

# Medikamenter i Barne- og ungdomspsykiatri

Randi Nesje Myhr 2018

Første utgave av dette kompendiet ble laget i 2003, et nytt og omarbeidet i 2009 og 2013 og siste oppdatering mars 2018.

Medikamentell behandling av mange lidelser i barne og ungdomspsykiatrien er vanskelig. Vi møter barn, unge og familier med stort lidelsestrykk og alvorlige symptomer. Samtidig hever det seg mange kritiske røster, både innenfor fagfeltet og i media. Det spørres om vi bruker for mye legemidler og om vi bruker legemidler til de riktige pasientene. Det pekes på store placeboeffekter i studier og manglende studier på langtidsbruk. Det spørres om evidensen for effekt i forhold til negative virkninger virkelig er så god at det forsvaret bruk av medikamentene.

Mange av medikamentene vi bruker har ikke spesiell godkjenning til bruk hos barn og unge i Norge og Europa. Dette dels fordi det ikke er gjort utprøvinger, eller svært få utprøvinger i forhold til denne aldersgruppen, og dels fordi det koster og tar tid å få godkjenninger for nye indikasjoner og nye aldersgrupper. Firmaene tar også økonomiske hensyn når de bestemmer om de skal søke godkjent nye indikasjoner eller aldersgrupper.

Det at medikamentet ikke har godkjenning i Norge for den indikasjonen vi vil bruke det for, behøver ikke bety at det ikke er indikasjon for å bruke det. For en del medikamenter og indikasjoner finnes det etter hvert god evidens i gode dobbeltblind randomiserte undersøkelser (RCT). Noen medikamenter er godkjent for barn og unge i USA eller andre land for videre indikasjoner enn i Norge. Når vi bruker medikamenter som ikke er spesielt godkjent for aldersgruppen i Norge, er det imidlertid svært viktig å være nøye med journalføring og med hvilket grunnlag vi har for å gi medikamentet.

Jeg vil i dette kompendiet forsøke å samle den kunnskapen jeg har funnet fram til nå, og kort referere de undersøkelsene som er gjennomført de siste åra. Dette bygger i tillegg til samtaler med leger i fagfeltet og litteratursøk spesielt på PubMed, på heldagsseminarer på AACAP konferanser og søk etter guidelines i Europa ( NICE) USA ( AACAP) og Kanada.

Gibostad april 2018

*Randi Nesje Myhr*

## INNHALDSFORTEGNELSE.

Ved å trykke på ønsket sidetall i innholdsfortegnelsen kommer du direkte dit i elektronisk utgave.

<b>A: MEDIKAMENTELL BEHANDLING.....</b>	<b>5</b>
<i>Medikamenter og barn spesielt .....</i>	<i>5</i>
<i>Compliance .....</i>	<i>5</i>
<i>Førskolebarn.....</i>	<i>6</i>
<i>Refusjon:.....</i>	<i>6</i>
<i>Økonomi/Trinnpris:.....</i>	<i>7</i>
<i>Interaksjoner og meldepliktige bivirkninger: .....</i>	<i>7</i>
<i>Serumkonsentrasjon og legemiddelgenetikk.....</i>	<i>8</i>
<i>Generell informasjon om legemidler, lenker.....</i>	<i>9</i>
<b>B: MEDIKAMENTGRUPPER .....</b>	<b>10</b>
B 1. ANTIDEPRESSIVA .....	10
Oppsummering: .....	10
Bivirkninger: .....	11
Suicidaladferd ved antidepressiva.....	14
Indikasjoner ulike SSRI preparater.....	15
SSRI .....	17
Citalopram (Cipramil) .....	17
Escitalopram (Cipralext) .....	18
Fluoxetin (Fontex) .....	18
Fluvoxamin (Fevarin).....	20
Paroxetin (Seroxat) .....	21
Sertralin (Zoloft).....	22
Andre nye antidepressiva. ....	24
Buprorion .....	24
Duloxetin(Cymbalta) .....	25
Mirtazapin (Remeron) .....	25
Moklobemid (Aurorix).....	26
Reboxetin (Edronax) .....	27
Venlafaxin (Efexor) .....	27
Vortioxetin (Brintellix) .....	29
Tricykliske antidepressiva TCA.....	29
Amitryptilin (Sarotex).....	29
Clomipramin (Anafranil) .....	30
Imipramin (Tofranil) .....	30
Andre eldre antidepressive medikamenter: .....	30
Mianserin (Tolvon).....	30
Selegilin .....	31
Andre aktuelle medikamenter: .....	31
Buspiron.....	31
B 2. ANTIPSYKOTIKA .....	32
Indikasjoner generelt og hos barn.....	33
Gjennomganger antipsykotika generelt:.....	34
Bivirkninger og monitorering antipsykotika: .....	35
Annen Generasjons antipsykotika .....	41
Amisulprid (Solian).....	41
Aripiprazol (Abilify).....	41
Clozapine (Leponex) .....	45
Lurasidon ( Latuda) .....	46
Olanzapin (Zyprexa) .....	48
Quetiapin (Seroquel) .....	50
Paliperidon.....	52
Risperidon (Risperdal) .....	53
Sertindole (Serdolect).....	55
Ziprasidon (Zeldox).....	55
Førstegenerasjonsantipsykotika:.....	57

Haloperidol (Haldol).....	57
Pimosid (Orap).....	58
Klorproxiten (Truxal).....	59
<b>B 3. STEMNINGSSTABILISERENDE MEDIKAMENTER.....</b>	<b>59</b>
Carmamazepin (Tegretol).....	60
Oxcarbazepin (Trileptal).....	60
Lamotrigin (Lamictal).....	61
Litium (Lithionit).....	63
Valproat/Divalproex (Orfiril).....	65
<b>B 4. ADHD MEDISINER.....</b>	<b>67</b>
<i>Sentralstimulerende medikamenter.....</i>	<i>67</i>
Metylfenidat ( Ritalin, Medikinet, Equasym, Concerta, Delmosart ).....	68
Dexamfetamin.....	69
Racemisk amfetamin:.....	70
Lisdeksamfetamin ( Elvanse).....	70
<i>Dosering av sentralstimulerende medisin:.....</i>	<i>71</i>
<i>Bivirkninger:.....</i>	<i>72</i>
<i>Hvem kan skrive ut sentralstimulerende medisin.....</i>	<i>75</i>
<i>Andre ADHD medisiner:.....</i>	<i>76</i>
Atomoxetin (Strattera).....	76
<i>Bivirkninger:.....</i>	<i>77</i>
<i>Serumkonsentrasjonsmåling og genotyping Atomoxetin.....</i>	<i>78</i>
<b>B 5. ANDRE AKTUELLE MEDIKAMENTER I BARNE- OG UNGDOMSPSYKIATRI.....</b>	<b>79</b>
<i>Alfa2 blokkere.....</i>	<i>79</i>
Guanfacin (Intuniv).....	79
Klonidin (Catapresan).....	81
Propranolol (Inderal, Pranolol).....	83
Prazosin ( Minipres, Hypovase).....	84
<b>B 6 MEDISINER VED SØVNVANSKER.....</b>	<b>85</b>
Alimemazin (Vallergan).....	85
Melatonin.....	85
Passiflora incarnata (Sedix 200 mg, Pascoflair 425 mg).....	88
Valeriana.....	88
Zolpidem ( Stilnoct).....	89
Zoplikon (Imovane).....	89
<b>C LIDELSER:.....</b>	<b>90</b>
<b>C1. DEPRESJONER.....</b>	<b>90</b>
<i>Erfaringer i Norge:.....</i>	<i>91</i>
<i>Om depresjoner, epidemiologi, symptomer, risiko:.....</i>	<i>91</i>
<i>Behandling generelt:.....</i>	<i>93</i>
<i>Medikamentell behandling.....</i>	<i>94</i>
<i>Kunnskapsgrunnlaget for medikamentell behandling av depresjon hos barn og unge.....</i>	<i>96</i>
<i>Medikamentforandringer ved manglende respons.....</i>	<i>101</i>
<b>C 2. ANGSTLIDELSER.....</b>	<b>104</b>
<i>Erfaringer i Norge.....</i>	<i>104</i>
<i>Om angstlidelser epidemiologi, symptomer.....</i>	<i>104</i>
<i>Oversiktsartikler som ser på SRI og SSRI i forhold til CBT og kombinasjonsbehandling ved angst generelt.....</i>	<i>105</i>
OCD.....	106
<i>Oversiktsartikler som ser på SRI og SSRI i forhold til CBT og kombinasjonsbehandling ved OCD:.....</i>	<i>107</i>
<i>Sosial fobi (SoP), generalisert angst (GAD) og separasjonsangst (SAD).....</i>	<i>110</i>
<i>Separasjonsangst.....</i>	<i>112</i>
<i>Selektiv mutisme:.....</i>	<i>112</i>
<i>Panikk lidelse.....</i>	<i>113</i>
PTSD.....	113
<b>C 3. TOURETTE OG TICS.....</b>	<b>115</b>
<i>Om Tourette syndrom epidemiologi, symptomer.....</i>	<i>115</i>

<i>Medikamentell behandling:</i> .....	116
<i>Andre medikamenter</i> .....	118
<i>Tics/ Tourette med komorbid ADHD:</i> .....	118
C 4. ADFERD .....	119
<i>Medikamentell behandling:</i> .....	119
<i>Sentralstimulerende</i> .....	121
<i>Stemningsstabiliserende</i> .....	121
C 5. AUTISTISKE LIDELSER OG SPESIELLE SYNDROMER .....	121
<i>Reviewartikler og oppsummeringer av medikamentell behandling ved autisme:</i> .....	122
<i>Medikamentell behandling:</i> .....	123
Antipsykotika .....	123
Antidepressiva.....	124
Sentralstimulerende og andre ADHD medikamenter .....	125
Søvn.....	126
<i>Spesielle syndromer det er viktig å kjenne til ved medisinerer:</i> .....	126
<i>Katatoni</i> .....	129
C 6. PSYKOSER .....	129
<i>Om psykoser hos barn og unge:</i> .....	133
<i>Studier av antipsykotika ved juvenil schizofreni</i> .....	134
C 7. BIPOLAR LIDELSE .....	138
<i>Erfaringer i Norge:</i> .....	139
<i>Om bipolar lidelse hos barn og unge</i> .....	140
<i>Medikamentell behandling:</i> .....	141
<i>Nyere større studier som sammenligner ulike medikamenter:</i> .....	143
C 8. ADHD .....	148
<i>Hva gjør vi I Norge</i> .....	149
<i>Undersøkelser/vurderinger som bør være gjort før vurdering av oppstart av ADHD medisin</i> .....	149
<i>ADHD studier</i> .....	150
<i>Nyere review og metaanalyser:</i> .....	153
<i>Barn under 6 år?</i> .....	154
<i>ADHD med komorbiditet</i> .....	154
C 9.SØVN.....	156
<i>Hvorfor er kartlegging og behandling av søvn viktig</i> .....	157
<i>Hvor vanlig er søvnproblemer hos barn?</i> .....	158
<i>Hva regulerer søvnen?</i> .....	158
<i>Ulike søvnforstyrrelser</i> .....	159
1. Problemer med å sovne til rett tid .....	159
2. Uvanlig adferd i løpet av natta.....	160
3. Problemer med å holde seg sovende .....	160
4. Økt søvnighet på dagtid.....	161
<i>Søvn og ADHD</i> .....	161
<i>Søvn og autismspekterlidelser</i> .....	163
<i>Behandling av søvnvansker hos barn og ungdom:</i> .....	164
<i>Medikamentell behandling:</i> .....	165

## **A: Medikamentell behandling**

### **Medikamenter og barn spesielt**

”Pediatrik psykofarmakologi involverer samspillet mellom en organisme i utvikling (spesielt hjernen i utvikling), psykopatologi, kjemiske stoffer som virker på hjernen og en terapeutisk intensjon. Samspillet mellom disse bestemmer benefit og mulighet for toksisitet av behandlingen”. (Benedetto Vitiello)

Hos barn presenterer ofte psykiske lidelser seg diffust og atypisk og det er ofte vanskelig å stille en sikker diagnose, selv om barnet kan ha en svært alvorlig og invalidiserende lidelse. Man må oftere behandle ut fra de alvorligste symptomene heller enn en sikker diagnose. Behandlingseffekt er mindre forutsigbar enn hos voksne. Det er alltid viktig å se på om det er andre faktorer rundt barnet, i skole, fritid og hjem man kan endre før medisinerig igangsettes.

På mange områder er ikke barns omsetning av medisiner så forskjellig fra voksne når de er kommet opp mot skolealder.

Det er også viktig å ha i minne at plasmanivå av medikament ikke nødvendigvis reflekterer medikamentkonsentrasjon i hjernen. En us (Morre et al 2002) har vist at ved litium er det direkte korrelasjon mellom serum og hjernenivå av litium hos voksne og barn, men ikke hos ungdommer, de hadde en lavere hjerne/serum ratio og vil derfor trenge høyere serumkonsentrasjoner for å få terapeutiske konsentrasjoner i hjernen.

Yngre barn og barn med nevropsykiatriske lidelser, ser ut til å være mer sensitive for bivirkninger.

Sikkerhet er svært viktig, barn som får medikamenter må man sikre at følges nøye, spesielt i starten, og være obs på alle uventede virkninger.

Det er også svært viktig at vi vet hva vi ønsker å behandle, og at dette er beskrevet i journal. Det må være mulig å monitorere behandlingseffekt, og det må være en plan for evaluering og varighet av behandlingen. Hvis vi velger å starte medikamentell behandling hos barn og ungdom, må både effekt av behandling, og eventuelle bivirkninger følges nøye og evalueres underveis.

### **Compliance.**

En viktig faktor å være oppmerksom på er at compliance ikke alltid er på topp verken hos barn og ungdom eller foreldre. Det er flere erfaringer med klage på dårlig effekt og når man tar serumspeil er det 0, selv om ungdommen bedyrer at de tar medisinen. Mange ungdommer er redde for å ta medisin og kan være svært ambivalente. De kan være svært kreative med f. eks å gjemme tablettene i munnen og senere spytte den ut, tygge den inn i tyggegummi osv. Det er imidlertid veldig viktig å gjøre alt som er mulig for å få til en god behandlingsallianse med pasienten når det er nødvendig med medisinerig.

I forbindelse med MTA studien ved ADHD ble det også sjekket ut nivå av metylfenidat i spyttprøve ved en del av kontrollene. ¼ hadde ut fra dette ikke tatt medisin den dagen, selv om foreldrene sa de hadde gitt dem medisinen. (Aldersgruppe 8-12 år)

## Førskolebarn.

I Norge er det tradisjon for å prøve alle andre behandlingsmåter før psykofarmakologisk behandling av så små barn er aktuelt. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (JAACAP) ga i 2007 ut ”Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Context og Guidelines.” (Gleason et al 2007) Her finnes en gjennomgang av behandlingsallgoritmer for ulike barnepsykiatriske tilstander i førskolealder. Det legges også her vekt på andre ikkefarmakologiske tilnærminger før man i det hele tatt kan tenke medikamenter. Det gjennomgås det som finnes av evidens for begge tilnærminger. Dokumentet kan i sin helhet lastes ned via helsebiblioteket.no hvis dette temaet skulle være aktuelt. Ved søk finnes ikke noen nyere oppdateringer og det henvises til denne artikkelen.

## Refusjon:

Grunnlag for å kunne skrive ut et medikament på blå resept direkte § 2, er at det har indikasjon for tilstanden i Norge, og at tilstanden er godkjent for refusjon. I alle andre tilfeller må det søkes om individuell refusjon fra HELFO § 3.

### **Rundskriv som omhandler dette er revidert og gjelder fra 01.01.18.**

**§ 5-14 - Legemidler, næringsmidler og medisinsk forbruksmaterieell folketrygdloven Vedlegg 1 til § 5-14** kan man finne en liste over medikamenter som er forhåndsvurdert for refusjon og vilkår for dette. I nytt Rundskriv til § 5-14 av 01.01.18 er det åpnet opp for at dersom den aktuelle legemiddelbehandlingen er anbefalt i nasjonale faglige retningslinjer utarbeidet eller godkjent av offentlig myndighet i Norge for den aktuelle sykdommen, anses kravet for dokumentert effekt oppfylt. Som offentlig myndighet regnes Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet. Dokumentasjonskravet kan vurderes som oppfylt for bruk hos barn (opp til 18 år) dersom den aktuelle bruken av legemiddelet er anbefalt i anerkjente terapianbefalinger for barn, for eksempel Generell veileder i pediatri og BNF for children. Etter direkte kontakt med Helfo februar 2018 vil de også godta medikamenter anbefalt i vår “Veileder i barne og ungdomspsykiatri” som nasjonal retningslinje når det gjelder medikamenter for Tourette og autisme. <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/Faglig-veileder-for-barne-og-ungdomspsykiatri/Del-2/f-95-tics-og-tourettes-syndrom/>

Veileder pediatri:

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/nevrologi/tourettes-syndrom>

### Vedtak om stønad til legemidler

Et vedtak er gyldig for legemidlet som er oppført i vedtaket. I tillegg er vedtaket gyldig for andre legemidler med samme virkestoff, formulering og reseptgruppe. Helfo kan på bakgrunn av en faglig vurdering fatte vedtak på flere preparater enn det søkes om. I slike tilfeller skal Helfo oppgi hvilke preparater eller ATC-koder som er omfattet av vedtaket.

For vedtak fattet på markedsført legemiddel er dette begrenset til andre markedsførte legemidler. Vedtak fattet på ikke-markedsførte legemidler er gyldig både for andre markedsførte og ikke-markedsførte legemidler.

Ordningen med bidrag til legemidler er bortfalt fra 01.01.18 men vedtak som er gjort tidligere gjelder i 2018.

I forhold til psykiatri finnes fem aktuelle refusjonskoder. Ut fra dette vil man ved Tourette og autisme vanligvis måtte bruke -70 som punkt i søknad.

-70 (betydelige adferdsproblemer som krever behandling),  
F2 (Behandlingskrevende psykotiske eller psykosenære symptomer),  
F3 (behandlingskrevende forstyrrelse i stemningsleie),  
F4 (behandlingskrevende angstsymptomer).  
F 90 Hyperkinetiske forstyrrelser.  
Noen velger å bruke ICPC refusjonskodene som er utviklet for allmenntidmedisin.

Når det gjelder medikamenter som er godkjent for schizofreni, godtas også andre psykotiske eller psykosenære tilstander. I forhold til refusjon er det indikasjon for tilstanden i seg sjøl og ikke alderskriterier som gjelder. Om et middel som ikke har spesiell godkjenning for barn og ungdom skal prøves, regnes dette som en medisinsk vurdering og har ikke betydning for refusjon.

Alle metylfenidatproduktene unntatt Ritalin og Medikinet kapsel med modifisert frisetting (Ritalin og Medikinet tablett, Equasym og Concerta), amfetaminpreparatene og Atomoxetin (Strattera)) har bare godkjent indikasjon i aldersgruppen 6-17 år. Her gjelder ikke ovenstående om alder. Når 18 års dagen nærmer seg må det derfor søkes om individuell refusjon for fortsatt bruk. Det må også søkes individuell refusjon hvis det er aktuelt å starte opp før 6 år.

### **Økonomi/Trinnpris:**

Det er viktig å være klar over trinnprissystemet. Når patentene er gått ut og det er kommet flere kopipreparater på markedet, fastsetter myndighetene en trinnpris. Med en gang trinnpris fastsettes, er denne 70 % av vanlig pris, etter en tid reduseres denne ytterligere, for enkelte preparater helt ned til 25 % av opprinnelig pris.

