

Gagnreynd þrepaskipt meðferð með dæmi af árattu- og þráhyggjuröskun hjá börnum og unglungum

Guðmundur Skarphéðinsson

Miðstöð fyrir geðheilbrigði barna og unglunga í Austur- og Suður-Noregi (RBUP)

Þó að gagnreyndum meðferðarúræðum fyrir börn og unglunga með geðraskanir hafi fjölgað mikið á síðustu 30-40 árum, þá vantar enn mikið upp á reynslugögn fyrir framhaldsmeðferð. Margar geðraskanir eru langvinnar þar sem þörf er á meðferð, í einu eða öðru formi, í langan tíma. Í þessari grein er fjallað um nauðsyn þrepaskiptrar einstaklingsbundinnar meðferðar (*sequential individualized treatment*) svo hægt sé að ná betri meðferðarárangri, auka lífsgæði og starfshæfni til lengri tíma hjá fólki með langvinnar geðraskanir. Þrepaskipt meðferð má einnig kalla meðferðaráætlun sem er einstaklingsbundin og byggir á sjúklingaupplýsingum í upphafi meðferðar og á meðan meðferð stendur yfir. Þrepaskipt meðferð samræmist betur raunverulegum gangi sumra geðraskana, heldur en bráðameðferð sem á að leysa allan vanda sjúklings fyrir fullt og allt. Klínískar leiðbeiningar fjalla um þrepaskipta meðferð en það er sjaldgæft að reynslugögn um þrepaskipta meðferð búi að baki leiðbeiningunum. Í greininni eru tekin dæmi af árattu- og þráhyggjuröskun hjá börnum og unglungum og ólíkum tilraunasniðum lýst. Sérstaklega verður fjallað um fjölþrepaslembivalsrannsókn (*sequential multiple assignment randomized trials*) eða SMART sem er afar gagnleg leið til þess að þróa og meta árangur meðferðaráætlunar fyrir þrepaskipta meðferð. Gagnlegum dæmum um óvissuatriði í klínískum leiðbeiningum verður lýst og fjallað um hvernig SMART tilraunasnið geti dregið úr slíkri óvissu. Einnig verður fjallað um atriði er varða afköst (*power*) í SMART tilraunasniði.

Efnisorð: Þrepaskipt meðferð, árattu- og þráhyggjuröskun, börn og unglungar, fjölþrepaslembivalsrannsókn

Gagnreyndum meðferðarúræðum í klínískri sálfræði og geðlæknisfræði fyrir börn og unglunga, hefur fjölgað mikið síðustu 30-40 ár. Til samanburðar voru gagnreynd meðferðarúræði í kringum 1980 ekki til eða afar fá (McCellan og Werry, 2003) en í dag eru til mörg og ólík úrræði. Í þunglyndis- og kvíðaröskunum eru meðal annars hugræn atferlismeðferð (HAM) og þunglyndislyf (serótónin endurupptökuhamlarar, SSRI) meðferðarform sem mælt er með í klínískum leiðbeiningum sem fyrsta meðferðarval (Birmaher o.fl., 2007; Connolly, Bernstein og Work Group on Quality, 2007; Geller og March, 2012). Þrátt fyrir þessar jákvæðu breytingar þá

er umtalsverður hluti barna sem ekki svara meðferð eða nær fullnægjandi bata að lokinni meðferð (Hetrick, McKenzie, Cox, Simmons og Merry, 2012; Ipser, Stein, Hawkrigde og Hoppe, 2009; James, James, Cowdrey, Soler og Choke, 2013; Zhou o.fl., 2015).

Margar geðraskanir teljast til langvinnra raskana þar sem að vandinn getur tekið sig upp og aftur orðið jafn alvarlegur, þrátt fyrir að sjúklingur hafi svarað meðferð á fullnægjandi hátt í upphafi (Ginsburg o.fl., 2014; Leonard

Fyrirspurnum um greinina svarar Guðmundur Skarphéðinsson. Sími: +47 41498811 netfang: guðmundur.skarphedinsson@r-bup.no

o.fl., 1993). Því er enn nauðsynlegra en áður að halda áfram að þróa og rannsaka meðferðarúrræði. Ekki aðeins meðferðarúrræði fyrir þá sem aldrei hafa fengið meðferð áður heldur einnig þrepaskipt meðferðarúrræði þar sem markmiðið er að draga úr hamlandi einkennum til lengri tíma litið.

Í þessari grein verður hugmyndinni um þrepaskipta meðferð lýst en hún er bæði nauðsynleg og mikið notuð meðal heilbrigðisstarfsfólks í dag. Lykilhugtök verða útskýrð og fjallað um tilraunasnið sem hægt er að nota til þess að afla reynslugagna um þrepaskipta meðferð, en skortur er á slíku í dag. Hér á landi, eins og annarsstaðar, væri það kostur fyrir heilbrigðisstarfsfólk að geta veitt gagnreynda þrepaskipta meðferð til þess að ná betri árangri og auka lífsgæði barna til lengri tíma litið.

Þrepaskipt meðferð

Það getur verið nauðsynlegt fyrir sjúklunga að fá meðferð yfir lengri tíma (Cook o.fl., 2001). Til að mynda er algengt meðal heilbrigðisstarfsfólks að taka þurfi ákvarðanir um að skipta um meðferð, fjölga meðferðartímum, auka eða minnka lyfjaskammta eða skipta yfir í bakslagsmeðferð (Weisz, Chu og Polo, 2004). Þetta kallast þrepaskipt eða kaflaskipt meðferð (*sequential treatment*). Þrepaskipta meðferða má skilgreina sem röð meðferðarúrræða þar sem eitt eða fleiri úrræði taka við af öðru, allt eftir breytilegum meðferðarþörfum og eiginleikum hvers sjúklings (Almirall, Compton, Gunlicks-Stoessel, Duan og Murphy, 2012; Lei, Nahum-Shani, Lynch, Oslin og Murphy, 2012). Slík þrepaskipting þar sem meðferð er aðlöguð að einstaklingi yfir langt tímabil getur einnig verið nauðsynleg þar sem meðferðarsvörin er ólík milli einstaklinga. Meðferðarmarkmið geta breyst eftir tímabilum og til lengri tíma litið er mikilvægt að vega ávinning meðferðar (minnkun einkenna, bata) með hliðsjón af áhættu (aukaverkanir, meðferðarvinna sem gerir of miklar kröfur til sjúklings, brottfall úr meðferð) (Murphy, Collins og Rush, 2007a; Murphy, Lynch, Oslin, McKay og TenHave, 2007b).

