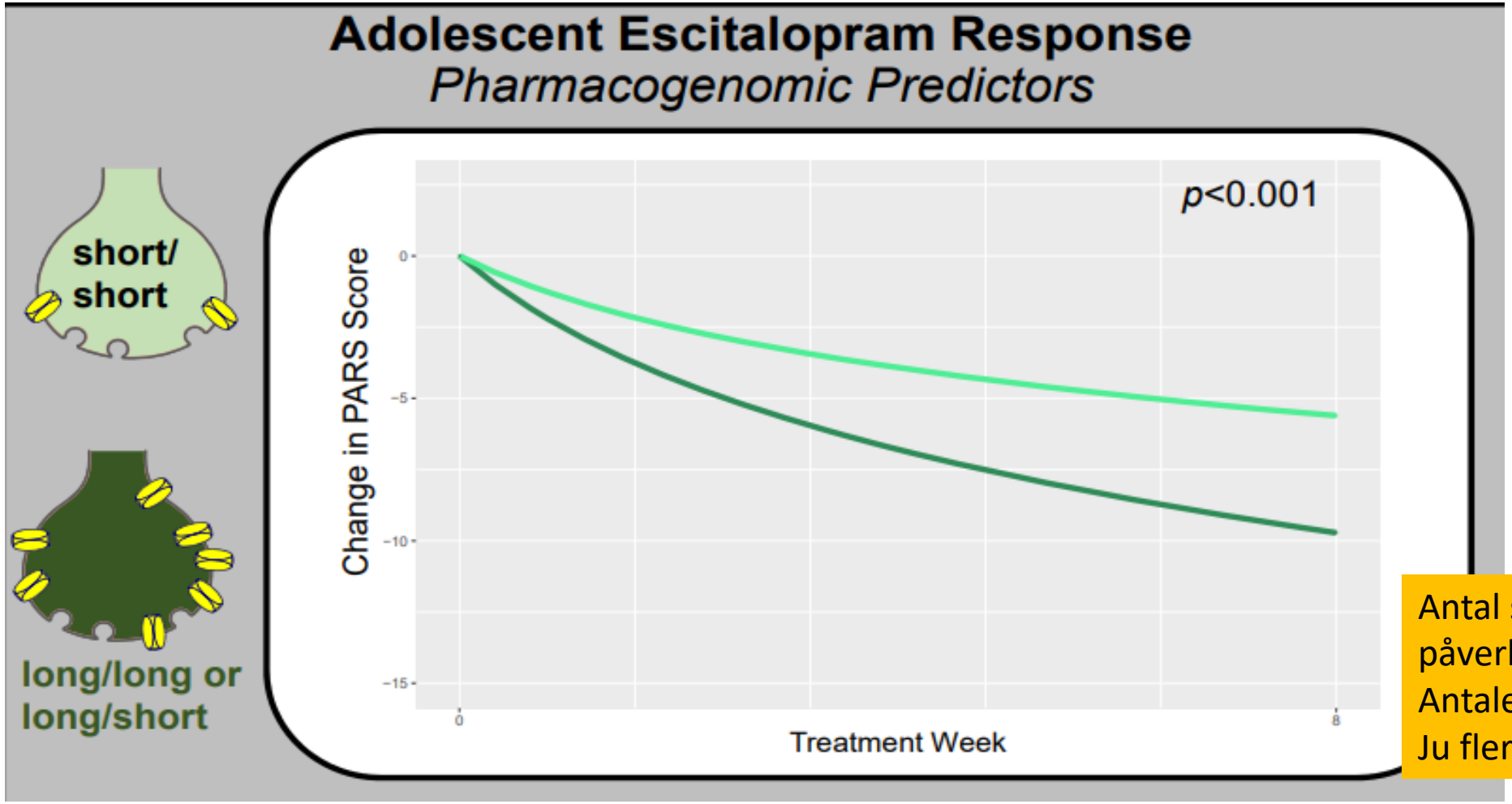
Sämre effekt av SSRI-behandling

om färre

serotoninåterupptagshämmare

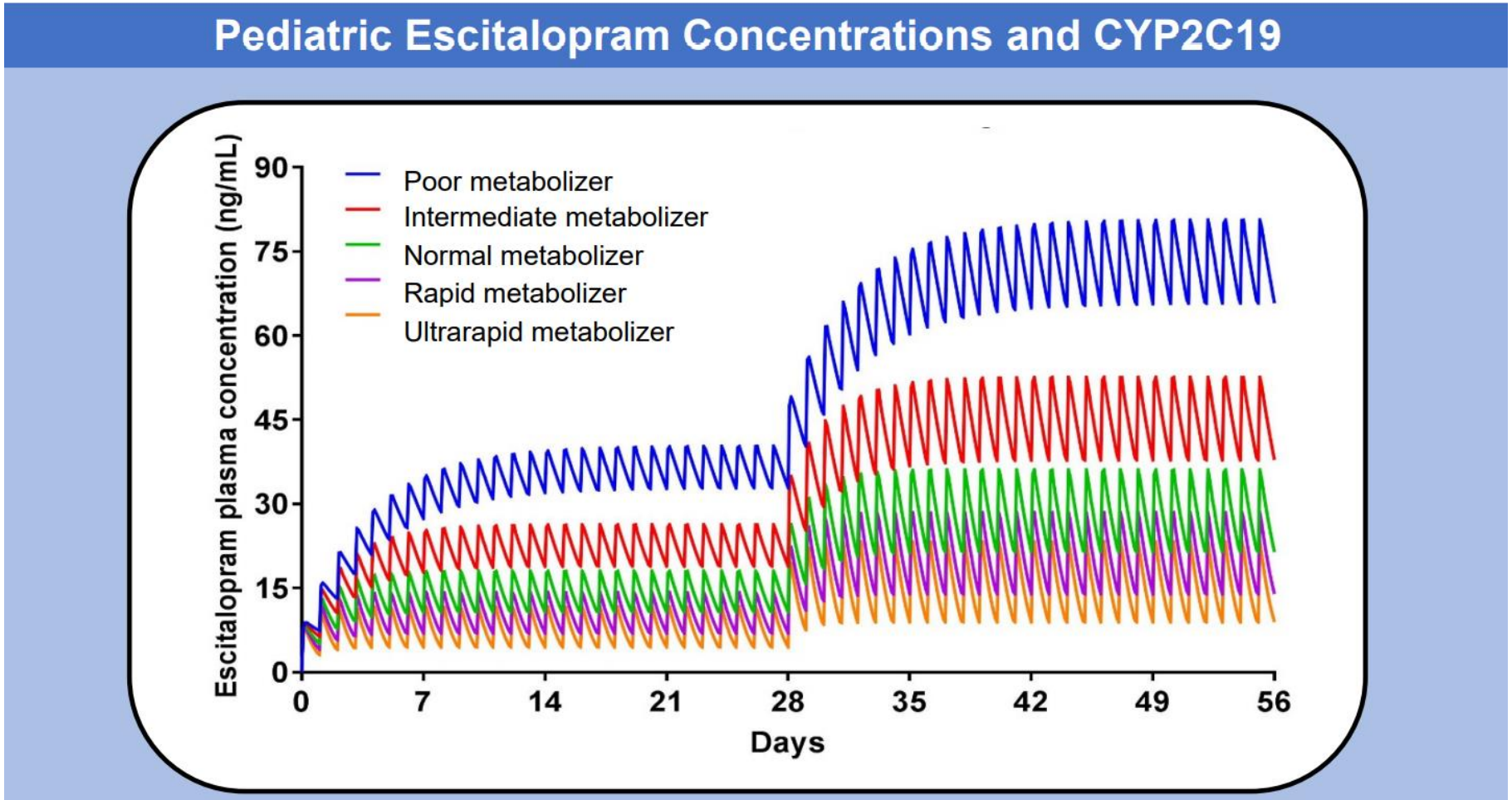
Bestäms genetiskt.

Farmakogenetik påverkar behandlingssvaret



Antal serotoninåterupptagare
påverkar behandlingssvaret
Antalet styrs av våra gener
Ju fler desto bättre svar

Metabolismen påverkar också behandlingsavar



Strawn, Poweleit, Ramsey. CYP2C19-guided escitalopram and sertraline dosing in pediatric patients: a pharmacokinetic modeling study. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 2019.