Alle apotek plikter å levere minst et preparat i gruppen til oppgitt trinnpris, men det vil variere hvilket etter hvilken apotekkjede de tilhører.

Når pasienten henter medisinen vil de få spørsmål om å bytte til den som følger trinnpris på dette apoteket. Hvis pasienten ikke er villig til dette, må de selv betale mellomlegget. (Altså Helfo dekker bare ut fra trinnpris). Hvis legen skriver at bytte ikke må gjøres, er det Helfo som må dekke mellomlegget. For enkelte pasienter kan dette være hensiktsmessig, da de kan bli forvirret av ulike navn og utseende på medisinen og også at enkelte reagerer ulikt på de ulike merkene av samme medisin. Trinnprissystemet sparer folketrygden for store summer i året og dette fører også til at prisene på de andre medikamentene i gruppen etter hvert reduseres.

Eksempler fra 2017 (pakke ca 100): Olanzapine (Zyprexa) 10 mg tablett koster ca 19 kr pr tablett, men trinnpris er ca 6 kr. Quetiapin (Seroquel) 100 mg ca 6 kr pr tablett, trinnpris 4,20. Fluoxetin (Fontex) 20 mg 6,20 og 3.60kr, sertralin (Zoloft) 50 mg ca 3.30 kr og ca 2 kr, Escitalopram (Cipralext) 10 mg 3 kr og ca 1,20 pr tablett.  
Oversikt finnes her: <https://www.legemiddelsok.no>

For noen typer medisiner er prisen avhengig av mengde virkestoff slik at 20 mg tablett omtrent er dobbelt så dyr som 10 mg (eks Cipralext), for andre medisiner koster det tilnærmet likt pr tablett uansett styrke (eks Strattera). Dette er viktig å være oppmerksom på ved utskriving.

### **Interaksjoner og meldepliktige bivirkninger:**

Flere databaser gir litt ulik info, det kan derfor være nyttig å bruke ulike.

Interaksjoner.no er legemiddelverkets database. Den vil inngå i FEST som skal integreres i ulike journalsystemer og komme med interaksjonsvarsler ved foreskrivinger

Det finnes en god dansk interaksjonsdatabase på [www.interaktionsdatabasen.dk](http://www.interaktionsdatabasen.dk)

Lexi-Interact kan brukes via Helsebiblioteket

P450 Drug Interaction table gir oversikt over hvilke medisiner som metaboliseres via samme Cyp system

### **Melding av bivirkninger:**

Det skal meldes på mistanke. <https://relis.no/content/3557/Bivirkninger>

Der finnes eget skjema, dette kan ikke sendes elektronisk. [www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema) el [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema). RELIS har taushetsplikt. Epikrise som beskriver problemet kan også brukes som melding. Det skal være lavere terskel for å melde bivirkninger hos barn.

Vi har plikt til å melde til legemiddelverket ved følgende:

- Dødelige og livstruende bivirkninger
- Bivirkninger som har gitt varige alvorlige følger
- Nye eller uventede bivirkninger

Vi bør også melde

- Alle bivirkninger av nye legemidler
- Alle bivirkninger av legemidler som står på legemiddelverkets overvåkingsliste  
Seponeringsproblemer
- Reaksjoner pga overdosering/ feilbruk av reseptfrie legemidler
- Bivirkninger av naturlegemidler
- Uventede bivirkninger ved generisk bytte.

## **Serumkonsentrasjon og legemiddelgenetikk**

Det er ikke nødvendig med rutinemessig måling av serumkonsentrasjon av legemidlene vi bruker, bortsett fra ved behandling med litium. (Professor Ole Andreassen forelesning febr 2018) Hvis man imidlertid ikke får ønsket virkning eller uventede bivirkninger kan måling av serumkonsentrasjon være nyttig.

Det kan undersøkes på genetisk polymorfisme i tilfeller av uventet dårlig effekt eller historie med mye bivirkninger, når det er nødvendig med behandling over tid og evt. flere medikamenter. I tillegg er det også uten genetisk polymorfisme store individuelle forskjeller i effektiviteten av systemene. Noen kan ha inaktivt enzym. For medikamenter som bare metaboliseres denne ene veien kan det være et stort problem.

*Foreløpig er det nødvendig med blodprøve, men det jobbes for å også kunne bruke celler fra munnslimhinne på swab. Dette vil gjøre det enklere for barn. CYP 450 systemet er godt utviklet ved 3 årsalder.*

Det undersøkes i Norge i dag for økt (ultrarask) legemiddelomsetning via CYP2D6 og CYP2C19, og for langsom legemiddelomsetning via CYP2D6, CYP2C9 og CYP2C19.

Ved ikke forventet effekt av lamotrigin kan det undersøkes UGT1A4

Oversikt over de ulike systemene: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>

*Wehry et al 2018* går i en reviewartikkel gjennom det nyeste om farmakogenetisk testing hos barn og unge. De peker på at slik testing kan bli viktig for å forutsi behandlingsrespons,



bivirkninger og å velge medikamenter ved ADHD, depresjon og angst. Foreløpig er mye forskning gjort på voksne. De beskriver de viktigste CYP 450 systemene, og hvordan ulike folkegrupper har ulike varianter. De beskriver at systemet er mer komplisert enn man tidligere har tenkt. En som har ultrarask metabolisering kan få lite eller ingen effekt av et legemiddel, men også større og raskere effekt hvis det er metabolitter som er aktivt medikament. Et medikament kan påvirke omsetningen av et annet gjennom samme CYP system. I tillegg beskriver de andre systemer hvor det også kan gjøres farmakogenetisk testing nå, som serotonintransportergener SLC6A4, HTR2A som også influerer respons til antidepressiva og COMT som inaktiverer katekolaminer og som kan innvirke på stimulanter ved ADHD behandling

## Generell informasjon om legemidler, lenker

På [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no) kan man finne info om legemidler under dette som eget emne. Man finner også mye under psykisk helse.

Det er flere databaser samlet på helsebiblioteket:

FEST legemiddelverkets søk <https://www.legemiddelsok.no>

Norsk legemiddelhåndbok <http://legemiddelhandboka.no>

Her omtales også en del medikamenter som ikke er registrert i Norge, men som kan skaffes på registreringsfritak med navn og pakningsstørrelser, for eksempel mange melatoninpreparater.

Micromedex med Martindale <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>

- info om legemidler og navn (hvis folk kommer med medisiner de har fått andre steder).

Clinical evidence, BMJ, Best Practice, UpToDate

Pubmed og Embase fulltekst

BNF for children En slags engelsk felleskatalog for barn med doseringer for barn, er bare tilgjengelig hvis din avdeling abonnerer.

Cochranerapporter om evidens for ulike behandlingsformer og legemidler.

<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>

Det Europeiske legemiddelverket: <http://www.emea.europa.eu/ema/>

Det amerikanske legemiddelverket, spesielt forskning om legemidler til barn:

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/PediatricTherapeuticsResearch/default.htm>

Kanadisk legemiddelverk rapporter på evidens: <https://www.cadth.ca>

## B: Medikamentgrupper

### B 1. Antidepressiva

#### Oppsummering:

SSRI har vist effekt hos barn og ungdom både ved depresjoner og angstlidelser. I Norge har Fluoxetin (Fontex) indikasjon alvorlig depresjon over 8 år, Sertralin (Zoloft) har indikasjon OCD fra 6 år og Fluvoksamin (Fevarin) har indikasjon OCD fra 8 år.

Det foreligger etter hvert dokumentasjon på bruk også av de andre SSRI til barn og ungdom. Paroxetin (Seroxat) anbefales ikke pga økt suicidaladferd og spesielt hyppig seponeringsproblemer.

Escitalopram er godkjent for bruk ved depresjon fra 12 år i USA.

Ingen av de nyere antidepressiva har indikasjoner for barn eller ungdom i Norge og det foreligger mindre dokumentasjon på effekt og sikkerhet av preparatene. Venlafaxin (Efexor) er vist effektivt hos ungdom ved alvorlig depresjon når to SSRI ikke har fungert. Duloxetine er godkjent ved behandling av GAD 7-17 år i USA

Tricykliske antidepressiva (TCA) har ikke vist effekt ved depresjoner hos barn og ungdom i studier, men kan være et alternativ ved alvorlige behandlingsresistente depresjoner hos eldre ungdommer. (*Hazell et al 2010, Cochrane review*) Det er indikasjoner i forhold til OCD (Anafranil) og enurese (Sarotex). På grunn av toksiske bivirkninger ved overdosering, anbefales disse generelt ikke brukt hos barn og ungdom. Medikamentene er mer cardiotoxisk hos barn enn voksne. EKG kontroller anbefales i forhold til forlenging av QT tid.

**Norske leger i barnepsykiatri** bruker i stor grad de medikamentene som er godkjent i Norge som første valg når man først har bestemt seg for å medisinere. Sertralin (Zoloft) brukes ved OCD og andre angstlidelser. Fluoxetin (Fontex) ved depresjoner og en del ved angst. Noen er skeptisk til den lange halveringstiden av Fluoxetin og bruker også Sertralin ved depresjoner. I økende grad brukes Escitalopram (Ciprallex) hos de eldste (16-18 år) med gode erfaringer. Siden hver enkelt har få pasienter kan det se ut som vi lett styres av noen dårlige erfaringer med et preparat i starten, mens det ser ut som de som har gjort seg kjent med et preparat over tid ofte har overveiende gode erfaringer med dette.

*Hartz et al 2016* har sett på antidepressivabruk hos norske ungdommer 2004 til 2013. De finner størst økning de siste fire årene i gruppen 16-17 år gamle jenter. Ca 85% hadde vært i kontakt med spesialisthelsetjenesten.

Den samme gruppen *Skurtveit et al 2018*, har ut fra data fra 2010 til 2015 funnet at økningen i antidepressivabruk hos jenter 13-17 år reflekterer økningen i gruppen med diagnose hvor antidepressiva er indisert.

Antallet og antall pr 1000 innbyggere i aldersgruppen, som hentet ut minst en resept fra apotek i følge reseptregisteret <http://www.reseptregisteret.no> 2015/2017 . I tillegg kommer medisin brukt på sykehus og enkelte uten gyldig fødselsnummer.

	5-9år 2015/2017	10-14år 2015/2017	15-17 år 2017	15-19år 2015/2017
N06AB03 Fluoxetine (Fontex)	6 /7 (0,02)	177 (0,58) /142 (0,45)	<b>765</b> (4,04)	1648 (5,07) /1402 (4,37)
N06AB04 Citalopram (Cipramil)	0/0	5/<5	31 (0,16)	174 (0,53) /116 (0,36)
N06AB05 Paroxetin (Seroxat)	0/0	<5/0	14 (0,07)	66 (0,20) /51 (0,16)
N06AB06 Sertralin (Zoloft)	28 (0,09) /38 (0,12)	306(1,0) /316 (1.0)	<b>1062</b> (5,61)	1811 (5,57) /2114(6,59)
N06AB08 Fluvoxamine (Fevarin)	0/0	0/0	<5	9/<5
N06AB10 Escitalopram (Cipralext)	<5/0	31 (0,10) /26 (0,08)	<b>428</b> (2,26)	1928 (5,93) /1775 (5,53)
N06AX03 Mianserin (Tolvon)	<5/0	6 (0,02) /6(0,02)	97 (0,51)	259 (0,80) /267 (0,83)
N06AX11 Mirtazapine (Remeron)	<5/<5	9 (0,03) /14 (0,04)	160 (0,85)	523 (1,61) /601 (1,87)
N06AX12 Bupropion (Wellbutrin)	0/0	0/<5	27 (0,14)	141 (0,43) /124 (0,39)
N06AX16 Venlafaxine (Efexor)	0/<5	10 (0,03) /10 (0,03)	61 (0,32)	284 (0,87) /269 (0,84)
N06AX21 Duloxetine (Cymbalta)	0/0	0/0	7 (0,04)	29(0,09) /28 (0,09)
N06AX26 Vortioxetine (Brintellix)	0<5	0<5	15 (0,08)	10(0,03) /92 (0,29)

Generelt trenger barn like høye doser som voksne. Prinsipielt har alle selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) samme virkningsspekter, men det er i praksis forskjeller både mellom preparatene og mellom personer. Det kan være lurt å spørre om noen nære slektninger har brukt antidepressiva, og i tilfelle hvilken sort de har hatt best nytte av og tålt best.

### Bivirkninger:

Det finnes mange typer serotoninreseptorer som er lokalisert i ulike baner i hjernen og i andre organsystemer. Som en følge av den serotonerge virkningen har preparatene en del felles bivirkninger. Mange av disse bivirkningene kommer med en gang, men har en tendens til å avta etter hvert. Den terapeutiske virkningen kommer imidlertid først etter en tid, ulik for de ulike indikasjoner.

Mange av medikamentene påvirker i tillegg histamin-, muskarin- og alfa 2 reseptorer som følgelig også er ansvarlig for bivirkninger.

De vanligste bivirkningene er:

**Kvalme /oppkast:** Ganske vanlig i starten, forsvinner hos de fleste etter få dager, men kan ta lengre tid hos enkelte. Det kan hjelpe å ta medisinen sammen med mat.

**Innsøvningsvansker, urolig søvn.** Ganske vanlig. Det kan hjelpe å ta medisinen på morgenen.

**Vedvarende trøtthet** (timer etter inntatt medisindose). Mindre vanlig. Det kan hjelpe å endre tidspunkt.

**Appetitthemming:** Manglende sultfølelse. Mindre vanlig

**Hodepine.** Mindre vanlig, men kan være svært plagsom for noen. Går vanligvis over på få dager.

**Dempet seksuallyst, vanskelig å få orgasme.** Ganske vanlig. Det er viktig å ta dette opp med ungdom. (medikamentet brukes i behandling av prematur ejakulasjon)

**Sjeldnere bivirkninger** er diare, rastløshet, uro, økt svette, utslett, munntørrehet, blåmerker, forlenget blødningstid.

**Vektendringer:** *Chadi et al 2017* har fulgt 279 ungdommer med alvorlig depresjon eller GAD. Ellers friske. Ny oppstart SSRI ( skulle ikke ha brukt siste to år) Alvorlighet av depresjon assosiert med vekttap over tid, mens bruk av SSRI var assosiert med økt vekt. Størst økning på citaloram, escitalopram, dernest fluoxetin. Sertralin var ikke forskjellig fra ingen medisin. Det var negativ effekt også på høydetilvekst.

Andre bivirkninger en skal være obs på hos barn:

**Adferdsaktivering/ bipolar switching:**

Adferdsaktivering forekommer i starten av behandling eller etter doseøkning hos ca 10-15 % i ulik alvorlighetsgrad: Symptomene er mental rastløshet, fysisk rastløshet, hyperaktivitet, disinhibisjon (kompleks og målrettet adferd). Adferdsaktiveringen er doserelatert, reversibel og den gir ingen langtids prognostisk implikasjon. Går over. Imidlertid ukjent relasjon til suicidaltanker eller adferd.

Det er viktig å snakke om det, forberede, et tegn på at noe skjer.

Forekommer også ved benzodiazepiner, sentralstimulerende og antihistaminer.

*Reiblatt et al 2009* så på dette i forhold til Fluvoksamin i 45 ungdommer i RUPP angst studien. 10 av 22 i fluvoksamingruppen mot 1 av 23 i placebogrupperen fikk aktivering i løpet av de første 8 ukene, de fleste i løpet av 4 uker.

Det er viktig å skille dette fra evt. **bipolar switching** som er mye sjeldnere. Ved bipolar switching må det være maniske symptomer utover irritabilitet. Symptomene kommer etter 2-4 uker på stabil dose og en periode med bedring. Det er viktig å være oppmerksom på dette ved familiehistorie på bipolar- og psykotisk depresjon.

*Amitai et al 2015* har en gjennomgang av den kunnskapen vi har om adferdsaktivering og bipolar switching. De konkluderer med at risikoen er større for dette hos barn og ungdom enn hos voksne, men at det trenges mye mer kunnskap.

Depresjoner ved familiær bipolar lidelse behandles likevel med SSRI, men man følger ekstra godt med. Bruker da en SSRI med kortere halveringstid, eks sertralin. Hvis slår over i mani, setter noen inn litium i full dose. Ved risiko, lurt å ha sjekket ut blodprøver som er nødvendig for litiumbehandling eller antipsykotikabehandling på forhånd. (I Norge brukes litium svært sjelden, de fleste prøver ut antipsykotikum først, hvis medisinerer er nødvendig)

Også hos de med bipolar lidelse hos foreldre er depresjon det vanligste, fordi det er en mye vanligere sykdom.

*Luft et al 2018* går gjennom risikofaktorer og behandling av antidepressivainduisert aktivering. Karakteriseres ved økt aktivitet, impulsivitet, rastløshet og eller søvnløshet. Yngre alder og rask økning i plasmanivå er risikofaktorer. Man bør starte lavt og titrere sakte opp, spesielt

hos de som er prepubertale og de som har bipolar lidelse i familien. Tett oppfølging i opptrappingsperioden. Hvis aktivering likevel oppstår hjelper det vanligvis å redusere dosen. Søvnvanskene kan behandles med melatonin. Pokes på at aktivering kan forveksles med withdrawalssymptomer ved antidepressiva som har veldig kort halveringstid som venlafaxin og paroxetin. Spesielt hvis compliance er lav. Kan da hjelpe å bruke extended release av medikamentet .

Ved langtidsbruk er det observert **amotivasjonssyndrom** og frontallappsyndrom. Symptomer som apati, nummenhet, manglende emosjonell respons, uinteresse og likegyldighet (ikke depresjon eller sedasjon) skyldes serotoninintoksitet. Symptomene forverres ved doseøkning, og bedres ved dosereduksjon.: (*Garland 2001*) *Sansone og Sansone 2010* viser til gamle artikler med kasusbeskrivelser og peker på at vi kanskje er for dårlig til å oppdage dette, da pasienten sjøl blir likegyldig. Foreslår å kalle det SSRI induisert likegyldighet. Dosereduksjon eller seponering vil være behandlingen.

**Placeboeffekter.** Flere nyere artikler ser på dette.

*Bridge et al 2009* så på hva som predikerte stor placeboeffekt ved antidepressiv behandling for MDD. Han konkluderte med at man så større placeboeffekt ved multisenterstudier og ved yngre pasienter, mens tilstedeværelse av alvorligere lidelse i utgangspunktet predikerte mindre placeboeffekt. En studie av *Cohen et al 2008* viste større placeboeffekt ved depresjon enn ved angst, mens *Hetrick et al 2007* tok i en artikkel opp spørsmålet om pasientmaterialet i disse undersøkelsene er det samme vi ser i klinisk praksis, og om resultatene i tilfelle materialet ikke er det samme, da er gyldige. *Locher et al 2017* konkluderer også med spesielt stor placeborespons ved depresjoner.

*Strawn et al 2017* har sett på placeborespons ved angstlidelser ut fra CAMS studien. (N= 76 som fikk placebo) Ser at bedring på placebo kom raskt, innen 4 uker, mens forbedring på medisin kom mer gradvis og økte utover i forløpet. Forventning til behandlingen var en viktig faktor.