Hugmyndin um nauðsyn þrepaskiptar meðferðar er af öðru tagi en líkan um bráðasjúkdóma (*acute disease model*) eins og til dæmis lungnabólgu sem hægt er að lækna á fljótvirkan hátt (með sýklalyfi) sem leysir vandann fyrir fullt og allt (Fava og Tomba, 2010). Þrepaskipt meðferð á betur við þegar langvinnir sjúkdómar eiga í hlut, þar sem litlar líkur eru á að eitt tiltekið úrræði sem veitt er á einum tilteknum tímabili geti fjarlægt öll einkenni fyrir fullt og allt. Almenn má segja að fjölmargar tauga- og geðraskanir á borð við kvíðaraskanir, árattu- og þráhyggjuröskun (ÁÐR), athyglisbrest með ofvirkni (ADHD), einhverfurófsraskanir og kipparaskanir (*tic disorders*) teljist vera langvinnar raskanir hjá mörgum eða stórum hluta sjúklunga (Barker, 2003; Copeland, Angold, Shanahan og Costello, 2014; Keller o.fl., 1992; Leonard o.fl., 1993; Stewart o.fl., 2004). Það sem einkennir þessar geðraskanir er að alvarleiki og einkennamynd er síbreytileg þannig að á einu tímabili uppfyllir fólk greiningarviðmið fyrir tiltekna röskun en á öðru tímabili ekki. Þrátt fyrir vel heppnaða meðferð þá er einnig alltaf hættu á bakslagi (Ginsburg o.fl., 2014; Stewart o.fl., 2004). Fylgiraskanir bætast í hópinn og verða jafnvel að aðalröskun (Last, Perrin, Hersen og Kazdin, 1996). En þrátt fyrir sveiflur í alvarleika geta einkenni oft haft stöðug og varanleg áhrif á starfshæfni (Micali o.fl., 2010; Rasmussen og Eisen, 1992).

Dæmi um þetta er til dæmis ÁÐR. Starfshæfni margra fullorðinna sjúklunga með ÁÐR er verulega skert og í skýrslu á vegum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar kom í ljós að ÁÐR var í 10. sæti yfir alla sjúkdóma sé litið til fjölda ára á örorkubótum á tímabilinu 1950-1990 (Murray og López, 1996). Þar sem ÁÐR á upphaf sitt í barnæsku hjá að minnsta kosti helmingi tilvika (Rasmussen og Eisen, 1992) þá eru mjög ríkir hagsmunir bæði fyrir fólkið sjálft og samfélagið að til séu gagnreynd þrepaskipt meðferðarúrræði fyrir þennan hóp. Hjá börnum er ÁÐR í um 20-60% tilfella eina röskunin en algengustu fylgiraskanir eru kipparaskanir, kvíðaraskanir og ADHD

(Ivarsson, Melin og Wallin, 2008; POTS Study Team, 2004; Torp o.fl., 2015). Einkennamynd ÁÐR er mjög misleit en algengustu einkenni eru þráhyggjuhugsanir um smithættu og afleiðingar þeirra og árátta sem snýr að því að koma í veg fyrir smithættu (Bloch, Landeros-Weisenberger, Rosario, Pittenger og Leckman, 2008). Mjög litlar líkur eru á að ÁÐR hverfi án meðferðar, til dæmis samanborðið við þunglyndi (D. Cohen o.fl., 2010). Til eru árangursrík meðferðarúrræði við ÁÐR, svo sem hugræn atferlismeðferð með berskjöldun og svarhömlun (*exposure and response prevention*) og þunglyndislyf (SSRI), þar sem um 50-70% fólks svarar meðferð og 20-50% geta átt von um að ná bata (Ivarsson o.fl., 2015; POTS Study Team, 2004; Torp o.fl., 2015). Hins vegar eru alltaf líkur á bakslagi hjá þeim sem ná bata (Leonard o.fl., 1993; Micali o.fl., 2010; Stewart o.fl., 2004) en engin gagnreynd úrræði eru til fyrir þá sem lenda í því (Geller og March, 2012). Þannig er ekki vitað hvort og hvernig eigi að veita bakslagsmeðferð með HAM að lokinni hefðbundinni HAM meðferð eða hversu lengi sjúklingar eigi að vera á þunglyndislyfjum. Klínískar leiðbeiningar mæla með bakslagsmeðferð með HAM og 6-12 mánaða meðferð með þunglyndislyfjum (Geller og March, 2012) en þessar leiðbeiningar eru byggðar á klínískri reynslu en ekki reynslugögnum. Annar hópur er sá sem ekki svarar meðferð. Hvað er best að gera í þeim tilvikum? Lítið er vitað annað en að hjá þeim sem ekki svara þunglyndislyfjum hefur reynst best að bæta við HAM (Franklin o.fl., 2011). Hjá þeim sem ekki svara HAM sem fyrsta valkosti er jafn árangursríkt að halda áfram með HAM í 16 vikur eins og að skipta yfir í þunglyndislyf (Skarphedinsson o.fl., 2015b). Einnig má nefna að einkennamynd getur breyst eftir aldri og þroska og hætta er á að börn og unglingar með ÁÐR þrói með sér meðferðarkrefjandi fylgiraskanir á unglingsaldri og fullorðinsárum (Leonard o.fl., 1993; Micali o.fl., 2010).

Eins og sést af þessari umfjöllun um ÁÐR, þá getur sú staða oft komið upp að

heilbrigðisstarfsfólk þurfi að huga að þrepaskiptri meðferð án þess að gera sér grein fyrir því með skýrum hætti. Hugsa þarf um markmið og hentug úrræði til styttri og lengri tíma en vandamálið er að rannsóknir á þessu sviði eiga enn langt í land með að uppfylla þá þörf sem er til staðar fyrir vönduð og gagnreynd þrepaskipt vinnubrögð. Segja má að meðferðarúrræði sem eru aðgengileg í dag séu svo sannarlega nauðsynleg en ekki nægjanleg (Weisz o.fl., 2004).

Meðferðaráætlun

Þrepaskipt meðferð er einnig hægt að kalla meðferðaráætlun eða meðferðarleið (*adaptive treatment strategy; dynamic treatment regime, treatment algorithms, structured treatment interruptions, multi-stage treatment strategies, treatment policies*) (Lei o.fl., 2012; Murphy o.fl., 2007a). Í staðinn fyrir að gefa öllum sömu meðferð þá er hvert úrræði sniðið að meðferðarsvörum hvers einstaklings og þannig þarf að taka margar ákvarðanir á ólíkum tímupunktum allt eftir eiginleikum sem ráða mestu um val eða breytingu í meðferð. Meðferðin verður þannig einstaklingsbundin með því að styðjast við ákvarðanareglur (decision rules). Ákvörðunarreglur eru leiðbeinandi reglur til að beina mismunandi einstaklingum í mismunandi meðferð (Almirall o.fl., 2012; Gunlicks-Stoessel, Mufson, Westervelt, Almirall og Murphy, 2015; Lei o.fl., 2012). Í slíkum reglum er tekið fram hvort, hvernig og hvenær eigi að byrja eða breyta meðferð (t.d. fjölga meðferðartímum, lyfjaskömmtum, skipta um meðferð, meðferðaraðila eða form). Dæmi um ákvarðanir sem þarf að taka eru hvaða meðferð á fyrst að bjóða upp á, hversu lengi á að bíða eftir að fyrsta meðferð skili árangri og hvaða meðferð eigi að bjóða upp á næst. Upplýsingar sem þessar ákvarðanir byggja á kallast sniðbreytur (*tailoring variables*). Sniðbreytur geta innihaldið bakgrunnsupplýsingar sem til eru við upphaf meðferðar (alvarleiki aðalröskunar og fylgiraskanir í upphafi meðferðar, líffræðilegar breytur og erfðabættir) en einnig upplýsingar sem geta verið breytanlegar á meðan meðferð

