

# **PAKKO-OIREISEN HÄIRIÖN HOITO**

LK Otto Soininen

Syventävä opinnäytetyö

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

Helmikuu 2019

# TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta

SOININEN OTTO: PAKKO-OIREISEN HÄIRIÖN HOITO: SYSTEMAATTINEN

KIRJALLISUUSKATSAUS

Kirjallinen työ, 48 s.

Ohjaaja: professori Esa Leinonen

Toinen tarkastaja: dosentti Kaija Järventausta

Helmikuu 2019

Pakko-oireinen häiriö on psykiatrinen häiriö, johon liittyy pakkoajatuksia ja pakkotoimintoja, kuten saastuttamispelkoa ja jatkuvaa käsien pesemistä. Pakkoajatuksset ja pakkotoiminnot ovat usein epämiellyttäviä ja voivat aiheuttaa yksilölle paljon kärsimystä. Pakko-oireisesta häiriöstä ei ole Käypä Hoito-suositusta, joten tässä opinnäytetyössä keskitytään tutkimusnäyttöön perustuviin hoitoihin.

Opinnäytetyö suoritettiin systemaattisena kirjallisuuskatsauksena pakko-oireisen häiriön lääke-, neuromodulaatio- ja psykologisista hoidoista. Opinnäytetyötä varten luettiin keskeiset ulkomaiset hoitosuositukset pakko-oireisen häiriön hoidosta (APA, BAP, CANMAT, NICE ja WFSBP) ja suoritettiin kirjallisuushaku Cochrane- ja Ovid Medline-tietokannoista huhtikuussa 2018.

Kirjallisuushaun perusteella tehokkaita ensilinjan hoitomuotoja ovat SSRI-lääkitys ja psykoterapioista käyttäytymisterapia ja kognitiivinen käyttäytymisterapia. Toisen linjan hoitomuodosta tehokkaita ovat klomipramiini ja toisen polven psykoosilääkkeistä SSRI-lääkitykseen yhdistettynä aripipratsoli sekä risperidoni. Tavanomaisen hoidon lisäksi transkraniaalinen magneettistimulaatio on tehokas hoitomuoto. Vaikeaoireisimmat potilaat voivat hyötyä syväaivostimulaatio-hoidosta, jota on riskien, haittavaikutusten ja tutkimusnäytön niukkuuden vuoksi pidetään toistaiseksi kokeellisena hoitomuotona.

Avainsanat: serotoniinin takaisinoton estäjät, toisen polven psykoosilääkkeet, kognitiivinen käyttäytymisterapia, syväaivostimulaatio, transkraniaalinen magneettistimulaatio

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>1. JOHDANTO</b>	4
1.1. Tausta ja ongelmat	4
1.2. Käytettyjä lyhenteitä	5
1.3. Etiologia	6
1.3.1. Genetiikka	6
1.3.2. Hermovälittäjäaineet	7
1.3.3. Neuroanatomia	9
1.3.4. Psykologiset selitysmallit	9
1.4. Diagnostiikka	10
1.4.1. Diagnoosijärjestelmät	10
1.4.2. Oiremittarit	11
1.5. Hoitomuodot	13
1.5.1 Psykologiset hoitomuodot	13
1.5.2. Lääkehoito	14
1.5.3. Neuromodulaatiohoidot	15
1.6. Hoitosuosituks	16
<b>2. TUTKIMUSMENETELMÄ</b>	19
<b>3. TULOKSET</b>	21
3.1. Psykoterapiat	21
3.1.1. Psykoterapiamuodot	21
3.1.2. Ryhmäterapia	23
3.1.3. Itsehoitoterapiat	23
3.1.4. Teknologia-avusteinen CBT	24
3.1.5. Yhteenveto psykoterapioista	25
3.2. Lääkehoito	26
3.2.1. Masennuslääkkeet	26
3.2.2. Toisen polven psykoosilääkkeet	29
3.2.3. Muut lääkeaineryhmät	32
3.2.4. Lääkehoidon pitkäaikaisvaikutukset	34
3.2.5. Yhteenveto lääkehoidosta	35
3.3. Neuromodulaatiohoidot	37
3.3.1. Syväaivostimulaattori (DBS)	37
3.3.2. Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS)	39
3.3.3. Muut neuromodulaatiohoidot	40
3.3.4. Yhteenveto neuromodulaatio hoidoista	41
<b>4. YHTEENVETO JA POHDINTA</b>	42
<b>LÄHTEET</b>	46

# 1. JOHDANTO

Tämä syventävä opinnäytetyö on systemaattinen kirjallisuuskatsaus pakko-oireisen häiriön hoitomuodoista.

## 1.1 Tausta ja ongelmat

Pakko-oireinen häiriö (Obsessive compulsive disorder= OCD) on tila, jossa pakkoajatukset ja pakkotoiminnot häiritsevät henkilön elämää merkittävästi. Pakkoajatuksilla tarkoitetaan häiritseviä ja mieleen tunkevia ajatuksia. Tyypillisiä pakkoajatuksia ovat mm. pakonomainen epäily, kuten pelko lieden päälle jättämisestä, terveydentilaan kohdistuvat pakkoajatukset, joissa henkilö pelkää sairastavansa jotain vakavaa sairautta, kontaminaatiopelko, jolla tarkoitetaan pelkoa saastumisesta esimerkiksi bakteerien johdosta. Pakkotoiminnoilla tarkoitetaan pakonomaisia toimintoja, joita usein tehdään pakkoajatusten neutraloimiseksi. Yleisimpiä pakkotoimintoja ovat peseminen ja tarkistaminen. Myös symmetrian tarve ja siihen liittyvät pakkotoiminnot ilmenevät monella pakko-oireisesta häiriöstä kärsivällä. Pakko-oireet voivat kuluttaa paljon aikaa ja arkiaskareisiin liittyy usein erilaisia rutiineja ja rituaaleja. Tämä voi johtaa välttämiskäyttäytymiseen ja aiheuttaa merkittävää sosiaalista haittaa yksilölle. Pakkotoiminnoista voi aiheutua myös somaattista haittaa, kuten käsien ihon rikkoutuminen jatkuvan pesemisen johdosta. Somaattisista pakkoajatuksista kärsivät käyttävät myös tiheästi terveystalvuita.(1)

Suomessa toistaiseksi käytössä olevassa ICD-10-järjestelmässä sekä vanhassa DSM-IV-järjestelmässä OCD lukeutuu ahdistuneisuushäiriöihin, mutta nykyisessä DSM-V-järjestelmässä sekä kesällä 2018 julkaistussa ICD-11-järjestelmässä se lasketaan omaan ryhmäänsä. Ahdistuneisuushäiriöistä on valmisteilla uusi Käypä hoito-suositus, mutta OCD on rajattu sen ulkopuolelle. Pakko-oireisesta häiriöstä ei ole olemassa suomalaista Käypä hoito-suositusta tai muuta laajaa kotimaista näyttöön perustuvaa katsausta. Tämän opinnäytetyön tarkoituksena on tuottaa yhteenveto olemassa olevasta tutkimustiedosta OCD:n hoitoon liittyen. Tietoa voi käyttää klinisen työn tukena virallista suositusta odotellessa.

## 1.2. Käytettyjä lyhenteitä

5-HIAA= 5-hydroksi-indolylietikkahappo. Serotoniinin aineen vaihduntatuote.  
5-HT= serotoniini  
5-HT3= serotoniini-3-reseptori  
APA= American Psychiatric Association= amerikkalainen psykiatrinen hoitojärjestö  
BAI =Beck Anxiety Inventory. Ahdistuksen oiremittari  
BAP= British Association of Psychopharmacology= Iso-Britannialainen psykofarmakologinen hoitosuositusjärjestö  
BDI =Beck Depression Inventory. Masennuksen oiremittari  
CANMAT= Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders= kanadalainen mielialahäiriöiden hoitojärjestö  
CBT= kognitiivisbehavioraalinen psykoterapia.  
CDRS. Clinical Disorder Severity Rating. Psykiatrinen oiremittari.  
CGI= Clinical Global Impressions. Yleinen psykiatrinen oiremittari  
CGI-I =CGI-Improvement. Paraneminen  
CGI-S =CGI-Severity. Oireiden vakavuus  
COMT= katekooli-O-metyylitransferaasi. Hermovälittäjäaineita, kuten serotoniini ja dopamiini, pilkkova entsyymi  
CR= cognitive restructuring= kognitiivinen uudelleenjärjestely. CBT:n menetelmä.  
CT=TT= tietokonetomografia  
DBS= deep brain stimulation= syväaivostimulaatio  
DOCS= Dimensional Obsessive Compulsive Scale. OCD:n oiremittari.  
DSM= amerikkalainen psykiatrinen diagnoosijärjestelmä  
ECT= electric convulsive therapy= psykiatrinen sähköhoito  
ERP= exposure and response prevention = altistus ja reagoinnin esto. CBT:n menetelmä.  
fMRI= toiminnallinen magneettikuvaus  
HAM-A =Hamilton Anxiety Scale. Ahdistuksen oiremittari  
HAM-D =Hamilton Depression Scale. Masennuksen oiremittari  
ICD = WHO:n yleinen diagnoosijärjestelmä  
MADRS =Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale. Masennuksen oiremittari  
MAO= monoamiinioksidaasi. Hermovälittäjäaineita, kuten serotoniini ja dopamiini, pilkkova entsyymi  
MAOI= MAO:n estäjä  
MD= mean difference= keskimääräinen ero  
MRI =MK= magneettikuvaus  
NICE= National Institute for Health and Care Excellence= Iso-Britannialainen hoitojärjestö  
OCD= Obsessive compulsive disorder = pakko-oireinen häiriö.  
OR= odds ratio =ristitulosuhde  
PET= positroniemissiotomografia  
RCT= randomized controlled trial= satunnaistettu verrokillinen tutkimus  
RR= risk ratio=riskisuhde  
rTMS= sarjamagneettistimulaatiohoito  
SNRI= selektiivinen noradrenaliinin takaisinoton estäjä  
SRI= serotoniinin takaisinoton estäjä.  
SSRI= selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä  
STAI= State-Trait Anxiety inventory. Ahdistuksen oiremittari.  
TCA= trisyklinen masennuslääke  
T-CBT= teknologia-avusteinen CBT  
tDCS= transkraniaalinen tasavirtastimulaatio

TEAS= transkutaaninen sähköakupunktiohoito  
TMS= transkraniaalinen magneettistimulaatio  
WFSBP= World Federation of Biological Psychiatry= maailman biologisen psykiatriyhdistys  
WMD= weighted mean difference= painotettu keskimääräinen ero  
Y-BOCS =Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. OCD:n oiremittari

## **1.3 Etiologia**

Pakko-oireisen häiriön ilmaantuvuus on pysynyt melko vakiona. Arviot sen elinikäisestä vallitsevuudesta vaihtelevat noin 1-3%:n välillä. Miesten ja naisten välillä ei ole eroa ilmaantuvuudessa, mutta miehet sairastuvat keskimäärin nuorempina. Miesten keskimääräinen sairastumisikä on noin 19 vuotta ja naisilla se on noin 22 vuotta. Koko väestön keskimääräinen sairastumisikä on noin 20 vuotta. (1,2)

### **1.3.1 Genetiikka**

Geneettiset taustatekijät vaikuttavat merkittävästi OCD:n kehittymiseen.

Kaksoistutkimuksissa genetiikan selitysosuus on ollut lapsilla 45-65% välissä ja aikuisilla 27-47%. OCD:ta sairastavien potilaiden lähisukulaisilla on 3-5-kertainen riski sairastua OCD:hen, mutta ympäristötekijöiden vaikutus sairastumisriskiin on epäselvä. Joissain tutkimuksissa on havaittu OCD:tä sairastavien potilaiden lähisukulaisilla olevan korkeampi riski sairastua mm. yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön, tic-oireisiin, kehonkuvahäiriöön, hypokondriaan ja syömishäiriöihin. Useiden pääasiassa serotonergisiin, glutaminergisiin, dopaminergisiin ja opioidijärjestelmiin vaikuttavien geenien yhteyttä OCD:hen on tutkittu, mutta toistaiseksi minkään yksittäisen geenin osuutta ei ole merkitsevästi todennettu. (1)

## **1.3.2.Hermovälittäjäaineet**

### **1.3.2.1 Serotoniini**

Serotoniini (5-HT) on hermovälittäjäaine, jonka aineenvaihdunnan poikkeavuuksien on ajateltu olevan yhteydessä OCD:n oireisiin sekä neurokemiallisten- että kliinisten lääketutkimusten perusteella.

Serotoniini on monoamiini, jota syntetisoidaan aminohappo tryptofaanista. Serotoniinia inaktiivisiksi metaboliiteiksi pilkkovat monoaminioksidaasi (MAO) ja katekooli-O-metyylitransferaasi (COMT). Serotoniinireseptoreja on useita alatyyppejä, joista osa on toiminnaltaan eksitoivia ja osa inhiboivia. (1)

Serotoniiniaineenvaihdunnan poikkeavuuksien ja OCD:n oireiden välillä on havaittu yhteyttä. Lääkehoidolle vasteen saaneilla potilailla oli aivo-selkäydinnesteessä terveisiin verrokkeihin nähden korkeampia serotoniinin aineenvaihduntatuotteen (5-HIAA) pitoisuuksia ennen hoitoa. Sen laskeminen oli myös yhteydessä OCD:n oireiden vähenemiseen. OCD-potilailla ja heidän terveillä vanhemmillaan on havaittu verrokkeja matalampia veren serotoniinipitoisuuksia sekä vähemmän serotoniinitransportterin sitoutumiskohtia verihytaleissa. SSRI-lääkehoito normalisoi näitä eroja. Lähtötilanteessa korkeamman serotoniinipitoisuuden omaavilla OCD-potilailla oireet vähenivät muita OCD-potilaita enemmän. (1)

Farmakologiset altistustutkimukset ovat linjassa serotoniinihypoteesin kanssa. Eri serotoniinireseptorien yhteydestä OCD:n oireisiin ei ole täyttä selvyyttä. (1)

### **1.3.2.2. Dopamiini**

Dopamiini on toinen hermovälittäjäaine, jolla on arveltu voivan olla yhteyttä OCD:n syntyyn. Se on aminohappo tyrosiinista syntetisoitu monoamiini, jota MAO ja COMT pilkkovat metaboliiteiksi, joista tärkein on homovaniliinihappo (HVA). Dopamiinireseptoreja on ainakin viisi eri tyyppiä; D1-D5. D1- ja D5-reseptorit kuuluvat D1-reseptoriperheeseen ja D2-, D3- ja D4-reseptorit kuuluvat D2-reseptoriperheeseen.