### **Seponeringsproblemer:**

Ved seponering av medikamenter med kort halveringstid (f. eks paroxetin, fluvoksamin og venlafaxin) kan enkelte få symptomer som kvalme, oppkast og tremor. Andre symptomer er angst, gråt, irritabilitet, livlige drømmer, søvnvansker, parestesier, muskelsmerter, og forkjølelseslignende symptomer. Det er derfor viktig å trappe sakte ned med ½ eller ¼ dose pr uke. Seponeringssymptomer oppstår hos 4-18 % av pasientene de første 1-7 dager.

Fluoxetin har så lang halveringstid at en i prinsippet bare kan slutte. Likevel kan det være lurt å trappe ned av mer psykologiske årsaker.

Noen merker at de får symptomer tilbake straks de glemmer en eller to doser. Disse trenger å bruke medisin lenge og lang tid på nedtrapping (ofte flere måneder). Det er viktig å velge rett tidspunkt for nedtrapping (ikke rett før noe viktig skal skje), og pasientene må følges godt opp det påfølgende året.

Ved behandling over lengre tid, (f. eks ved alvorlige angstlidelser) anbefales det svært lang nedtrappingstid. (f.eks behandling i tre år, trapp ned over 9 mnd). Dette har like så mye med det å tørre å gi slipp på medisinene, som med det farmakologiske å gjøre.

### **Serotonergt syndrom:**

Serotonergt syndrom kan oppstå ved overdosering eller interaksjoner mellom ulike medikamenter. Symptomene er:

Dysfunksjon i det autonome nervesystem: feber, tachycardi, hypertensjon, diare, svette, kvalme, oppkast.

Kognitive forstyrrelser: Forvirring, hallusinasjoner, desorientering og koma

Nevromuskulær forandring: Myoklonus, ataksi og hyperrefleksi

Behandling er umiddelbar seponering av medikamentet og overvåkning.

Up to date artikkel 2016 av *Boyer et al* om Serotonin syndrom omhandler også barn. Peker på at man skal være spesielt opptatt av bruk av f.eks ecstasy som kan bidra til serotonergt syndrom spesielt hos ungdom som tar SSRI samtidig..

Ekstrapyramidale bivirkninger som bruksisme, dystoni og ataksi er sett selv om det er sjeldent. Det er også rapportert reversible hukommelsesproblemer.

### **Graviditet og SSRI**

Up to date artikkel 2016 *Stewart et al* går gjennom alt man nå vet om risiko ved bruk av SSRI i svangerskap og konkluderer med at fordelene ved bruk er større enn risikoen, kanskje bortsett fra med paroxetin.

Maternal bruk av SSRI øker risikoen for vedvarende pulmonal hypertensjon (PPH) hos det nyfødte barnet, men absolutt risiko er lav (økning fra 1-2/1000 til 6-12/1000).

En nordisk kohort-studie har sammenlignet opplysninger fra reseptregister med fødsels- og dødsårsaksregister for ca 30 000 kvinner forskrevet SSRI under svangerskapet. Risikoen for PPH hos barn der mødrene har hentet ut resept på SSRI etter 20. svangerskapsuke, var mer enn doblet, og funnet var uavhengig av preparat. Hele studien er publisert i *BMJ (Kieler et al 2011)*. Bruk av SSRI i slutten av graviditeten kan medføre forbigående neonatale seponeringssymptomer. SSRI er likevel førstevalg ved behov for medikamentell behandling av depresjon under graviditet.

Dersom behandling er indisert under graviditet, bør behandlende lege vurdere å bytte fra Paroxetin (og i følge *relis 2015* også fluoxetin), til et annet SSRI-preparat før graviditeten. (Sertralin eller Cipramil) Dette skyldes mulig økt risiko for kardiovaskulære misdannelser ved eksponering for Paroxetin i 1. trimester. Med tanke på valg av et SSRI som også kan brukes under amming synes sertralin å være et godt alternativ, men andre SSRI kan også vurderes. (*Relis vest 2008 nr 5136*)

*Cohen et al 2006*. N= 201 Studie vist at de som sluttet med medisin for depresjon pga svangerskap hadde 5x økt risiko for tilbakefall av sin depresjon. Fordeler og ulemper ved seponering må vurderes nøye.

### **Suicidaladferd ved antidepressiva**

Suicidaladferd ved bruk av antidepressiva har vært svært mye diskutert og har ført til en black box warning fra Food and drug administration, FDA, i USA i 2004.

Det har vært mange artikler og analyser som har tatt for seg dette med litt ulike konklusjoner. En artikkel på *Up to date i 2016 Moreland og Bonin* summerer opp kunnskap fram til i dag. De har gått gjennom alle studier og metaanalyser som er gjort de siste 20 år. De konkluderer med at ved økt antidepressiva bruk har suicidalraten gått ned. Det var en midlertidig økning etter 2003.

Det ser ut til å være en svak risiko for økt suicidaladferd hos en gruppe barn og unge, men dette er ikke bevist. Det har ikke vært noen gjennomførte suicid i noen studier. De konkluderer med at barn og unge må starte på lav dose, det må informeres om den svakt økte mulighet for suicidale tanker og handlinger. Barn og unge bør monitoreres tett av både familie og terapeut.

*Brent et al 2009* har sett på materialet i TORIDA studien (behandlingsresistent depresjon behandlet med annet SSRI eller Venlafaxin (Efexor) med eller uten kognitiv terapi) utfra hva som predikerte suicidaltanker eller adferd. Suicidal hendelse kom i gjennomsnitt 3 uker etter oppstart av medisiner. Ikke suicidal selvskading kom i gjennomsnitt etter to uker, og oftest hos de som hadde hatt slik adferd tidligere. I første fase av studien ble suicidaltanker eller adferd avdekket ved spontan rapportering, mens man i siste del monitorerte dette spesielt. Det ble da avdekket hos en større prosent. Forfatterne anbefaler at man monitorerer dette nøye og at det også er viktig å gå raskt inn i forhold til faktorer som familiekonflikter, tidligere suicidaltanker eller selvskading og at medisinerer følges nøye opp.

## Indikasjoner ulike SSRI preparater

	Depresjon	Tvang	Panikk	Sosial fobi	GAD	PTSD	Bulimi	Barn/unge
Fluoxetin (Fontex)	++ u	++ u	u	(u)		(u)	++ u	Alv. depr fra 8 år (usa ocd 7 år og depr 8 år)
Citalopram (Cipramil)	++ u	++ (u)	++ (u)	(u)	(u)	(u)		
Escitalopram (Cipralext)	++ u	++(u)	++(u)	++(u)	++ u	(u)		(usa alv. depr over 12 år)
Paroxetin (Seroxat)	++ u	++ u	++ u	++ u	++ u	++ u		
Sertralin (Zoloft)	++u	++u	++u	++u	(u)	++u		OCD fra 6 år (usa ocd fra 6 år)
Fluvoksamin (Fevarin)	++(u)	++u	(u)	(u)	(u)	(u)		OCD fra 8 år (usa ocd fra 8 år)

Indikasjon voksen Norge ++, FDA godkjent i USA- u, vanlig bruk USA- (u)

## Indikasjoner Nyere antidepressiva

	Depresjon	Panikk	Sosial fobi	GAD	Smerte diabetes	Barn/unge felleskatalogtekst
Moklobemid (Aurorix)	++(u)		(u)			Unngå foreløpig, manglende erfaring
Mianserin (Tolvon)	++					Manglende erfaring Advarsel suicidalitet
Mirtrazepin (Remeron)	+++u	(u)		(u)		Studier av sikkerhet effekt mangler
Reboxetin (Edronax)	++(u)	(u)		u		Manglende erfaring Advarsel suicidalitet
Venlafaxin (Efexor)	+++u	++(u)	+++u	+++u		Ikke effekt under 18 år
Duloxetin (Cymbalta)	+++u			++(u)	++(u)	Anbefales ikke, advarsel suicidalitet USA Gad 7-17år
Bupropion (Wellbutrin)	+++u					Advarsel suicidalitet under 24 år Kun voksne
Vortioksetin (Brintellix)	+++u					Bør ikke brukes under 18 år

## Indikasjoner TCA, Norge

	Depresjon	Panikk	OCD	GAD	Enurese	Smerte	Barn/unge
Klomipramin (Anafranil)	++(u)	++	+++u			(u)	( USA fra 10 år OCD) Står dosering over 5 år ved OCD
Trimipramin (Surmontil)	+++u					(u)	Ikke under 18 år
Amitryptilin (Sartex)	+++u				+	++(u)	Enurese barn fra 7 år
Nortryptilin (Noritren)	+++u					(u)	Ikke under 18 år
Doxepin (Sinequan)	+++u						Ikke under 18 år
Andre (antiepileptika)							
Pregabalin Lyrica		(u)		++(u)		+++u	Anbefales ikke under 18 år

## Skifte mellom antidepressiva:

<http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntidepressants>

Her er praktiske råd for skifte mellom alle antidepressiva



## SSRI

### Citalopram (Cipramil)

Regnet for å være det reneste av SSRI ene. Hemmer reopptaket av serotonin. (5HT) Kan tas når som helst på dagen. DDD (definert døgndose) 20 mg. Finnes i tablett 10 og 20 mg.

**Godkjente indikasjoner Norge:** Depresjoner (akutte) samt profylaktisk mot tilbakefall, Panikk lidelse med eller uten agorafobi, Tvangslidelse. Ikke undersøkt hos barn under 18 år.

**Dosering:** Depresjon 20-40 mg

Panikk lidelse 10 mg første uke deretter 20 mg. Optimal dosering 20-30 mg.

Maksimal effekt oppnås etter 3 mnd.

Tvangslidelse: Start med 20 mg og øk til maksimalt 60 mg. Effekt kommer etter 2-4 uker.

Viktig med gradvis seponering.

Ved panikk lidelse kommer det ofte en paradoks forverring de første dagene. Hos voksne gis derfor gi diazepam (Valium m. fl) 5 mg x3 de første 3 døgn ved oppstart og doseøkning.

- Få interaksjoner
- Godt tolerert
- Lite aktivering av angst
- Lite søvnproblemer
- Virker dårlig ved bulimi og sosial fobi
- Nesten alle merker uro de første dagene, dette et tegn på at det virker.
- Seksuell dysfunksjon. (forsvinner med en gang ved seponering, kan gi weekend holyday hvis dette blir et problem hos ungdom)

**Erfaringer i Norge:** Ikke vanlig førstevalg. Brukt noe. Kan brukes i kombinasjon med andre pga lite interaksjoner. Flere miljøer i Norge var for noen år siden med på en Europeisk studie med citalopram for depresjon. Det ble imidlertid vanskelig å få inkludert pasienter og studien viste ikke forskjell fra placebo i forhold til effekt. Ikke publisert.

#### Undersøkelser på barn og ungdom:

To åpne studier på **OCD** fra *Per Hove Thomsen* (Danmark). N=23 Alder 9-18 år.

Medikamentet var godt tolerert og viste god effekt. Den nyeste studien inkluderer 30 barn behandlet opptil 2 år. God effekt over tid.

*Alaghband et al 2009* Dobbeltblind randomisert sammenlignende studie mellom fluoxetin 20 mg og citalopram 20 mg ved **OCD** N=29 alder 7-18 år Det ble gitt 6 uker fixed dose Ingen forskjell mellom preparatene, begge viste effekt.

*Carandang et al 2011* (Kanadisk) reviewartikkel citalopram og escitalopram ved **depresjon** hos barn og ungdom. 3 RCT Escitalopram og to for citalopram. (*Wagner 2004 og Von Knorring 2006*) En RCT på hvert preparat viste bedre enn placebo, to andre ikke. Milde til moderate bivirkninger i begge. Konkluderer med at Escitalopram og citalopram bør være andrevalgsmidler ved depresjon hos barn og unge.

Wagnerstudien ble betegnet som positiv, men er siden blitt gjennomgått og kritisert for forskningsjuks og at den er ghostwritten. *Jureidini 2016*

## Escitalopram (Cipralex)

Forbedring av Cipramil. Er en ren serotoninreopptakshemmer. Den aktive enantiomeren er isolert og brukes, det trenges derfor bare halv dose.

Finnes i dråper 20 mg/ml og tablett 5 mg, 10 mg og 20 mg.

**Godkjente indikasjoner Norge:** Alvorlige depressive episoder. Panikk lidelse med eller uten agorafobi. Sosial fobi, Generalisert angstlidelse, OCD. Ikke godkjent til barn og unge under 18 år

Godkjent i USA 12-17 år major depresjon både akutt og vedlikehold.

**Dosering:** Depresjon 10 mg daglig, kan økes etter tre uker til maksimal døgndose 20 mg

Panikk lidelse: 5 mg første uke, økende til 10 mg. Maksimaldose 20 mg.

Dråper kan blandes med vann, appelsinjuice eller eplejuice.

**Erfaringer i Norge:** Flere har gode erfaringer ved depresjoner, spesielt hos de eldste ungdommene.

### Studier barn og ungdom:

*Isolan et al des 2007.* En åpen undersøkelse N=20 ved  **sosial angst** hos barn og unge. God effekt hos 13 av 20 og ble godt tolerert.

*Wagner et al 2006 Depresjon RCT* N= 268 alder 6-17 år Det var ikke signifikant forskjell fra placebo når hele gruppen ble sett under ett, men når gruppen av ungdom ble analysert for seg ble det signifikant forskjell fra placebo. Hodepine og magesmerter eneste bivirkning, forekom hos under 10 %. 1 deltager på aktiv behandling og to på placebomedisinering utviklet suicidal tanker.

*Emslie et al juli 2009:* RCT **Depresjon** ungdom 12-18 år Escitalopram 10 el 20 mg N=155, placebo N=157 8 uker 83 % gjennomførte. Signifikant bedre i escitalopram gruppe. Lik suicidalitetsincidens. Godt tolerert.

*Findling et al 2009* presentasjon AACAP forlengelse av forrige studie. N=77 placebokontrollert 24 uker Escitalopram for depresjon hos ungdom. Størst bedring de første 8 ukene men holdt seg videre. Respons Escitalopram 64 %, placebo 47 %. Remisjon 51 % vs 36 %. Suicidal adferd 3 % vs 2 %, suicidal tanker 15 % vs 10 %

## Fluoxetin (Fontex)

(Prosac i USA) Første av SSRI som kom på markedet. Har også noe effekt på 5HT<sub>2c</sub> som kan gi indirekte virkning via dopamin og noradrenalin. DDD 20 mg

Finnes i harde kapsler 20 mg og oppløselige tablett på 20 mg (kan deles i to) . Påvirkes ikke av samtidig matinntak.

**Godkjente indikasjoner Norge. Voksne:** Depressiv episode. Tvangslidelser. Bulimia nervosa: Fluoxetin er indisert som supplement ved samtidig psykoterapi for reduksjon av overspising og fremkalling av brekninger. **Barn og ungdom ≥8 år** Moderat til alvorlig depressiv episode ved uteblitt respons etter 4-6 sesjoner med psykologisk behandling. Antidepressiva bør kun tilbys barn eller ungdom med moderat til alvorlig depresjon i kombinasjon med samtidig psykologisk behandling. Behandlingen skal initieres og følges opp under overvåkning av spesialist.

**Dosering:** Startdosen er 10 mg daglig. Dosen bør tilpasses med varsomhet på individuell basis for å behandle pasienten med lavest mulig effektiv dose. Etter 1-2 uker kan dosen økes til 20 mg daglig. Maks terapivar kan ta flere uker. Maks døgndose 80 mg

Bulimi: 60 mg morgen

**USA:** OCD 7-17 år 10 mg initialt, kan økes til 20 mg etter 2 uker. Kan økes til 60 mg, men først etter flere uker uten tilfredsstillende bedring

Alvorlig depresjon: 8-18 år 10 eller 20 mg daglig initialt. Maks dose 20 mg daglig.

Fluoxetin har halvveringstid på 1-6 døgn og aktiv metabolitt enda lenger (4-16 døgn). Det kan derfor være god effekt selv med ned til to doseringer pr uke. Bivirkninger varer også lenge.

- Effekt ved bulimi og overspising
- Tendens til vekttap, men ikke varig.
- Hypersomni
- Psykomotorisk retardasjon
- Ved oppstart kan det utløses panikkangst, kortvarig insomni og agitasjon.

**Erfaringer i Norge:** De siste årene har Fluoxetin (Fontex) vært førstevalg ved depresjon hos barn og unge i de fleste miljøer i Norge, da dette er eneste godkjente medikament ved depresjon. Noen har imidlertid vært skeptisk i forhold til den lange halveringstiden. Noen har sett kraftig hodepine som bivirkning i starten ved rask opp og ned trapping. Noen har klaget over svette. Andre mener at de ofte ikke har sett effekt.

Avdelinger har sett at man ofte gir opp for tidlig i poliklinikk og ikke tør å trappe opp. Man har sett hos noen ungdommer at en må trappe helt opp til 60 mg for å få effekt. (Trapper da opp hver 4 uke). Viktig å monitorere virkninger og bivirkninger skikkelig både før start og underveis og vite hva vi behandler.

Hvis det er store søvnvansker i starten av depresjonen har noen god erfaring med å gi Mianserin (Tolvon) 5-20 mg de første 3-4 ukene mens en venter på virkning av Fluoxetin, og så trappe ned Tolvon. Det finnes ingen forskning eller evidens på dette og en må da være ekstra påpasselig med monitorering i forhold til suicidalitet.

#### **Undersøkelser barn og ungdom:**

**OCD** Det finnes flere undersøkelser på OCD på ulike utvalg av barn mellom 6 og 17 år med positiv effekt i forhold til placebo. Noen har gått opp til dose på 60 mg, andre har hatt fixed dose på 20 mg *Geller et al 2001, Riddle 1992*

*Geller 1995* viste i åpen undersøkelse effekt helt ned til 5 mg/dag 6-12 åringer oppfølging i gjennomsnitt 19 mnd. Gjennomsnitt dose 1 mg/kg/dag.

*Alaghband et al 2009* Dobbeltblind randomisert sammenlignede studie mellom fluoxetin 20 mg og citalopram 20 mg ved **OCD** N=29 alder 7-18 år. 6 uker fixed dose Ingen forskjell mellom preparatene, begge viste effekt.

*Coskun et al jun 2009* Liten tyrkisk undersøkelse på **førskolebarn** (3-5 år) med alvorlig **OCD**, 6 barn. Konklusjon at fluoxetin kan være effektiv men bivirkninger gir bekymring.

**Angst:** *Birmaher et al 2003* RCT ved **sosial fobi, generell angst og separasjonsangst** N=74 alder 7-17 år Fluoxetin 20 mg dag i 12 uker. Resultat: Fluoxetin var effektiv i å redusere angst symptomer og ga bedre funksjon på alle mål. 61 % på fluoxetin og 35 % på placebo viste svært mye forbedring, men det tok tid. Så størst effekt etter 9 uker. De med mest alvorlig angstlidelse så ut til å ha minst effekt av behandlingen.

*Biedel et al 2007:* alder 7-17 N=139 Diagnose **sosial angst**. Social effektivt Therapy for children (SET-C) vs Fluoxetin og placebo. 12 uker Resultat: SET-C 79%, fluoxetin 36%,

placebo 6% Både SET-C og fluoxetin er effektiv ved sosial angst. SET-C øker i tillegg sosiale ferdigheter.

**Depresjon.** Det finnes flere legemiddelindustri studier fra 90 tall og tidlig 2000 med positiv effekt på depresjon i forhold til placebo. Ofte stor placeboeffekt.