stendur (meðferðarsvörum á hverju þrepi, alvarleiki aðalröskunar eftir fyrstu meðferð, framhaldsmeðferð og svo framvegis) (Collins, Murphy og Strecher, 2007; Murphy o.fl., 2007a). Þannig inniheldur meðferðaráætlun röð af ákvörðunum og er hver ákvörðun upphaf að nýju meðferðarþrepi. Fyrir upphaf hvers meðferðarþreps fyrir sig þarf að ákveða framvindu meðferðar út frá upplýsingum um sjúklinginn (sniðbreytur). Þetta geta bæði verið upplýsingar sem safnað var í upphafi meðferðar en einnig upplýsingar um meðferðarsvörum, meðferðarheldni (*adherence, compliance*), aukaverkanir og svo framvegis. Með öðrum orðum þá eru sniðbreytur notaðar sem ílag (*input*) og frágangur (*output*) er ákvörðun um næsta þrep í meðferðaráætluninni. Þessi leið býður í fyrsta lagi upp á aðferð til að vinna bug á röskunum sem eru langvinnar og meðferðarþolnar (*treatment-resistant*) og þar sem fylgiraskanir eru til staðar. Í öðru lagi er mögulega hægt að ná meiri árangri til lengri tíma lítið með því að fylgja eftir og rannsaka ástæður ólíkrar meðferðarsvörunar milli sjúklinga en einnig á meðal sömu sjúklinga en á ólíkum tímabilum.

Meðferðaráætlun endurspeglar klínískan veruleika

Það er mjög sjaldan sem meðferðaraðili tekur ákvörðun um stöðuga meðferð til langs tíma því venjulega er meðferð aðlöguð að svörum eða öðrum þáttum frá einu tímabili til annars. Meðferðaraðilar gera breytingar á meðferð (auka skammt, skipta um meðferð, hætta meðferð) eftir árangri, hversu íþyngjandi meðferðin er fyrir sjúklinginn, hversu mikil meðferðarheldni er til staðar og jafnframt eftir aukaverkunum (Birmaher o.fl., 2007; Connolly o.fl., 2007; Geller og March, 2012). Meðferðaráætlun leiðir til þess að meðferð verður einstaklingsbundnari (*personalized care*), hún eykur líkur á árangri til styttri og lengri tíma, jafnframt því sem meðferðaráætlun byggir æ ríkar á gögnum eftir því sem kerfisbundinni gagnasöfnun vindur fram í rannsóknum (Almirall o.fl., 2012; Murphy o.fl., 2007a).

Meðferðaráætlun og klínískar leiðbeiningar

Að styðjast við meðferðaráætlun er í sjálfu sér ekki nýtt af nálinni því klínískar leiðbeiningar fela venjulega í sér meðferðaráætlun til lengri tíma. Þannig er mælt með fyrsta meðferðarkosti en einnig framhaldsmeðferð fyrir þá sem svara meðferð eða gera það ekki (Birmaher o.fl., 2007; Connolly o.fl., 2007; Geller og March, 2012). Vandinn er hins vegar er sá að allar meðferðarleiðirnar sem er mælt með eru venjulega ekki gagnreyndar. Klínískar leiðbeiningarnar eru venjulega byggðar á slembivalsrannsóknum (*randomized controlled trials*) og öðrum raungögnum sem völ er á. Algengt er að gerðar séu vandaðar slembivalsrannsóknir meðal sjúklinga sem ekki hafa fengið meðferð áður. Slembivalsrannsóknir á sjúklingum sem ekki hafa svarað fyrsta meðferðarkosti eru hins vegar óalgengar (Ivarsson o.fl., 2015). Slembivalsrannsóknir á fyrstu meðferð segja hins vegar lítið um árangur meðal sjúklinga sem ekki hafa svarað fyrsta meðferðarkosti sem þeim var boðinn (Fava og Tomba, 2010; Ivarsson o.fl., 2010). Þrátt fyrir það, mæla klínískar leiðbeiningar venjulega óhikað með tilteknum úrræðum fyrir börn með meðferðarþolnar raskanir. Þetta er vanalega byggt á klínískri reynslu eða hverju sérfræðingar eru sammála um. Þetta þýðir að sjaldan er vitað hvaða meðferð á að veita ef fyrsti meðferðarkostur virkar ekki. Þess vegna er mikilvægt að að þróa og meta meðferðaráætlanir á kerfisbundin hátt.

Þróun og mat á meðferðaráætlun

Þróun og mat á meðferðaráætlun getur farið fram með hefðbundinni slembivalsrannsókn, þrepaskiptri meðferð með einu aðalþrepi (*one-stage-at-a-time design*) eða fjölþrepaslembivalsrannsókn (*Sequential Multiple Assignment Randomized Trials; SMART*).

Slembivalsrannsóknir

Klassískar slembivalsrannsóknir eru mjög mikilvægar til þess að meta áhrif tiltekinnar meðferðarúrræða. Venjuleg framvinda er sú að þátttakendum er skipt af handahófi í tvo

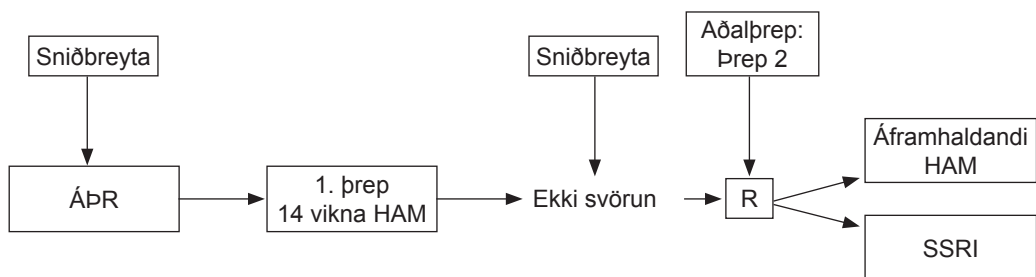
eða fleiri hópa sem fá ólíka meðferð, lyfleysu, meðferðarleysis (*psychotherapy placebo*) eða enga meðferð (til dæmis biðlista). Þannig fást á mjög skilvirkan hátt raungögn um áhrif meðferðar til samanburðar við þau úrræði sem aðrir hópar fengu (Lei o.fl., 2012).

Helsti vandi slembivalsrannsókna snýr að því hvers konar meðferð á að veita þeim sem ekki svara meðferð og þurfa frekari meðferð. Sú leið sem rannsakendur hafa farið til þess er að gera eftir-á-greiningu (*post-hoc-analysis*) með því að meta hvaða (klínísku eða líffræðilegu) þættir (til dæmis alvarleiki röskunar í upphafi meðferðar, tiltekin markgen [target genes], meðferðarheldni og svo framvegis) spá fyrir um lakari árangur meðferðar. Að því loknu þyrfti að endurhanna meðferð (til dæmis bæta við meðferðarþáttum, tímum og svo framvegis) sem ætti að virka betur á þá þætti sem tengjast verri meðferðarárangri. Að því loknu væri komið að því að gera aðra rannsókn þar sem eingöngu væru valdir sjúklingar með eiginleika sem tengjast verri meðferðarárangri í rannsóknina eða sjúklingar sem ekki svöruðu fyrsta meðferðarúrræðinu. Þetta verklag getur haldið svona áfram í leit að bestu mögulegu meðferð og framhaldsmeðferð. Þetta verklag krefst mikils tíma, mannskaps og fjármuna og er líklega ástæðan fyrir því að til eru fjölmargir gagnreyndir meðferðarkostir sem fyrsta val en gagnreynd framhaldsmeðferð er varla til (Collins, Murphy, Nair og Strecher, 2005).