Dopamiinin aineenvaihduntatuotteiden pitoisuuksien ja farmakologisten altistetutkimusten osalta näyttö on ristiriitaista. Kokaiinin, joka on dopamiinitransportterin estäjä, käyttäjillä on havaittu lisääntyneitä pakko-oireiden kaltaisia oireita sekä lisääntyntä riskiä sairastua OCD:hen. Amfetamiinilla ja metyyliifenidaatilla, jotka ovat myös dopaminergisesti vaikuttavia aineita, on havaittu sekä pakko-oireita lisääviä että vähentäviä vaikutuksia. Molemmat aineet kuitenkin vapauttavat myös serotoniinia ja noradrenaliinia. Joissain kliinisissä lääketutkimuksissa dopamiiniantagonistien yhdistämisellä serotonergiseen lääkitykseen on kuitenkin havaittu lisähyötyä. Myös eläinkokeiden perusteella dopamiinilla vaikuttaisi olevan merkitystä pakko-oireiden mekanismiin, erityisesti D1- ja D2-reseptoreissa. D1 reseptorin antagonistin antaminen vähensi koe-eläinten pakonomaista toistuvaa käyttäytymistä ja D2-reseptorin agonistin antaminen lisäsi tällaista käytöstä. (1)

### **1.3.2.3. Glutamaatti**

Glutamaatti on yleinen eksitatorinen hermovälittäjäaine, jonka yhteyttä OCD:n oireisiin pohditaan. Nucleus Caudatuksessa on havaittu OCD-potilailla verrokkeja korkeampia glutamaattipitoisuuksia, jotka laskivat paroksetiinihoidolla. Glutamaattipitoisuuden laskeminen myös korreloi oireiden lieventymisen kanssa. Lisäksi OCD-potilailla on havaittu etummaisen pihtipoimun alentuneita glutamaattipitoisuuksia. Aivoselkäydinnesteessä on puolestaan havaittu korkeampia glutamaattipitoisuuksia OCD-potilailla. Hiirikokeissa NMDA-glutamaattireseptorin antagonistin antaminen sai aikaan poikkeavaa toistuvaa käyttäytymistä koe-eläimillä. Tutkimusnäyttö glutamaatin yhteydestä OCD:n patogeneesiin on melko niukkaa, mutta tehtyjen tutkimuksien perusteella aihetta on syytä tutkia lisää. (1)

### **1.3.2.4. Noradrenaliini**

Noradrenaliinin aineenvaihdunnan häiriöiden yhteydestä OCD:hen on olemassa vähemmän näyttöä. Joidenkin tutkimuksien mukaan klonidiinilla, joka vähentää noradrenaliinin vapautumista presynaptisissa hermopäätteissä, on saatu positiivista vaikutusta OCD:n oireisiin (2)



### 1.3.3. Neuroanatomia

Kuvantamistutkimusten (MRI ja joskus CT) avulla on tutkittu OCD-potilaiden aivojen rakennetta verrattuna terveisiin verrokkeihin. Aivokammioiden ja aivokudoksen suhde, ventricular brain ratio (VBR) oli verrokkeja suurempi lapsi- muttei aikuispotilailla. Myös kolmas aivokammio oli OCD-potilailla verrokkeja suurempi. Basaaliganglioiden ko'oista on ristiriitaista näyttöä; jotkut tutkimukset havaitsivat tyvitumakkeissa kokoeroja, mutta toiset eivät. Oireiden vakavuuden ja mm. globus palliduksen tai striatumien pienentyneen koon välillä on havaittu yhteyttä, mutta tulokset ovat epäjohdonmukaisia. OCD-potilailla on myös havaittu pienentyntä tilavuutta prefrontaalikorteksissa sekä eroja sen eri osien koissa. Heikentyneen motorisen inhibition ja suurentuneen pihtipoimun välillä on havaittu yhteys. Joissain tutkimuksissa on havaittu suurentunutta talamuksen tilavuutta OCD-potilailla, mutta tulokset ovat ristiriitaisia. Hippokampuksen koossa ei potilaiden ja verrokkien välillä ole havaittu eroa. Amygdalan pienentymistä on havaittu. Lisäksi OCD-potilailla on havaittu vasemman amygdalan olevan oikeaa suurempi, mitä ei terveillä verrokeilla ole esiintynyt. Pienentyntä aivolisäkettä ja hypotalamus-aivolisäke-akselin häiriöitä on havaittu OCD:sta kärsivillä miehillä, muttei naisilla. Vasemmanpuoleisen supramarginaalisen gyruksen pienenemistä on havaittu, minkä on ajateltu voivan selittää ritualistista käytöstä OCD-potilailla. (1)

fMRI:llä ja PET-kuvauksessa on tutkittu eri aivoalueiden verenkiertoa ja toimintaa, kun potilaita on altistettu OCD:n oireille. Terveisiin verrokkeihin verrattuna OCD-potilailla on havaittu lisääntyntä verenkiertoa ja aktiivisuutta n. caudatuksessa ja orbitofrontaalisella korteksilla. (1)

### 1.2.4. Psykologiset selitysmallit

Kognitiivisten ja käyttäytymisteoreettisten selitysmallien mukaan OCD:stä kärsivillä potilailla on usein voimakas vastuun kokemus vaaran estämisestä ja hallinnan tarve. Tähän vastuuseen liittyviä pakkoajatuksia ja niihin liittyvää ahdistusta pyritään lievittämään erilaisin (pakko) toiminnoin. Selitysmallien mukaan potilaan mielessä pahan asian ajattelu vastaa asian tapahtumista tai sen tahtomista ("magical thinking"). Potilaat ajattelevat, että jos näitä ajatuksia ei neutralisoida pakkotoimintojen avulla, se tarkoittaa että he tällä tavoin tahtovat

pahaa. Jos potilaan toiminnan seurauksena mitään pahaa ei tapahdu, he ajattelevat sen tarkoittavan, että he toiminnallaan ovat estäneet pahan tapahtumisen. Tämä taas vahvistaa miellelyhtymää pakkotoimintojen toimivuudesta vaaran estämisessä ja ehdollistaa potilasta neutraloimaan pakkoajatuksia pakkotoiminnoin. Näin voi muodostua turmiollinen kehä, jossa lisääntynyt ahdistuneisuus lisää pakkoajatuksia, joka taas lisää pakkotoimintoja niiden neutraloimiseksi, mikä taas lisää potilaan kokemaa ahdistusta. (1,3)

## 1.4. Diagnostiikka

### 1.4.1. Diagnoosijärjestelmät

Suomessa vielä käytössä olevassa ICD 10-järjestelmässä OCD lukeutuu ahdistuneisuushäiriöihin. ICD-10:n mukaiset diagnostiset kriteereissä on neljä kohtaa, joiden kaikkien tulee täytyä, jotta diagnoosi voidaan asettaa:

1. pakko-oireita esiintyy useimpina päivinä vähintään kahden viikon ajan
2. henkilö tunnistaa oireiden lähtevän omista ajatuksistaan
3. oireet ovat toistuvia, epämiellyttäviä ja liioiteltuja tai epätarkoituksenmukaisia, pakko-oireet aiheuttavat merkittävää ahdistuneisuutta tai haittaavat henkilön sosiaalista elämää
4. Oireet eivät johdu Touretten oireyhtymästä, elimellisestä mielenterveyden häiriöstä, skitsofreniaryhmän häiriöstä tai mielialahäiriöstä. ICD-10:ssä skitsofrenia, depressio tai vaativa persoonallisuushäiriö eivät voi esiintyä samaan aikaan OCD:n kanssa. (4)

Amerikan psykiatriyhdistyksen (APA) psykiatrinen diagnoosijärjestelmä DSM on tautiluokitus, jonka mukaisia kriteerejä suuri osa kansainvälisistä tutkimuksista käyttää. Nykyisessä DSM-5:ssä OCD lukeutuu omaksi ryhmäkseen erillään ahdistuneisuushäiriöistä. DSM-5:n diagnostiset kriteerit ovat:

- A. Pakkoajatuksien tai -toimintojen esiintyminen
- B. Pakko-oireet ovat joko paljon aikaa kuluttavia (yli 1h päivässä), aiheuttavat merkittävää kärsimystä tai sosiaalista tai ammatillista haittaa.
- C. Oireet eivät ole lääkkeiden tai päihteiden käytön aiheuttamia tai johdu muusta lääketieteellisestä tilasta.
- D. Oireet eivät ole paremmin selitettävissä jollain muulla psykiatrisella häiriöllä.

Erotusdiagnostisina vaihtoehtoina DSM-5:ssä mainitaan mm. yleistynyt ahdistuneisuushäiriö, masennustilat, psykoottiset häiriöt ja autismin kirjon häiriöt. Pakkoajatuksilla tarkoitetaan toistuvia ja tunkevia ajatuksia, haluja tai impulsseja, jotka koetaan häiritseviksi ja jotka useimmissa yksilöissä aiheuttavat merkittävää ahdistusta tai kärsimystä. Yksilön on myös yritettävä vaimentaa näitä ajatuksia jonkin toiminnon tai muiden ajatusten avulla. Pakkotoiminnoilla tarkoitetaan toistuvaa tekemistä tai mielen sisäisiä toimintoja, jotka suoritetaan vasteena pakkoajatuksille tai joustamattomille säännöille. Näiden pakkotoimintojen tarkoituksena on vähentää pakkoajatusten aiheuttamaa ahdistusta tai estää jonkin pelätyn asian tapahtuminen, mutta nämä toiminnot ovat usein liioiteltuja eivätkä välttämättä kytköksissä todellisuuteen. DSM-5 kehoittaa myös kartoittamaan potilaan sairautentuntoa sekä tic-oireiden esiintymistä. (5)

DSM-IV:ssä, jonka mukaisia kriteereitä suuri osa tämän katsauksen tutkimuksesta käyttää, diagnostiset kriteerit eivät olennaisesti eroa DSM-5:stä, mutta DSM-IV ei erikseen erottele sairautentunnon astetta. DSM-IV:ssä OCD lukeutuu ahdistuneisuushäiriöihin. (6)

Kesäkuussa julkaistu ICD-11 jäljittelee DSM-5:n OCD:n diagnostisia kriteereitä. ICD 11:ssä OCD kuuluu erillään ahdistuneisuushäiriöistä pakko-oireisten ja sitä muistuttavien (related) häiriöiden luokkaan, johon kuuluvat mm. kehokuvahäiriö ja hypokondria. Häiriön kriteereissä on mukana myös sairautentunnon aste.

## **1.4.2. Oiremittarit**

Ohessa esitellään sekä OCD:n oireiden, että sen kanssa komorbidien häiriöiden yleisimpiä oiremittareita, joita tässä opinnäytetyössä esitellyt tutkimukset käyttävät.

### **1.4.2.1 Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)**

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale on käytetyin pakko-oireiden vakavuuden mittari. Mittarissa on kaksi pääosiota: oireiden tarkistuslista ja vakavuusasteikko.

Tarkistuslistassa on 64 erilaista pakko-oiretta, joiden esiintymistä kuluneen viikon aikana tarkastellaan. Nämä oireet on jaettu 13:sta spesifiin kategoriaan sekä kahteen sekalaiseen kategoriaan. Pakkoajatuksista tarkastellut kategoriat ovat: aggressiiviset, kontaminaatio-, seksuaaliset, keräily (hoarding), uskonnolliset, symmetrian ja tarkkuuden, somaattiset sekä

sekalaiset pakkoajatukset. Pakkotoiminnoista tarkastellut kategoriat ovat:

siivoaminen/peseminen, tarkisteleminen, rituaalit, laskeminen, järjestely, keräily ja sekalaiset pakkotoiminnot.

Vakavuusasteikko on semistrukturoitu kliinikon täyttämä asteikko, jossa tarkastellaan eri pakko-oireiden esiintymistä ja vakavuutta kuluneen viikon aikana. Pakkoajatuksille ja toiminnoille on molemmille viisi kohtaa, jotka tarkastelevat pakko-oireiden eri ominaisuuksia.. Näitä ovat pakko-oireisiin käytetty aika, oireiden läpitunkevuus (interference), niistä aiheutunut kärsimys, yritykset vastustaa pakko-oireita ja pakko-oireiden hallinnan aste.

Y-BOCS-pisteet koostuvat erikseen pakkoajatusten (0-20 pistettä) ja -toimintojen (0-20 pistettä) vakavuusasteesta sekä näiden yhteispisteistä (0-40 pistettä). Pistemäärää 0-7 ajatellaan subkliiniseksi oireiksi, pistemäärää 8-15 lieviksi oireiksi, pistemäärää 16-23 kohtalaisiksi oireiksi, pistemäärää 24-31 vakaviksi oireiksi ja pistemäärää 32-40 erittäin vakaviksi oireiksi.

(1)

#### **1.4.2.2. Clinical Global Impression Scale (CGI)**

CGI on yleinen psykiatrinen kliinikon täyttämä oiremittari, joka koostuu kahdesta osasta; CGI-S ja CGI-I, jotka molemmat skaalautuvat yhdestä seitsemään pisteeseen. CGI-Severity (CGI-S) on mittari oireiden vakavuudelle. Mittari on asteikolla yhdestä seitsemään ja suurempi numero tarkoittaa vakavampia oireita: 1=normal, not at all ill; 2=borderline mentally ill; 3=mildly ill; 4=moderately ill; 5=markedly ill; 6=severely ill; 7=among the most extremely ill patients. CGI-Improvement (CGI-I) on mittari tapahtuneelle paranemiselle. Siinä verrataan potilaan nykytilaa ennen hoidon aloitusta vallinneeseen tilaan. Asteikolla numero neljä tarkoittaa neutraalia muutosta ja sitä korkeammat arvot potilaan tilan huononemista ja matalammat potilaan tilan parantumista: 1=very much improved since the initiation of treatment; 2=much improved; 3=minimally improved; 4=no change from baseline (the initiation of treatment); 5=minimally worse; 6= much worse; 7=very much worse since the initiation of treatment.

### **1.4.2.3. Masennuksen oiremittarit**

Pakko-oireita koskevissa tutkimuksissa kartoitetaan usein myös potilaan mielialaa oiremittareilla.

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) on masennuksen oiremittari, jossa on 21 kysymystä, joista 17 on pisteytettyjä. Kahdeksan kysymystä on pisteytetty nolasta neljään ja yhdeksän nolasta kahteen. Kokonaispisteet ovat välillä 0-50.

Beck Depression Inventory (BDI) on yleisesti käytetty masennuksen oiremittari, jonka potilas voi myös itsenäisesti täyttää. Se koostuu 21:stä kysymyksestä, jotka on pisteytetty nolasta kolmeen. Pistemäärä on välillä 0-63 ja suurempi pistemäärä tarkoittaa vakavampia masennusoireita. BDI:n uudempi versio (BDI-II) kehitettiin 1996 ja siinä kysymyksiä sekä masennuksen vakavuusasteen määritelmiä hieman muutettiin.

Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) on ammattilaisten täyttämä masennuksen oiremittari, jossa on kymmenen kysymystä, jotka ovat pisteytetty nolasta kuuteen. Kokonaispisteet ovat välillä 0-60 ja suurempi arvo tarkoittaa vakavampaa masennusta.

### **1.4.2.4. Ahdistuksen oiremittarit**

Myös ahdistuneisuuden oiremittareita käytetään OCD-tutkimuksissa.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) on klinikon arvioima ahdistuksen oiremittari. Siinä on yhteensä 14 kohtaa, jotka pisteytetään nolasta neljään. Kokonaispisteet ovat täten välillä 0-56.

Beck Anxiety Inventory (BAI) on ahdistuksen oiremittari, jonka voi toteuttaa myös itsearviona. Siinä on 21 kysymystä, jotka on pisteytetty nolasta kolmeen. Kokonaispistemäärä on välillä 0-63, suuremman arvon tarkoittaessa vakavampia oireita.