*Simeon 1990, Emslie et al 1997, Emslie 2002*

**TADS studie 2004, NMHI studie:** N=439 ungdommer 12-17 år Multisenterstudie 13 steder. **Depresjon.** Betingelser: Fluoxetin alene, CBT alene, kombinasjon eller placebo. Etter 12 uker respons hos: Fluoxetin (10-40 mg) + CBT 71%, Fluoxetin 61%, CBT 43% (ns) Placebo 35%. Prediktorer for behandlingsrespons var: Yngre ungdom, mindre kronisk deprimert, høyere fungering, mindre håpløshet med mindre suicidal tanker, færre melankolske karakteristika, færre komorbide lidelser, store forventninger om bedring (*Curry et al 2006*) Etter 12 uker remisjon hos: 23 % av 439 ungdommer (kreves mindre restsymptomer enn ved respons) komb 37 %, Flx 23 %, CBT 16 % og placebo 17 %. (*Kennard et al 2006*) Kombinert behandling ga signifikant bedring av globalt funksjonsnivå, helsetilstand og livskvalitet, FLX ga signifikant bedring av global funksjonsnivå. CBT viste ikke forskjell fra placebo (*Vitiello et al 2006*)

**TADS langtidseffekt.** Respons (Ikke placebo gruppe i videre studie, vet derfor ikke noe om spontanremisjon)

UKE	FLX + CBT	FLX	CBT	Placebo
12	73 %	62%	48%	35%
18	85 %	69%	65%	
36	86 %	81%	81%	

Suicidalevents (ingen gjennomførte) FLX + CBT (n 107) 4,7 %, FLX (N 109) 11 %, CBT (n 111) 4.5 %

Ser ut til at CBT er beskyttende i forhold til suicidal forsøk i denne studien (Ikke sett i andre studier. Se mer under depresjoner.)

Flere nyere studier hvor annet medikament er sammenlignet med fluoxetin og placebo *Atkinson et al 2017* med Venlafaxin og *Atkinson et al 2014* og *Emslie et al 2014* med duloxetin, har ikke vist signifikant forskjell fra placebo ved noen av medikamentene.

### Studier kontinuasjonsfase.

*Emslie et al 2008:* N=165 us Studie om forebygging av tilbakefall av depresjon med antidepressiv behandling. Barn og unge som responderte på 12 uker behandling med fluoxetin ble randomisert til fortsatt fluoxetin (N=50) 42 % relaps, eller placebo (N=52) 69 % relaps.

**Forebygge tilbakefall depresjon.** *Emslie et al 2015* Fluoxetin eller fluoxetin + spesiell CBT med relapsprevensjon etter 6 uker akuttbehandling med fluoxetin. Mindre relaps i gruppen som fikk begge deler. (se mer under depresjon)

### Fluvoxamin (Fevarin)

Finnes i tabletter 50 og 100 mg. Må svelges hele, ikke tygges, men kan deles i to.

DDD 100 mg

**Godkjente indikasjoner Norge:** Depresjon, Tvangslidelse. Barn over 8 år og ungdom begrensede data for beh. av tvangslidelse opp til 10 uker i følge felleskatalogen.

**Dosering:** Depresjon: Start med 50 eller 100 mg om kvelden. Vanlig dose er 100 mg. Kan gi opptil 300 mg. Over 150 mg fordeles på to doser.

Tvangslidelse: Start med 50 mg x1 i 3-4 dager Langsom doseøkning til maksimalt 300 mg. 100 mg kan være nok. Barn over 8 år: Start med 25 mg x1 øk hver 4-7 dag med 25 mg. Maks 200 mg. Totale døgndoser >50 mg bør deles i 2 doser med høyeste dose ved leggetid.

**USA:** OCD 8-11 år 25 mg initialt, kan økes hver 4-7 dag med 25 mg opp til 200 mg.

OCD 12-17 år 25 mg initialt, kan økes hver 4-7 dag med 25 mg opp til 300 mg daglig. Doser over 50 mg deles på to.

**Erfaringer i Norge:** Brukes svært lite. (under 10 personer under 18 år fått foreskrevet hvert av de siste årene)

### **Bivirkninger;**

Kvalme og brekninger hyppigst første 1-2 uker

Mye koffeininntak fører til at bivirkninger av koffein øker.

- God ved angst
- Trygg hos barn
- God ved OCD
- Dårlig antidepressiv effekt
- Dårligere compliance pga behov for to doseringer ved større doser
- GI relaterte bivirkninger

### **Undersøkelser hos barn og ungdom:**

*Walkup m fl. 2002.* Research Units for Pediatric Psychopharmacology (RUPP) N=128 alder 6-17 år **Sosial angst, separasjonsangst, GAD** 8 uker placebokontrollert. Først 3 uker psykologisk behandling. De som ikke ble bedre ble så fordelt til fluvoxamin eller placebo. 76 % i fluvoxamingruppe og 29 % i placebogruppe responderte i løpet av disse 8 ukene. Studien fortsatte så i 6 mnd åpen studie hvor de som responderte på fluvoxamin i første fase fortsatte med samme medikament, nonresponderne fikk fluoxetine, mens placebononresponderne fikk fluvoxamine. Etter 6 mnd hadde 33/35 fortsatt respons på fluvoxamine. 10/14 nonrespondere responderte på fluoxetine, 56 % av placebononresponderne responderte på fluvoxamine.

*Toren Tel Aviv 2001.* Studie på **enurese**. alder 9-14 år Dose 75-100 mg pr dag. Ikke effekt på enurese.

*Riddel et al 2001:* N= 120 **OCD** alder 8-17 år Dose 50-200 mg fluvoxamin eller placebo i 10 uker. Fluvoksamin var bedre enn placebo fra uke 1. Respons definert som 25 % reduksjon av CY-BOCS: 47 % på fluvoxamine og 26 % på placebo. Rapporterte bivirkninger var insomni og asteni.

*Stein 1999.* 12 uker multisenter dobbelt blind placebokontrollert studie av **sosial fobi**. N=92 42,9 % responderte i fluvoksamingruppen og 22,7 % i placebogruppen.

### **Paroxetin (Seroxat)**

SRI + svak NRI + anticholinerg virkningsmekanisme. DDD 20 mg

Tabletter 10 og 20 mg. Tas med måltid og om morgenen. Svelges hel, må ikke tygges.

**Godkjente indikasjoner Norge:** Depresjon, Tvangslidelse. Panikklidelse, Sosial fobi, Generalisert angst. PTSD. Bør ikke brukes hos barn og ungdom på bakgrunn av rapporter om økt fare for suicidaladferd. **USA:** Ingen godkjent indikasjon barn og unge

**Erfaringer i Norge:** Brukes lite. Foreskrevet til under 20 barn eller unge i 2017

**Dosering:** Depresjon 20 mg x1, øke med 10 mg om gangen til maksimalt 50 mg.  
Tvangslidelse: Start med 20 mg x1, øk deretter ukentlig med 10 mg til 40 mgx1. Maks dose 60 mg  
Panikklidelse: Start med 10 mgx1, øk deretter med 10 mg ukentlig til 40 mg. Maks dose 60 mg  
Sosial fobi: Start med 20 mgx1. Øk deretter med 10 mg ukentlig. Maks dose 40  
Generalisert angst, PTSD: Start med 20 mg x1. Øk deretter med 10 mg ukentlig Maks 50 mg

Regnes for å gi god effekt på korttidsangst, panikkangst og OCD

### **Bivirkninger:**

Insomniproblemer. Prematur ejakulasjon. Negativ virkning på kognitive ferdigheter  
Spesielt viktig å seponere gradvis. Lett seponeringsvirkninger. Risiko for akatisi.

### **Undersøkelser hos barn og unge:**

*Keller 2001:* Multisenterstudie N=275 Ungdom **Depresjon ( over 1 år)** Paroxetin, imipramin og placebo ble sammenlignet i 8 uker. Paroxetin viste klart best virkning og ble godt tolerert i følge artikkelen. Nesten 1/3 stoppet imipraminbehandling pga bivirkninger. Imipramin var ikke signifikant bedre enn placebo. *Nouri et al 2015* gjør en ny gjennomgang av denne studiens grunnlagsmateriale. Gått gjennom 34% av de opprinnelige pasientene som deltok. Viser ingen signifikant forskjell i effekt for noen av medikamentene i forhold til placebo. Påpeker store mangler i måten det er gjort registrering av bivirkninger og finner ved sin reanalyse større potensielle farer ved å bruke paroxetin hos ungdom.

*Braconnier 2003* N=121 Alder 12-20 år. **Alvorlig depresjon.** Paroxetin (20 el 40 mg) mot Clomipramin 75 el 150 mg. Clomipramindosering ble bestemt utfra deltagers alder. Begge medikamenter viste lik effekt, imidlertid var bivirkninger signifikant større ved clomipramin  
*Keller et al 2001 Depresjon* N=180 12-18 år *Berard et al 2006 Depresjon* N=286 13-18 år  
*Emslie et al 2006 Depresjon* N= 206 alder 7-17 år. Paroxetin ikke signifikant bedre enn placebo

*Masi 2001.* Åpen studie N=18 **Panikklidelse.** Dosering 10-40 mg paroxetin /dag. Gjennomsnittlig varighet av behandling, 11,7 mnd. 15/18 responderte godt.

*Geller et al 2004 OCD* N= 207 alder 7-17 år 10 uker Paroxetin signifikant bedre enn placebo. Godt tolerert.

*Wagner et al 2004 Sosial angst* N= 322 alder 8-17 år Konklusjon. God effekt i forhold til placebo (78% vs 38% respons)

### **Sertralin (Zoloft)**

Serotonin reopptakshemmer med en svak effekt også på reopptak av noradrenalin og dopamin. DDD 50 mg

Finnes i tablett 25, 50 og 100 mg. Med delestrek. Miksdur 20 mg/ml Administreres en gang daglig morgen eller kveld med eller uten mat.

**Godkjente indikasjoner Norge:** Depresjon, **Tvangslidelse hos voksne og barn fra 6 år**, Panikksyndrom med el uten agorafobi, PTSD, Sosial fobi

**Dosering:** Depresjon og tvangslidelse: Start med 50 mg daglig, evt. øke med minst en ukes intervall til maks 200 mg. Barn under 12 år starter med 25 mg i en uke før doseøkning til 50 mg.

Panikklidelse, PTSD og sosial fobi: Start med 25 mg daglig og øk etter en uke til 50 mg. maks døgndose 200 mg.

USA: OCD 6-12 år 25 mg initialt, kan økes opp til 200 mg med minst en ukes intervall

OCD 13-17 år 50 mg initialt, kan økes til 200 mg med minst en ukes intervall

I følge felleskatalogen skal man kunne se effekt etter en uke, men det kan ta lengre tid ved OCD.

- God ved kognitive vansker og oppmerksomhetsproblemer ved depresjon
- God ved negative symptomer, depresjon, PTSD og sosial angst
- Forsiktig titrering ved panikkangst

**Erfaringer i Norge:** Førstevalg ved OCD og angst de fleste steder i Norge. Mange gode erfaringer. Brukes også ved depresjon. Ser vanligvis lite bivirkninger. Noen har litt kvalme og hodepine første uke. Går greit å kombinere med andre medikamenter. Flere miljøer har vært med i Nordlotstudien. Starter med CBT i 14 uker. Så randomisert til 10 nye CBT timer eller sertralin hvis ikke effekt av første. Like god effekt av mer CBT 50% som av sertralin 46,5%. *Skarphendinsson et al 2015*

#### **Undersøkelser barn og ungdom:**

*March et al 1998* Multisenterundersøkelse 12 uker N=107 alder 6-12 og N=80 alder 13-17 med **OCD**. Dobbelt blind mot placebo. Titrert opp til maksimal dose 200 mg i løpet av 4 uker, så fast dosering i 8 uker. Gjennomsnittsdose 167 mg/dag. Signifikant bedre enn placebo fra uke 3 av studien. Ved slutt av studien var 42 % i sertralingruppe og 20 % i placebogruppe mye bedre.

*Cook et al 2001* 52 uker forlengelse av ovenstående for de som hadde gjennomført de første 12 ukene (N=137) 72 % av barna og 61 % av ungdommene var respondere etter 52 uker. 77 % registrerte bivirkninger (hodepine, søvnvansker, kvalme, diare, søvnighet, magesmerter, hyperkinesi, nervøsitet, dyspepsi og oppkast) 12 % sluttet pga bivirkninger.

*JAMA 2004:* Pediatric Treatment **OCD** study, *POTS* N=112 alder 7-17 år

Design: 12 uker CBT, Sertralin, kombinasjonsbehandling eller placebo.

Resultat: Sertralin 21,4 % og CBT 39,3 % kombinasjon bedre 53,6 %. Placebo 3,6 %.

Studien foregikk på to steder (Duke og Penn) Det viste seg at utfallet for CBT gruppen på Penn var mye bedre enn resultatet for sertralingruppen, mens det ved Duke var motsatt resultat. Viste seg at på Penn var det de samme forskerne som hadde laget protokollen som utførte CBTbehandlingen, mens det ved Duke var studenter som var lært opp i CBT.

Behandlingen inneholdt svært mye eksponering som var skikkelig hard. De hadde blant annet laget eget toolkit med skitt, blod osv.

*Rynnnet al 2001* : Ved **GAD**. Placebokontrollert. N=22, alder 5-17 år. Dosering 50 mg sertralin daglig. Sertralin bedre enn placebo fra uke 4. Vurdert som trygg og effektiv.

**CAMS** Child and adolescent Anxiety Multimodal Study *Walkup et al 2008* NIMH studie. Det er en multisenter studie. **SAD, GAD and SoP** N= 488. Alder 7-17 år Betingelser: Sertralin vs CBT vs Kombinasjon vs placebo. 12 uker akutt fase, 6 mnd followup. COMB (80 %)>CBT (60 %)=SRT(55 %)>placebo(33 %) (

CAMELS oppfølgingsstudie. *Ginsburg et al 2014* 288 Fulgt nå i 6 år. Årlig. Jevnet seg ut. Ca 30% kronisk uansett behandling. Ca 50% ut og inn av kriterier for angst. 28,1% har ikke hatt behandling i mellomtiden. Antall med utviklet depresjon som i vanlig befolkning i samme alder (men de med depresjon i utgangspunktet var ekskludert) Sosial angst dårligst prognose.

Gutter bedre enn jenter. Veldig få innlagt i oppfølgingsperioden. God respons på initial behandling predikerte remisjon etter 6 år.

**PTSD** To undersøkelser har ikke funnet signifikant forskjell fra placebo.

*Choen et al 2007, Robb et al 2010*

### **Depresjon**

*Wagner et al 2003* N= 219 alder 8-17 år To studier gjennomført hvor sertralin blir signifikant bedre i forhold til placebo kun når begge analyseres under ett.

## **Andre nye antidepressiva.**

### **Bupropion**

#### **(Wellbutrin retard og Zyban)**

Blokkerer noradrenalinreopptak dvs øker 5NA men også dopamin frontalt. Blokkerer dopaminreopptak som kan gi økt Dopamin. Ca 30% dopamineffekt, 70% noradrenalin  
Tabletter med modifisert frisetting 150 og 300 mg.

**Godkjent indikasjon Norge:** Depresjon (Wellbutrin) Røykeavvenning (Zyban)

Brukes også i USA ved bipolar depresjon, ADHD og seksuell dysfunksjon

T1/2 1 døgn metabolitt, 6 timer bupropion.

Kan interagere med å øke tilgjengelig atomoxetin

**Bivirkninger:** Tørr munn, vekttap, kvalme og søvnvansker

**Risiko:** epilepsi, allergi (Steven Johnson) muskelsmerter, søvnforstyrrelse, svetting, angst

**Forgiftning/ overdosering:** Kan være livstruende. Gir agitasjon, hallusinasjoner, tachycardi og kramper. *Sheridan et al 2017*

Mulig mindre risiko for swich til mani enn SSRI. Røykestopp. Gir ikke trøtthet eller vektøkning. Noen har erfart at Bupropion kan være verdifull for potensiering av SSRI ved anhedonisk, trette ungdommer uten energi og ved kombinasjon rus/depresjon/ ADHD.

### **Undersøkelser barn og unge:**

Finnes ingen kontrollerte studier ved **depresjon** hos barn og unge.

*Gray et al 2011* us på **røykeslutt** 134 ungdom Dobbelt blind placebokontrollert (placebo både medisin og intervensjon) Bupropion SR kombinert med contingency management.

Kombinasjonen var bedre enn de to hver for seg.

*Ng QX 2017* har sett på alt som er gjort i forhold til bruk ved **ADHD** hos barn og unge. Peker på begrenset erfaring men sannsynligvis positiv effekt, kan se ut til å ha spesielt bruksområde ved samtidig depresjon, rusmisbruk og adferdslidelse.

*Jafarina et al 2012* sammenlignet bupropion med metylfenidat ved **ADHD** i dobbelt blind studie. N=44 6 uker. Etter 6 uker hadde 90 % i begge grupper effekt i følge foreldre, mens 40 % i bupropiongruppe og 60 % i metylfenidatgruppe hadde effekt i følge lærer. Flere med hodepine i metylfenidatgruppe, ellers likt.

*Song et al*, en sør-Koreansk forskergruppe har sammenlignet bupropion og escitalopram og observasjon uten medisin ved **"Internet gaming disorder"** N= 119 Finner begge effektive, men bupropion var bedre i forhold til oppmerksomhet og impulsivitet.



## Duloxetin(Cymbalta)

(ligner venlafaxin men skal ha mindre bivirkninger) Blokkerer noradrenalinreopptak, dvs øker 5NA men også DA frontalt Blokkerer serotoninreopptak dvs 5HT øker

Kapsler 30 og 60 mg

**Godkjent indikasjon Norge:** voksen depresjon og generalisert angst. Nevropatiske smerter ved diabetes. 3-4 hånds middel til ungdom. Godkjent for behandling av GAD 7-17 år i USA Dose 60 mg (30-90). Startdose barn og unge GAD 30 mg, Vanlig dose 60 mg , maks dose 120 mg. Kan prøves hvis ikke fungerer med SSRI.

T ½ 12 timer

Interaksjoner: fluoxetin øker nivå av duloxetin. Duloxetin kan øke nivå av atomoxetin Bivirkninger/risiko voksne : blodtrykksstigning, leverpåvirkning, nedsatt appetitt. Bør trappes ned ved avslutning da noen får seponeringssymptomer. Monitorere høyde og vekt hos barn.

### Undersøkelser barn og unge:

*Atkinson 2014 og Emslie 2014* To 10 ukers **alvorlig depresjon** studier og en 26 ukers forlengelse sammenlignet Duloxetin (n=341), Fluoxetin (n=234) og placebo (n=225) Resultat: Verken duloxetin eller fluoxetin var signifikant bedre enn placebo. Ingen nye bivirkninger. Rate av forverret suicidaltanker var likt i alle tre gruppene.

*Strawn et al 2015 RCT GAD N 272* 7-17 år ( 42% 7-11) 10 uker etterfulgt av 18 uker åpen studie. Signifikant bedre symptomatisk respons ( 59%/42%), remisjon (50%/34%)og funksjonell remisjon( CGAS over 70) (37%/24%) i forhold til placebo. GI symptomer, smerte i halsen, dizziness, hoste og hjertebank mer enn placebo. Mindre vektøkning og 6,5 økn i puls.