Þrepaskipt meðferð með einu aðalþrepi

Rannsóknir á þrepaskiptri meðferð í klínískri barnasálfræði og barnageðlækningum eru tiltölulega nýjar af nálinni. Rannsókn Kennards og féлага (2014) er dæmi um þetta en í henni var markmiðið að kanna hver væri árangursríkasta bakslagsmeðferðin hjá þeim sem svöruðu þunglyndis meðferð. Allir þátttakendur með alvarlega þunglyndisröskun og voru á aldrinum 8-17 ára, fengu flúoksetín (SSRI) meðferð í sex vikur. Þátttakendum sem sýndu 50% eða meiri minnkun á mælingum þunglyndiseinkenna var skipt af handahófi í tvo hópa. Annar hópurinn hélt áfram með flúoksetín í 30 vikur en hinn hópurinn fékk flúoksetín ásamt HAM með áherslu á bakslagsvarnir. Í ÁÐR er dæmi um *Nordic Longterm OCD Treatment Study* (Skarphedinsson o.fl., 2015b; Thomsen o.fl., 2013; Torp o.fl., 2015). Þar var markmiðið að kanna hver væri áhrifaríkasta meðferð hjá þeim sem ekki svöruðu HAM. Öllum þátttakendum, sem voru á aldrinum 7-17 ára og með miðlungs eða alvarlega ÁÐR, var boðið HAM meðferð í 14 vikur. Þeir sem ekki svöruðu meðferð nægjanlega vel var skipt af handahófi í tvo hópa. Annar hópurinn hélt áfram með HAM í 16 vikur (10 tímar) en hinn hópurinn skipti yfir í lyfjameðferð með sertralíni (sjá mynd 1).

Þetta snið má kalla þrepaskipta meðferð með einu aðalþrepi (*single-stage-at-a-time*). Helsta einkenni þess er að aðaláhersla rannsóknar er á eitt þrep. Í báðum dæmunum hér að ofan



1. mynd. Flæðiskema fyrir *Nordic Longterm OCD Treatment Study* (NordLOTS). Öllum þátttakendum, sem voru með ÁÐR, var boðin hugræn atferlismeðferð (HAM) á fyrsta þrepi rannsóknarinnar. Þátttakendur sem ekki svöruðu meðferð var annaðhvort boðið áframhaldandi hugræn atferlismeðferð eða lyfjameðferð (SSRI) samkvæmt slembivali (R).

er það seinna þrepið. Seinna þrepið svipar til hefðbundinnar slembivalsrannsóknar. Í NordLOTS var aðalmarkmiðið að meta hvort af tveimur meðferðarúrræðum (HAM eða lyf) væri árangursríkara hjá þeim sem ekki svöruðu HAM meðferð til að byrja með. Kosturinn við þetta snið er að hægt er að einbeita sér að þessu aðalþrepi, til dæmis öðru þrepi þar sem lítið af rannsóknarniðurstöðum eru til. Það er hins vegar margar spurningar sem þetta snið getur ekki svarað. Augljósasti gallinn er ef til vill sá að það vantar samanburðarhóp í fyrsta þrepi til þess að fá upplýsingar um hversu mikinn hluta af árangri má rekja til úrræða í öðru þrepi en ekki vegna úrræðisins sem veitt var í fyrsta þrepi. Margir aðrir óvissuþættir verða alltaf til staðar þegar þetta snið er notað. Þó að við vitum hversu margir neituðu meðferð í öðru þrepi þá vantar samanburð við þá sem hefðu neitað meðferð ef þeir hefðu fengið einhverja aðra meðferð í fyrsta þrepi. Hefði verið hægt að minnka brottfall með því að hætta HAM meðferð fyrr hjá þeim sem sýndu litla meðferðarheldni? Er mögulegt að árangur til langs tíma hefði verið meiri með því að fá SSRI eða HAM+SSRI í fyrsta þrepi? Hér fá allir þátttakendur HAM í fyrsta þrepi og ekki hægt að vita hvernig langtímaárangur hefði orðið ef fyrsti meðferðarkostur hefði verið annar. Að auki er nokkuð augljóst að áhrif HAM frá fyrsta þrepi halda áfram á öðru þrepi (*carry-over effects*) og því erfitt að skilja að áhrif meðferðar á fyrsta og öðru þrepi.

Fjölþrepa slembivalsrannsókn (Sequential Multiple Assignment Randomized Trials; SMART)

Fjölþrepa slembivalsrannsókn eða SMART hefur alla kosti áður nefndra rannsóknarsniða en svarar einnig mörgum öðrum spurningum. Aðaltilgangur SMART er að þróa og meta árangur meðferðaráætlana (þrepaskiptrar meðferðar) þannig að það leiði til sem mests ávinnings fyrir flesta einstaklinga til langs tíma (Chakraborty og Murphy, 2014; Collins, Nahum-Shani og Almirall, 2014; Lei o.fl., 2012; Murphy, 2005; Murphy o.fl., 2007a). Markmið

með þróun meðferðaráætlana er að auðvelda ákvörðun um rétta meðferð á hverjum tíma út frá sjúklingaupplýsingum (sniðbreytum). Þátttakendur eru valdir í hópa af handahófi á hverju þrepi. Ólíkir hópar fá ólíka meðferð á hverju þrepi fyrir sig allt eftir því hvaða meðferðaráætlun verið er að prófa (sjá dæmi hér að neðan). Meðferðaráætlunin skilgreinist einnig af meðferðarsvörum á þrepinu á undan. Þeir sem svara meðferð á fyrra þrepi fá til að mynda aðeins bakslagsmeðferð á meðan þeir sem ekki svara fá meðferð sem snýr sérstaklega að þeim sjúklingahóp. Með SMART er hægt að prófa árangur ólíkra meðferðaráætlana. Til að mynda þá er hægt að bæta við meðferð hjá þeim sem ekki svara fyrstu meðferð, hætta meðferð hjá þeim sem svara og svo framvegis. Einnig er hægt að prófa hversu vel það gagnast að nota tiltekna sniðbreytur til þess að gera meðferð einstaklingsbundna. Til dæmis hvort eingöngu eigi að nota HAM fyrir þá sem hafa væga ÁPR eða HAM+SSRI fyrir þá sem hafa miðlungs til alvarlega ÁPR (Geller og March, 2012).

Aðalmarkmið SMART er að búa til meðferðaráætlun með flóknum ákvörðunarreglum þar sem hægt er að nota mikið af upplýsingum (sniðbreytur) um hvaða leið á að fara. Þetta endurspeglar klínískan veruleika þar sem mikið af upplýsingum eru notaðir við ákvarðanir. En með því að þróa meðferðaráætlun með SMART er þetta gert á kerfisbundinn og gagnreyndan hátt. Hér á eftir mun ég lýsa þessu sniði betur með tveimur dæmum.

Dæmi 1. Í þessu dæmi er 13 ára barn með miðlungs alvarlega áratu- og þráhyggjuröskun (16-23 stig á Children Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale [CY-CBOCS]). Ef farið er eftir klínískum leiðbeiningum (Geller og March, 2012; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2005) gæti eftirfarandi meðferðaráætlun hentað vel: Meðhöndla fyrst með HAM í 14 vikur. Ef barnið svarar meðferð ekki nægilega vel eftir þennan tíma, bæta þá við SSRI í 14 vikur í viðbót. Ef barnið svarar

meðferð nægilega vel eftir 14 vikur, halda þá áfram með HAM bakslagsmeðferð í 14 vikur. Ákvörðunarreglan er hvað eigi að gera ef svörun sé eða sé ekki til staðar. Mikilvægt er að meðferðaráætlun og ákvarðanareglur séu skýrar og að sniðbreytur séu skilgreindar á hlutlægan og mælanlegan hátt.