## 1.3. Hoitomuodot

### 1.3.1. Psykososiaaliset hoitomuodot

Eniten tutkittu psykoterapiasuuntaus pakko-oireisen häiriön hoidossa on kognitiivis-behavioraalinen terapia (CBT). Siinä yhdistetään sekä kognitiivisen- (CT) että käyttäytymisterapian (BT) elementtejä.

Kognitiivisessa terapiassa ja CBT:n kognitiivisessa osassa kiinnitetään huomiota potilaan uskomuksiin, kuten pakkoajatusten merkitykseen ja vaaran todellisuuteen. Potilaat usein ajattelevat vaaran olevan kohtuuttoman suuri todellisiin riskeihin verrattuna. Esimerkiksi hygieniaan liittyvistä pakko-oireista kärsivä potilas voi ajatella, että jos hän ei jatkuvasti pese käsiään, sairastuttaa hän koko lähiympäristönsä. Terapian avulla saadaan realisoitua potilasta vaarojen todellisista riskeistä ja käsitellään mitä pakkoajatukset potilaalle todellisuudessa merkitsevät. Myös potilaan elämänhistoriaa ja siinä ilmeneviä pakkoajatusten ja- toimintojen kehitykseen vaikuttavia seikkoja työestetään. (2)

Käyttäytymisterapiassa ja CBT:n behavioraaliosassa altistus ja reaktion esto (exposure and response prevention -ERP) on keskeisessä asemassa. Siinä potilasta vapaaehtoisesti altistetaan pakkoajatuksille joko elävän elämän (in vivo) tai mielikuva-altistuksen avulla. Näiden pakko-ajastusten neutralisointi rutiineilla estetään ja pakko-oireiden merkityksistä myös keskustellaan. Altistuksen seurauksena pakkoajatusten aiheuttama ahdistus vähenee ajan saatossa. Potilas myös huomaa ettei mitään pahaa tapahdu, vaikka hän neutralisoi pelkoa pakkotoiminnoilla, jolloin miellelyhtymä pakkotoimintojen välttämättömyydestä vaaran estämisessä heikentyy. (1,2)

### 1.3.2 Lääkehoito

Lääkehoidosta yleisimmin käytössä ovat selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) sekä trisyklinen masennuslääke klomipramiini. Yhteisesti näistä edellä mainituista käytetään nimitystä serotoniinin takaisinoton estäjä (SRI). Lääkkeen hoitovaikutuksen oletetaan perustuvan serotoniinin kuljettajaproteiinin toiminnan estoon. Lisäksi toisen polven

psykoosilääkkeitä käytetään vaikeammin oireilevilla potilailla SRI-lääkkeiden augmentoimisessa. Myös muita lääkeryhmiä, kuten epilepsialääkkeitä ja 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteja on tutkittu ja käytetty ensimmäisen ja toisen linjan lääkkeille riittämättömän vasteen saaneiden OCD-potilaiden hoidossa, usein SRI-ryhmän lääkkeisiin yhdistettynä. (1)

### 1.3.3. Neuromodulaatiohoidot

Leesioleikkauksissa aiheutetaan pysyvää vauriota tietyille aivoalueelle/hermoradoille estäen niiden oletetusti OCD:n oireistoa pahentava toiminta. Ensimmäisissä leikkauksissa katkaistiin tunnejärjestelmän alueita. Myöhemmistä tekniikoista yleisimmät ovat anteriorinen kapsulotomia sekä cingulotomia, joita voitiin suorittaa joko perinteisillä leikkaustekniikoilla tai stereotaktisena radiotaajuuskirurgiana. Nämä leikkaukset ovat kuitenkin invasiivisia ja peruuttamattomia ja sivuvaikutusten riski on suuri. (1) Kansainväliset hoitosuosituksot eivät suositakaan enää leesioleikkauksia hoitoresistenttiin OCD:hen. Nykyään tarjolla on myös kajoamattomia menetelmiä, kuten transkraniaalinen magneettistimulaatio ja vaikutukseltaan säädettäviä ja palautettavissa olevia tekniikoita kuten syväaivostimulaatio. Tämän vuoksi myöskään leesiotekniikoita ei käydä tässä katsauksessa enempää läpi.

Psykiatrisesta sähköhoidosta (electroconvulsive therapy, ECT) pakko-oireisessa häiriössä on vähän tutkimuksia, jotka nekin ovat matalan tieteellisen todistustason tutkimuksia ja niiden tulokset ovat ristiriitaisia. Tapauselostusten perusteella ECT:stä voi olla hyötyä OCD:n kanssa komorbidien affektiivisten tai psykoottisten häiriöiden hoidossa. (1) Kansainväliset tutkimussuosituksot eivät myöskään suosita ECT:tä OCD:n hoidossa. Puutteellisen näytön vuoksi ECT:tä ei käsitellä tässä katsauksessa.

Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS) on neurofysiologinen tekniikka, jota on alettu käyttämään non-invasiiviseen aivokuoren stimulaatioon 1985 (Rodrigues). Siinä saadaan silmukan avulla luodun magneettikentän avulla synnytettyä heikkoja sähkövirtauksia aivoissa tietyille aivoalueille kohdennettuna. rTMS tarkoittaa rytmistä ja toistuvaa TMS:ää (repetitive transcranial magnetic stimulation). Yli 1Hz stimulaatiota kutsutaan korkeataajuukseksi rTMS:ksi (HFrTMS) ja alle 1Hz stimulaatiota matalataajuukseksi rTMS:ksi (LFrTMS). Ensimmäisen on ajateltu aktivoivan stimuloituja alueita ja jälkimmäisen hillitsevän niitä.(1)

Syvääivostimulaattori (Deep brain stimulation, DBS) on aivojen syviin osiin asetettava stimulaattori, jonka avulla voidaan vaikuttaa hermoratojen toimintaan aivoissa, jota käytetään tunnetuimmin mm. Parkinsonin taudin, vapinasairauksien ja epilepsian hoidossa.

Stimulaattorin elektrodit asetetaan leikkauksessa haluttuun aivojen osaan molemmin puolin ja stimulaattorin säätökappale tulee rintakehän ihon alle. Stimulaattoria voidaan non-invasiivisesti säätää ja laite on mahdollista ottaa myös pois päältä. Säädettäviä asioita ovat mm. stimulaattorin jännite, käytössä olevat kohtiot ja stimulaattorin lähettämän signaalin muoto, pulssinleveys ja taajuus. Potilaan kyvykkyydestä riippuen potilaalle voidaan myös antaa mahdollisuuksia suorittaa joitain säätöjä itse potilaan omalla säätökappaleella, esim. ottaa käyttöön esiasetettuja ohjelmia tai muuttaa jännitettä annetuissa rajoissa.

Ensimmäinen OCD:n hoitoon tarkoitettun stimulaattorin kohdealue oli capsula interna, mukaillen aikaisemmin tehtyjen kapsulotomioiden vaikutusta. Muita mahdollisia kohdetumakkeita ovat ventral capsule/ ventral striatum (VC/VS), nucleus accubens (NaAcc), subtalaminen nucleus (STN) ja talaaminen pedikkeli. (1)

Transkraniaalinen tasavirtastimulaatio (transcranial direct current stimulation, tDCS) on kajoamaton menetelmä, jossa johdetaan heikkoa sähkövirtaa päänahkaan asetettujen pesusienimäisten kosteiden elektrodien kautta suoraan aivokuorelle. Stimulaatiota kutsutaan joko anodiseksi tai katodiseksi riippuen elektrodien polaarisuudesta. Motorisella aivokuorella anodinen stimulaatio yleensä kiihdyttää ja katodinen heikentää toimintaa, mutta myös monet muut tekijät muokkaavat tätä vaikutusta eivätkä vaikutukset ole välttämättä samanlaisia muilla aivoalueilla. (4)

## 1.5. Hoitosuositukset

National Institute for Health and Care Excellence:n (NICE) suositus (2005) suositaa hoidon aloittamista lieväoireisilla potilailla matalan intensiteetin (<10h potilasta kohden) CBT:llä. Mikäli siihen ei tule vastetta tai oireet ovat keskivaikkeitä, suositaa se intensiivistä (>10 h potilasta kohden) CBT:tä tai SSRI:tä. Vaikeaoireisilla potilailla NICE suositaa korkean intensiteetin CBT:n ja SSRI:n yhdistämistä. Mikäli 12 viikon aikana CBT:n ja riittävällä annoksella annetulla SSRI:n yhdistelmällä ei saavuteta riittävää hoitovastetta, voidaan SSRI vaihtaa toiseen SSRI-lääkkeeseen tai klomipramiiniin. Mikäli hoitovastetta ei saavuteta tälläkään hoidolla, suositaa NICE joko SSRI:n ja psykoosilääkkeen tai sitalopraamin ja



klomipramiinin yhdistämistä. Kirurginen hoito on suosituksen mukaan viimeinen vaihtoehto OCD:n hoidossa. (7)

American Psychiatric Associationin (APA) suositus vuodelta 2007 suosittaa valitsemaan aloitushoitomuodon tilanteen mukaan. Yksinään CBT sopii potilaille, joilla ei ole liikaa psykiatrista komorbiditeettia, kuten masennusta tai ahdistusta, ja jotka ovat kykeneviä terapeutiseen työskentelyyn. Mikäli viikottaisella CBT:llä ei saavuteta vastetta 13-20 viikossa, APA suosittelee joko SRI-lääkityksen yhdistämistä CBT:hen tai CBT:n intensiteetin nostamista. Pelkkää SRI:tä suositellaan potilaille, jotka eivät ole halukkaita tai kykeneviä terapeutiseen työskentelyyn, joilla on aiempi positiivinen hoitovaste SRI-lääkkeille tai jotka itse suosivat SRI-lääkitystä. Mikäli SRI-lääkityksellä ei saada riittävää vastetta 8-12 viikossa, suosittaa katsaus SRI-lääkityksen yhdistämistä joko psykoosilääkkeeseen tai CBT:hen. SRI:n ja CBT:n yhdistelmää APA suosittelee potilaille, joilla on riittämätön vaste jomman kumman monoterapialle, joilla on komorbiditeetteja psykiatrisia häiriöitä, joihin SRI:t toimivat ja niille potilaille, jotka haluavat käyttää SRI-lääkitystä mahdollisimman vähän aikaa. Suosituksen mukaan SRI-lääkitykseen yhdistetty CBT voi siirtää tai lieventää relapsia SRI-lääkityksen lopettamisen jälkeen. Mikäli ensi ja toisen linjan hoidot tuottavat riittämättömän vasteen, APA:n mukaan voidaan kokeilla myös vähemmän näyttöä omaavia augmentaatiostrategioita, kuten klomipramiinin, buspironin, pindololilon tai rilutsolin liittämistä SSRI-hoitoon. Harkittavista vähemmän näyttöä omaavista monoterapioista katsaus esittää mm. MAO-estäjät, ondansetronin, TMS:n ja DBS:n. TMS:n näyttö on suosituksen mukaan ristiriitaista. Myös sairaalahoidon katsaus esittää vaihtoehdoksi vaikeaoireisille potilaille. Leikkaushoitoja katsaus suosittelee vain erittäin hoitoresistensseissä tapauksissa. Katsauksen mukaan vaikeahoitoiseen OCD:hen käytettävä ablatiivinen neurokirurgia on harvoin indikoitu. ECT:stä ei katsauksen mukaan ole näyttöä. (8)

Canadian Network for Mood and Anxiety Disorders (CANMAT) 2014 suosittaa hoidon aloittamista joko SSRI:llä tai CBT:llä. Sen mukaan lääkehoidon ja CBT:n yhdistelmä on tehokkaampi kuin lääkehoito yksinään, muttei tehokkaampaa kuin CBT yksinään. CBT:n yhdistäminen lääkehoitoon lisää vasteen saaneiden osuutta ja saattaa pienentää relapsiriskiä. Toisen linjan lääkehoitona katsaus pitää klomipraaminia sekä sitalopraamia, jonka tehosta ei suosituksen mukaan ole yhtä hyvää näyttöä kuin muiden SSRI-lääkkeiden.

Myös pitkävaikutteinen venlafaksiini ja mirtatsapiini on mainittu toisen linjan lääkkeinä, vaikka niiden tehosta on vähemmän näyttöä. Kolmannen linjan lääkehoitovaihtoehtona katsaus esittää IV sitalopraamia, IV klomipramiinia, duloksetiinia, feneltsiinia, tramadolia ja tranyylysyproamiinia. Katsaus ei suosittele klonidiinia, klonatsepaamia ja desipramiinia. SRI-lääkkeiden augmentointiin katsauksen mukaan ensilinjan lääkkeitä ovat risperidoni ja aripipratsoli. Toisen linjan lääkkeitä ovat ketiapiini, topiramaatti ja memantiini. Kolmannen linjan lääkkeitä ovat amisulpridi, selekoksibi, sitalopraami, granisetroni, haloperidoli, IV ketamiini, mirtatsapiini, N-asetyylikysteini, olatsapiini, ondasetroni, pindololi, pregabaliini, rilutsoli ja tsiprasidoni. Katsaus ei suosittele augmentaation bupropionia, litiumia, klonatsepaamia tai morfiinia. rTMS:stä on lupaavia tutkimuksia, mutta tuloksissa on ristiriitaa. Katsauksen mukaan DBS:stä voi olla hyötyä hoitoresistensseissä tapauksissa. (9)

British Association of Psychopharmacology (BAP) 2014 suosittaa ensilinjan lääkehoitona SSRI:tä tai klomipramiinia. Sen mukaan klomipramiini on hieman SSRI:tä tehokkaampi, mutta heikommin siedetty. Sen mukaan suositeltuja enimmäisannoksia suuremmilla SSRI:n annoksilla voidaan saavuttaa lisähyötyä, mutta tällöin lääkkeen siedettävyyden heikkenee. Katsauksen mukaan paroksetiinilla ja venlafaksiinilla on yhteneväinen teho ja siedettävyyden SSRI:n kanssa. Psykoterapiamuodoista hyötyä on ERP:llä, CR:llä ja edellisten yhdistelmällä. Suosituksen mukaan internet-CBT on tehokkaampaa kuin internet-tukiterapia. Sen mukaan on olemassa kohtalaista näyttöä siitä, että lääkehoidon ja psykoterapeuttisen hoidon yhdistäminen on tehokkaampaa kuin pelkkä lääkehoito ainakin ERP:n ja BT:n osalta. Suositus suosittaa hoidon aloitusta joko SRI:llä (ensisijaisesti SSRI) tai terapialla (CBT, CT tai BT). Jos lääkehoidolle ei ole riittävä vastetta, voi valmistetta vaihtaa tai lisätä SSRI:n annosta suositellun enimmäisannoksen yli. Jos lääke- tai terapeuttiselle ei ole riittävä vastetta, voi näitä hoitomuotoja yhdistää. Em. hoitomuodoilla riittämättömän vasteen saaneille i.v. klomipramiinilla on osoitettu hyötyä, mutta käytännön seikat rajoittavat sen yleisempää käyttöä. Psykoosilääkkeistä risperidonin, haloperidolin, aripipratsolin, olantsapiinin tai ketiapiinin yhdistäminen SSRI-hoitoon voi olla hyödyllistä. Vahvin näyttö katsauksen mukaan on risperidonilla. Myös HT3-antagonistien, lamotrigiinin ja topiramaatin yhdistämisestä SSRI-lääkitykseen voi olla hyötyä. Pindololin yhdistämisestä SSRI-lääkitykseen on ristiriitaista tietoa. Augmentoimisesta bupropionilla, klonatsepaamilla, desipramiinilla, inositolilla, litiumilla, naltreksonilla tai oksitosiinilla ei ole näyttöä. (10)

World Federation of Biological Psychiatry (WFSBP) 2012 suositus koskee ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoitoa perusterveydenhuollossa. Se suosittaa pakko-oireisen häiriön hoidon aloitusta SSRI:llä tai klomipramiinilla. Mikäli ei saavuteta riittävää hoitovastetta näillä hoidoilla, psykiatrin konsultaatio on aiheellinen. Vakavissa tapauksissa kun kaikki muut käyvät hoitomuodot on kokeiltu, voidaan harkita syväaivostimulaattoria. (11)

## 2. TUTKIMUSMENETELMÄ

Tähän katsaukseen otettiin mukaan OCD:n hoitointerventioita käsittelevät meta-analyysit ja laadukkaat RCT:t. Cochrane-katsauksia pidetään laadukkaina tieteellisen tutkimustiedon lähteenä, joten niitä tarkasteltiin ensisijaisena, jonka jälkeen meta-analyyseja ja lopuksi yksittäisiä RCT:eitä. Lisäksi luettiin kansainvälisiä hoitosuosituksia ja niissä viitattuja tutkimuksia. Aiheista, joista oli saatavilla vähemmän tutkimustietoa, kuten hoitojen pitkäaikaisvaikutuksista saatettiin ottaa myös vaatimattoman asetelman tutkimuksia.