## Mirtazapin (Remeron)

Blokkerer presynaptisk alfa2 adrenerge heteroreseptorer som gir indirekte økning i 5HT (serotonin) og noradrenalin på en annen virkningsmåte enn SSRI. Blokkerer også 5HT2a-2c og 3 og hist 1 reseptorer.

Tabletter 30 mg, 45 mg, smeltetabletter 15 mg, 30 mg, 45 mg

**Godkjent indikasjon Norge:** Depresjon.  
Sannsynligvis også effekt på generalisert angst.

Undersøkelser kun på voksne. 3-4 håndsmiddel ungdom.

Kan redusere søvnforstyrrelse og seksuelle bivirkninger men gir vektøkning og trøtthet.

Kombinasjonen med SSRI kan redusere bivirkninger.

T1/2 1 døgn. Trenger ikke trappes ned hvis SSRI beholdes.

Ikke kjente interaksjoner

God hjelp som tillegg til SSRI ved mye angst og dårlig søvn. Obs vekt!

Tendensen til trøtthet i startfasen utnyttes ofte ved depresjoner med store søvnproblemer (på samme måte som Mianserin (Tolvon) har vært brukt)

**Dosering:** Startdose 15 el 30 mg. Effektiv daglig dose mellom 15 og 45 mg. (Maks 80 mg) Adekvat dosering bør gi respons innen 2-4 uker. Gis om kvelden før sengetid. Trapp dosen gradvis ned. Hvis ønsker effekt på søvn 7,5-15 mg, over dette forsvinner trøttheten.

**Bivirkninger:** Reversibel agranulocytose. Ved feber, sår hals eller stomatitt, stopp behandlingen umiddelbart og kontroller hvite blodlegemer. Vektøkning/ økt appetitt. (Kan komme fort og være problematisk) Døsighet/tretthet spes de første ukene. Kvalme.

**Erfaringer i Norge:** 115 10-17 år hentet ut minst en resept i 2008 og 175 i 2017. Bekymring for rask vektøkning hos mange. Noen har sett god effekt hos traumatiserte med store søvnvansker, mens mange mindreårige asylsøkere har ikke effekt verken på søvnvansker eller depresjon.

#### **Undersøkelser hos barn og ungdom:**

Forsøkt hos barn med medisinsk lidelse og depresjon når det har vært ønske om å stimulere appetitt.

*Mrakotsky et al 2008* Åpen undersøkelse 8 uker på N=18 alder 8-17 år ved **sosial fobi**. 10/ 18 responderte på behandlingen, 3/18 viste full remisjon. Rapporterte bivirkninger: fatigue, irritabilitet og vektøkning.

*Haapasalo et al 2004* Finsk åpen multicenter studie **alvorlig depresjon** N=24 12-18 år. 85 dager. Rapporterte markert effekt på alle skalaer og god og rask effekt på søvnmønster. Tretthet, økt appetitt og dizziness rapportert som bivirkninger.

To upubliserte RCT i forhold til behandling av **depresjon** har vært negative.

### **Moklobemid (Aurorix)**

Reversibel MAO hemmer. (Noradrenalin og serotonin)

**Godkjent indikasjon Norge:** Depresjon (bør foreløpig unngås til barn pga manglende erfaring.)

Finnes i 150 og 300 mg

**Dosering:** 150 mgx2, kan økes til 300 mgx2. Inntak etter måltid.

Forsøkt også i forhold til sosial fobi hos barn med følgende dosering: 75 mg x2 som prøvedose, 150 mg x2 første uke så 150 mg x3

**Forsiktighet:** Ved skifte fra SSRI-preparat bør det gå 2 uker før oppstart med Moklobemid. (5 uker ved Fluoxetin). Skifte fra moclobemid til SSRI kan skje påfølgende døgn.

Virker ved å heve stemningsleie, øker psykomotorisk aktivitet bedrer søvnkvalitet uten å gi sedasjon. Effekt i løpet av en uke.

Bør ikke brukes ved agitasjon og uro. Pasienter med thyreotoxicose eller pheochromocytom kan få BT stigning og hypertensiv krise. Kan forverre schizofreni

Flere tidligere undersøkelser av moclobemid ved ADHD var betegnet som lovende, men dette er ikke stadfestet senere.

## **Reboxetin (Edronax)**

NRI med svak SRI virkning

Tabletter 4 mg.

**Godkjent indikasjon Norge:** Depresjon. (anbefales ikke barn og eldre da sikkerhet og effekt ikke er vurdert.)

**Dosering:** 4 mg 2 ganger daglig. Kan etter 3-4 uker økes til 10 mg daglig. Maksimal døgndose 12 mg.

Bivirkninger: Ortostatisk hypotensjon, Krampe, Hypomani

Teoretisk skal den ha spesielt god effekt ved depresjoner assosiert med problemer i sosial fungering, kronisk tretthet, apati, kognitive forstyrrelser, konsentrasjonsvansker, treg informasjonsprosesser og problemer med arbeidshukommelse.  
Det finnes ingen studier på barn og unge i forhold til depresjon.

*Quintero et al 2010* prøvd reboxetin hos **ADHD** barn som ikke responderer på eller tåler metylfenidat. Prospektiv åpen studie over 6 mnd. N=14 Respondere 90 %. Ingen alvorlige bivirkninger, hodepine og søvnvansker hyppigst

*Lundmark et al 2009.* Svensk undersøkelse ved terapieresistent enurese. N=61 7-19 år.

Resistent til desmopressin, alarm, uroterapi og anticholinerge midler. Fikk 4-8 mg reboxetin ved sengetid i kombinasjon med desmopressin.

32 pas ble tørre, 21 av dem trengte kombinasjonen. 18 responderte ikke og 8 sluttet før tiden. Ingen alvorlige bivirkninger.

## **Venlafaxin (Efexor)**

SRI +NRI. Altså hemmer den reopptak av både noradrenalin og serotonin. Ved lave doser har den nesten bare SRI effekt, ved høyere doser kommer NRI effekt og ved enda høyere noe DRI effekt. DDD 100 mg.

Depottabletter 37,5 mg, 75 mg og 150 mg og 225 mg. Tablett 37.5 mg

Famakinetiske studier viser at clearance av venlafaxin er 2,5-3 ganger høyere hos barn og ungdom enn voksne. De får derfor lavere serumkonsentrasjon på samme dose/kg sammenlignet med voksne.

**Godkjente indikasjoner Norge:** Depresjon, akutt og profylaktisk mot tilbakefall  
Generalisert angstlidelse. (GAD). Sosial fobi (SAD). Panikk lidelse, med eller uten agorafobi.

**Dosering:** Depotkapsler 75 mg en gang daglig. Kan økes til 150 mg etter to uker. Maks 225 mg

Dosering forsøkt til barn ved GAD: 37, 5 mg depotkapsel økes etter 1-2 uker til maksimalt 150 mg daglig

Venlafaxin tas med mat. Depotkapslene kan tas en gang pr dag og gir mindre bivirkninger. Effekten kan sees etter 4-7 dager ved depresjon.

Kan være bra i kombinasjon med Mirtazapin ved alvorlig depresjon (California rocket fuel)

En viss effekt ved ADHD

**Bivirkninger:** Suicidalitet, Hudreaksjoner, Økning i blodtrykk og hjerterate, asteni, anoreksi, neseblødning sett i undersøkelser med barn og unge.

**Erfaringer i Norge:** De fleste har lite erfaring. Noen har brukt til de eldste ved tunge depresjoner med alvorlige symptomer. Foreskrevet til 55 mellom 10 og 17 år i 2008 og 71 i 2017

Det er ikke sett effekt utover placebo ved akutt depresjon hos barn og unge, i tillegg advares det spesielt mot økning i suicidal tanker og adferd. TORIDA undersøkelsen viser imidlertid effekt ved behandlingsresistent depresjon.

### **Studier barn og ungdom:**

#### **Depresjon**

*Mandoki et al 1997* En liten RCT viste ingen forskjell i forhold til placebo ved bruk av Venlafaxin ved **depresjon**. To upubliserte studier viste i utgangspunktet ingen forskjell fra placebo, men en reanalyse av disse to har senere vist at det ser ut til å være en effekt for ungdom, men ikke for barn.

*Weihls et al 2017* en studie med desvenlafaxin, fluoxetin og placebo. 7-11 og 12-17 år N=339 Ingen av medikamentene hadde bedre effekt enn placebo. Heller ikke forskjell på bivirkninger. Desvenlafaxine, 60.0%; placebo, 70.5%; and fluoxetine, 64.3%

*Atkinsson et al 2017* N 363 ( 109 7-11 og 254 12-17 år) alvorlig depresjon. Desvenlafaxin mot placebo 8 uker. Ingen forskjell fra placebo verken på lav dose eller høy dose. Heller ingen forskjell i bivirkninger.

**TORIDA Brent et al 2008:** Behandling av **depresjon** hos ungdom som ikke har respondert på SSRI. N=334 ungdommer Inklusjon: manglende respons på 8 uker SSRIbehandling for depresjon tilsvarende opp til 40 mg fluoxetin siste 4 uker hvis har tålt det. Randomisert til 12 uker beh med annen SSRI (10 mg 1 uke så 20 mg evt. 40 mg fra uke 6), Annen SSRI + CBT (9 sesjoner på 12 uker + 3 familiesesjoner), Venlafaxin (37,5 mg 1 uke, deretter 75 mg en uke, deretter 150 mg fra uke 6 evt. 225 mg), Venlafaxin + CBT Respons på annen SSRI (47 %), Efexor (48 %) CBT økte effekten ytterligere (42 % respons uten, 55 % med CBT) Det var ikke signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende bivirkninger og med hensyn til suicidalitet, Litt forskjell i forhold til hudreaksjoner på Efexor, Noe mer blodtrykk og hjerterateøkning på Efexor. Det er til nå over 20 publikasjoner på denne studien.

*March et al 2007* Venlafaxin in **Sosial fobi**, Multicenter placebokontrollertstudie N= 293 alder 8-17 år. 16 uker. Resultat 56% mot 37% respons (Social anxiety scale og CGI-I). 3 i aktiv gruppe utviklet suicidalitet, ingen på placebo.

*Rynn et al 2007* Venlafaxin **Generalisert angstlidelse GAD 2** multisenter undersøkelser N=157 Venlafaxin og N=163 placebo. Alder 6-17 år i 8 uker. Til sammen statistisk bedre på Venlafaxin 69 % vs 48 %.

*Kahn* To undersøkelser på **GAD**. Begge studiene viste bedring, men bare den ene statistisk signifikant. Dosering startet på 37,5 mg og titerte opp til maks døgndose 112,5 (25-39 kg) 150 mg (40-49 kg) 225 mg (over 50 kg). Bivirkninger var asteni, anoreksi, vekttap, unormale tanker, hyperkinesi, neseblødning

## Vortioxetin (Brintellix)

Virker på mange ulike serotoninreseptorer. Både reopptakshemmer, antagonist (5 HT 3, 7 og 10) og agonist (5 HT 1 og 18) Metaboliseres i lever via CYP D26 mest og noe 3A 4/5

5, 10, 15 og 20 mg tabletter

**Indikasjon:** Godkjent for voksne med alvorlig depresjon i Norge. I USA også generalisert angst.

Synes ikke å ha bedre effekt enn andre antidepressiva, spesielt ikke på angst i følge Jeffery Strawn, AACAP 2017. Muligens bedre effekt på alvorlig angst hos voksne.

Gjort små åpne studier på barn og unge 7-17 år depresjon eller angst, ulike doser.

Farmakokinetikk og med forlengelse i 6 mnd ( *Findling 2017 og 2018*) Ble bedre, men ikke placebogruppe eller sammenlignet med andre antidepressiva. Hodepine, kvalme og sedasjon vanligste bivirkninger. Doser 5-20 mg

I USA flere nyere antidepressiva godkjent for voksne. Er pågående undersøkelser for barn og ungdom, men vet ikke om disse blir godkjent i Europa. (Levomilnacipran)

## Tricykliske antidepressiva TCA.

SRI+NRI +anticholinerg (muskarin)+ antihistamin H1 + blokade av alfa 1 adrenerge reseptorer. Blokkerer i tillegg Na<sup>+</sup> kanaler i hjerte og hjerne, Blokkering av Na<sup>+</sup> kanalene er ansvarlig for hjertebivirkninger og evt. krampeanfallet som kan forekomme, spesielt ved overdose.

Medikamentene gir oftere blodtrykkstigning og tachycardi hos barn.

Obs plutselig død ved imipramin/desipramin via forlenget QT tid. Obs ved enurese og ADHD. (ikke lenger registrert i Norge)

Det er ikke påvist virkning hos barn og ungdom ved depresjon. Flere undersøkelser, også metaanalyser, konkluderer med dette.

Clomipramin (anafranil) kan fortsatt være et alternativ ved svært vanskelig OCD.

*Cochranerapport april 2010 (Hazell m fl)* revidert i 2013, 14 undersøkelser med til sammen 590 deltagere. Konkluderer med ingen nytte ved **depresjon** hos prepubertale barn, marginal evidens til støtte for bruk av TCA ved depresjon hos ungdom, størrelseseffekt i beste fall moderat.

Foreligger også en *Cochranerapport* fra mars 2012 i forhold til bruk ved

**autismespekterlidelser** (*Hurwitz m. fl*). Konkluderer med begrenset og motstridende evidens for effekt og bivirkninger. Fant bare tre undersøkelser med få deltagere. (2 med clomipramin, 1 med tianeptine)

## Amitryptilin (Sarotex)

10 og 25 mg

godkjent for depresjon voksne, kroniske smerter og forsøksvis for enurese

**Enuresis nocturna:** Behandlingen bør ikke overskride 3 måneder. Barn 7-12 år: 25 mg <sup>1</sup>/<sub>2</sub> time før sengetid. Barn og ungdom >12 år: 50 mg <sup>1</sup>/<sub>2</sub> time før sengetid.

## Clomipramin (Anafranil)

har god effekt ved tvangslidelse, men SSRI brukes nå mest for dette.

Finnes i 10 og 25 mg tabletter

**Godkjente indikasjoner Norge:** Depresjoner. Obsessive tilstander. Panikksyndrom.

Forsøksvis ved assosierte symptomer ved narkolepsi (katapleksi, hypnagoge hallusinasjoner og søvnparalyse).

*J.T. Walkup på AACAP 2009* anbefalte å starte med anafranil ved alvorlig

behandlingsresistent OCD etter sjekk av EKG osv. Må følge serumkonsentrasjon og EKG.

Forholdet mellom clomipramin CMI og desmethylclomipramin DCMI skal være >1 (first pass metabolisme i lever) Hvis lavere anbefaler han å legge til fluvoxamine (Fevarin) i lav dose for å utnytte interaksjoner i CYP systemet. (*Vendel et al 1995*) Sjekke igjen nivåer og EKG.

Det vises til flere eldre undersøkelser (i de fleste sammenligning med desipramin, kun en liten placebokontrollert) som viser effekt av Clomipramin ved OCD (*DeVeough-Geiss 1992, Leonard 1989 og 1991, March 1990, Flament 1985*)

## Imipramin (Tofranil)

Første TCA. Har vært brukt ved ADHD problematikk enten alene eller sammen med metylfenidat. Mye brukt tidligere ved enurese.

**Ikke registret i Norge lenger.** Kan skaffes på reg. fritak. Finnes i 25 mg tabletter.

**Dosering** voksne ved depresjon: Vanligvis start med 50 mg om kvelden i 3 dager, så 100 mg de neste 4 dager deretter evt. 150 mg. (Maksimal døgndose er 250 mg) Start med 10 mg hos barn. Ved enurese og ADHD vanligvis 25-50 mg om kvelden. Dosering under 8-9 år 25 mg.

**Forsiktighetsregler:** Obs forlenget QT tid. Det har vært tilfeller av plutselig hjertedød uten at den sikkert kan sette det i sammenheng med medikamentet. Bør ta EKG og nøye hjerteanamnese før oppstart. Hvis økt QT tid el puls over 110 bør medikamentet seponeres. Medikamentet er toksisk ved overdose.

**Bivirkninger:**

Munntørrhet, Akkomodasjonsforstyrrelse, Urinretensjon, Obstipasjon, Tachycardi, Agranulocytose

## Andre eldre antidepressive medikamenter:

### Mianserin (Tolvon)

alfa 2 antagonist og alfa 1 antagonist. Virkningen av disse opphever hverandre når det gjelder frigjøring av serotonin. Medikamentet har derfor mest virkning via noradrenalinsystemet. Er også 5HT<sub>2A</sub>, 2C, 3 og H<sub>1</sub> antagonist.

Tabletter 10 og 30 mg, Den siste med delestrek

**Godkjente indikasjoner i Norge:** Endogene depresjoner av uni- og bipolar type. Forsøksvis ved reaktive, nevrotiske og symptomatiske depresjoner som ikke har reagert tilfresstillende på annen behandling. Anbefales ikke under 18 år pga fare for selvmordsrelatert adferd. Dersom

medikamentet brukes likevel anbefales nøye overvåkning i forhold til suicidalitet. Ikke registrert i USA og ser ikke ut til å ha vært i bruk der. Det foreligger derfor lite undersøkelser og nesten ikke noe i forhold til barn og ungdom.

**Dosering:** Initialt 30 mg. Justeres etter klinisk svar. Oftest 30-60 mg. Maks 150 mg. En gang daglig om kvelden pga sedativ effekt.

**Bivirkninger:** Vektøkning og tretthet (utnyttet ofte) Kan gi kraftig tretthet utover neste formiddag hos noen.

**Erfaringer i Norge:** Brukes en del i starten av behandling av alvorlig depresjon med søvnproblemer og grubling. Dette har vært praksis ut fra at det har vært gode resultater hos voksne. Seponeres når SSRI begynner å virke. Noen bruker Mianserin intermitterende i denne fasen mer som sovemedisin. Finnes ingen dokumentasjon.

Skrevet ut til ca 100 10-17-åringene i 2017.

*Dugas et al 1985 depresjon.* Åpen studie 8-19 år N=110 Dose 1 mg /kg/dag. Effekt i løpet av første uke. God effekt på søvn. Også anxiolytisk. Minimalt med bivirkninger.

## Selegilin

Dette er en MAO irreversibel hemmer som er godkjent for behandling av Parkinson i Norge. I USA også ved depresjon hos voksne.

*DelBello et al poster AACAP 2011* 12 uker RCT unge 12-17 år med **alvorlig depresjon**. Selegeline transdermalsystem – STS (n=152) med placebo (n=156) Ingen forskjell i respons eller i rapporterte bivirkninger. Samme rate av suicidal tanker.

## Andre aktuelle medikamenter:

### Buspiron

Partiell agonist til postsynaptisk 5 HT1A, Full agonist til autoreseptor 5 HT1A. Agonist eller antagonist til D2 reseptor presynaptisk.

5 mg og 10 mg tabletter

**Godkjent indikasjon Norge:** Symptomatisk behandling av angsttilstander av klinisk signifikant alvorlighetsgrad med følgende kardinale symptomer: Angst, agitasjon og spenning. ( Ikke effekt ved panikkangst og fobier) Erfaring mangler for pasienter under 18 år.