Klínískar leiðbeiningar mæla einnig með ólíkum úrræðum eftir því hvort röskun sé væg eða alvarleg (Geller og March, 2012). Í því tilviki þarf flóknari meðferðaráætlun þar sem áætlunin breytist eftir því hversu alvarleg ÁÐR er í upphafi meðferðar. Ef hún er væg, skal byrja með HAM. Ef barnið svarar skal halda áfram með HAM bakslagsmeðferð í 14 vikur. Ef barnið svarar ekki skal bæta við SSRI. Ef ÁÐR er miðlungs til alvarleg, skal byrja með HAM+SSRI. Ef barnið svarar skal veita HAM bakslagsmeðferð í 14 vikur og SSRI. Ef barnið svarar ekki skal halda áfram með HAM+SSRI en einnig að gera nýja HAM vinnugreiningu til þess að greina þætti sem komu í veg fyrir svörun á fyrra þrepi og vinna á þeim þáttum betur.

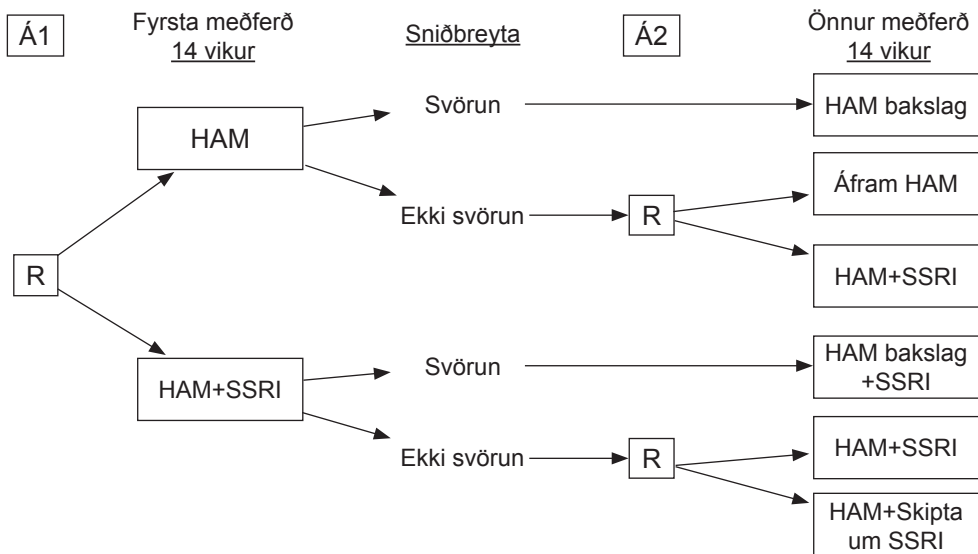
Segja má að fyrir sjúklinginn lítur meðferðaráætlun út eins og röð af einstaklingsbundnum meðferðarúrræðum en fyrir meðferðaraðilann er áætlunin röð af ákvörðunarreglum sem mælir með einu tilteknu meðferðarúrræði í upphafi hvers þreps fyrir sig (Almirall o.fl., 2012).

Dæmi 2. Eins og áður sagði þá hjálpar SMART til við að þróa meðferðaráætlun sem skilar mestum árangri til lengri tíma. Þar sem rannsóknir eru oft langt á eftir klínískum leiðbeiningum má oft finna ósamræmi á milli ólíkra leiðbeininga. Þannig mæla til dæmis bandarískar leiðbeiningar með því að börn með miðlungs ÁÐR eigi annaðhvort að meðhöndla fyrst með HAM eingöngu eða HAM+SSRI og alvarlega ÁÐR með HAM+SSRI. Hins vegar mæla breskar leiðbeiningar með því að ÁÐR, án tillits til alvarleika, eigi fyrst að meðhöndla eingöngu með HAM. Ef ekki næst árangur eftir viðunandi tíma eigi að bæta við SSRI.

Í þessu dæmi mæli ég með að fjórar ólíkar meðferðaráætlanir verði prófaðar (sjá töflu 1 og mynd 2). Í fyrsta lagi að prófa hvort reynist best í fyrsta þrepi að byrja eingöngu með HAM eða HAM+SSRI. Þeir sem byrja eingöngu með HAM en svara ekki meðferð, halda áfram með HAM í 14 vikur en ein rannsókn hefur sýnt fram á að þetta geti verið heppilegur kostur, sérstaklega ef gerð sé ný vinnugreining til að koma auga á hvað hindraði berskjöldunaræfingar í fyrri meðferð áður en haldið er áfram með HAM (Skarphedinsson o.fl., 2015b). Þessi leið verður síðan borin saman við þá leið að bæta við SSRI (HAM+SSRI). Allir sem svara HAM í fyrsta þrepi fá HAM bakslagsmeðferð í öðru þrepi. Það er óvíst hvað hentar best þeim börnum sem

1. tafla . Fjórar ólíkar meðferðaráætlanir fyrir barn með miðlungs ÁÐR þar sem hugræn atferlismeðferð (HAM) og lyfjameðferð (SSRI) koma við sögu

Nr.	Fyrsta meðferð Í 14 vikur	Sniðbreyta	Önnur meðferð í 14 vikur
1	HAM	Svörun Ekki svörun	HAM bakslagsmeðferð Áfram HAM
2	HAM	Svörun Ekki svörun	HAM bakslagsmeðferð HAM+SSRI
3	HAM+SSRI	Svörun Ekki svörun	HAM bakslag + SSRI HAM+SSRI
4	HAM+SSRI	Svörun Ekki svörun	HAM bakslag + SSRI HAM+skipta um SSRI



2. mynd. SMART snið með fjórum ólíkum meðferðaráætlunum fyrir barn með ÁÐR þar sem ákvörðunarreglur (Á) koma við sögu. Í fyrsta þrepi er þátttakendum boðið annaðhvort hugræn atferlismeðferð (HAM) eða HAM ásamt lyfjameðferð (HAM+SSRI) eftir að slembival (R) hefur farið fram. Þeir sem svara meðferð fá HAM bakslagsmeðferð (HAM+SSRI) hópurinn heldur áfram með SSRI. Hjá þeim sem ekki svara ræður slemival því hvort þeir halda áfram með sína meðferð í öðru þrepi eða breytingar eru gerðar (HAM hópurinn bætir við SSRI, HAM+SSRI hópurinn skiptir um SSRI).

fá HAM+SSRI sem fyrstu meðferð og svara ekki meðferð. Klínískar leiðbeiningar mæla með því að skipt sé um gerð af SSRI.