Ensimmäiseksi suoritettiin kirjallisuushaku Cochrane-tietokannasta.

Cochrane-katsauksen katsottiin kattavan kaikki relevantti tutkimustieto artikkelin kirjallisuushaun ajankohtaan asti. Seuraavaksi tehtiin kirjallisuushaku kaikista OCD:n hoitoon liittyvistä meta-analyyseista. Haku tehtiin Ovid Medline-tietokannasta käyttäen MeSH-hakusanoja ja ajankohtana käytettiin Cochrane katsauksen jälkeisiä julkaisuja. Meta-analyyseista luettiin tiivistelmät ja jos tutkimus vastasi tämän katsauksen tarkoitusta, otettiin se mukaan opinnäytetyöhön. Tämän jälkeen tehtiin vielä haku yksittäisistä RCT:eistä interventioista, joista em. katsausten sekä kansainvälisten hoitosuosittelujen perusteella voisi olla hyötyä OCD:n hoidossa. Luettavat koko tekstit valittiin tiivistelmän perusteella ja laadukkaat aihetta käsittelevät RCT:t otettiin mukaan tähän työhön. Mukaan otettiin sellaiset artikkelit, joista oli tiivistelmä ja koko teksti saatavilla sähköisessä muodossa.

Cochrane-tietokannassa hakusanana oli "Obsessive compulsive disorder". Haku tuotti 7 tulosta, joista kaksi käsitteli OCD:ta lapsilla ja nuorilla, joten ne jätettiin tämän katsauksen ulkopuolelle.

Yksi artikkeli käsitteli SSRI-lääkkeitä OCD:n hoidossa, yksi uuden polven psykoosilääkkeitä, yksi psykologisia hoitoja, yksi transkraniaalista magneettistimulaatiota ja yksi lääkehoitojen yhdistämistä hoitoresistenteissä ahdistuneisuushäiriöissä, joihin OCD tässä katsauksessa lukeutui. Haut suoritettiin huhtikuussa 2018. Yksityiskohtaiset hakustrategiat nähtävillä seuraavalla sivulla..

Lisäksi tätä opinnäytetyötä varten luettiin seuraavien yhdistysten hoitosuositukset pakko-oireisen häiriön hoidosta (osa käsitteli samassa suosituksessa myös muita ahdistuneisuushäiriöitä) : NICE (2005), APA (2007), WFSBP (2012), BAP (2015) ja CANMAT (2014). Mikäli niissä oli viitattu tutkimuksiin, jotka eivät sisällyneet edellä mainittuun hakuun, luettiin ko. tutkimusten tiivistelmät ja kokonaiset artikkelit mikäli ne sopivat hakukriteereihin.

## Medline-hakustrategiat

- 1 exp \*Obsessive-Compulsive Disorder/ (10431)
- 2 exp \*Therapeutics/ (2195033)
- 3 1 and 2 (553)
- 4 limit 3 to (abstracts and english language and meta analysis) (8)

- 1 exp \*Antipsychotic Agents/ (71932)
- 2 exp \*Obsessive-Compulsive Disorder/ (10431)
- 3 1 and 2 (361)
- 4 limit 3 to (yr="2010 -Current" and "all adult (19 plus years)" and randomized controlled trial) (13)

- 1 \*Obsessive-Compulsive Disorder/ (10301)
- 2 exp \*Antidepressive Agents/ (81618)
- 3 1 and 2 (992)
- 4 limit 3 to (abstracts and full text and (meta analysis or randomized controlled trial)) (55)

- 1 \*Obsessive-Compulsive Disorder/ (10486)
- 2 exp \*Cognitive Therapy/ or psychological treatment.mp. or exp \*Psychotherapy/ (128420)
- 3 exp \*Behavior Therapy/ (44524)
- 4 2 or 3 (128420)
- 5 1 and 4 (1336)
- 6 limit 5 to (yr="2007" and (meta analysis or randomized controlled trial)) (9)

- 1 \*Obsessive-Compulsive Disorder/ (10554)
- 2 exp \*Electric Stimulation Therapy/ or exp \*Transcutaneous Electric Nerve Stimulation/ or neuromodulation.mp. or exp \*Deep Brain Stimulation/ or exp \*Transcranial Direct Current Stimulation/ (57022)
- 3 1 and 2 (231)
- 4 limit 3 to (meta analysis or randomized controlled trial) (19)

## 3. TULOKSET

### 3.1. Psykoterapiat

#### 3.1.1 Psykoterapiamuodot

Gavan ym. vuoden 2007 Cochrane-katsauksessa verrattiin psykologisia hoitoja tavanomaiseen hoitoon (treatment as usual). Katsaukseen hyväksyttiin satunnaistettuja verrokkitutkimuksia, joissa interventiona oli jokin terapiamuoto, kuten CBT, CT, BT. Päävastemuuttujana oli OCD:n oiretaso mitattuna yleisesti hyväksytyillä oiremittareilla, kuten Y-BOCS:illa. Toissijaisina vastemuuttujina olivat tutkimuksen lopettaneiden määrä, masennusoireet (HAMD ja BDI), ahdistusoireet (HAMA, STAI, BAI), elämänlaatu (SG36) ja hoitovasteen puute (CGI-I 3-7). Katsauksen sisäänottokriteerit täytti 10 tutkimusta, jotka tutkivat joko kognitiivista-, kognitiivis-behavioraalista- tai behavioraalista terapiaa. Kaikissa tutkimuksissa kontrollina oli ns. waiting list-menettely eli potilaat olivat jonotuslistalla eivätkä saaneet lume- tai muuta hoitoa. Kaikkien kymmenen tutkimuksen (n=241) WMD= -1,24. Heikoin teho oli pelkällä kognitiivisella terapialla (2 tutkimusta, n=39), WMD= -1,21. Paras teho taas oli käyttäytymisterapialla (3 tutkimusta, n=72), WMD= -11,73. CBT:stä oli 5 tutkimusta (n=130), WMD= -7,73. (12)

Alcazarin ym. vuoden 2008 meta-analyysissä oli mukana 19 RCT:tä ja 24 tutkimusasetelmaa, joissa tutkittiin psykologisten interventioiden (erityisesti CBT:n) terapeutiset tekniikat vaikutusta kontrolliin verrattuna. Potilailla oli jonkin hyväksytyin standardisoidun diagnoosijärjestelmän (DSM, ICD) mukainen OCD-diagnoosi. Kontrollina toimi joko aktiivinen lume tai waiting list-menettely, joita käyttäviä tutkimuksia oli kumpiakin 12 kpl. Lumehoitoa ei tarkemmin tutkimuksessa määritelly. Aktiivisen lumen ja waiting list-menettelyn välillä ei ollut tuloksissa tilastollisesti merkitsevää eroa. Cohenin d-efektikoot olivat ERP:lle 1,127, CR:lle (cognitive restructuring) 1,090 ja edellisten yhdistelmälle 0,998. Elävän elämän (in vivo) altistuksen ja mielikuvituksen altistuksen yhdistelmä (d=1,303) oli tehokkaampaa kuin pelkkä elävän elämän altistus (d=0,976). (13)

### 3.1.2. Ryhmäterapia

Jónssonin ym. vuoden 2011 tutkimuksessa 110 avohoitopotilasta, joilla oli DSM-IV:n mukainen OCD-diagnoosi, satunnaistettiin joko yksilö- tai ryhmämuotoista CBT:tä saaviin ryhmiin. Tutkimuksessa ei ollut kontrolliryhmää. Kaikilla potilailla oli aluksi yksi yksilökäynti, jossa määritettiin hoidon tavoitteet. Tämän jälkeen kaikilla potilailla oli 15 viikottaista käyntiä ja kolme jälkikäyntiä 1, 3 ja 6 kuukautta hoidon jälkeen. Ryhmäsessioissa oli 2 terapeuttia kuutta potilasta kohti ja jokainen sessio kesti kaksi tuntia. Yksilökäyntien kesto oli yksi tunti sessiota kohden. Hoitojen vaikutuskokojen välillä ei ollut suurta eroa; yksilöterapian hyväksi  $d=0,15$ . Intention to treat-analyysissä pre-post yksilöterapialle  $d=1,26$  ja ryhmäterapialle  $d=1,06$ . (14)

### 3.1.3. Itsehoitoterapiat

Caitlinin ym. vuoden 2015 meta-analyysissä tutkittiin erilaisten itsehoitoterapioiden tehoa. Katsaukseen otettiin 18 tutkimusta ( $n=1570$ ), jotka olivat joko RCT:itä tai näennäisatunnaistettuja (quasi randomized) tutkimuksia. Kontrollina toimi waiting list-menettely. Suurin osa tutkimuksista (14) käytti päävastemuuttujana Y-BOCS-pisteitä, kaksi tutkimusta OCD-CDSR:ää, yksi tutkimus work and social adjustment scalea ja yksi DOCS-pisteytystä. Itsehoito toteutettiin joko kirjallisen materiaalin, internetin tai tietokoneohjelmien avulla. Itsehoitomateriaalin lisäksi interventio saattoi sisältää myös kontakteja terapeutin kanssa. Tutkimus jakoi terapeuttisen kontaktin määrän mukaan interventiot kolmeen alaryhmään. Minimaalisen kontaktin itsehoitoterapiassa (minimal contact self help) terapeutti osallistui alaryhmistä eniten interventioon. Pääasiassa itsehoidosta koostuvassa terapiassa (predominantly self help) terapeutti osallistui hoitoon, mutta interventio tapahtui suurimmaksi osaksi itsehoitomateriaalin avulla. Pelkästään itsehoitoterapiassa (self administered self help) materiaalien käyttö ei tapahtunut terapeutin kontrolloimana. Kaikkien itsehoitoterapioiden Hedgen g-efektikoko oli 0,51. Alaryhmittäin tehdyssä analyysissä minimaalisen kontaktin itsehoitoterapialle  $g=0,91$ , pääasiallisesti itsehoitoon pohjautuvalle terapialle  $g=0,68$  ja pelkästään itsehoitoon pohjautuvalle terapialle  $g=0,36$ . Kuitenkaan kaikkia tutkimuksia ei oltu satunnaistettu ja vinouman (bias) riski

tutkimuksissa oli suuri. Myös itsehoitomateriaalit ja käytännöt vaihtelivat paljon eri tutkimusten välillä. (15)

### 3.1.4. Teknologia-avusteinen CBT

Dettoren ym. vuoden 2015 meta-analyysissä tutkittiin teknologia-avusteisen kognitiivis-behavioraalisen terapian (T-CBT) tehoa OCD:n hoidossa. T-CBT:llä tässä tarkoitetaan interventioita, joilla lisätään potilaiden pääsyä kognitiivis-behavioraalisen terapian sisältöjen pariin. Tähän voidaan käyttää perinteisiä painotuotteita, kuten lehtisiä ja opaskirjoja sekä etäviestintä-tekniologioita, joita ovat mm. tietokoneohjelmat, web-kamerat, CD -ja DVD-levyt, henkilökohtaiset digitaaliset avustajat, puhelimen avulla käytettävät ääniaktivoidut interaktiiviset järjestelmät ja matkapuhelimet. Kognitiivis-behavioraaliseksi sisällöksi laskettiin CBT:n näyttöön perustuvat vaikuttavat osat eli psykoedukaatio, ERP ja kognitiivinen restrukturointi. Meta-analyysiin otettiin mukaan RCT:t, joissa T-CBT edellä määritellysti oli pääasiallinen interventio (ei siis terapeutin antaman psykoterapian lisähoito), jota verrattiin joko tavanomaiseen hoitoon (treatment as usual) tai waiting-list-menettelyyn. Mukaan otettiin tutkimukset, joissa potilaiden päädiagnoosi oli OCD, joka oli diagnosoitu käyttäen standardisoitua luokittelujärjestelmää, kuten DSM tai ICD, tai jotka saivat riittävän korkeat pisteet yleisesti hyväksytyissä oiremittareissa, kuten Y-BOCS:issa. Tutkimusten vastemuuttujana oli muutos hyväksyllä oiremittarilla, kuten Y-BOCS-pisteillä, jonka avulla pystytään laskemaan efektikoko. Päävastemuuttujana oli OCD:n oireet ja toissijaisena vastemuuttujana masennusoireet. Meta-analyysiin otettiin mukaan 8 tutkimusta, joissa oli yhteensä 420 potilasta. Valikoiduissa tutkimuksissa oli yhteensä 10 tutkimushaaraa. Kolme tutkimusta käytti internet-pohjaista CBT:tä, kaksi tietokonekäyttöistä ääniohjattua interaktiivista järjestelmää, yksi puhelinvälitteistä CBT:tä, kaksi kirjallisuusterapiaa ja yksi web-kameravälitteistä CBT:tä. Kahdeksasta tutkimuksesta (n=262) laskettu pre-post treatment-efektikoko (Cohenin d) molemmille vastemuuttujille oli 0,98 (99% CI 0,71-1,25; p=0,001). OCD:n oireille se oli 1,18 (0,80-1,56, p=0,001) ja masennusoireille 0,69 (0,29-1,09; p=0,001). Kontrolliin verrattu efektikoko oli molemmille vastemuuttujille 0,61 (0,35 -0,87; p= 0,001), OCD:n oireille 0,82 (0,55-1,08; p=0,001) ja masennusoireille 0,33 (- 0,01 - 0,67; p=0,020). Kun terapeutin antamaa CBT:tä verrattiin T-CBT:hen (3 tutkimusta, n=258), saatiin efektikooksi terapeutin antaman CBT:n hyväksi 0,45 (0,03-0,87; p=0,033). (16)



### 3.1.5 Yhteenveto psykoterapioista

Taulukko 1: Pakko-oireisen häiriön psykoterapiahoitojen tehokkuus.