**Dosering:** 5 mgx3 el 10 mgx2 Effekt forventes i løpet av 2-4 uker. Hvis ikke effekt inntreffer kan dosen forhøyes med 5 mg hver 3. dag til maks 60 mg/ dag (vanlig medikamentdose er 15-30 mg /dag)

Dosering brukt hos barn ved GAD: 2,5-5 mg x2 økes ukentlig til maks 15 mg x2 Forsiktig økning pga kvalme og svimmelhet. (medikamentet har ikke vist effekt på GAD i studie)

- Bør ikke foreskrives ved anamnese på tidligere krampeanfalle
- Beskytter ikke mot abstinens etter benzodiazepiner
- kan kombineres med SSRI, medikamentene potenserer hverandre
- har vært brukt hos barn med ADHD og angst eller bare angst som ikke responderer på SSRI
- Lite sedasjon

- Kvalme, svimmelhet og hodepine
- Ved seponering trappes ned gradvis

*Strawn et al 2012* Psykofarmakologisk behandling av angst. Går gjennom de undersøkelser som foreligger. Konkluderer med at det ikke foreligger evidens for effekt av buspiron ved angst hos barn og unge. I en ny artikkel *Strawn et al 2018* har han igjen analysert materialet og kommer til at buspiron er vel tolerert ved GAD, men har ikke klart å vise signifikant effekt utover placebo.

*Mohammadi et al 2012* sammenlignet buspiron med metylfenidat ved ADHD N=40 6 uker RCT. Konkluderer med at buspiron var mindre effektiv enn metylfenidat.

## B 2. Antipsykotika

### Oppsummering

Brukes ved psykoser, mani, alvorlig Tourette syndrom og ved intraktabel irritabilitet og aggresjon (oftest ved autismspekterlidelser og psykisk utviklingshemming)

Det finnes en gjennomgang 2016 fra det kanadiske legemiddelverket om bruk av antipsykotika hos barn og unge.

<https://www.cadth.ca/antipsychotics-pediatric-patients-review-clinical-effectiveness-safety-and-guidelines-1>

I Norge (og USA) er følgende preparater godkjent:

**Aripiprazol** godkjent ved Schizofreni fra 15 år og opptil 12 uker ved ved akutt mani fra 13 år.

I USA :Schizofreni 13-17 år , bipolar akutt 10-17 år, Irritabilitet ved autisme 6-17 år, Tourette syndrom 6-18 år

**Risperidon** er godkjent fra 5 år ved vedvarende aggresjon ved utagerende adferd i inntil 6 uker hos barn og unge med under middels intellektuell funksjon.

USA: Schizofreni 13-17 år, Bipolar akutt 10-17 år, Irritabilitet ved autisme 5-16 år

**Ziprasidon** er godkjent fra 10 år ved bipolar lidelse. I USA ingen godkjenning under 18 år og advarsel i forhold til forlengelse av QT tid.

Olanzapin USA: Schizofreni 13-17 år Bipolar mani 13-17 Ikke førstevalg

Quetiapin USA:: Schizofreni 13-17 år Bipolar mixed og akutt, 10-17 år

Lurasidone USA: Schizofreni 13-17år Bipolar depresjon 10-17 år

**Haloperidol** er etter europeisk samordning godkjent for barn: Schizofreni hos ungdom i alderen 13-17 år når annen farmakologisk behandling er mislykket eller ikke blir tolerert.

Vedvarende, alvorlig aggresjon hos barn og ungdom i alderen 6-17 år med autisme eller gjennomgripende utviklingsforstyrrelse, når annen behandling er mislykket eller ikke blir tolerert. Sykdommer med tics, inkl. Tourettes syndrom, hos barn og ungdom i alderen 10-17 år med alvorlig svekkelse, når atferds-, psykologisk og annen farmakologisk behandling er mislykket.

Førstegenerasjonsantipsykotika FGA er stort sett aktuelle kun i akutte situasjoner og når det er ønsket sterkere sedasjon.

Det er viktig å være klar over at det tar tid før en får full virkning av antipsykotika ved psykoser. Bør merke noe endring etter 1-2 uker, men tar 3-4 uker eller lengre før full antipsykotisk effekt. Dette gjelder også når en skifter medisin eller seponerer.



Andre generasjonsantipsykotika SGA har som gruppe mindre uttalte bivirkninger enn de gamle FGA, og antatt bedre virkning i forhold til negative og kognitive symptomer, men det er forskjeller på virknings og bivirkningsprofil mellom de ulike medikamentene. De eldre antipsykotika har mer ekstrapyramidale bivirkninger EPS, og barn og ungdom er spesielt sårbar for dette. Det diskuteres imidlertid om de gamle medikamentene er kommet i mer miskreditt enn de fortjener. Enkelte steder i verden er f. eks haloperidol tatt mer i bruk igjen og ofte i lavere doser.

- Barn og ungdom er mer sårbare enn voksne for bivirkninger, og også mer sensitive for negative virkninger på kroppsbilde og selvfølelse,
- Det ser ut til at personer med psykose og bipolar lidelse i seg selv har en høyere metabolsk risiko også uten medikasjon

### Monitorering:

- Enda viktigere med monitorering hos barn og unge (us *Morrato 2010* viste at de ikke ble monitorert mer enn en pediatrik kontrollgruppe på albuterol (Ventolin))
- Viktig å ta med pasient og familie i drøfting om risiko og fordeler ved medikasjon
- Familiens medisinske historie. Livsstil
- Vekt, høyde, BMI, blodtrykk, fastende blodsukker og lipider ved baseline
- Vekt og høydekurver og BMI ved hvert besøk
- Blodtrykk, fastende blodsukker og lipider etter 3 mnd og deretter hvert halvår
- Andre strategier for å senke risiko

### Indikasjoner generelt og hos barn

	Schizo freni	Bipolar akutt	Bipolar stabili	Tourette	Aggresjon Uro	Barn
Amisulprid (Solian)	+					
Aripiprazol (Abilify)	+	+	+	USA	+	USA: 10-17 bipol akutt, 13-17 schiz 6-17 år irritabilitet ved autisme Tourette 6-18 Norge: schiz fra 15 år og bipolar mani fra 13 år
Clozapine (Leponex)	+					
Lurasidon (Latuda)	+		USA +			USA Schizofreni 13-18 år, bipolar depresjon 10-17 år
Olanzapine (Zyprexa)	+	+	+			USA 13-17schiz og bipolar akutt, Ikke førstevalg
Quetiapine (Seroquel)	+	+	+			USA: 10-17 bipolar akutt, 13-17 Schiz
Risperidon (Risperdal)	+	+			+	USA 10-17 bipolar akutt, 13-17schiz, 5-16 år irritabilitet ved autisme Norge: Aggr uro fra 5-16 år
Ziprasidon Zeldox	+	+				Norge: 10-17 år bipolar. USA ingen

Risperidon og etter hvert Aripiprazol brukes i stor grad hos de yngste ved Tourette syndrom, aggresjon, autisme. Ved mani og psykoser brukes Quetiapine, Aripiprazol og til en viss grad Olanzapine. Noen steder brukes også Risperidon hos disse pasientene. Quetiapine brukes også ved søvnvansker ved andre psykiske lidelser.

	5-9år Antall og pr 1000 2017	10-14år Antall og pr 1000 2016 /2017	15-17år Antall og pr 1000 2017	15-19år Antall og pr 1000 2016/2017
N05AD01Haloperidol	0	5 /<5	<5	10/ 7 (0,02)
N05AE04 Ziprasidon	0	<5/0	<5	5/ 5 (0,02)
N05AE05 Lurasidon	0	0 /0	<5	10/ 9 (0,03)
N05AF03 Chlorprothixene	<5	/11 (0,03)	109 (0,58)	
N05AH02 Clozapine	0	0 /0	5 (0,03)	9/ 12 (0,04)
N05AH03 Olanzapine	<5	26/34 (0,11)	117 (0,62)	291/ 321 (1,00)
N05AH04 Quetiapine	5 (0,02)	84 /84(0,27)	660 (3,49)	1429/1706 (5,32)
N05AN01 Litium	0	0/<5	16 (0,08)	35/ 55 (0,17)
N05AX08 Risperidone	202 (0,63)	573/588 (1,87)	340 (1,80)	550/ 551(1,72)
N05AX12Aripiprazole	19 (0,06)	161/158 (0,50)	260 (1,37)	431/ 457 (1,42)

Tall fra Reseptregisteret. Antall og pr 1000 i aldersgruppe som har fått utlevert minst en resept på norsk apotek. Medikamenter brukt ved innleggelse er ikke med.

## Gjennomganger antipsykotika generelt:

*Pillay et al 2017: First and Second-Generation Antipsychotics (SGA) in Children and young Adults: Systematic Review.*

Gjennomgang av 135 studier fram til april 2016 ved bruk av antipsykotika i denne gruppen. Har ikke rated noe med høy evidens, men moderat evidens for en del funn. Påpeker at de aller fleste undersøkelser er over kort tid 4-6 uker og at man i mange studier har utelukket de mest komplekse og de som allerede har reagert negativt på annet medikament. Man vil derfor i studiene sannsynligvis se bedre resultater enn i et klinisk materiale.

Schizofreni og relatert psykose (39 studier). Det ser ut til å være liten forskjell mellom SGA og FGA i virkning på negative symptomer, positive symptomer, responsrate og global inntrykk av alvorlighet. SGA mot placebo øker sannsynligvis responsrate og reduserer litt negative og positive symptomer og bedrer litt globalt inntrykk av forbedring, alvorlighet og fungering, men det er stor placeboeffekt i mange studier. Liten eller ingen forskjell på lav (400 mg) eller høy (600-800 mg) dose av Quetiapin. Liten eller ingen forskjell på depresjonssymptomer, suicidalforsøk, gjennomførte suicid eller suicidal tanker fra placebo.

Bipolar lidelse (19 studier) SGA minsker sannsynligvis mani sammenlignet med placebo, minsker depresjonssympomer litt og bedrer alvorlighet av symptomer og global fungering til en liten grad. SGA samlet og Aripiprazol alene øker respons og remisjonsrate i forhold til placebo for manisk/ mixed tilstander. Quetiapin viste liten eller ingen forskjell ved depresjon.

Autismespekter (23 studier.) SGA sammenlignet med placebo minsker sannsynligvis irritabilitet, og litt mindre sosial tilbaketrekking, stereotypi og ikke adekvat tale. Øker sannsynligvis responsrater og effekt på klinisk alvorlighet. Aripiprazol og risperidon alene vist å minske irritabilitet.

Ulike adferdslidelser med og uten ADHD. SGA som klasse og risperidon sammenlignet med placebo minsker sannsynligvis aggresjon og adferdsproblemer.

Tics. Alvorlighet kan reduseres ved aripiprazol, risperidon og ziprasidon, men evidens er lav.  
Bivirkninger/ skade: Ut fra denne analysen finner de at de fleste SGA kan gi større vektøkning i forhold til placebo. Olanzapin mest problematisk i forhold til vektøkning og BMI, muligens clozapin på samme nivå og ut fra et svært lite materiale, lurasidon. ( I senere undersøkelser ser man lite vektøkning ved lurasidon) Lite forskjell mellom risperidon og quetiapin. Heller ikke forskjell på ulike doser aripiprazol, aenapin og quetiapin. Førstegenerasjonsantipsykotika er kanksje litt snillere i forholdt til vekt og BMI. SGA i forhold til placebo øker risiko for forhøyet triglyceridnivå, ekstrapyramidale symptomer , sedasjon og somnolence.

*Nesvåg et al 2016* norsk gjennomgang av hvilke lidelser barn og ungdom som bruker antipsykotika har. De har koblet all foreskriving av antipsykotika 0-18 år i 2010 med registerdata på diagnoser (ikke bare hoveddiagnose). De konkluderer med at antipsykotika brukes lite i aldersgruppen i Norge sammenlignet med USA og Kanada, men off-label use er vanlig. De finner en schizofrenilignende psykosediagnose kun hos 11,1% av guttene og 18,2% av jentene. Av guttene hadde 49,9% en ADHD diagnose og 27,1% en autismspekterdiagnose, mens 41% av jentene hadde en angstdiagnose og 33,6% en depressiv. Bipolar lidelse 7,3% av gutter og 13,5% av jenter. Adferdsdiagnose 8,3% av gutter og 5,6% av jenter. Tourette syndrom er ikke registrert.

*Zuddas m fl april 2011* en reviewartikkel hvor de ser på undersøkelser med bruk av antipsykotika på andre indikasjoner enn psykose: De konkluderer med at SGA er mer effektiv ved mani, ekstreme stemningssvingninger, irritabilitet, aggresjon og atferdsforstyrrelser enn for psykotiske symptomer ved schizofreni. Gjennomsnitt NNT 2-5 for de første indikasjonene, mens for schizofreni varierte det mellom 3 for risperidon og 10 for olanzapine, quetiapine, og aripiprazol. De peker på at valg av medikament må bygge på bivirknings og sikkerhetsprofil opp mot spesifikke risikofaktorer for den enkelte pasient. (eks fedme og BMI, familiehistorie på diabetes og kardiovaskulære lidelser osv)

*Cochranerapport 2017 Loy et al* ser på bruk av antipsykotika ved adferd hos barn og ungd. Noe evidens for at risperidon (8 undersøkelser) ved korttidsbruk kan redusere aggesjon og alvorlige adferdsproblemer ved adfedslidelser. Assosiert med signifikant vektøkning. Det mangler evidens for bruk av quetiapin (1 undersøkelse) og ziprasidon (1 undersøkelse) eller andre atypiske antipsykotika for alvorlig adferdslidelse hos barn og unge. Det finnes ingen evidens under 5 år.

*San et al 2012* Et års åpen randomisert us sammenlignet olanzapin, quetiapine, risperidon og ziprasidon effektivitet i antipsykotikanaive pasienter **første episode psykose** (Unge fra 18 år). Sammenlignet med haloperidol. N=114 Så på tid til seponering av alle årsaker, sekundært på dikontinuasjonsrate og endringer i PANNS.

Diskontinuasjonsrate var 40 % for olanzapin, 56 % for quetiapine, 64 % for risperidon, 80 % for ziprasidon og 86 % for haloperidol. (signifikant forskjell mellom olanzapin og haloperidol/ Ziprasidon) De som fikk haloperidol seponerte også tidligere. Reduksjon i PANNS var også signifikant mindre ved haloperidol.

## **Bivirkninger og monitorering antipsykotika:**

Generelt er barn og ungdom mer følsomme for bivirkninger enn voksne. Man ser større grad av f. eks vektøkning og forlenget QT tid. Også mer EPS (ekstrapyramidale symptomer) ved lavere doser. Ved noen lidelser hos barn viser det seg at det også opptrer EPS spontant uten medisiner.

Screening for bivirkninger som brukes ved st. Olav

[http://data.stolav.no/eqspublic/pasientforlop/docs/doc\\_31699/attachments/Bivirkningscreening%20\(%20%20minutters%20UKU%20\).pdf](http://data.stolav.no/eqspublic/pasientforlop/docs/doc_31699/attachments/Bivirkningscreening%20(%20%20minutters%20UKU%20).pdf)

*Christophe Correll oversiktsartikkel aug. 2011 i journal of clinical psychiatry:* Her gjennomgår han det man vet til da om bivirkninger av antipsykotika til vår aldersgruppe: Antipsykotika har vist effekt ved behandling av tidlige schizofrene psykoser. Barn og unge har større risiko enn voksne for bivirkninger slik som ekstrapyramidale symptomer, prolaktinstigning, vektøkning og metabolske effekter (sukker og fett). De ulike medikamentene har ulike bivirkningsprofiler, og man må vektlegge dette ved valg av medikament.

De ulike bivirkningene kan angis litt forskjellig i ulik litteratur. Tabellen under bygger på The Maudsley prescribing guidelines.

	Clozapine	Olanzapin	Risperidon	Quetiapine	Ziprasidon	Aripiprazol	Haloperidol
Agranulocytose	++						
Vektøkning	+++	+++	++	++	+/-	+/-	+/-
Lipidøkn	+++	+++	+	++	+/-	-	+/-
Diabetes	+++	+++	+	++	+/-	+/-	+
Forlenget Q-T tid	+	+	+	+(+)	++	-	
Prolactinøk	-	+	+++	-	+/-	-	+++
EPS	-	+/-	+	-	+/-	+/-	+++
Kramper	+						
Kvalme, GI					forbigående	+	
Sedasjon	+++	++	+	++	+	+/-	+
Hodepine							
Anticholinerg	+++	+	+	+	-	-	+
Hypotensjon	+++	+	++	++	+	-	+

**Praktisk:** Ved oppstart er det viktig å være obs på kardiovaskulær sykdom og andre risikofaktorer, røyking, diett, fysisk aktivitet. Majoriteten av barn og unge vil oppleve negative virkninger av antipsykotika i hvert fall hvis de kommer litt opp i dose. Det er derfor viktig å følge godt med.

**Monitorering** antipsykotika: EKG ved baseline hvis det foreligger kardiovaskulær risiko og alltid ved bruk av Ziprasidon eller clozapine, Fastende glukose, (og HbA1c hos risikopasienter) og lipider ved baseline og periodisk 3-6 mnd. Vekt og høyde, BT og puls, menstruell fungering (prolaktin). Det anbefales å måle prolactin kun ved symptomer. Følge bevegelser EPS. Livsstil. Trøtthet.

Årlig screening av BT, puls, fastende blodsukker, lipider, leverfunksjon og vekt ved langtidsbehandling. Screen høyrisikopasienter hver 3-6 mnd.

*Fleischer et al 2006* undersøkelse fra Tyskland på innlagte pasienter. Sett på utvikling av bivirkninger på de ulike medikamentene de ble satt på. I løpet av 3 uker var vektøkning 2,5kg +/- 2,9 på clozapine, 4,6 kg +/-1,9 på Olanzapin og 2,8 kg +/- 1,3 kg på risperidon. 30-60 %

av de på clozapin fikk ortostatisk hypotensjon, Økt spyttsekresjon, Obstipasjon og nesetetthet. 5-15 % av de på Olanzapin og risperidon fikk rigiditet, tremor og dystonier.