Lyfjastofnun Íslands hefur eingöngu gefið út ábendingu fyrir sertralín sem meðferð fyrir börn með ÁÐR (Skarphedinsson, Lauth, Njardvik og Ivarsson, í prentun) og er það því eðlileg upphafsmeðferð með SSRI. Næsti kostur gæti verið flúoksetín sem hefur ábendingu sem meðferð fyrir börn með ÁÐR frá bandarískum og evrópskum lyfjastofnunum. Leiðbeiningar mæla með að ekki sé skipt um SSRI fyrr en barnið hafi verið að minnsta kosti 10 vikur á fullum og stöðugum skammti. Hins vegar eru engin gögn til um hvenær eigi að skipta og langtímarannsóknir (í eitt ár) hafa sýnt að sama SSRI lyf haldi áfram að vinna á einkennum eftir bráðameðferð (Cook o.fl., 2001; Wagner, Cook, Chung og Messig, 2003). Þannig væri hægt að bera saman áframhaldandi meðferð með sama SSRI og meðferð þar sem skipt er um SSRI. Báðir hópar fá áframhaldandi HAM.

Þeir sem svöruðu HAM+SSRI í fyrsta þrepi fá HAM bakslagsmeðferð.

Afköst

Afköst (*power*) eru geta tölfræðiprófs til að sannarlega hafna núlltilgátu (J. Cohen, 1977). Skortur á afköstum getur verið vandamál ef rannsaka á mörg þrep sem koma hvert á eftir öðru. Líklegt er að afköst séu ekki fullnægjandi fyrir seinustu þrep rannsóknar. Þess vegna er mikilvægt að ákveða hverjar aðaltilgátur eða aðalrannsóknarspurningarnar eru og tryggja að næg afköst fái til þess að svara aðaltilgátum en aðrar tilgátur séu þá könnunartilgátur (*exploratory hypothesis*) þar sem markmiðið er að svara þeim með fullum afköstum seinna. Ef við reiknum afköst í dæmi 2 hér að ofan fyrir þá aðalrannsóknarspurningu hvort sé betra til lengri tíma litið að þátttakendur séu fyrst meðhöndlaðir með HAM eða HAM+SSRI, þá er nóg að reikna aðaláhrif (*main effects*) fyrir hvorn hópin fyrir sig (þeir sem byrja

með HAM eða HAM+SSRI). Ef byggt er á endurteknu mati (CY-BOCS) á árangri meðferðarúræða (sjá, Almirall o.fl., 2012) nægir að hafa 83 þátttakendur í hverjum hóp eða 166 þátttakendur ef áhrifastærð er 0,5, marktektarmörk eru 95% og afköst 80%. Þar sem algengi ÁÞR er lágt er þetta mikill fjöldi þátttakenda. Meðalþátttakendafjöldi í slembivalsrannsóknum þar sem HAM kemur við sögu er um 58 (Skarphedinsson o.fl., 2015a) og því líklegt að það þurfi samvinnu margra sjúkrahúsa og milli landa svo þetta sé hægt. Norræna rannsóknin NordLOTS, sem minnst var á áður, var samvinna á milli margra sjúkrahúsa í Danmörku, Svíþjóð og Noregi og þannig tókst að fá 269 börn með ÁÞR til þess að taka þátt (Torp o.fl., 2015).

Kostir SMART

Seinvirk áhrif (*delayed effects; carry-over effects*) eða samvirk áhrif (*synergistic effects*) vísa til þess að áhrif meðferðar séu enn til staðar þrátt fyrir að meðferð sé lokið. Þannig getur sjúklingur sem hefur farið í gegnum HAM enn nýtt sér það sem hann lærði og haldið áfram berskjöldunaræfingum. Í hefðbundinni slembivalsrannsókn eða þrepaskiptri meðferð með einu aðalþrepi, eru seinvirk áhrif vandamál þar sem markmiðið er oft að meta algild áhrif framhaldsmeðferðar. Það er að segja hvort framhaldsmeðferð skili meiri árangri en engin meðferð. Varðandi meðferðaráætlun þá geta seinvirk áhrif hjálpað til við þróun þeirra. Þess vegna eru þessi áhrif oft kölluð samvirk áhrif þar sem meðferð í fyrsta og öðru þrepi (og seinni þrepum) vinna saman til að sem mestur árangur náist. Eitt dæmi er að þátttakendur fái, af handahófi, annaðhvort HAM eða SSRI í fyrsta þrepi. Þeir sem svara fá bakslagsmeðferð/áframhaldandi lyfjameðferð en þeir sem svara ekki fá af handahófi áfram HAM/SSRI eða HAM+SSRI. Ef við gefum okkur að enginn munur sé á milli HAM og SSRI að loknu fyrsta þrepi, þá getur það gerst að þátttakendur sem fá fyrst HAM, nái með tíma meiri árangri en þátttakendur sem fengu SSRI. Þetta er vegna þess að þeir

sem kynntust HAM, án þess þó að svara meðferðinni, hafa fengið meiri tíma til þess að gera berskjöldunaræfingar en þeir sem fengu SSRI í upphafi. Þetta kallast jákvæð samvirk áhrif (*positive synergistic effects*) þar sem samvirkni fyrsta og annars meðferðarúræðis framkalla jákvæð áhrif. Einnig er mögulegt að samvirk áhrif séu neikvæð. Til dæmis að HAM sem fyrsta úrræði verði erfið og þreytandi meðferð fyrir hluta sjúklinga sem framkalli minni meðferðarheldni í seinni meðferðinni. Þetta er allt hægt að meta með SMART sniði þar sem ávallt er boðið upp á samanburð í hverju þrepi fyrir sig. Í þrepaskiptri meðferð með einu aðalþrepi er þetta ekki í boði. Í NordLOTS, sem áður var minnst á, var eingöngu eitt meðferðarúræði í fyrsta þrepi og því ekki hægt að segja til um samvirk áhrif því ekki var hægt að bera saman árangur og meðferðarheldni við annað úrræði samhliða (Thomsen o.fl., 2013).

Úrtaksvalsáhrif (*sample selection effects*) eru einnig áhrif sem ekki er hægt að meta með slembivalsrannsókn eða þrepameðferð með einu aðalþrepi. Úrtaksvalsáhrif vísa til þess að rannsakendur geta ekki útilokað að úrtakið þeirra sé skekkt (*bias*) og eigi þess vegna á hættu að niðurstöður séu einnig skekktar. Dæmi um slembivalsrannsókn af þessu tagi er POTS II (Franklin o.fl., 2011) þar sem þátttakendum sem ekki höfðu svarað SSRI meðferð var boðið að taka þátt. Þessum þátttakendum var skipt af handahófi í þrjá hópa. Fyrsti hópurinn fékk áframhaldandi SSRI meðferð, annar hópurinn fékk einnig SSRI meðferð en lækurinn eða barnageðlækurinn bauð einnig upp á stutta HAM meðferð. Þriðji hópurinn fékk einnig SSRI meðferð en sálfræðingur eða annar meðferðaraðili bauð einnig upp á fulla HAM meðferð (árangursríkasta meðferðin). Það er óljóst hvort þessar niðurstöður eigi við sjúklinga sem leita til almennrar barna- og unglingsgeðdeildar. Það er ekki hægt að útiloka að þátttakendur í rannsókninni, sem bauðst að fá SSRI og HAM sér að kostnaðarlausu, hafi haft meiri áhuga en sjúklingar sem ekki svara SSRI. Með SMART sniði hefði þátttakendum verið

fylgt eftir frá upphafi til þess að fá óskekktar niðurstöður. Einnig væri mögulega hægt að bera SSRI sem fyrsta meðferðarkost saman við annað úrræði eins og HAM, svo hægt sé að bera saman árangur framhaldsmeðferðar þeirra sem ekki svara SSRI við framhaldsmeðferð þeirra sem ekki svara öðru meðferðarúrræði.