Tutkija	Tutkimustyyppi	Terapiamuoto	n	MD*	Cohenin d	Hedgen g	Johtopäätös
Gava ym. (2007)	Cochrane	Kaikki	241	-1,24			Kaikki tutkitut terapiat tehokkaita. CBT:llä ja BT:llä hyvä teho. CT:n teho vaatimaton.
		CBT	130	-7,73			
		CT	39	-1,21			
		BT	72	-11,73			
Alcazar ym. (2008)	meta-analyysi		752				Kaikki tutkitut terapiamuodot tehokkaita. ERP tehokkaampi kuin CR tai edellä mainittujen yhdistelmä. In vivo-altistuksen ja mielikuva-altistuksen yhdistelmä tehokkaampi kuin pelkkä in vivo-altistus.
		ERP			1,127		
		CR			1,09		
		ERP + CR			0,998		
		In vivo			0,976		
		In vivo + mielikuva			1,303		
Jónsson ym.(2011)	Head to head	Yksilö vs ryhmä CBT	110			0,15	Yksilöterapialla pieni etu ryhmäterapiaan nähden.Ei kontrolliryhmää.
		Yksilö pre-post				1,26	
		Ryhmä pre-post				1,06	
Caitlin ym. (2015)	meta-analyysi	Kaikki itsehoito	1570			0,51	Interventiot, joissa terapeutin kontaktia oli enemmän, olivat tehokkaampia.Tulosten luotettavuus kyseenalainen.
		Minim. kontakti				0,91	
		Pääasial. itsehoito				0,68	
		Pelkkä itsehoito				0,36	
Dettore ym. (2015)	meta-analyysi	T-CBT	420				T-CBT on tehokas hoito. Terapeutin antama CBT kohtalaisesti tehokkaampaa.
		Masennus+ OCD pre-post	262			0,98	
		OCD pre-post				1,18	
		Masennus pre-post				0,69	
		Terapeutti vs T-CBT	258			0,45	

\*Verrokkiryhmän ja interventioyhmän keskiarvoisten Y-BOCS-pisteiden muutoksen välinen ero. Negatiivinen arvo tarkoittaa eroa interventioyhmän eduksi.

## 3.2.Lääkehoito

### 3.2.1 Masennuslääkkeet

#### 3.2.1.1 SSRI

Soomron ym.Cochrane-katsauksessa vuodelta 2008 tutkittiin SSRI-lääkkeiden tehoa OCD:n hoidossa. Analyysiin otettiin mukaan RCT:t tai quasi randomized trialit, joissa verrattiin SSRI-lääkkeitä itsenäisenä interventiona lumeeseen. Mukaan otettiin aikuispotilaat (18 vuotta tai yli), joilla oli diagnosoitu OCD diagnostisen kriteeristön, kuten ICD 9-10, DSM III-IV mukaan. Potilaat, joilla oli jokin muu DSM akselin I häiriö sekundaarista depressiota lukuunottamatta, jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Päävastemuuttujana käytettiin sekä jatkuvaa että dikotomista muuttujaa. Jatkovana muuttujana käytettiin muutosta Y-BOCS-pisteissä. Dikotomisena muuttujana käytettiin hoidolle vastanneiden astetta (response rate). Toissijaisina vastemuuttujina käytettiin 1) OCD:n oireiden kokonaisarviointia (CGI-I muutokselle ja CGI-S oireiden vakavuudelle), 2) hoidon lopettaneiden osuutta, 3) haittavaikutuksia (kokonaishaittavaikutukset, seksuaaliset haittavaikutukset ja kolme yleisintä muuta haittavaikutusta), 4) sosiaalista ja ammatillista toimintakykyä, 5) elämänlaatua ja 6) relapsien osuutta (pitkäkestoisissa tutkimuksissa). Mukaan otettiin 17 tutkimusta, joissa oli yhteensä 3097 potilasta. Tutkimuksissa käytettyjä lääkkeitä olivat sitalopraami, fluoksetiini, fluvoksamiini, paroksetiini ja sertraliini. Kaikki tutkimukset käyttivät mittarina Y-BOCS-pisteitä ja suurin osa niistä käsitteli sitä jatkovana muuttujana. Kaikki paitsi neljä tutkimusta antoivat myös dikotomista dataa. Hoitovasteen määrittely vaihteli tutkimuksien välillä; osa tutkimuksista määritteli hoitovasteen vähintään 25% Y-BOCS-pisteden alenemaksi, osa vähintään 35% Y-BOCS-pisteiden alenemaksi ja osa käytti CGI-I-skaalaa, jossa vasteeksi määritettiin CGI-I 1-2 ("much or very much improvement"). Kaikki tutkitut lääkaineet olivat lumelääkettä tehokkaampia. Päälöydökset ovat nähtävillä taulukossa 2. (17)

**Taulukko 2: SSRI-lääkkeiden teho ja haittavaikutukset pakko-oireisessa häiriössä. Soomro ym. (17)**

	sitalopraami	fluoksetiini	fluvoksamiini	paroksetiini	sertraliini	kaikki
n	401	606	566	833	691	3097
Y-BOCS WMD**	-3,63 (-5,20- -2,06)	-3,07 (-5,32-0,82)	-3,87 (-5,69-2,04)	-3,36 (-4,55-2,17)	-2,45 (-3,54-1,35)	-3,21 (-3,84-2,5)
Vasteen saaneet (RR)	1,58 (1,2 - 2,08)	2,41 (1,18-4,9)	2,68 (1,58-4,56)	1,74 (1,28 -2,36)	1,54 (1,20-1,99)	1,84 (1,56 - 2,17)
Sivuvaikutukset (RR)	1,22 (1,02-1,45)		1,14 (1,07 - 1,21)	1,14 (0,91 - 1,42)*	1,21 (1,08 to 1,37).	
Pahoinvointi	2,47 (1,28-4,77)	*	2,64 (1,75 to 3,98)	*	*	
päänsärky	1,05 (0,63-1,769)	*		*	*	
unettomuus	2,26 (1,06-4,84)	*	1,81 (1,26 to 2,60)	1,71 (1,15 - 2,53)	2,23 (1,09 to 4,56)	
uneliaisuus			2,46 (1,59 - 3,79)	1,85 (1,12 - 3,06)	*	
voimattomuus			2,83 (1,74 - 4,60)	*		
ummetus				4,29 (1,26 - 14,56)	*	
sex haitat	18,64 (1,15-302,80)	-	4,02 (1,85 - 8,73)	6,93 (0,36 - 132,39)*	5,74 (0,68 - 48,31)*	
ripuli					2,16 (1,11 - 4,23)	

\*Ei tilastollisesti merkitsevä

\*\*Tutkittavaa lääkettä ja lumetta saavien ryhmien keskimääräisten Y-BOCS-pisteiden muutoksen (alkutilanne vs lopputilanne) välinen ero. Negatiivinen arvo tarkoittaa eroa tutkittavan lääkkeen hyväksi.

Kirjallisuushaussa vuoden 2008 jälkeen julkaistuista RCT:eistä ja meta-analyyseista löytyi löytyi yksi RCT, joka tutki SSRI-lääkitystä OCD:n hoidossa; Stein (2008) , joka tutki essitalopraamin tehoa placeboon verrattuna, mutta tutkimuksesta ei ollut koko tekstiä sähköisesti saatavilla. Tiivistelmän mukaan essitalopraami on tehokas läikehoito.

Lukuarvoja sen vaikuttavuudesta ei tiivistelmässä ollut saatavilla. (18)

### 3.2.1.2. Trisykliset masennuslääkkeet

Ackermanin ym. vuoden 2002 meta-analyysin mukaan klomipramiini oli SSRI-lääkkeitä (fluvoksamiini, fluoksetiini, sertraliini ja paroksetiini) tehokkaampi, kun sekä SSRI:tä että klomipramiinia verrattiin itsenäisesti lumeeseen. Yhteensä seitsemän klomipramiini-tutkimuksen (n=392) placeboon verrattu ero Y-BOCS-pisteissä oli -8,19 (95% CI -10,53, -5,85). 13:sta tutkimuksesta laskettu SSRI-lääkkeiden ero placeboon verrattuna oli -1,85 (-2,43 -1,27). Tutkimuksissa, joissa kaksoissokkoutetusti verrattiin SSRI:tä (fluvoksamiini, fluoksetiini tai paroksetiini) suoraan klomipramiiniin (n=213), ei löydetty eroa; yhteenlaskettu ero klomipramiinin ja SSRI:n välillä oli Y-BOCS-pisteissä 0,15 (-8,86 - 9,16). (19)

Eddyn ym. 2004 julkaistussa meta-analyysissä oli mukana 32 kliinistä tutkimusta, joista osa oli ristikkäistutkimuksia (cross over trial), jolloin kokonaisuudessaan koeasetelmia oli 68, joista 18:ssa tutkittiin SSRI-lääkkeitä, 18:ssa klomipramiinia ja 4:ssä muita trisyklisiä masennuslääkkeitä. Lisäksi 3:ssa tutkimusasetelmassa tutkittiin MAOI-estäjiä, yhdessä inositolia ja yhdessä klonidiinia. Kontrolliin verrattuja efektikokoja tarkasteltaessa klomipramiinilla oli suurin efektikoko; 1,35 ja muista lääkeaineista paras efektikoko oli fluvoksamiinilla; 0,86. Pienin efektikoko oli imipramiinilla; 0,35. Kun efektikokoja tarkasteltiin verrattaessa oirepisteitä ennen ja jälkeen hoidon, oli klomipramiinilla jälleen paras efektikoko; 1,55, kun taas SSRI-lääkkeiden efektikoot vaihtelivat fluoksetiin 0,81:stä sertraliinin 1,36:een. Muiden trisyklisten lääkkeiden pre-post-efektikoot olivat pienempiä: imipramiinilla 0,67 ja desipramiinilla 0,11. (20)

Kirjallisuudessa ei löytynyt vuoden 2004 jälkeen julkaistuja klomipramiinia OCD:n hoidossa tutkivia meta-analyyseja tai RCT:itä.

### 3.2.1.3. Muut masennuslääkkeet

Denysin ym. tutkimuksessa vuodelta 2003 verrattiin venlafaksiinia ja paroksetiinia 12 viikon ajan. 150:n potilaan aineisto satunnaistettiin kahteen 75:n potilaan ryhmään, joista toinen sai paroksetiinia annoksen noustessa 6:n viikon aikana 15 mg:sta 60 mg:aan ja toinen venlafaksiinia annoksen noustessa 6:n viikon aikana 75 mg:sta 300 mg:aan. Tutkimukseen otettiin potilaat, jotka eivät olleet saaneet masennus- tai psykoosilääkitystä vähintään kuukauteen ennen tutkimuksen alkua ja joilla Y-BOCS-lähtöpisteet olivat vähintään 18 tai 12, jos potilaalla esiintyi pelkästään pakkoajatuksia tai pakkotoimintoja. Venlafaksiini-ryhmässä Y-BOCS-pisteet laskivat 26,9:stä 19,7:ään eron ollessa 7,2. Paroksetiini-ryhmässä pisteet laskivat 25,3:sta 17,5:een eron ollessa 7,8. Molemmilla lääkeaineilla saavutettiin tilastollisesti merkitsevä vaste ( $p=0,001$ ), mutta lääkeaineiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. Osittaisen (vähintään 35% Y-BOCS-pisteiden alenema) tai täydellisen (vähintään 50% Y-BOCS-pisteiden alenema) hoitovasteen saaneiden osuudessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. (21)

### 3.2.2. Toisen polven psykoosilääkkeet

Komrossan ym. Cochrane-katsauksessa vuodelta 2010 tutkittiin toisen polven psykoosilääkkeiden tehoa OCD:n hoidossa. Tutkimukseen otettiin RCT:t, satunnaistetut ristikkäistutkimukset (randomized cross over trial) ja ryhmitetyt satunnaistetut tutkimukset (cluster randomized trial). Tutkimusväestöksi otettiin vähintään 18 vuotiaita henkilöitä, joilla oli DSM III/IV:n tai ICD-10:n mukainen OCD:n diagnoosi. Tutkimukset, joissa DSM akselin I tai II primaarisen tai sekundaarisen diagnoosin omaavien tutkittavien määrä oli yli 20% tutkimusväestöstä, jätettiin katsauksen ulkopuolelle. Interventioksi hyväksyttiin hoito uuden polven psykoosilääkkeellä, joiksi tässä tapauksessa laskettiin amisulpridi, aripipratsoli, klotsapiini, olantsapiini, ketiapiini, paliperidoni, risperidoni, sertindoli, siprasidoni ja tsotepiini. Sekä monoterapia että augmentaatio hyväksyttiin. Verrokiksi hyväksyttiin lume tai bentsodiatsepiini, TCA, SSRI, SNRI, MAOI, mirtatsapiini, bupropioni tai reboksetiini. Ei-farmakologisia interventioita ei otettu verrokeiksi. Ensimmäisen polven psykoosilääkkeitä

ei otettu mukaan katsaukseen. Päävastemuuttujana oli puutteellinen hoitovaste (failure to respond to treatment), joka tarkoitti alle 25%:n oirepistealenemaa validoidulla menetelmällä, kuten Y-BOCS tai CGI-I-pisteitä 3-7. Toissijaisina vastemuuttujina käytettiin 1) Y-BOCS pisteitä tutkimuksen lopussa, 2) ahdistusoireita (HAM-A) 3) Depressio-oireita (MADRS ja HAM-D) pisteillä mitattuna, 4) ennen aikaista tutkimuksen keskeyttämistä mistä syystä tahansa, 5) Haittavaikutuksia, 6) Mielenterveyspalvelujen käyttöä - psykiatriseen sairaalahoitoon päätymistä.