Selektiv mutism

Social ångest driver den selektiva mutismen

Oförmåga att prata i sociala situationer (rädsla för att låta konstigt på rösten)

Börjar inte prata efter en tids ”inskolning” eller ”uppvärmning”

Förskoleåldern 3-5 år

Prevalen: 0.75%

75 % -100 % har samsjuklighet med Socialt ångestsyndrom

KBT-Behandling Selektiv Mutism

KBT effektivt

67 % i remission efter 24 v

(Bergman et al., 2013 (first RCT for SM))

50% i remission efter 12 mån

(Oerbeck et al., 2013 & 2015)

SSRI-Selektiv mutism

En mindre RCT-studie (n=15) med Fluoxetin

Visade bättre effekt jämfört med placebo

Måttlig effektstorlek

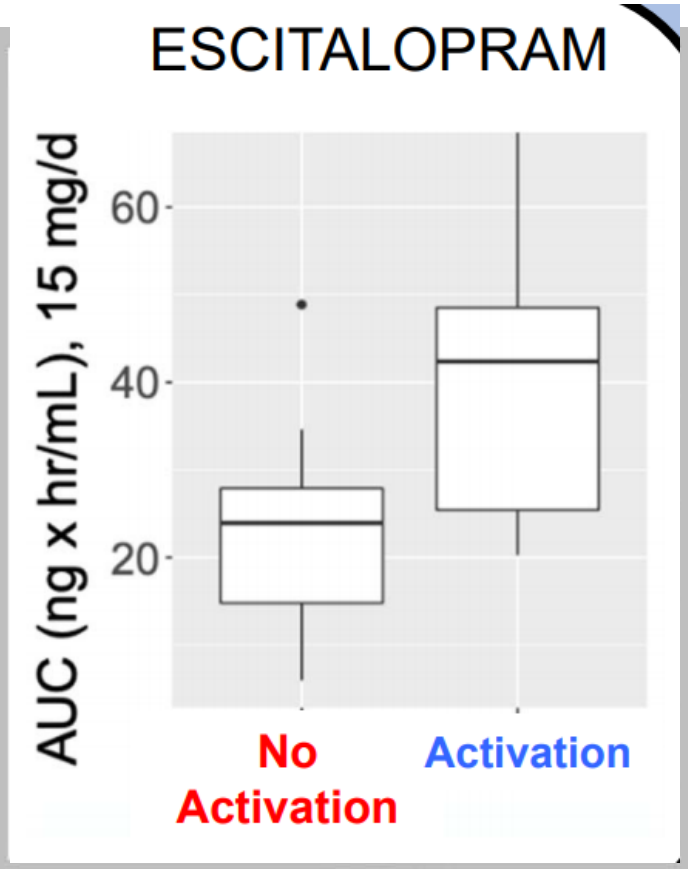
KBT rekommenderas i första hand

SSRI om KBT inte ger effekt

Ref: Treatment of elective mutism eith Fluoxetine: a double-blind placebo-controlled study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33 (7):1000-1006

The use of medication in selective mutism: a systematic review: Manassis K. et al. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2016 Jun;25(6):571-8.

Aktivering



Luft et al. Antidepressant-induced activation in children and adolescents: risk, recognition and management. *Current Problems in Pediatrics and Adolescent Health Care. 2018* | Strawn *et al. J. Clin Psychiatry 2020.*

Ses hos 10.7 – 22 % av alla barn som Behandlas med SSRI (Safer 2006, Wilens et al 2003)

De med aktivering hade högre Koncentration av läkemedlet på samma dos – kan bero på olika metabolism CYP2C19 (Strawn 2020)

Aktivering

Olika läkemedel kan ge aktivering

SNRI + SSRI

ADHD-läkemedel

Antihistaminer

Benzodiazepiner

Aktivering – riskfaktorer

Patofysiologin bakom aktivering okänd

Yngre ålder

Högre koncentration av läkemedlet (metabolism)

Ev. ökad risk vid samtidig ADHD och OCD

Sertralin verkar mest aktiverande

Aktivering - handläggning

Informera alltid om risken vid insättning

Uteslut annan somatisk orsak

Uteslut missbruk

Sänk dosen och trappa ut – går inte över med tiden!

Avsluta - Kommer inte nå måldos!

Byt till annat SSRI (SSRI större risk än SNRI) -

start low go slow!

Följ tätare om pat med risk

Icke aktiverande Mirtrazapin, Duloxetin – men lägre evidens!