Ályktanir og lokaorð

Markmið þessarar greinar var að fjalla um nauðsyn þrepaskiptrar og einstaklingsbundnar meðferðar til þess að ná betri árangri í meðferð og auka lífsgæði og starfshæfni til lengri tíma. Þrepaskipt og einstaklingsbundin meðferð er í samræmi við klínískar leiðbeiningar og endurspeglar mun betur klínískan veruleika, þar sem meðferðaraðilar þurfa að aðlagja meðferð að einstaklingum og frá einum tíma til annars.

Í þessari grein voru kynnt til sögunnar aðferðir til þess að raunprófa þrepaskipta og einstaklingsbundna meðferð (meðferðaráætlanir). Meðferðaráætlun á bæði að byggja á upplýsingum um sjúklinga þegar þeir koma í meðferð en einnig árangri, meðferðarheldni og aukaverkunum á hverju þrepi fyrir sig. Gerð meðferðaráætlunar á að endurspeglar klínískan veruleika og spurningar sem brenna á meðferðaraðilum um fyrsta og næstu þrep í meðferð. Samspil sniðbreytna og ákvörðunarreglna eiga að ráða þessari þróun og prófun meðferðaráætlana. Aðalmarkmið er að tengja ákvörðun um meðferð saman við tiltækar sjúklingaupplýsingar (sniðbreytur), eins vel og hægt er á hverjum tíma, svo rétt ákvörðun sé tekin. Hugmyndin er sú að veita aðeins tiltekna meðferð þegar nauðsynlegt er þannig að ávinningur verði sem mestur, aðeins réttur „skammtur“ sé veittur, meðferðarheldni sé aukin, og að farið sé eins vel með auðlindir (mannauð, fjármuni) og mögulegt er. Einnig var fjallað um að mikilvægi fjölþrepaslembivalsrannsóknna eða SMART sniðs, til að meta meðferðarárangur í þrepaskiptri meðferð. Þetta snið hefur alla þá kosti sem felast í hefðbundinni slembivalsrannsókn og í þrepaskiptri meðferð með einu aðalþrepi. Að auki stjórnar SMART fyrir ýmiskonar truflandi

áhrif (*confounding*) þegar verið er að meta áhrif meðferðar/þrepaskiptrar meðferðar til langs tíma.

Fyrir starfandi sálfræðinga og annað heilbrigðisstarfsfólk er tilkoma og notkun SMART í rannsóknarskyni afar mikilvægt skref. Notkun SMART í rannsóknarskyni býður upp á þekkingu svo hægt sé að taka traustari ákvarðanir um meðferð til skemmri eða lengri tíma. Þannig er best hægt að hjálpa sjúklingum með geðraskanir til að ná betri árangri, auka starfshæfni og bæta lífsgæði til lengri tíma.

Evidence-Based Sequential Treatments: Examples from Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder

The status of evidence-based treatments for children with psychiatric disorders has improved significantly over the last 30-40 years. However, there is still a great need for evidence-based sequential treatments for patients with more chronic psychiatric disorders. In this paper, I discuss the necessity of sequential individualized treatments in order to obtain better treatment outcomes and increased quality of life over time for people with chronic psychiatric disorders. Sequential treatment is a form of treatment plan which is individualized and is based on patient characteristics at baseline and intermediate treatment outcomes. Sequential treatments may more accurately meet the needs of more chronic psychiatric disorders, compared to acute treatments that are supposed to cure the patient once and for all. Clinical guidelines discuss the need of sequential treatments but they are rarely evidence-based. The paper provides examples on how sequential treatments are needed for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. I present examples of appropriate research designs to evaluate sequential treatments for this group. Sequential multiple assignment randomized trials (SMART) will be discussed specifically. SMART is a very practical research design to develop and evaluate sequential treatments. I will describe specific examples of non-evidence-based sequential treatments recommended in clinical guidelines and present how a SMART design may be used to evaluate different treatment sequences. I will also discuss power issues when using the SMART design.

Keywords: Sequential treatments, obsessive-compulsive disorder, children and adolescents, sequential multiple assignment randomized trials

Heimildir

- Almirall, D., Compton, S. N., Gunlicks-Stoessel, M., Duan, N., og Murphy, S. A. (2012). Designing a pilot sequential multiple assignment randomized trial for developing an adaptive treatment strategy. *Statistics in Medicine*, *31*(17), 1887-1902. doi:10.1002/sim.4512
- Barker, D. J. P. (2003). The developmental origins of adult disease. *European Journal of Epidemiology*, *18*(8), 733-736.
- Birmaher, B., Brent, D., Issues, A. W. G. o. Q., Bernet, W., Bukstein, O., Walter, H., . . . Medicus, J. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(11), 1503-1526. doi:10.1097/chi.0b013e318145ae1c
- Bloch, M. H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M. C., Pittenger, C., og Leckman, J. F. (2008). Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, *165*(12), 1532-1542. doi:10.1176/appi.ajp.2008.08020320
- Chakraborty, B., og Murphy, S. A. (2014). Dynamic Treatment Regimes. *Annual review of statistics and its application*, *1*, 447-464. doi:10.1146/annurev-statistics-022513-115553
- Cohen, D., Consoli, A., Bodeau, N., Purper-Ouakil, D., Deniau, E., Guile, J.-M., og Donnelly, C. (2010). Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *20*(1), 39-47. doi:10.1089/cap.2009.0047
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (rev. ed. ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Collins, L. M., Murphy, S. A., Nair, V. N., og Strecher, V. J. (2005). *A strategy for optimizing and evaluating behavioral interventions. Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, *30*(1), 65-73. doi:10.1207/s15324796abm3001_8
- Collins, L. M., Murphy, S. A., og Strecher, V. (2007). The multiphase optimization strategy (MOST) and the sequential multiple assignment randomized trial (SMART): new methods for more potent eHealth interventions. *American Journal of Preventive Medicine*, *32*(5 Suppl), S112-118.
- Collins, L. M., Nahum-Shani, I., og Almirall, D. (2014). Optimization of behavioral dynamic treatment regimens based on the sequential, multiple assignment, randomized trial (SMART). *Clinical Trials*, *11*(4), 426-434. doi:10.1177/1740774514536795
- Connolly, S. D., Bernstein, G. A., og Work Group on Quality, I. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(2), 267-283. doi:10.1097/01.chi.0000246070.23695.06
- Cook, E. H., Wagner, K. D., March, J. S., Biederman, J., Landau, P., Wolkow, R., og Messig, M. (2001). Long-term sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *40*(10), 1175-1181. doi:10.1097/00004583-200110000-00011
- Copeland, W. E., Angold, A., Shanahan, L., og Costello, E. J. (2014). Longitudinal patterns of anxiety from childhood to adulthood: the Great Smoky Mountains Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *53*(1), 21-33. doi:dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2013.09.017
- Fava, G. A., og Tomba, E. (2010). New modalities of assessment and treatment planning in depression: the sequential approach. *CNS drugs*, *24*(6), 453-465. doi:10.2165/11531580-000000000-00000
- Franklin, M. E., Sapyta, J., Freeman, J. B., Khanna, M., Compton, S., Almirall, D., . . . March, J. S. (2011). Cognitive behavior therapy augmentation of pharmacotherapy in pediatric obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study II (POTS II) randomized controlled trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *306*(11), 1224-1232.
- Geller, D., og March, J. (2012). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *51*(1), 98-113. doi:10.1016/j.jaac.2011.09.019
- Ginsburg, G. S., Becker, E. M., Keeton, C. P., Sakolsky, D., Piacentini, J., Albano, A. M., . . . Kendall, P. C. (2014). Naturalistic follow-up of youths treated for pediatric anxiety disorders. *JAMA Psychiatry*, *71*(3), 310-318. doi:dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4186
- Gunlicks-Stoessel, M., Mufson, L., Westervelt, A., Almirall, D., og Murphy, S. (2015). A Pilot SMART for Developing an Adaptive Treatment Strategy for Adolescent Depression. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *1-15*. doi:10.1080/15374416.2015.1015133

- Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Cox, G. R., Simmons, M. B., og Merry, S. N. (2012). Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11, CD004851. doi:10.1002/14651858.CD004851.pub3
- Ipsier, J. C., Stein, D. J., Hawkrigde, S., og Hoppe, L. (2009). Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3), CD005170. doi:dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005170.pub2
- Ivarsson, T., Melin, K., og Wallin, L. (2008). Categorical and dimensional aspects of co-morbidity in obsessive-compulsive disorder (OCD). *European Child and Adolescent Psychiatry*, 17(1), 20-31. doi:10.1007/s00787-007-0626-z
- Ivarsson, T., Skarphedinsson, G., Kornor, H., Axelsdottir, B., Biedilae, S., Heyman, I., . . . March, J. (2015). 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 Research*, 227(1), 93-103. doi:10.1016/j.psychres.2015.01.015
- Ivarsson, T., Thomsen, P. H., Dahl, K., Valderhaug, R., Weidle, B., Nissen, J. B., . . . Melin, K. (2010). The rationale and some features of the Nordic Long-Term OCD Treatment Study (NordLOTS) in childhood and adolescence. *Child Youth Care Forum*, 39, 91-99.
- James, A. C., James, G., Cowdrey, F. A., Soler, A., og Choke, A. (2013). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD004690. doi:dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004690.pub3
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Wunder, J., Beardslee, W. R., Schwartz, C. E., og Roth, J. (1992). Chronic course of anxiety disorders in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 31(4), 595-599. doi:10.1097/00004583-199207000-00003
- Last, C. G., Perrin, S., Hersen, M., og Kazdin, A. E. (1996). A prospective study of childhood anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(11), 1502-1510. doi:10.1097/00004583-199611000-00019
- Lei, H., Nahum-Shani, I., Lynch, K., Oslin, D., og Murphy, S. A. (2012). A „SMART“ design for building individualized treatment sequences. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 21-48. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143152
- Leonard, H. L., Swedo, S. E., Lenane, M. C., Rettew, D. C., Hamburger, S. D., Bartko, J. J., og Rapoport, J. L. (1993). A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 50(6), 429-439.
- McCellan, J. M., og Werry, J. S. (2003). Evidence-Based Treatments in Child and Adolescent Psychiatry: An Inventory. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42(12), 1388-1400. doi:dx.doi.org/10.1097/00004583-200312000-00005
- Micali, N., Heyman, I., Perez, M., Hilton, K., Nakatani, E., Turner, C., og Mataix-Cols, D. (2010). Long-term outcomes of obsessive-compulsive disorder: follow-up of 142 children and adolescents. *British Journal of Psychiatry*, 197(2), 128-134. doi:dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075317
- Murphy, S. A. (2005). An experimental design for the development of adaptive treatment strategies. *Statistics in Medicine*, 24(10), 1455-1481. doi:10.1002/sim.2022
- Murphy, S. A., Collins, L. M., og Rush, A. J. (2007a). Customizing Treatment to the Patient: Adaptive Treatment Strategies. *Drug and Alcohol Dependence*, 88(Suppl 2), S1-S3. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.02.001
- Murphy, S. A., Lynch, K. G., Oslin, D., McKay, J. R., og TenHave, T. (2007b). Developing adaptive treatment strategies in substance abuse research. *Drug and Alcohol Dependence*, 88, S24-S30. doi:10.1016/j.drugalcdep.2006.09.008
- Murray, C. J. L., og López, A. D. (Eds.). (1996). *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. (2005). Obsessive compulsive disorder (OCD) and body dysmorphic disorder (BDD). Retrieved from <http://guidance.nice.org.uk/CG31>
- POTS Study Team. (2004). 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*, 292(16), 1969-1976. doi:10.1001/jama.292.16.1969
- Rasmussen, S. A., og Eisen, J. L. (1992). The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 15(4), 743-758.

- Skarphedinsson, G., Hanssen-Bauer, K., Kornor, H., Heiervang, E. R., Landro, N. I., Axelsdottir, B., . . . Ivarsson, T. (2015a). Standard individual cognitive behaviour therapy for paediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review of effect estimates across comparisons. *Nordic Journal of Psychiatry*, *69*(2), 81-92. doi:10.3109/08039488.2014.941395
- Skarphedinsson, G., Lauth, B., Njardvik, U., og Ivarsson, T. (Í prentun). Gagnreynd meðferð við árátta- og þráhyggjuröskun hjá börnum og unglingum: Yfirlitsgrein. *Læknablaðið*.
- Skarphedinsson, G., Weidle, B., Thomsen, P. H., Dahl, K., Torp, N. C., Nissen, J. B., . . . Ivarsson, T. (2015b). Continued cognitive-behavior therapy versus sertraline for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder that were non-responders to cognitive-behavior therapy: A randomized controlled trial. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *24*(5), 591-602. doi:10.1007/s00787-014-0613-0
- Stewart, S. E., Geller, D. A., Jenike, M., Pauls, D., Shaw, D., Mullin, B., og Faraone, S. V. (2004). Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *110*(1), 4-13. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00302.x
- Thomsen, P. H., Torp, N. C., Dahl, K., Christensen, K., Englyst, I., Melin, K. H., . . . Ivarsson, T. (2013). The Nordic long-term OCD treatment study (NordLOTS): rationale, design, and methods. *Child & Adolescent Psychiatry & Mental Health*, *7*(1), 41. doi:10.1186/1753-2000-7-41
- Torp, N. C., Dahl, K., Skarphedinsson, G., Thomsen, P., Valderhaug, R., Weidle, B., . . . Ivarsson, T. (2015). Effectiveness of cognitive behavior treatment for pediatric obsessive-compulsive disorder: Acute outcomes from The Nordic Long-term OCD Treatment Study (NordLOTS). *Behaviour Research and Therapy*, *64*, 15-23. doi:10.1016/j.brat.2014.11.005
- Wagner, K. D., Cook, E. H., Chung, H., og Messig, M. (2003). Remission status after long-term sertraline treatment of pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *13* Suppl 1, S53-60.
- Weisz, J. R., Chu, B. C., og Polo, A. J. (2004). Treatment Dissemination and Evidence-Based Practice: Strengthening Intervention Through Clinician-Researcher Collaboration. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *11*(3), 300-307. doi:10.1093/clipsy.bph085
- Zhou, X., Hetrick, S. E., Cuijpers, P., Qin, B., Barth, J., Whittington, C. J., . . . Xie, P. (2015). Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *14*(2), 207-222. doi:10.1002/wps.20217