Katsaukseen valikoitui 11 tutkimusta, jotka kaikki vertasivat psykoosilääkkeen ja masennuslääkkeen yhdistelmää lumelääkkeen ja masennuslääkkeen yhdistelmään. 2 tutkimusta käsitteli olantsapiinia, 4 risperidonia ja 5 ketiapiinia. Päälöydökset ovat nähtävillä taulukossa 2. Katsauksen perusteella olantsapiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmän teholla ei ole päävastemuuttujan tai useimpien muidenkaan muuttujien kannalta tarkasteltuna merkitsevää eroa verrattuna lumelääkkeen ja psykoosilääkkeen yhdistelmään, mutta se aiheutti kuitenkin merkitsevän painon nousun verrattuna kontrolliin. Ketiapiinin ja masennuslääkkeen yhdistelmä ei ollut verrokkaa tehokkaampi päävastemuuttujaa (puutteellinen hoitovaste) tarkasteltaessa, mutta Y-BOCS pisteitä tarkasteltaessa sillä oli merkitsevä ero ketiapiinin eduksi (MD -2,28, 95% CI -4,05 - -0,52) sekä hyödyllisiä vaikutuksia masennus- ja ahdistusoireisiin. Haittavaikutuksia ketiapiinilla kuitenkin oli merkitsevästi verrokkaa enemmän sekä kokonaishaittavaikutuksissa että painon nousussa ja sedaatiassa. Risperidonin ja masennuslääkkeen yhdistelmä oli masennuslääkkeen ja lumen yhdistelmää tehokkaampi päävastemuuttujaa tarkasteltaessa sekä masennus- ja ahdistusoireiden lievityksessä. Puutteellisen hoitovasteen OR=0,17; 95% CI 0,04 - 0,66. Y-BOCS-pisteiden muutoksen MD= -3,35; 95% CI -8,25 - 1,55. Risperidoni kuitenkin aiheutti verrokkiin nähden merkitsevästi enemmän sedaatiota. Päälöydökset nähtävillä taulukossa 3.(22)

**Taulukko 3: Toisen polven psykoosilääkkeiden teho pakko-oireisessa häiriössä. Komossa et Al 2010 päälöydökset. Suluissa 95% luottamusväli**

	Olantsapiini + SRI	Risperidoni + SRI	Ketiapiini + SRI
Puutteellinen hoitovaste. Alkuperäistutkimuksen omat kriteerit. (OR)	0,28 (0,01 - 6,45)* n=70, 2 RCT	0,17 (0,04 - 0,66). n = 92, 3 RCT	0,53 (0,27 - 1,05)* n = 219, 5 RCT
Puutteellinen hoitovaste. CGI-I 3-7 (OR)		0,04 (0,00 - 0,85) n = 36,1 RCT	0,86 (0,35 - 2,10)* n = 198, 4 RCT
Puutteellinen hoitovaste. Y-BOCS pistevähenemä < 35% (OR)	0,76 (0,17 - 3,29)* n = 44, 1 RCT	0,33 (0,06 - 1,97)* n=40, 1 RCT	0,27 (0,09- 0,87) n=80, 2 RCT
Puutteellinen hoitovaste. Y-BOCS pistevähenemä < 25% (OR)	0,28 (0,01 - 6,45)* n = 70, 2 RCT		0,37 (0,06-2,46)* 3 n=103, 3 RCT
Y-BOCS (MD)	-2,96 (-7,41 - 1,22)*	-3,35 (-8,25 - 1,55) * n = 91, 3 RCT	-2,28 (-4,05 - -0,52) n = 209, 5 RCT
Ahdistus (HAM-A) (MD)	MD -5,80 (-12,22 -0,62) n = 26, 1 RCT	-6,30 ( -10,17 to -2,43) n=36, 1 RCT	-2,42 (-4,55 to -0,28) n=109,2 RCT
Masennus (MADRS/HAM-D) (MD)	-0,90 (-5,91 - 4,11) * n = 26, 1 RCT	-7,60 (-12,37 - -2,83) n=36, 1 RCT	0,22 (2,87 - 3,31)* n=62, 2 RCT -1,72 (3,54 - 0,10)* n = 147, 3 RCT
Haittavaikutukset		2,21 (0,30 - 16,26) * n=91, 3 RCT	OR 32,22 (1,71 - 606,80) (n = 39, 1 RCT)
EP-oireet	Ei yhtään, 1 RCT	Ei yhtään, 4 RCT	OR 0,49 (0,16 - 1,52) * n = 76, 1 RCT
Painon nousu	OR 2,30 (0,80 - 3,80) n = 44, 1 RCT	Ei merkitsevää nousua 1 RCT	OR 4,14 (1,59 to 10,81) n = 117, 2 RCTs, MD 3,40 ( 2,15 - 4,65). n = 76, 1 RCT
sedaatio		7,35 (2,07 - 26,11) n=91, 3 RCT	OR 5,91 (2,87 - 12,18) n= 196, 4 RCT

\*Ei tilastollisesti merkitsevä

Vealen ym. 2014 Meta-analyysissä tutkittiin uuden polven psykoosilääkkeitä SSRI:n augmentoimisessa. Mukana oli 14 RCT:tä , joissa oli yhteensä 493 potilasta. Risperidonia tutki 5 tutkimusta (n=166). Keskimääräinen ero Y-BOCS-pisteiden vähenemällä lumeeseen verrattuna oli 3,89 risperidonin hyväksi (95% CI = 1,43 - 5,48). Cohenin D-efektikoko oli 0,53. Risperidonia käyttävät potilaat saivat 3,10 kertaa todennäköisemmin lääkevasteen. NNT-luku oli 4,65. Olantsapiinia tutki 2 tutkimusta (n=70). Y-BOCS-pisteiden muutosta tarkasteltaessa tilastollisesti merkittävää eroa lumeeseen verrattuna ei ollut. Viisi tutkimusta tutki ketiapiinia (n=178). Y-BOCS-pisteiden muutosta tarkasteltaessa tilastollisesti merkittävää eroa lumeeseen verrattuna ei ollut. Aripipratsolia tutki 2 tutkimusta (n=79). Ero Y-BOCS pisteissä oli aripipratsolin hyväksi 6,29. Efektikoko oli 1,11. (23)

### **3.2.3. Muut lääkeaineryhmät**

#### **3.2.3.1 Epilepsialäkkeet**

Brunon ym. kaksoissokkoutetussa RCT:ssä vuodelta 2012 tutkittiin SSRI:n augmentoimista lamotrigiinilla 16 viikon ajan 40:n potilaan aineistossa, josta 33 potilasta suoritti tutkimuksen loppuun. Mukaan otettiin potilaat, joilla oli riittämätön hoitovaste vähintään 12 viikon hoitoon SSRI:llä ja vähintään 16 pistettä Y-BOCS:issa. Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen sai lumetta ja toinen lamotrigiiniä. Potilaiden SSRI-annokset olivat säilyneet vakaana vähintään kaksi kuukautta ennen tutkimuksen alkua eikä niitä muutettu tutkimuksen aikana. Lääkeryhmän potilaiden lamotrigiinin annos nostettiin 100 mg:aan neljän viikon aikana 25 mg:n viikottaisin lisäyksin. Lamotrigiini-ryhmän Y-BOCS-pisteet laskivat 26,65:stä 17,65:een ja lumeryhmällä nousivat hieman 25,65:stä 25,95:een ( $p < 0,0001$ ).

Tästä laskettuna WMD= -9,3 lamotrigiini eduksi. (24)

Önderin ym. vuoden 2007 open label-tutkimuksessa tutkittiin fluoksetiinin augmentoimista gabapentiinilla. 8 viikon tutkimuksessa 40 potilaan aineisto randomisoitiin kahteen 20:n potilaan ryhmään, joista molemmat saivat fluoksetiinia 20 mg päivässä, joka nostettiin 40 mg:aan tai 60 mg:aan päivässä mikäli potilas ei saavuttanut vastetta neljän hoitoviikon aikana. Toinen ryhmistä sai lisäksi gabapentiiniä 600 mg päivässä jaettuna neljään annokseen ja mikäli potilas ei saavuttanut hoitovastetta neljän hoitoviikon aikana, nostettiin annos 900 mg:aan vuorokaudessa. Pelkällä fluoksetiini-ryhmällä Y-BOCS-pisteet laskivat 21,8:stä 10,2:een ja fluoksetiini + gabapentiini-ryhmällä pisteet laskivat 23,6:stä 8,9:ään. Tutkimuksen lopussa ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ( $t=0,57$ ,  $df=38$ ,



$p=0,572$ ). Ainoastaan 2:n viikon kohdalla ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero gabapentiini-ryhmän eduksi ( $F=11,528$ ;  $p=0,002$ ). (25)

Afsharin ym. 2014 julkaistussa RCT:ssä tutkittiin topiramaatin yhdistämistä SRI-lääkitykseen (=SSRI tai klomipramiini) 12 viikon ajan. Tutkimukseen hyväksyttiin 38 OCD-potilasta, joilla oli 12 viikon adekvaatin SRI-lääkehoidon jälkeen riittämätön hoitovaste (Y-BOCS vähintään 18). Potilaat randomisoitiin kahteen ryhmään, joista toinen sai lumetta ja toinen topiramaattia lähtien 25 mg:sta päivässä 25 mg:n viikottaisin nostoin viikottaisin nostoin potilaan sietokyvyn mukaan enintään 200 mg:aan asti (keskiarvo 137,5 mg/vrk). SRI-lääkityksen annos pysyi ennallaan. Lääkeryhmästä 13 ja placebo-ryhmästä 14 potilasta suoritti tutkimuksen loppuun. Keskimääräiset lääkeryhmän Y-BOCS-lähtöpisteet olivat lääkeryhmällä 26,75 ja lumeryhmällä 26,53. Lääkeryhmällä oli lumeryhmään verrattuna parempi oirevähennemä viikolla 4 ( $p=0,02$ ; Y-BOCS-pisteet lääke vs lume 23,94 vs 26,33) ja viikolla 8 ( $p=0,01$ ; 23,32 vs 25,8), muttei lopputilanteessa ( $p=0,058$ ; 21,75 vs 24,32). Hoitovasteen saavutti lääkeryhmästä 53,84% ja lumeryhmästä 14,28%, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,054$ ). (26)

### 3.2.3.2. Ondansetroni

Heidarin ym. vuoden 2014 kaksoissokkoutetussa RCT:ssä tutkittiin fluvoksamiinin augmentoimista ondansetronilla (5-HT3-antagonisti) 8 viikon ajan 46:n potilaan aineistossa. Mukaan otettiin potilaita, joilla oli DSM IV mukaan diagnosoitu OCD ja Y-BOCS pisteet vähintään 21. Potilaat saivat fluvoksamiinia ensin 4 viikkoa 100 mg ja sitten 4 viikkoa 200 mg päivässä. Lääkeryhmän potilaat saivat 8 mg ondansetronia päivässä jaettuna kahteen annokseen. Lääkeryhmän potilaat kokivat 14,45:en pisteen oirevähemmän Y-BOCS-pisteissä kun taas placebo-ryhmän potilaiden oireet vähenivät 8,95:llä pisteellä ( $p<0,001$ ). Tästä laskettuna WMD= 5,5 (27).

Soltanin ym. vuoden 2010 RCT:ssä tutkittiin fluoksetiinin augmentoimista ondansetronilla 8:n viikon ajan. 42:n potilaan aineisto jaettiin 22:en potilaan lume-ryhmään ja 20:n potilaan ondansetroni-ryhmään. Molemmat ryhmät saivat 20 mg fluoksetiinia päivässä, minkä lisäksi lääkeryhmä sai 4 mg ondansetronia päivässä. Ondansetroni-ryhmässä Y-BOCS-pisteet

vähenevät 35:stä 5:een ja placebo-ryhmällä 35:stä (nousten alussa 37:ään) 20:een. Ondansetronin vaikutus placeboon verrattuna oli tilastollisesti merkitsevä ( $F= 2,68$ ,  $p=0,034$ ). Tästä laskettuna WMD=15. (28)

### 3.2.3.3 Muut lääkkeet

Emamzadehfardin ym. kaksoissokkeutetussa 10 viikkoa kestäneessä RCT:ssä vuodelta 2016 tutkittiin fluvoksamiinin augmentoimista rilutsolilla. Rilutsoli on ALS:n hoidossa käytetty lääke, joka estää tiettyjen natrium-kanavien toimintaa ja vaikuttaa glutamaattia vähentävästi. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilla oli DSM IV mukainen OCD:n diagnoosi, ja jotka eivät olleet saaneet psykelääkitystä kuuteen viikkoon tutkimusta edeltävästi. Tutkimukseen valikoitui 54 potilasta, joista 50 suoritti tutkimuksen loppuun. Kaikki potilaat saivat 4 viikkoa 100 mg fluvoksamiinia päivässä, jonka jälkeen 200 mg fluvoksamiinia päivässä loppututkimuksen ajan. Potilaat satunnaistettiin lumeryhmään ja rilutsoli-ryhmään, joka sai rilutsolia 50 mg kahdesti päivässä. Lääkeryhmässä tapahtui 11,60:n pisteen oirevähennemä Y-BOCS:issa 28,72:sta 17,12:a ja placebo-ryhmässä 8,04:n pisteen reduktio 27.88 :sta 19.84:ään, erotuksen ollessa rilutsolin eduksi 3,56 ( $p= 0,04$ ). (29)

### 3.2.4. Lääkehoidon pitkäaikaisvaikutukset

Batelaanin ym. vuoden 2017 meta-analyysissä tutkittiin ahdistuneisuushäiriöiden ja OCD:n relapsiriskiä SSRI:n lopettamisen jälkeen yhteen vuoteen asti. OCD:tä käsitteleviä tutkimuksia oli 7 kappaletta. OCD:lle relapsin OR oli 2,43, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,29$ ). (30)

Romanon ym. vuoden 2001 RCT:ssä 71 20:n viikon fluoksetiinihoidolle vasteen saanutta OCD-potilasta satunnaistettiin kahteen ryhmään, joista toinen ( $n=36$ ) jatkoi fluoksetiinihoitoa ja toinen ( $n=35$ ) sai lumetta. Tutkimusta jatkettiin 52 viikkoon asti. Fluoksetiinin annos oli joko 20 mg, 40 mg tai 60 mg vuorokaudessa. Fluoksetiini-ryhmällä oli numeerisesti pienempi

relapsiriski (20,6% vs 31,9%) , mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ( $p=0,137$ ). Alaryhmistä potilailla, jotka saivat fluoksetiinia 60 mg päivässä ( $n=52$ ) oli tilastollisesti merkitsevästi ( $p=0,041$ ) pienempi relapsiriski (17,5% vs 38,0%) lääkehoitoa jatkettaessa lumeseen verrattuna. 40 tai 20 mg:aa päivässä fluoksetiinia saavilla ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. (31)

### **3.2.5 Yhteenveto lääkähoidosta**

Yhteenveto nähtävillä seuraavalla sivulla taulukossa 4.

**Taulukko 4: Yhteenveto pakko-oireisen häiriön lääkehoidosta**

Tutkija	vuosi	tyyppi	interventio	n	MD**	d	Päälöydös
Soomro ym.	2008	Cochrane	SSRI	3097	-3,21		Kaikki SSRI-lääkkeet tehokkaita.
Ackerman ym.	2002	Meta-analyysi	klomipramiini		-8,19		Klomipramiini itsenäisesti lumeeseen verrattuna tehokkaampi kuin SSRI, mutta suoraan verrattaessa eroa ei ollut.
			SSRI		-1,85		
Eddy ym.	2004	Meta-analyysi	klomipramiini	16*		1,35	Klomipramiini tehokkaampi kuin SSRI:t. Muut TCA:t eivät ole tehokkaita.
			SSRI (fluvoksamiini)			0,86	
Denys ym.	2003	Head to head	Venlafaksiini vs paroksetiini	150	0,6		Molemmat lääkeaineet tehokkaita, mutta lääkkeiden välillä ei eroa. Ei lumevertailua.
Komossa ym.	2010	Cochrane	Toisen polven psykoosilääkkeet +SRI	326			Vasteen saaneiden suhteen risperidoni tehokas, OR 5.88. Y-BOCS-pisteiden alenemisella mitattuna myös ketiapiini tehokas.
			ketiapiini	209	-2,45		
			olantsapiini	26	-2,96		
			risperidoni	91	-3,35		
Veale ym.	2014	Meta-analyysi	Toisen polven antipsykootit	493			Aripipratsoli ja risperidoni tehokkaita lääkkeitä SRI-lääkitykseen yhdistettynä. Ketapiinin ja olantsapiinin osalta tulokset eivät tilastollisesti merkitseviä.
			ketiapiini	178	-0,81		
			olantsapiini	70	0,19		
			risperidoni	166	-3,89	0,53	
			aripipratsoli	79	-6,29	1,11	
Bruno ym.	2012	RCT	Lamotrigiini + SSRI	40	-9,3		Lamotrigiini lumetta tehokkaampaa
Önder ym.	2007	Open label	Gabapentiini+ fluoksetiini	40	-3,1		Lopputilanteessa ryhmien välillä ei eroa.2. viikon kohdalla ero gabapentiinin hyväksi.
Ashfar ym.	2014	RCT	Topiramaatti + SRI	38	-2,79		Ero topiramaatin hyväksi 4. ja 8. viikon kohdalla, muttei lopputilanteessa.
Heidari ym.	2014	RCT	Ondansetroni + fluvoksamiini	46	-5,5		Ondansetroni tehokas lumeeseen verrattuna.
Soltani ym.	2010	RCT	Ondansetroni + fluoksetiini	42	-15,0		Ondansetroni tehokas lumeeseen verrattuna.
Emazadehfard ym.	2016	RCT	Rilutsoli+ fluvoksamiini	54	-3,56		Rilutsoli tehokas lumeeseen verrattuna.