Kartlägg samsjuklighet

Uppmana föräldrar kontakta om barnet
Sover sämre
Blir irritabla
Får ökad energi, hyperaktivt
Blir disinhiberade- börjar göra saker de normalt inte skulle göra, våldsamma, snatta, gränslösa

Bipolär switch

Mycket mer ovanligt

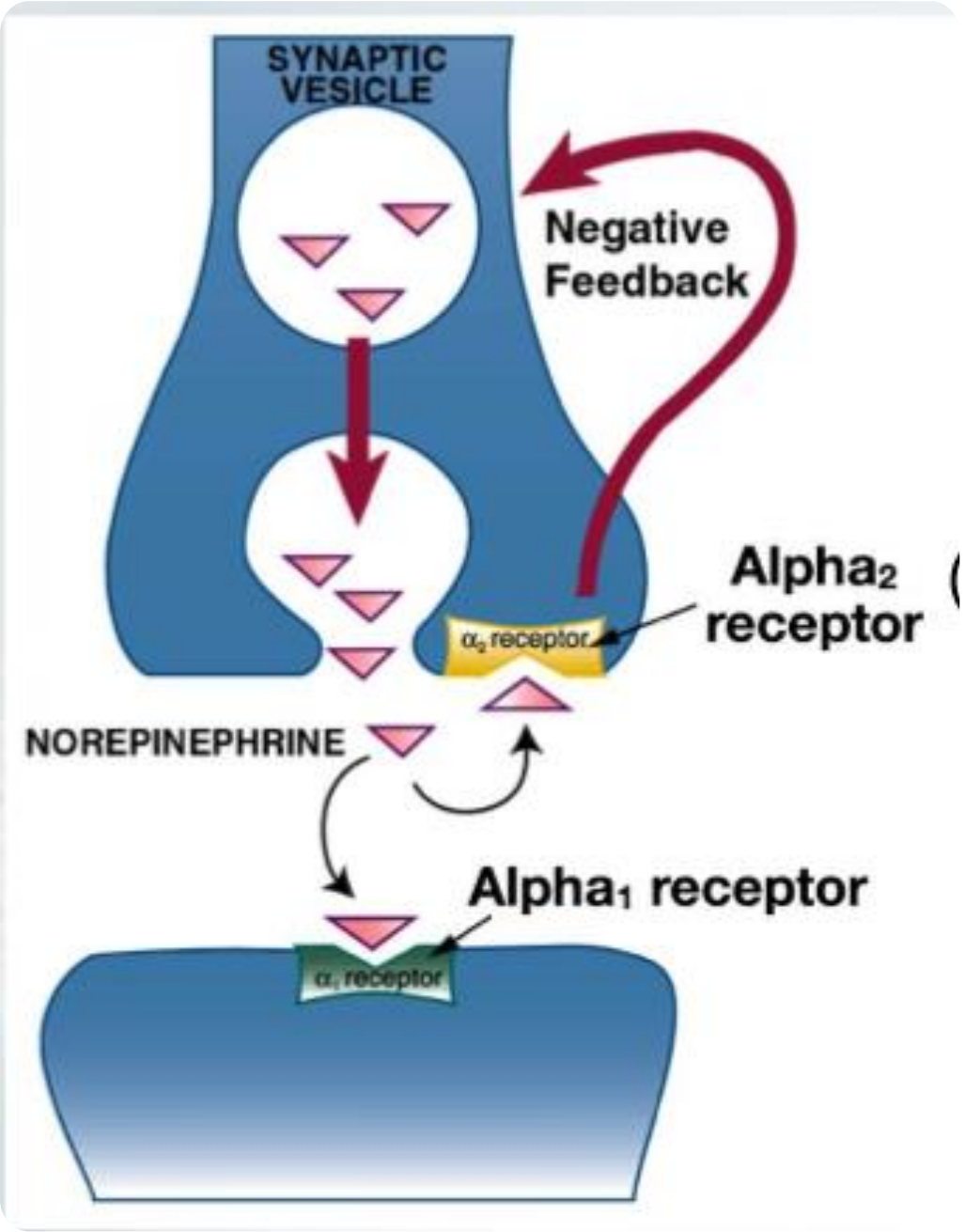
Mer specifikt i symtombild – eufori och grandiositet