### **Metabolske effekter:**

#### **Vekt:**

Ungdom ser ut til å ha større risiko for stor vektøkning enn voksne. Dette går via flere mekanismer bl. annet både sult/metthetsregulering, økt tørste og mer passivitet. Det er svært viktig med rådgiving i forhold til sukkerholdige drikker, fysisk aktivitet osv. Det meste av vektøkningen kommer oftest fort, i løpet av 6-12 uker, men kan også fortsette videre. Olanzapin (Zyprexa) gir stor vektøkning hos mange. Den har ofte god og rask virkning ved alvorlige symptomer og mange avdelinger i Norge bruker den derfor i akutfasen og skifter så over til annet medikament hvis vektøkning ser ut til å være et problem. Selv om f. eks Ziprasidon angis å være vektneutrale på gruppebasis, vil det være en liten gruppe som kan få til dels stor vektøkning, dette oppveies av en mye større gruppe med en liten vektnedgang. I følge *Correll AACAP 2012* ser det også ut til at de som aldri har fått antipsykotisk medisin tidligere, har større sjanse for vektøkning også på Ziprasidon og Aripiprazol. *DeHert et al* (in press) angir NNH (number needed to harm, altså hvor mange man må behandle for at den negative virkningen statistisk skal forekomme) for mer enn 7 % vektøkning, til 12 for Risperidon, 4 for Olanzapin, 6 for Quetiapin, 17 for ziprasidon og 20 for aripiprazol. *Detke et al 2016* har sett på om intensiv vektveiledning (ved hver kontroll) i forhold til standard veiledning (en gang i starten), ga bedre resultat over 52 uker hos pasienter 13-17 år med schizofreni eller bipolar lidelse. De fikk 2,5-20 mg olanzapin daglig og ble randomisert til de to intervensjonene, ca 100 i hver gruppe. 40% av pasientene i standardgruppen og 31% i intensivgruppen hadde økt vekt med mer enn 15 % på et år. Det var ikke statistisk signifikant forskjell. *Seyed-Ali et al 2017*. Iransk undersøkelse som ser på om det hjelper i forhold til vektøkning å gi melatonin 3 mg daglig sammen med olanzapin og litium ved bipolar lidelse. 48 ungdommer over 12 uker. De konkluderer med at det ser ut som melatonin kan være til hjelp selv om resultatet ikke er signifikant. *Krill et al 2014* går gjennom bivirkningsprofil på de ulike antipsykotika spesielt med vekt på vektøkning og andre metabolske virkninger. Konkluderer med at nøye monitorering er svært viktig. Vektøkning kommer både av økt appetitt og ofte mindre aktivitet og vansker med regulering av dette. Ved vektøkning pekes det på tre strategier: Adferdsmodifisering, bytte til medikament med annen metabolsk profil eller som siste mulighet tillegg av Metformin. De viser til <http://comesaguideline.org/information-for-doctors> hvor man kan laste ned moitoreringsskjema for de ulike antipsykotika. Der finnes også info til både foreldre og ungdom i tillegg. *Anagnostou et al 2016* har gjort en RCT over 16 uker på barn og unge 6-17 år med Metformin ved vektøkning pga antipsykotika hos barn med autisme. Signifikant reduksjon i vekt og BMI i forhold til placebo, men ikke i andre metabolske variabler. Godt tolerert, litt mer GI problemer. *Handen et al 2017* beskriver en 16 ukers åpen forlengelse hvor de som fikk placebo først ble satt på Metformin. De oppnådde samme resultater. De som stod på Metformin fra før hadde stabil vekt.

#### **Kolesterol, Triglycerider, og blodsukker, insulin:**

Nyere undersøkelser viser at det er stor fare for metabolsk syndrom hos barn og ungdom på SGA. Sammen med livsstil og vektøkning og medisinbruk over lang tid, er det viktig å være obs på dette i forhold til senere hjertefisiko. Det er viktig å være oppmerksom på at kolesterol

og triglycerider samt glukose og insulin kan øke uten samtidig vektøkning. Det er sett utvikling av diabetes uten vektøkning. I USA brukes Metformin for å regulere både vekt og blodsukker hos de som får størst utslag av de metabolske bivirkningene.

Det tar i følge Correll, 8 år fra insulinresistens oppstår til det kommer økning i fastende blodsukker. *Panagiotopoulos 2009* sammenlignet 60 unge eksponert for SGA med 99 ikke eksponerte. 3 % av kontrollgruppen og 27 % av de eksponerte fylte kriterier for Metabolsk syndrom.

*Correll 2009* fant etter 12 uker hos tidligere medikamentnaive pasienter vektøkning på 8,5 kg Olanzapin, 5,3 kg Risperidon 6.1 kg Quetiapin, 4,4 kg Aripiprazol, 0,2 kg Controller (alle signifikant  $p < 0.0001$  vs baseline), Olanzapin ( $p < 0.001$ ) og Quetiapin ( $p = 0.046$ ) hadde størst økning i fastende kolesterol, fastende blodsukker (kun Olanzapin signifikant  $p = 0,02$ ) og fastende triglycerider

*Nielsen et al 2010* slår fast at Aripiprazol reduserer diabetesrisiko, mens Olanzapine dobler og Clozapine øker risiko 3,5 ganger i et stort materiale fulgt i over 6 år.

*Galling et al 2016*: ser på Type 2 diabetes hos unge eksponert for antipsykotika. Mediantid 1,7 år. Mean alder 14,1 år. Type 2 diabetes er sjelden, men kumulativ risiko er signifikant høyere enn hos friske og psykiatriske kontrollpasienter. Spesielt behandling med olanzapin og tid man er eksponert for antipsykotia ga utslag.

### **Prolaktin:**

Risperidon er verst på prolaktinøkning mens aripiprazol har tendens til å senke prolactin hos ungdom. Jenter har større tendens til prolaktinøkning enn gutter. Hvis man oppdager symptomer på høy prolaktin (amenhorrea, oligomenore, erektil dysfunksjon, nedsatt libido, hirsutisme, forstørrede bryster, galactore) er det viktig å sjekke ut også andre årsaker til økt prolaktin som graviditet, p- pillebruk, hypertyreose og nyresvikt.

Det anbefales nå ikke å måle prolaktin rutinemessig, kun ved symptomer. Det angis at prolaktinnivået ofte går ned i løpet av noen måneder uten forandring i medisiner. En del produserer også inaktive makroproteiner. Hvis man skal måle prolaktin må dette gjøres mat- og medikamentfastende om morgenen. Nivået påvirkes av stress, traumer, menstruasjonssyklus og p-pillebruk. Viktig å ta flere prøver hvis først tar.

### **Hjerte:**

QT tid forlengelse. Dette har vært beskrevet i en undersøkelse på barn og ungdom ved bruk av ziprasidon (Zeldox) men ikke i en annen us. I USA anbefales ikke Ziprasidon pga fare for QT tid forlengelse. Det har vært beskrevet myocardit ved bruk av clozapine (Leponex), men risikoen er liten.

*Gjessing Jensen et al 2015* en gjennomgang av 55 studier. Vurderer risiko for patflogisk QT tids forlengelse som lav hos ellers friske ungdommer. Størst ved Ziprasidon, men likevel ikke vurdert som patflogisk. Men de peker på at vi må være obs på individuelle risikofaktorer og andre medikamenter som brukes samtidig.

*Svimmelhet*, ortostatisk hypotensjon er forbundet med alfa 1 blokade (spesielt ved clozapine og quetiapine). Vanligvis forbigående og det hjelper vanligvis med langsom titrering. Quetiapine (Seroquel) kan pga innsettende alfa2 blokade ved ca 300 mg døgndose, gi mindre svimmelhet når en kommer over denne dosen.

### **Psykiske bivirkninger:**

Det er sett økt suicidalitet på Quetiapin og aripiprazol.

Det er viktig å være oppmerksom på at mange ungdommer som har vært inne i en psykotisk tilstand får en depresjon som kan være ganske dyp når de får virkning av antipsykotisk medisin etter 3-4 uker. Dette er et tegn på at medisinen virker, og må ikke føre til seponering.

Hvis det er et stort problem kan en gi SSRI (citalopram eller sertralin pga minst interaksjoner) i tillegg. Hos det fleste kan det håndteres ved god informasjon til pasient og pårørende på forhånd og underveis og med samtaler rundt psykosen og det som har hendt.

### **Trøtthet:**

I praksis er trøtthet en bivirkning som gjør at ungdom kan få stor motstand mot medikamentet. Dette utnyttes i akuttbehandling med Olanzapin (Zyprexa). Det er viktig å tilpasse tidspunkt for å ta medisin etter dette. Quetiapin tablett (ikke extended release) og Ziprasidon bør deles på to doser på grunn av kort halveringstid. Man kan vurdere å gi større kveldsdose og gi den seint og formiddagsdosen eks kl 12-13 til polikliniske pasienter, slik at de får med seg de første skoletimene i forholdsvis våken tilstand hvis de blir veldig trøtte i begynnelsen. Evt. prøve å dele på tre doser. Noen kolleger har erfaring for at det kan være tilfredsstillende effekt med bare å gi kveldsdose av Quetiapin i hvertfall når den brukes som stabiliserende.

Ulike undersøkelser har vist store forskjeller på andel som blir trøtte, men over 50 % har vært rapportert for ziprasidon og clozapin, 31 % for Risperidon, 20 % for olanzapin og 20 % for quetiapin *Cheng-Shannon et al 2004*. En studie linker initial trøtthet med bedre klinisk respons ved olanzapin. 25-66 % trøtthet angitt ved haloperidol i ulike undersøkelser. Når det gjelder quetiapin ser det ut til at alfa2 blokaden setter inn ved doser over 300 mg/døgn. Dette fører til mindre trøtthet ved høyere doser og også mindre svimmelhet.

### **Ekstrapyramidale symptomer, EPS:**

Avhengig av hvor sterkt D2 reseptorer blokkeres i striatum.

Clozapine (Leponex) og quetiapine (Seroquel) har minst tendens til dette. Samtidig behandling med SSRI kan trigge eller øke EPS symptomer.

Flere kolleger har beskrevet pasienter som får en økt stivhet i kroppen ved behandling med Aripiprazol (Abilify)

- Parkinsonisme: Doseavhengig. Utvikles gradvis. Hypokinesi, rigiditet, tremor, tap av medbevegelse. Kan i tillegg ha apati og dysfori.
- Akinetisk syndrom: Nedsatt spontan motorikk men uten rigiditet eller tremor. Svekket initiativ og tiltak, følelse av svakhet i muskulatur. Depressivt inntrykk. Reagerer ikke på antidepressiva.
- Akatisi: ”Manglende evne til å kunne sitte stille.” Uro eller kribling i muskulaturen, spesielt bena. Kan også forstyrre søvn. Salsabevegelser. Doseavhengig, kan opptre tidlig. Ofte meget plagsomt. Man vet ikke så mye om dette hos barn, men det kan se ut som saktere titrering kan forebygge. ( Aripiprazolundersøkelse). *Findling 2008 og 2009* viser akatisi på placebonivå ved behandling med Aripiprazol 10 mg hos ungdom med Schizofreni, mens høyt nivå av akatisi ved 30 mg. Ved bipolar lidelse ikke så stor forskjell i doser, både 10 og 30 mg viser høyere frekvens av akatisi enn ved placebo. *Haas 2007* viser akatisi i mye høyere rate enn placebo både ved 1-3 og 3-6 mg risperidon ved schizofreni.
- Akutte dystonier: Toniske kramper lokalisert til øye, ansikt, tunge, svelg, hals og ryggmuskulatur. Hos de yngste (spes. under 15 år) kan krampene bli universelle og kan ledsages av kloniske rykninger og athetoselignende bevegelser. Pasienten er bevisst. Varighet fra minutter til flere timer. Kommer gjerne igjen flere ganger etter hverandre. Smertefulle, ledsaget av angst, men ikke farlige. Lavt serumkalsium kan predisponere. Opptre på fallende plasmakonsentrasjon, viktig å holde jevnt nivå første tiden. Opptre i startfasen av behandlingen. Gutter, spesielt tenåringer fra Afrika har økt sjans for dystonier.

- Tardive dyskinesier: Opptrer etter lang tids behandling. Kan være irreversibel. Blanding av dyskinesier i tunge-munn- ansiktsområdet, koreatiske bevegelser, athetose, dystonier og tics. Større risiko hos eldre. Også større risiko hos barn for at det oppstår slike dyskinesier ved seponering. Erfaring hos barn er at de forsvinner, men det kan ta ei stund etter ferdig nedtrappet medikament før de er borte.

*Garcia-Amador et al 2015* så på nevrologiske bivirkninger ved antipsykotikabruk ( Risperidon, Olanzapin og Quetiapin) hos 265 medikamentnaive barn og unge med ulike diagnoser. Mean alder 14,4 år. Antipsykotika økte nevrologiske bivirkninger generelt. Risperidon ga høyere risiko for dyskinesier og parkinsonisme. Quetiapin hadde færrest nevrologiske bivirkninger. De yngste, psykosediagnose og kumulativ tid for eksponering økte risikoen.

### **5 minutters undersøkelse på EPS hos barn (Stan Kutcher)**

Se først på barnet sittende. Ser du tegn til bradykinesi eller akinesi

Resten av undersøkelsen er barnet stående

Se etter **akatisi**, uro i kroppen. Kan se ut som barnet danser salsa.

Se etter **dyskinesier**, unormale bevegelser. Disse er saktere. Legg merke til tunge, kjeve, kinn, lepper, overkropp, overekstremiteter og underekstremiteter.

Se så på **balanse**. Be barnet lukke øynene, se om det da holder på å falle, obs hold på dem. Be dem rekke fram hendene med tomlene sammen. Se etter **tremor**.

**Stivhet**. Stå bak barnet og hold barnets håndledd i din hånd. Be barnet samtidig om å tappe seg på låret med den andre hånda. En skal da kjenne at stivheten i håndleddet er litt økt. Dette er et tegn på at dosen er rett.

Hvis du gjør bevegelsene samtidig med barnet får du en følelse av hva som er normalt.

Hos barn kan det være lurt å gjøre dette før start av medikament da en del barn med disse lidelsene også har noe EPS umedisinert.

### **Malignt nevroleptikasyndrom:**

Sjelden, men alvorlig komplikasjon. 20 % letalitet. Oppstår oftest de to første ukene etter påbegynt nevroleptikabehandling. Progredierer raskt. Varighet 1-2 uker

- Hypertermi, ofte over 40 grader
- Uttalt muskulær rigiditet, blyrør
- Konfusjon, omtåket, mutistisk, stupor eller koma
- Autonom instabilitet, tachycardi, tachypnoe, svingende blodtrykk, svetting eller inkontinens
- Neutrofil leukocytose, økte levertransaminaser, økt kreatinfosfokinase CPK
- Spesiell risiko ved organisk hjerneskade, (epilepsi el psykisk utviklingshemming) og tilstander preget av agitasjon, konfusjon, desorganisering, katatone sympomer el dehydrering. Menn høyere risiko. Barn under 6 år ser ut til å ha spesielt høy risiko, sett på enkeltdose. Kombinasjon av litium og nevroleptika, spesielt Risperidon, kan øke risikoen.

Behandling er seponering av medikament og overvåkning.

En reviewartikkel (*Croarkin et al 2008*) går gjennom de kjente tilfellene av malignt nevroleptikasyndrom hos personer under 18 år som har brukt annengenerasjons antipsykotika. De fant 16 tilfeller som tilfredsstilte kriteriene. Majoriteten var gutter. Alle ble friske.



## Annen Generasjons antipsykotika

### Amisulprid (Solian)

selektiv D2 og D3 reseptorblokker. Derfor forutsigbare bivirkninger, men lite dokumentert. Tabletter 50 mg og 200 mg, filmdrasjert tablett 400 mg

**Godkjent indikasjon i Norge:** Akutt og kronisk schizofreni. Skal ikke brukes av barn ettersom sikkerhet enda ikke er bekreftet.

**Dosering:** overveiende negative symptomer 50-300 mg dogn (1 gang daglig)  
Ved positive symptomer opp til 1200 mg (over 400 mg fordeles på to doser)

Teori: Lave doser hovedsakelig presynaptisk virkning, bryter neg feedback og mer dopamin blir tilgjengelig spesielt i frontalcortex. Bedring av neg. symptomer.  
Ved høyere doser blir det også postsynaptisk blokkering, mest i det limbiske system. Får virkning på positive symptomer men også mer bivirkninger.

**Erfaring i Norge:** Lite erfaring blant leger i barne- og ungdomspsykiatrien i Norge, men brukt noe i Oslo SBU psykoseavd. Finnes en del erfaring fra andre Europeiske land. Kan oftest klare seg med en tablett daglig. Effektivt ved psykose også ved negative symptomer. Lite bivirkninger. Ved nærpsykose kan 200-300 mg være nok, ved psykose må de oftest ha 400 mg eller mer. Lettere å få EPS ved høye doser. Noen få kan få vektøkning. Har prøvd i kombinasjon med Aripiprazol (Abilify) ved vektøkning og med Quetiapine (Seroquel) ved søvnproblemer med god effekt. Kan da bruke lavere doser av begge. Kan også være et godt valg når det er mye aggresjon.

Under 5 ungdommer i Norge mellom 10 og 19 år fikk skrevet ut minst en resept i 2016

Bivirkninger:

Hyperprolaktinemi (ca 3 % kliniske symptomer) ikke doseavhengig, EPS doseavhengig  
Insomni, Engstelse, Agitasjon, Ikke vektøkning, Obs QT forlengelse doseavhengig

### Undersøkelser barn og unge:

*Göpel und Marcus 2001.* 10 adolescenter med juvenil schizofreni m.m. åpen undersøkelse. Resultatene var lovende alle hadde god eller svært god virkning. Bivirkninger: ingen hos 6/10 Søvnforstyrrelse/ trøtthet/ uro hos de fire andre. Doser 250-800 mg/dag

*Fatma Varol Tas 2009* en caserapport. 3 pasienter Tyrkisk. De konkluderer med god effekt, men bivirkninger hos alle. Alle fikk prolaktinøkning og galactore, men ikke nok til å seponere behandlingen.

### Aripiprazol (Abilify)

Partial stimulering og blokkering dopamin D2 Agonist serotonin 5 HT1A reseptorer. Har induert mani noen pasienter. Antagonist Serotonin 5HT2A reseptor. Sterk binding.

Tabletter 5, 10, 15 og 30 mg Smeltetabletter 10 og 15 mg. Miksdur 1 mg/ml. Injeksjon 7,5 mg/ml. Står at tabletter ikke bør deles eller knuses, må derfor bruke miksdur ved lavere doser.

**Godkjent indikasjon Norge:** *Alle formuleringer:* **Schizofreni** hos voksne og **ungdom  $\geq 15$  år.** *Tabletter, smeltetabletter, mikstur:* Voksne: Moderat til alvorlig manisk episode ved

bipolar I lidelse og forebygging av tilbakefall med nye maniske episoder hos voksne som i hovedsak tidligere har hatt maniske episoder, hvor de maniske episodene responderte på aripiprazolbehandling. Ungdom  $\geq 13$  år: Er indisert **for opptil 12-ukers behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse hos ungdom  $\geq 13$  år.**

*Injeksjonsvæske:* Hurtig kontroll av agitasjon og atferdsforstyrrelser hos pasienter med schizofreni eller hos pasienter med maniske episoder ved bipolar I lidelse, når oral behandling ikke er egnet.

**EMA** febr 2013 Anbefalt dose hos ungdom 10 mg (2 mg i 2 dager, 5 mg i 2 dager) Viser til en 30 ukers Europeisk studie med N=296.

**USA:** Schizofreni 13-17 år, akutt og vedlikehold Bipolar mixed og manic 10-17 for akutt og vedlikehold som monoterapi og sammen med litium og valproat. Irritabilitet ved autisme 6-17 år. Tourette syndrom 6-18 år

Brukes også ved adferdsproblematikk og problemer med impuls kontroll .

**Dosering: Pediatrisk populasjon:** Schizofreni hos ungdom  $\geq 15$  år: Anbefalt dose er 10 mg 1 gang daglig. Startdose 2 mg, titreres opp til 10–30 mg ved behov.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom  $\geq 13$  år: Startdose 2 mg, titreres opp til 10 mg. Behandlingsvarighet bør ikke overskride 12 uker.

Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger, og bruk er derfor ikke anbefalt til pasienter  $< 13$  år

Fra dager til noen uker før antipsykotisk effekt sees.

Prepubertal. Start med maks 2,5 mg daglig. Kan øke med 2,5 mg pr uke (maks 17,5 mg) Sett akutt kvalme med for høy startdosering.

Adolescenter 2,5 eller 5 mg i en uke så opp til 10 mg. Maks dose som hos voksne.

Christoffer Corell Hillside NY anbefaler ved overgang fra annet SGA å først titrere opp Aripiprazol som anbefalt her og så trappe ned det andre med 20 % pr uke. Dette for å unngå aktivering.