\*yhteensä 16 tutkimusta SRI:stä, n ei tiedossa.

\*\*Tutkittavaa lääkettä ja lumetta saavien ryhmien keskimääräisten Y-BOCS-pisteiden muutoksen (alkutilanne vs lopputilanne) välinen ero. Negatiivinen arvo tarkoittaa eroa tutkittavan lääkkeen hyväksi.

## 3.3 Neuromodulaatiohoidot

### 3.3.1 Syväaivostimulaatio (DBS)

Kiselyn ym. vuoden 2014 meta-analyysissä oli mukana 5 RCT:tä (n=44), jotka tutkivat pakko-oireisen häiriön hoitoon käytetyn syväaivostimulaation tehoa lumeeseen (stimulaattori asennettu, mutta pois päältä) verrattuna. Päävastemuuttuja oli Y-BOCS-pisteiden muutos. MD= -8,95 (95% CI -13,35 - -5,76; p<0,001) DBS-hoidon eduksi. Pienen otoskoon vuoksi eri alaryhmistä ainoastaan anteriorisen capsula internan stimulaatiota pystyttiin analysoimaan; MD=-8,13 (CI -14,24 - -2,02; p= 0,009). Yli kolmasosalla (16:sta 44:stä) potilaista oli merkittäviä haittavaikutuksia. Vakavia leikkaukseen liittyviä jatkotoimenpiteitä vaativia haittavaikutuksia olivat verenvuoto (2 potilasta) ja haavainfektio (2 potilasta). Ohimeneviä leikkaukseen liittyviä haittavaikutuksia olivat väsymys (4 potilasta) ja leikkausalueen puutuminen (7 potilasta). Suurin osa haittavaikutuksista oli stimulaatioon liittyviä ja ohimeneviä, joista yleisin oli hypomaanisten oireiden esiintyminen (13 potilasta). Pysyvistä stimulaatioon liittyvistä haittavaikutuksista yleisin oli lisääntynyt libido (8 potilasta). (32)

Alonson ym. vuoden 2015 meta-analyysissä tutkittiin syväaivostimulaation tehoa pakko-oireisen häiriön hoidossa. Meta-analyysissä oli 31 tutkimusta ja 116 potilasta, joilla oli diagnosoitu OCD DSM-IV:n tai ICD-järjestelmän mukaan. Tutkimusten potilasmäärät vaihtelivat 1:stä 26:een. Kontrolliryhmää ei kaikissa tutkimuksissa ollut. Päävastemuuttujana toimi Y-BOCS-pisteet ja toissijaisina vastemuuttujina vasteen saaneiden osuus, elämänlaatu ja hoidon hyväksyttävyyden (acceptability). Vasteeksi määriteltiin vähintään 35%:n Y-BOCS-pisteiden vähenemä. 83:lla potilaalla stimulaattori asennettiin striatum-alueelle, 27:llä potilaalla subtaalamiseen nukleukseen ja kuudella potilaalla inferioriseen talaamiseen pedikkeliin. Koko tutkimusväestöllä Y-BOCS vähenemä oli 45,1 % ja vasteen saaneiden osuus 60% . Stimulaattorin sijainnilla ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa Y-BOCS-pisteiden vähenemään tai vasteen saaneiden osuutta tarkasteltaessa. Iällä tai sukupuolella ei ollut yhteyttä vasteen saamiseen tai Y-BOCS-pisteiden vähenemään. DBS:lle vasteen saaneiden ikä häiriön toteamishetkellä oli tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin ei vasteen saaneilla; 17,1 vuotta vs 13,8 vuotta (p=0,04). Viitteellinen yhteys OCD:n alkamisaikana ja Y-BOCS-pisteiden vähenemän välillä havaittiin (Spearman's Rho = 0,2, p = 0,05). Merkitsevää eroa OCD:n oireiden kestolla ennen DBS:n asennusta ei vasteen saaneiden ja saamattomien välillä ollut. Oiredimensioissa vasteen saaneiden ja saamattomien välillä ei ollut merkitsevää eroa aggressiivisten/tarkistusoireiden , saastuttamispelon, symmetrian, keräilyn tai somaattisten pakko-oireiden osalta . Vasteen

saaneilla oli ei vastetta saaneisiin verrattuna enemmän seksuaalisia tai uskonnollisia pakko-oireita (33% vs 0%,  $p=0,009$ ). (33)

Fayadin ym. 2016 seurantatutkimuksessa seurattiin kuutta OCD:n hoitoon tarkoitettua DBS:n saanutta potilasta kuudesta yhdeksään vuoteen. Alunperin vasteen saaneiden (Y-BOCS-pisteiden vähenemä  $>35\%$ ) potilaiden ( $n=4$ ) hoitovaste säilyi seuranta-ajan. Yhdellä potilaalla, joka ei alussa saanut hoitovastetta, Y-BOCS-pisteet vähenivät seurannassa 26%. Toinen puutteellisen hoitovasteen saaneista potilaista ei saanut tutkimuksen loppuun mennessä enää aktiivista DBS-hoitoa.

Raymakersin ym. vuoden 2016 avoimessa tutkimuksessa seurattiin 24:ää hoitoresistenttiä OCD:tä sairastavaa potilasta, joille oli asennettu capsula interna/stria terminaliksen bed nucleuksen (IC/ BST) syväaivostimulaattori. Seuranta-aika oli 11-174 kuukautta. Oireita seurattiin Y-BOCS-pisteiden muutoksella. Välittömästi toimenpiteen jälkeen Y-BOCS pisteissä oli jyrkkä lasku, joka sittemmin tasaantui. Stimulaatiolla oli suuri ja merkitsevä vaikutus ( $\beta = -12.42$ ). Leikkauksen leesiovaikutus oli pieni ja ei merkitsevä ( $\beta = 2.40$ ). Leesiovaikutuksella tarkoitetaan itse leikkauksen aiheuttaman mekaanisen ärsytyksen aiheuttamaa vaikutusta. Kun stimulaatio oli käännetty pois päältä, Y-BOCS-pisteissä tapahtui suuri nousu. Tutkimuksen mukaan korkeammat BDI-pisteet ennustivat pienempää Y-BOCS-pisteiden vähenemää tutkimuksen aikana. (34)

Roh ym. 2012 seurantatutkimuksessa seurattiin neljää hoitoresistenttiä OCD:tä sairastavaa DBS:n saanutta potilasta kahden vuoden ajan. Oiremittarina käytettiin Y-BOCS-pisteitä. Hoitovasteeksi määritettiin 35%:n pistelasku Y-BOCS:issa, jonka kaikki potilaat saavuttivat. Keskimääräinen pistevähenemä oli 59,7%. Vakavia sivuvaikutuksia ei ollut, mutta potilaat kokivat väliaikaisia haittavaikutuksia. Potilaat 1, 2 ja 3 kokivat lisääntyneitä ahdistuneisuutta jännitteen noston yhteydessä, mikä palautui kun jännitettä laskettiin. Potilas 4 koki hypomaanisia oireita kolmen päivän ajan, mutta mieliala palautui normaalille tasolle kun jännitettä laskettiin. (35)

### 3.3.2 Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS)

Rodriguez-Martin ym. suorittivat Cochrane-katsauksen TMS:n tehosta OCD:n hoidossa vuonna 2002. Tällöin aiheesta löytyi vain 3 tutkimuskriteerit täyttävää tutkimusta (n=42), joiden data ei riittänyt analyysin tekemiseen. (36)

Berlimin ym. meta-analyysissä vuodelta 2012 tutkittiin rTMS:n tehoa OCD:n hoidossa. Meta-analyysissä oli mukana 10 RCT:tä ja yhteensä 282 potilasta, joilla oli diagnosoitu OCD DSM IV:n tai ICD:n mukaan. Interventiona oli joko matan (LF) tai korkea (HF) taajuuden TMS, jota annettiin ainakin viiden istunnon ajan joko monoterapiana tai tavanomaisen hoidon augmentaatiossa. Kontrollina toimi lumehoito, joka oli joko päänahkaan suunnattu stimulaatio tai lume-TMS-kela. Kaikki tutkimukset mittasivat vastetta Y-BOCS-pisteiden avulla. Hedgen g-efektikoko oli 0,59 (p=0,006) tarkoittaen kohtalaista vaikuttavuutta. Vasteen saaneiden osuudet aktiivista hoitoa saavilla ja lumehoittoa saavilla olivat 35% ja 13%. (OR=3,39, 95% CI =1,54 - 7,48, p=0,002) aktiivisen hoidon eduksi. NNT oli 5. (37)

Zhoun ym. vuoden 2017 meta-analyysissä tutkittiin toistettua transkraniaalista magneettistimulaatiota pakko-oireisen häiriön hoidossa lyhyellä aikavälillä (1-12 viikkoa). Meta-analyysissä oli mukana 20 RCT:tä, joissa oli yhteensä 791 potilasta, joilla oli diagnosoitu OCD. 18:ssa tutkimuksessa potilaina oli tavanomaiselle hoidolle puutteellisen vasteen saaneita potilaita. Kontrollina toimi lume (sham) TMS-hoito. Vastetta mitattiin Y-BOCS-pisteillä. Intervention kesto oli yhdestä kahteentoista viikkoon. Hedgen g-efektikoko oli 0,71 (p<0,0001), joka tarkoittaa suurta vaikuttavuutta. Tutkimuksessa pohdittiin lumeen vertailukelpoisuutta aktiiviseen TMS:ään verrattuna. (38)

### 3.3.3 Muut neuromodulaatiohoidot

D'Ursoan ym. 2016 julkaistussa satunnaistetussa, osittaisessa cross-over tutkimuksessa tutkittiin transkraniaalista tasavirtastimulaatiota (tDCS) 12 potilaan aineistossa. Potilaat satunnaistettiin puoliksi (6 +6) katodista tai anodista stimulaatiota saavaan ryhmään. Kontrolliryhmää ei ollut. Mikäli potilaiden oireet säilyivät samana tai vähenivät 10:n päivittäisen tDCS-kerran jälkeen, potilaat jatkoivat hoitoa samalla polaarisuudella vielä 10 päivää ja mikäli 10 päivän stimulaation jälkeen oireet pahenivat, vaihdettiin stimulaation polaarisuus vastakkaiseen lopuiksi 10:ksi päiväksi. Oireita mitattiin Y-BOCS-pisteiden avulla. Kaksi anodista stimulaatiota saavaa potilasta jättäytyi pois tutkimuksesta ja lopuista neljästä potilaasta kaksi vaihtoi katodiseen stimulaatioon ja kaksi jatkoivat anodisella stimulaatiolla. Anodiselle stimulaatiolle 10:n ensimmäisen päivän Y-BOCS-pisteet lisääntyivät keskimäärin 2,62 pistettä ja katodiseen stimulaatioon vaihdettaessa vähenivät 4,62 pisteellä. Kaikki potilaat, jotka saivat katodista stimulaatiota jatkoivat samalla polaarisuudella. Ensimmäisen kymmenen päivän keskimääräinen Y-BOCS-pisteiden vähenemä heillä oli 4,62. Yhteenvedona katodinen stimulaatio vaikutti tehokkaammalta kuin anodinen. (39)

Fengin ym. vuoden 2016 RCT:ssä tutkittiin transkutaanista sähköakupunktiota (TEAS). TEAS on transkutaanisen sähköisen hermostimulaation (TENS) yksi muoto. Siinä sähkövirran avulla noninvasiivisesti stimuloidaan tiettyjä akupisteitä kehossa, jonka ajatellaan voivan vaikuttaa hermoston toimintaan. Tutkimuksessa 360 potilasta satunnaistettiin 3:een ryhmään, joista yksi (ryhmä A) sai TEAS-hoitoa, CBT:tä ja klomipramiinia, yksi (ryhmä B) TEAS-hoitoa, CBT:tä ja lumelääkettä ja yksi (ryhmä C) lume-TEAS:ia, CBT:tä ja klomipramiinia. Tutkimus kesti 12 viikkoa ja päävastemuuttujana toimi Y-BOCS-pistemäärä. Ryhmillä A ja B oli merkittävästi suurempi pisteiden kokonaisvähenemä C-ryhmään verrattuna. Keskenään ryhmien A ja B välillä ei ollut eroa. Näiden ryhmien vasteen saaneiden osuus oli myös suurempi C-ryhmään verrattuna. (88.3% vs 81.7% vs 67.5%,  $p > 0.001$ ), samoin remission saaneiden osuus (30.0% vs 22.5% vs 9.2%,  $p < 0.001$ ). (40)



### 3.3.4. Yhteenveto neuromodulaatiohoidoista

**Taulukko 4. Neuromodulaatiohoitojen teho pakko-oireisen häiriön hoidossa.**

Tutkija	tyyppi	interventio	n*	MD	Hedg en g	Y-BOCS muutos (%)	p	Huomioita
Alonso ym. (2015)	meta-analyysi	DBS	116 (31)			45,1		Ei kontrolliryhmää
Kisely ym. (2014)	meta-analyysi	DBS	44 (5)	-8,93			<0.001	Lumekontrolli, inaktiivinen DBS
Berlim ym.	meta-analyysi	rTMS	282(10)		0,59			Kontrollina lume-TMS
Zhou ym.	meta-analyysi	rTMS	791 (20)		0,71			Kontrollina lume-TMS
Rodriguez ym.	cochrane	TMS						Ei tarpeeksi tietoa
D'Urso ym.	cross over	tDCS	12					Katodinen stimulaatio parempi kuin anodinen
Feng ym.	RCT	TEAS	360					TEAS:illa vasteen saaneiden osuus suurempi

\*suluissa meta-analyysin tutkimusten määrä

## 4 YHTEENVETO JA POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella kognitiivisbehavioraalinen terapia (CBT) ja käyttäytymisterapia (BT) ovat pakko-oireisen häiriön (OCD) hoidossa tehokkaita psykoterapiamuotoja. Alcazarin meta-analyysin perusteella CBT:n terapeuttisista tekniikoista altistus ja reagoinnin esto (exposure and response prevention, ERP) on tehokkaampi kuin sen ja kognitiivisen uudelleenstrukturoidin yhdistelmä tai jälkimmäinen yksinään. Mielikuva- ja käytännön altistuksen yhdistelmä on tehokkaampi kuin jompikumpi erikseen. (13)

Ryhmäterapian ja yksilöterapian erot ovat varsin pienet, joten ryhmämuotoisella terapialla voitaisiin hyödyntää tehokkaammin terveydenhuollon resursseja. Jónssonin tutkimuksessa kahden tunnin ryhmämuotoisessa terapiaistunnossa oli kuusi potilasta kahta terapeuttia kohden, mikä tarkoittaisi 40 min terapeutin aikaa potilasta kohden per käyntikerta. Yksilöterapiassa terapeutin aikaa potilasta kohden kului 60 min per käyntikerta. Tämä tarkoittaisi kolmasosan säästöä terapeutin potilasta kohden käyttämässä ajassa. (14)