Risk för patient med bipolärt syndrom - ärftlighet

Ej dosrelaterat

Ofta efter längre duration av exponering 4-6 veckor

Inte lika reversibelt vid utsättning – triggar igång episoder



Noradrenalin

Triggar arousal, Insomnia

Mardrömmar, Panikattacker – somatiska symtom

Alfa-1 receptorn aktiverar

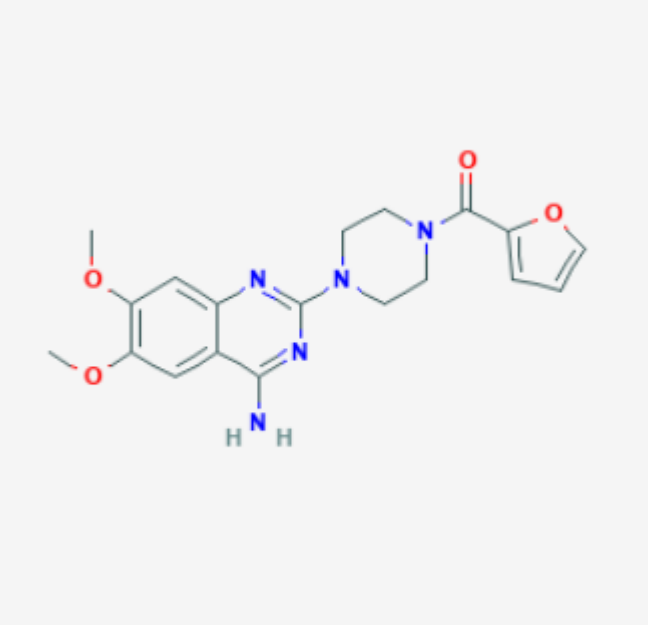
Alfa-2 receptorn inaktiverar (autoreceptor)

Alfa-1 antagonist Quetiapin, Prazocin

Alfa -2 agonist Guanfacin/Clonidin

NRIs – atomoxetin, reboxetin, edivoxetine

Prazocin mot mardrömmar PTSD



Journalstudie under 2018 ej publ.

39 barn 8-19 år

72% primärdiagnos PTSD

Dos 1-5 mg, medeldos 1.72 mg

92.3 % förbättrad sömn

33 % förbättrades även humörmässigt

Vanlig startdos 1mg. Höjs med 1 mg efter 1 vecka
Maxdos beskriven på barn 5 mg
Effekt ses i fallstudier efter ca 2-4 veckor
Ingen RCT ännu

Ref. AACAP 2019 Poster Samira Khan et al. Dep of Behavioral Med. And Psychiatry, West Virginia University
Ref: Prazocin in Children and Adolescents With PTSD who have Nightmares, A systematic Review. A. Akinsanya et al. J of Clin Psychopharmacology, 2017, vol 37 no 1

Farmakologi ångest med samsjuklighet

Ångest - ADHD	Atomoxetin, Guanfacin
Ångest - OCD	SSRI (ev + Aripiprazol)
Ångest - Tics	SSRI + Guanfacin,Aripiprazol
Ångest - Anorexia	SSRI
Ångest - Depression	SSRI
Ångest - Autism	SSRI + ev. Risperdal
Ångest - Bipoläritet	Lamotrigin, Neuroleptika, (SSRI)

Sträva efter monoterapi
Brist på evidens!

Sammanfattning

SSRI och SNRI är effektiva vid behandling av ångestsyndrom

Följ insättning med avseende på tecken på aktivering och fånga upp tidigt

Alla ska erbjudas psykoedukation/psykosocial basbehandling för ångest som steg 1.

Vid samsjuklighet med ADHD tänk på att optimera ADHD-behandling inför KBT

Vid Social ångest tänk medicinering tidigt i behandlingen

Vid svår ångest överväg kombinationsbehandling KBT + SSRI tidigt

Fortsätt behandla 6-12 månader efter symtomfrihet

Sträva efter att öka tillgång till KBT-behandling för barn med ångestdiagnoser

Ref: **Switching and stopping antidepressants**

Nicholas Keks, Director[1] and Adjunct professor,[2] Judy Hope

Aust Prescr. 2016 Jun; 39(3): 76–83

/pmc/articlehttps://www.ncbi.nlm.nih.govs/PMC4919171/table/t3/?report=objectonly

Ladda ner vår PDF – Tala om tystnad

What About Drug-drug-gene Interactions?

- Strong CYP2D6 inhibitors: fluoxetine, paroxetine, bupropion
- Moderate/weak CYP2D6 inhibitors: duloxetine, sertraline, escitalopram
- CYP3A4 inducers: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St. John's wort
- CYP3A4 inhibitors: fluoxetine, fluvoxamine, grapefruit juice, CBD
- CYP2C19 inhibitors/substrates: THC, CBD, PPIs, oral contraceptives