Myös eri itsehoitomuodot ovat tehokkaita, joten niitä voisi käyttää ammattilaiskontaktin tukena. Etenkin lievemmissä tapauksissa ja jos terapeuttien palveluita ei ole riittävästi saatavilla, osan terapeutin ajasta voisi korvata erilaisilla itsehoitomenetelmillä, kuten tietokoneohjelmilla, kirjasilla tai puhelinsovelluksilla. Samoin näitä menetelmiä voisi lisätä tavallisen terapian yhteyteen. Dettoren meta-analyysin mukaan terapeutin antama hoito on kuitenkin tehokkaampaa teknologia-avusteiseen kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan (T-CBT) verrattuna ( $d=0,45$ ). Itsehoitopohjaisista terapioista Caitlinin meta-analyysin perusteella tehokkaimpia olivat eniten terapeutin kontaktia sisältävät terapiat. (15,16)

Yhteenvetona yksilöterapeuttiset BT ja CBT, jonka komponenteista erityisesti ERP, vaikuttavat olevan tehokkaimmat terapeuttiset hoitomuodot. Terveydenhuollon resursseja voitaneen paremmin hyödyntää tarjoamalla osa palveluista ryhmäterapiana ja yhdistämällä itsehoitomuotoisia menetelmiä hoitoon. Psykoterapioiden arviointia vaikeuttaa kontrollin laatu. Useimmissa tutkimuksissa kontrollina oli ns. waiting list-menettely tai tavanomainen

hoito eli potilaat eivät saaneet aktiivista psykologista hoitoa. Voidaan myös pohtia onko tutkimusten yhteydessä terapeuttien käytännössä harjoittamassa psykoterapiassa mukana myös varsinaiseen tutkimussuunnitelmaan liittymättömiä elementtejä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella SSRI-lääkkeiden tehosta on hyvin selkeä näyttö. Teholtaan mikään tietty SSRI-lääke ei noussut muiden yläpuolelle eikä SSRI-lääkkeitä verrattu suoraan keskenään. Lääkkeen kliinistä vaikuttavuutta arvioitaessa on otettava myös mm. haittavaikutusprofiili huomioon. SSRI-lääkkeet ovat ryhmänä varsin hyvin siedettyjä, joten ne soveltuvat ensilinjan lääkkeiksi. (17) Klomipramiinin teho on myös hyvin osoitettu, mutta trisyklisenä masennuslääkkeenä sillä on SSRI:tä epäedullisempi haittavaikutusprofiili, jonka vuoksi sitä käytetään usein vaikeahoitoisimmilla potilailla ja toisen linjan lääkkeenä.

Hoitoresistenttien potilaiden lääkehoidosta vahvin näyttö on toisen polven psykoosilääkkeillä SSRI-lääkkeisiin yhdistettynä. Lääkeaineista tutkimusnäyttö tukee risperidonin ja aripipratsolin käyttöä. (22,41) Epilepsialääkkeistä gabapentiinin ja topiramaatin tehosta ei juuri ole näyttöä (25,26), mutta lamotrigiinilla oli lupaavia tuloksia yhdessä RCT:ssä.(24) Myös 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti ondansetroni vaikuttaa lupaavalta lääkkeeltä OCD:n hoidossa. Siitä oli kaksi hyvin toteutettua RCT:tä joissa molemmissa saatiin näyttöä ondansetronin tehosta. (27,28) Rilutsolista oli yksi RCT, jonka perusteella se voisi olla hyödyllinen OCD:n hoidossa.(29)

Neuromodulaatiohoidoista TMS on uusien meta-analyysien perusteella tehokas hoitomuoto. Kahden meta-analyysin perusteella sillä on kohtalainen teho. (38,42) Uusin luetuista hoitosuosituksista oli CANMAT vuodelta 2014, jossa ei ollut mukana Zhoun 2017 ilmestynyttä meta-analyysia. APA:n ja NICE:n suositusten ilmestymisen aikaan kumpikaan tässä katsauksessa esitellyistä meta-analyyseista TMS:n käytöstä OCD:n hoidossa ei ollut ilmestynyt. Näiden suositusten mukaan TMS:stä on ristiriitaista näyttöä, mutta uudempien tutkimusten valossa näyttö tehosta vaikuttaisi olevan selkiintynyt. Menetelmä on noninvasiivinen ja hyvin siedetty, joten TMS:ää voisi käyttää myös lievempien tapausten hoidossa tulevaisuudessa kun ko. tekniikka yleistyy.

DBS vaikuttaa tehokkaalta hoitomuodolta kaikkein vaikeimmin oireilevien ja hoidettavien pakko-oireisten potilaiden hoidossa. Alonson meta-analyysissa avoimissa tutkimussarjoissa

saavutettiin 45.1%:n oirevähennys ja Kiselyn meta-analyysissä Y-BOCS-pisteissä 8.93:n pisteen vähennys lumeeseen verrattuna. (32,33) DBS on kuitenkin invasiivinen ja kallis toimenpide, joka sisältää omat riskinsä ja haittansa niin leikkaukseen kuin stimulaatioon liittyen. Lisää laadukkaita tutkimuksia tarvitaan sen tehon ja haittavaikutusten parempaan arviointiin.

Transkraniaalisesta tasavirtastimulaatiosta (tDCS) ja transkutaanisesta (39) sähköakupunktiosta (TEAS) tarvitaan lisää tutkimuksia ja niiden tehoa tulisi verrata esim. TMS:ään, joka on vastaavankaltainen noninvasiivinen menetelmä. (40) Psykiatrisen sähköhoidon (ECT) tehosta ei ole näyttöä OCD:n hoidossa.

Yhteenveto pakko-oireisen hoidon tehokkaista hoitomuodoista ja tämän katsauksen perusteella ehdotetut hoitolinjat nähtävillä taulukosta 5.

**Taulukko 5. Pakko-oireisen häiriön hoitomuodot ja hoitolinjat.**

	Hoitomuoto	Huomioitavaa
1.linjan hoidot	<b>Hyvä näyttö:</b> SSRI	Hyvin siedetty hoitomuoto.Voidaan yhdistää psykoterapiaan tai käyttää yksinään.
	<b>Hyvä näyttö:</b> Kognitiivisbehavoraalinen- (CBT) ja käyttäytymispsykoterapia (BT)	Tehostaa lääkehoidon vaikutusta. Ei todettuja haittavaikutuksia.Saatavuus, kustannukset ja potilaan soveltuvuus terapiaan rajoittavat käyttöä. Ryhmäterapioilla ja lisäämällä itsehoitoterapiamenetelmiä voitaneen hyödyntää resursseja paremmin.
2. linjan hoidot	<b>Hyvä näyttö:</b> Klomipramiini	Saattaa olla parempi teho kuin SSRI:illä. Trisyklisenä masennuslääkkeenä SSRI:tä huonommin siedetty, minkä vuoksi ei suositella ensilinjan lääkehoitona.
	<b>Hyvä näyttö:</b> SSRI + Risperidoni/aripipratsoli.	Suosittelavaa kokeilla jos SSRI:illä tai klomipramiinilla ei riittävää vastetta.
	<b>Kohtalainen näyttö</b> SSRI + Ondansetroni.	2 RCT:tä, joissa Ondansetroni annosvälillä 4-8 mg/vrk havaittu tehokkaaksi SSRI:n augmentoimisessa.
	<b>Lupaava näyttö</b> SSRI + Lamotrigiini	Lamotrigiini havaittu tehokkaaksi SSRI:n augmentoimisessa yhdessä RCT:ssä. Hoitoannos 100mg/vrk, joka saavutettu neljässä viikossa hoidon alusta..
	<b>Hyvä näyttö:</b> Transkraniaalinen magneettistimulaatio (TMS)	Noninvasiivinen menetelmä, jolla on varsin vähän haittavaikutuksia. Saatavuus rajoittaa TMS:n käyttöä käytännössä. Ei riittävästi tietoa TMS:n tehosta yksinään, joten suositeltavaa käyttää muun hoidon tukena.
3. linjan hoidot	<b>Lupaava näyttö:</b> Syväaivostimulaattori (DBS)	Invasiivinen menetelmä. Leikkauksella sekä stimulaatiolla haittavaikutuksia, joista osa pysyviä. Kaikkein vaikeahoitoisimmille potilaille tavanomaisen hoidon lisäksi.

## LÄHTEET

- (1) Zohar Joseph. Obsessive Compulsive Disorder. ; 2012.
- (2) Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. 11. ed., internat. ed. ed. Philadelphia [u.a.]: Wolters Kluwer; 2015.
- (3) Kähkönen S, Karila I, Holmberg N. Kognitiivinen psykoterapia. 3rd ed.; 2008.
- (4) Theoe ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Reprint ed. Geneva: WHO; 1993.
- (5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders&nbsp;; 5. ed. ed. Washington, DC: Arlington, VA : American Psychiatric Association, ©2013; 2013.
- (6) American Psychiatric Assoc. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. ed., text rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Assoc; 2000.
- (7) Eisen JL, Phillips KA, Coles ME, Rasmussen SA. Insight in obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. *Comprehensive Psychiatry* 2004;45(1):10-15.
- (8) Yager J. Treatment of patients with eating disorders. [Bindeinheit] 3. ed. ed. Arlington, Va: American Psychiatric Assoc; 2006.
- (9) Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1.
- (10) Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2014 May;28(5):403-439.
- (11) Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2012 Jun;16(2):77-84.
- (12) Gava I, Barbui C, Aguglia E, Carlino D, Churchill R, De Vanna M, et al. Psychological treatments versus treatment as usual for obsessive compulsive disorder (OCD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2007 Apr 18,(2):CD005333.
- (13) Rosa-Alcázar AI, Sánchez-Meca J, Gómez-Conesa A, Marín-Martínez F. Psychological treatment of obsessive–compulsive disorder: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 2008;28(8):1310-1325.
- (14) Jónsson H, Hougaard E, Bennedsen BE. Randomized comparative study of group versus individual cognitive behavioural therapy for obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2011 May;123(5):387-397.
- (15) Percy, Caitlin P.|Anderson, Rebecca A.|Egan, Sarah J.|Rees, Clare S. A systematic review and meta-analysis of self-help therapeutic interventions for obsessive–compulsive disorder: Is therapeutic contact key to overall improvement? *Journal of Behavior Therapy*

- and *Experimental Psychiatry* 2015;51:74-83.
- (16) Dèttore D, Pozza A, Andersson G. Efficacy of Technology-delivered Cognitive Behavioural Therapy for OCD Versus Control Conditions, and in Comparison with Therapist-Administered CBT: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cognitive Behaviour Therapy* 2015 May 4,;44(3):190-211.
- (17) Soomro GM, Altman D, Rajagopal S, Oakley-Browne M. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *The Cochrane database of systematic reviews* 2008 Jan 23,(1):CD001765.
- (18) Dan J Stein, Paul D Carey, Christine Lochner, Soraya Seedat, Naomi Fineberg, Elisabeth W Andersen. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS spectrums* 2008 Jun 1,;13(6):492-498.
- (19) Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2002 Jun;22(3):309-317.
- (20) Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychology Review* 2004;24(8):1011-1030.
- (21) Denys D, van der Wee N, van Megen, Harold J. G. M, Westenberg HGM. A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *Journal of clinical psychopharmacology* 2003;23(6):568-575.
- (22) Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010 Dec 8,(12):CD008141.
- (23) Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodsoll J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 2014 Nov 29,;14(1):317.
- (24) Bruno A, Micò U, Pandolfo G, Mallamace D, Abenavoli E, Di Nardo F, et al. Lamotrigine augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology* 2012 Nov;26(11):1456-1462.
- (25) Önder E, Tural Ü, Gökbakan M. Does gabapentin lead to early symptom improvement in obsessive-compulsive disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 2008 Aug;258(6):319-323.
- (26) Afshar H, Akuchekian S, Mahaky B, Zarean E. Topiramate augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2014 Oct;19(10):976-981.
- (27) Heidari M, Zarei M, Hosseini S, Taghvaei R, Maleki H, Tabrizi M, et al. Ondansetron or placebo in the augmentation of fluvoxamine response over 8 weeks in obsessive-compulsive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2014 Nov;29(6):344-350.
- (28) Soltani F, Sayyah M, Feizy F, Malayeri A, Siahpoosh A, Motlagh I. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. *Human psychopharmacology* 2010 Aug;25(6):509-513.
- (29) Emamzadehfard S, Kamaloo A, Paydary K, Ahmadipour A, Zeinoddini A, Ghaleiha A, et al. Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2016 Aug;70(8):332-341.
- (30) Batelaan NM, Bosman RC, Muntingh A, Scholten WD, Huijbregts KM, van Balkom, Anton J L M. Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: systematic review and

- meta-analysis of relapse prevention trials. *BMJ* 2017 Sep 13;358:j3927.
- (31) S Romano, W Goodman, R Tamura, J Gonzales. Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *Journal of clinical psychopharmacology* 2001 Feb 1;21(1):46-52.
- (32) Kisely S, Hall K, Siskind D, Frater J, Olson S, Crompton D. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine* 2014 Dec;44(16):3533-3542.
- (33) Alonso P, Cuaas D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0133591.
- (34) Raymaekers S, Vansteelandt K, Luyten L, Bervoets C, Demyttenaere K, Gabriëls L, et al. Long-term electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis for obsessive-compulsive disorder. *Molecular psychiatry* 2017 Jun;22(6):931-934.
- (35) Roh, Daeyoung|Chang, Won Seok|Chang, Jin Woo|Kim, Chan-Hyung. Long-term follow-up of deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 2012;200(2):1067-1070.
- (36) Cochrane Database of Systematic Reviews. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2011 Jul;15(4):29-31.
- (37) Berlim, Marcelo T.|Neufeld, Nicholas H.|Van den Eynde, Frederique. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47(8):999-1006.
- (38) Zhou, Dong-Dong|Wang, Wo|Wang, Gao-Mao|Li, Da-Qi|Kuang, Li. An updated meta-analysis: short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders* 2017;215:187-196.
- (39) Giordano D'Ursoa, Andre R. Brunonib,c, Maria Pia Mazzaferrod, Annalisa Anastasiad, Andrea de Bartolomeise, Antonio Mantovanif,g. Transcranial Direct Current Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: a randomized, controlled, partial crossover trial. 2013.
- (40) Feng, Bin|Zhang, Zhang-Jin|Zhu, Rui-Ming|Yuan, Guo-Zhen|Luo, Li-Yuan|McAlonan, Grainne M.|Xu, Fang-Zhong|Chen, Jiong|Liu, Lan-Ying|Lv, Yang-Yang|Wong, Hei Kiu|Zhang, Ying|Zhu, Li-Xia. Transcutaneous electrical acupoint stimulation as an adjunct therapy for obsessive-compulsive disorder: A randomized controlled study. *Journal of Psychiatric Research* 2016;80:30-37.
- (41) Veale D, Miles S, Smallcombe N, Ghezai H, Goldacre B, Hodson J. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry* 2014 Nov 29;14(1):317.
- (42) Berlim, Marcelo T.|Neufeld, Nicholas H.|Van den Eynde, Frederique. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* 2013;47(8):999-1006.