**Erfaringer i Norge:** Siden Aripiprazol er godkjent for Schizofreni og bipolar mani i Norge er dette førstevalg ved diagnosene hvis man har litt tid på seg og det ikke er akutt stor uro. Ikke alle får så god effekt på positive psykotiske symptomer fordi de må så høyt opp i dose for å få denne virkningen (nok blokade av reseptor) og da får de også bivirkninger. Abilify stabiliserer ofte søvnen i løpet av 4-5 dager. Abilify er god når det er mye aggresjon. Noen med PTSD har hatt god effekt av Abilify på stabilisering og kontroll, mindre sint. Kan ha god effekt på Tourette og vist effekt ved irritabilitet ved autisme. Sjeldnere vektoppgang. Sett noen som får tremor. Andre rigiditet, akatisi eller en generell stivhet i muskulaturen.

**Bivirkninger:** Har vært regnet som vektnøytral, men en del ungdommer har likevel vektøkning. Senker prolaktin. Kan gi dizziness, orthostatisk hypotensjon, somnolens, depresjon og suicidal tanker. Akatisi og muskelstivhet.

*Jakobsen et al 2016* har gått gjennom innrapporterte bivirkninger hos personer under 18 år til det danske legemiddelverkets database fra 2003 til 2015, rapport på til sammen 19 pasienter med alvorlige bivirkninger. Det var sett store kroniske søvnevansker, parkinsonistiske symptomer, adferdsendringer og vektøkning i gruppen uten psykoselidelse. Ved psykose var det meldt inn angst, kramper og malingt nevroleptikasyndrom. Selv om aripiprazol vanligvis er regnet for å være trygt, må man være obs på at alvorlige bivirkninger kan oppstå.

**Undersøkelser barn og unge:**

### **Bipolar lidelse:**

*Meduri et al 2016* gjennomgang av studier på behandling med aripiprazol ved bipolar lidelse hos både voksne og barn. Konkluderer med at aripiprazol er en effektiv behandling både hos barn og voksne ved 3 og 12 uker. Mindre problemer med prolactin enn andre antipsykotika. Trenges likevel flere studier både i forhold til langtidsbehandling og i forhold til barn og unge.

*Eiji Kirino 2014* Grundig gjennomgang av hva vi vet om aripiprazol ved bipolar lidelse hos barn og unge. Går grundig gjennom eldre og nyere studier og reviewartikler og retningslinjer. Effekt og bivirkninger. Konkluderer med at vi ikke har evidens for at aripiprazol har bedre effekt enn andre SGA, men den er vist å bedre emosjonell stabilitet og har angstdempende, sedative og antidepressive egenskaper som er nyttige. Lav risiko for utagering, manisk switch eller disinhibisjon og virker raskt stabiliserende. Medikamentet tåles generelt godt og har mindre fare for bivirkninger som sedasjon, vektøkning, metabolske lidelser, hyperprolactinemi og EPS i forhold til andre antipsykotiske medikamenter

*Diaz-Caneja et al 2014* Practitioner review langtidsbehandling ved pediatrik bipolar lidelse. Slår fast at det er begrenset erfaringsgrunnlag, men aripiprazol kan være nyttig for å hindre tilbakefall.

*Peruzzolo et al 2013* Review for brasilianske retningslinjer. Peker på at risperidon og aripiprazol må inkluderes som førstevalg behandling ved pediatrik bipolar lidelse.

*Brown et al 2013* Cochranereview aripiprazol akutt mani barn og voksne. Konkluderer med at aripiprazol er effektiv, men har gastrointestinale bivirkninger og bevegelsesbivirkninger

*Doey 2012* Kanadisk klinisk **review** i forhold til behandling med aripiprazol ved **psykose og bipolar** lidelse hos barn og ungdom. Konkluderer med at behandling med aripiprazol er assosiert med signifikant reduksjon i positive og negative symptomer ved schizofreni. Reduksjon i negative symptomer ved de høyeste dosene (30 mg). Også signifikant reduksjon i YMRS ved mani. Sammenlignede undersøkelser med andre antipsykotika favoriserer aripiprazol. Mindre vektøkning og mindre prolaktinøkning enn de andre. Ved høyere doser, større sjans for EPS og tremor.

*Findling 2013* 26 ukers forlengelse av tidligere undersøkelse ( Findling 2008) over 4 uker N= 296 alder 10-17 år. **Bipolar I manisk el mixed** . 210 fortsatte med 10 mg 30 mg eller placebo. Begge doser var bedre enn placebo og godt tolerert, men mange droppet ut. 68 gjennomførte 30 uker. (Kun 18% brukte placebo i 30 uker, gjennomsnitt tid til dropout var 5,3 uker) Flere av de på 10 mg ( 45%) gjennomførte hele studien i forhold til de på 30 mg ( 31%)

Bivirkninger mer en dobbelt av placebo: somnolens, ekstrapyramidale (minst på 10 mg) Fatigue, Nausea, akatisia, uklart syn, økt appetitt m. fl. Foreløpig eneste SGA som er godkjent for vedlikeholdsbehandling ved bipolar lidelse i USA.

*Tramontina et al 2009* har sett på komorbid **bipolar lidelse** i et materiale på 710 barn og unge med **ADHD**. De som hadde bipolar lidelse fikk enten aripiprazol (n=18) eller placebo (n=25) Aripiprazol var effektiv i forhold til maniske symptomer og global fungering, men ingen forskjell i ADHD symptomer.

### **Aripiprazol ved Schizofreni:**

*Corell et al 2017* Vedlikeholdsbehandling 52 uker withdrawal study 2:1 randomisert. 98 aripiprazol 48 placebo . 13-17 år først stabilisert gjennom 7-21 uker på dose mellom 10 og 30 mg. Mindre diskontinuasjon med aripiprazol, færre alvorlige bivirkninger.

Ekstrapyramidale bivirkn, vektøkning og søvnighet likt eller lavere ved aripiprazol enn ved placebo. Konkluderer med trygg og effektiv vedlikeholdsbehandling for schizofreni hos

ungdom. Peger på at gjennomsnitt tid i placebogruppe var 5 mnd da studien ble avsluttet ved relaps nr 37.

*Pagsberg et al 2017* Dansk undersøkelse N= 113 førstegangsspsykose. 12-17 år randomisert til enten aripiprazol (opp til 20 mg) eller quetiapine extended release ( opp til 600 mg) i dobbeltblind design 12 uker. Ingen forskjell i effekt, mindre effekt på psykosesymptomer enn forventet. Quetiapin mer metabolske bivirkninger og aripiprazol mer initial aktatisi og mer sedasjon. Høyere nivå av bivirkninger enn forventet ved begge.

*Findling et al 2008*. Aripiprazol vs placebo 6 ukers undersøkelse alder 13-17 år **schizofreni**. Aripiprazol 10 mg (N=100) (titrert opp til dag 5) Aripiprazol 30 mg (N=102)( titrert opp til dag 11) Placebo (N=100) Aripiprazol signifikant bedre enn placebo på 0,01 nivå 30 mg og 0,05 nivå i 10 mg.

Vektøkning over 7 % hos 1 % på placebo, 4 % på 10 mg og 5 % på 30 mg. Placebo mean change 1 kg ned, 10 mg 0 og 30 mg 0,5 kg opp. EPS, søvnighet og tremor signifikant mer enn ved placebo.

### **Undersøkelse på dosering og bivirkninger.**

*Findling et al 2004* Undersøkelse på barn og unge med **adferdslidelse**. Opprinnelig planlagt dose var 2 mg under 25 kg, 5 mg 25-50 kg, 10 mg 50-70 kg og 15 mg over 70 kg. De fire første pasientene fikk oppkast ca 3-4 timer etter første dose. Resten av utprøvingen startet man med ca halv dose. Ca 10 % fikk da bivirkninger, mer hos barn enn hos ungdom (Dyspepsi, oppkast, søvnighet, ør i hodet)

*Findling et al 2008:Studie på doseøkning* Aripiprazol opp til 30 mg/dag: N= 21 med meanalder 12.2 og mean vekt 60.8 kg. Bipolar n=12, tourette n=5 CD, OCD, Shizofreni, PDD n=1

På grunnlag av forrige undersøkelse forsiktig opptrapping. 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg i to dager hver opp til henholdsvis 20 mg (n=8), 25 mg (n=7), 30 m(n=4) som de ble stående på i 2 uker.

Resultater: 1 sluttet pga bivirkninger (25 mg dyston reaksjon) 85 % opplevde stor forbedring. Farmakokinetiske verdier likt som hos voksne. Konklusjon: doser opp til 30 mg godt tolerert hos barn og ungdom.

### **Aripiprazol ved Tourette**

*Yoo et al 2013* 10 uker RCT N=61 Aripiprazol 66% aktiv medisin og 45% kontroller ble mye bedret. Vektøkning signifikant større i Aripiprazolgruppe. Titrert fra 2 mg til maks 20 mg Signifikant bedre effekt enn placebo på alle mål. Godt tolerert, men vektøkning og livvidde økte signifikant mer på Aripiprazol enn placebo. Prolactin gikk ned.

*Sallee et al nov 2017* Aripiprazol ved Tourette hos barn og unge. USA, Canada, Ungarn og Italia N= 133 randomisert til enten lavdose 5-10 mg eller høydose 10-20 mg (ut fra vekt over eller under 50 kg) eller placebo i 8 uker. Ved 8 uker hadde 69% i lavdosegruppe og 74% i høydosegruppe mye eller veldig mye bedring mot 38% i placebogruppe. Vanligste bivirkninger var sedasjon og tretthet.

Det finnes flere åpen studier og caseserier ved Tourette fra de siste årene (Budman et al 2008, Seo et al 2008, Duane 2006, Yoo et al 2006 og 2007, Davies et al 2006, Miranda 2007, Murphy et al 2005)

### **Aripiprazol ved autismspekter**

*Cochranerapport juni 2016* Hirsch og Pringsheim. Konkluderer med at aripiprazol kan være effektivt som korttidsintevensjon for noen adferdsaspekter ved ASD hos barn og unge. Mindre irritabilitet og hyperaktivitet og færre stereotypier. Men obs vektøkning, sedasjon, sikling og tremor. I en diskontinuasjonsstudie over tid var det ikke forskjell på relaps i

placebo og intervensjonsgruppe. De konkluderer derfor med at det er viktig å reevaluere bruken etter en tid med stabilisering.

Bygger på disse RCT:

*Marcus et al 2009.* Placebokontrollert fixed dose studie ved irritabilitet assosiert med autismedidelse hos barn og ungdom. N=218 6-17 år. Randomisert til 5 mg, 10 mg 15 mg aripirazol eller placebo i 8 uker. Alle doseringene var signifikant bedre enn placebo.

Virkningen kom raskt. Tretthet, sikling og tremor var vanligste bivirkninger som førte til avslutning. Vektøkning 0,3 kg placebo, 1,3-1,5 kg på medikament.

*Marcus et al 2011* Aripirazol ved irritabilitet ved autisme 52 ukers åpen studie 6-17 år. Dose 2-15 mg/dag. Deltagere i to 8 ukers randomiserte studier og noen nye rekruttert N=330 Konkluderer med god effekt på irritabilitet og at effekten holder seg i et år.

*Marcus et al 2011* så på **tolerabilitet** for aripirazol i samme 52 ukers materialet. Vanlige bivirkninger var vektøkning, oppkast, nasofaryngitt, økt appetitt, pyreksi og søvnvansker. 35 av 330 avsluttet, hyppigst pga aggresjon eller vektøkning. EPS ble sett hos 48/330. En liten andel hadde klinisk signifikante endringer i metabolske verdier.

*Owen et al 2008* gjennomførte også en studie med 98 6-17 åringer med alvorlige adferdsproblemer ved autismedidelser. 8 uker fleksibel dose. Sinnetokter, aggresjon og selvskadende adferd. Signifikant forbedring allerede fra uke 1 i forhold til placebo.

*Findling 2014* Barn og ungdom med autisme ble først stabilisert på Aripirazol 2-15 mg i 13 til 26 uker N= 85 ble randomisert til enten å fortsette eller gå over til placebo. Ikke statistisk signifikant forskjell på tid til relaps (Etter 16 uker 35% aripirazol og 52% placebo) Konkluderer med at man jevnlig bør vurdere medikasjonen. Noen barn har nytte av lengre behandling.

*Ichikawa et al okt 2017* RCT fra Japan Irritabilitet ved autisme. N=92 6-17 år Aripirazol 1-15 mg eller placebo i 8 uker. Aripirazol var effektiv og trygg og veltolerert hos Japanske barn. Samme forfatter har også gjort en langtids åpen studie av de samme barna, alle fikk da Aripirazol. 81% gjennomførte minst 48 uker behandling, gjennomsnittvarighet nesten 2 år.

*Masi et al 2010* aripirazol som tilleggsmedisin til SSRI ved **resistent OCD**. N=39 12-18 år. Hadde prøvd monoterapi med to SSRI først. Mean dose 12,2+/-3,4 mg/d. 59 % responderte. Respondere var mildere funksjonelt affisert fra start men ikke i forhold til klinisk alvorlighet. Subtyper av OCD eller klinisk innsikt affiserte ikke resultatet. Vel tolerert.

## Clozapine (Leponex)

kom på markedet i 1992. På grunn av faren for agranulocytose (1 %) er det et medikament som ***kun skal brukes når alt annet er prøvd*** og da under svært streng oppfølging med ukentlige blodprøver. (Se felleskatalogen) Det regnes for å være det mest effektive, samtidig som det har flest bivirkninger av de nye antipsykotika.

Medikamentet har i undersøkelser vist seg å ha effekt på en betydelig andel av schizofrene pasienter som er behandlingsresistente for andre antipsykotika, dette gjelder også barn og unge.

Finnes i tablett på 25 mg og 100 mg med delestrek.

Indikasjon: Kronisk behandlingsresistent schizofreni når minst to andre medikamenter er prøvd.

Dosering voksne: 25 mg x1-2 økes med 25-50 mg daglig til maks 450-500 mg. DD 300 mg

Dosering barn: 6.25 mg x2 øke med 6, 25 mg pr uke til 50-300 mg

**Erfaringer i Norge:** Kun 5 pasienter under 17 år hentet minst en resept på Clozapine, Leponex i 2017 i Norge.

Brukes av og til når man ikke kommer til målet med andre medikamenter.

God effekt på positive symptomer, God effekt på negative symptomer, Dårlig effekt på kognitive symptomer, Nyttig ved voldelige, aggressive og vanskelige pasienter, Redusert suicidalitet ved schizofrene pasienter

#### **Bivirkninger:**

Agranulocytose opptil 1 %, hos en del fatal. Stor vektøkning, økning i lipider og risiko for diabetes, Sederende, avtar noe etter hvert, Økt risiko for EEG forandringer og kramper, spes ved høye doser 2 %, Økt spyttsekresjon og sikling, Få eller ingen EPS, Ikke tardive dyskinesier, Ikke prolaktinøkning

Stor variasjon i metaboliseringshastighet spes i Cyp 1A2 systemet. Nødvendig med plasmakonsentrasjonsmålinger. Obs fluvoxamin som bruker samme system kan øke serumkons av clozapine med 10 ganger (utnyttes av og til). Røykere får lavere plasmakons.

#### **Undersøkelser på barn og unge:**

På grunn av begrensninger i bruk av clozapin finnes ikke undersøkelser der denne er brukt som første behandling.

*Schneider et al 2013* en review av effekt og tolerabilitet av clozapin ved EOS (Early onset schizofreni). Konkluderer med at medikamentet er effektivt og relativt trygt hvis man monitorerer tett.

*Kasoff et al 2016* har sett på om EOS pasienter ble stående på clozapin over tid hvis de først hadde startet. De fant at 87 av 120 pasienter hadde brukt medikamentet og fulgt opp monitorering i minst to år. Dette er mye mer enn man ser hos voksne med schizofreni.

*Turetz 1997 Schizofreni* N=11 nevroleptikaresistente barn under 13 år, 16 uker. Gj. 227 mg/dag. Bedring på alle parametere. Bivirkning søvnighet og sikling

*Chalasani 2001 Aggressiv adferd ved schizofreni* 6 barn og unge Signifikant bedring og vektøkning

*Masi 2002 Akutt mani* N=10, alder 12-17 år alvorlig akutt mani som ikke responderte på konvensjonell behandling. Gjennomsnitt 142 mg/dag. Alle responderte positivt, utskrevet etter 15-28 dager. Bivirkninger: sedasjon, enurese, salivasjon, økt appetitt og vektøkning 7 kg etter 6 mnd,

Undersøkelser korttidsbeh ved **schizofreni** *Davis et al 2003, Geddes et al 2000, Leucht et al 2003, Moncrieff 2003*. De fleste konkluderer med at Clozapin er mest effektiv

*Kumra S et al 1996 Clozapin vs Haloperidol i Schizofreni* N=21 mean alder 14 år, 6 uker parallell design. Clozapin bedre enn haloperidol i symptomreduksjon, 1/3 på clozapin sluttet pga hematologiske eller nevrologiske bivirkninger eller ikke respons.

*Shaw P et al 2006 Clozapin vs Olanzapin* (8 uker etter drug washout, N=25 alder 7-16 år) Schizofreni Begge ga symptomreduksjon i forhold til medikamentfri periode, bare clozapin i forhold til henvisningstidspunkt. Clozapin hadde større nedgang i negative symptomer. Clozapin hadde flere bivirkninger totalt, hypertensjon, tachycardi. Vektøkning clozapin 3.8 kg, Olanzapin 3.6 kg. )

#### **Lurasidon ( Latuda)**

Antagonist til D2 og 5-HT<sub>2a</sub> reseptorer I tillegg 5-HT<sub>7</sub> antagonist. Virker også på 5-HT<sub>1a</sub>, noradrenerge alfa 2a og alfa 2c reseptorer. Ikke antihistamin eller anticholinerg virkning.

Metaboliseres i cyp 3A4 system. Røyking påvirker ikke.

Godkjent i USA og Canada for voksne schizofreni og bipolar depresjon enten alene eller sammen med valproat eller litium. I Europa for schizofreni.

<http://www.sunovion.ca/monographs/latuda.pdf>

I USA nylig godkjent for schizofreni ungdom 13-17 år og bipolar depresjon 10-17 år.

Finnes i 18,5 mg, 37 mg og 74 mg i Norge. (I USA 20, 40, 60, 80 og 120)  
28 tab koster 933 kr uansett dose

Anbefalt startdose for lurasidon er 37 mg én gang daglig. Initial dosetitrering er ikke nødvendig. Det er effektivt i doser fra 37 til 148 mg én gang daglig. Doseøkning skal baseres på legens bedømmelse og observert klinisk respons. Maksimal døgndose bør ikke overskride 148 mg. Pasienter på doser som er høyere enn 111 mg én gang daglig og som tar pause i behandlingen i mer enn 3 dager, skal starte opp med 111 mg én gang daglig og titreres opp til deres optimale dose. For alle andre doser, kan pasienter starte opp igjen med deres tidligere dose uten behov for opptitrering.

1 gang daglig sammen med mat, minst 350 kcal.

### **Undersøkelser barn og unge:**

*Findling et al 2015 Pharmacokinetics and tolerability of lurasidone in children and adolescents with psychiatric disorders*, Åpen undersøkelse Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter med ulike diagnoser er undersøkt hos 49 barn i alderen 6-12 år, og hos 56 ungdommer i alderen 13-17 år. Lurasidon ble gitt som lurasidonhydroklorid i daglige doser på enten 20, 40, 80, 120 mg (6-17 år) eller 160 mg (10-17 år utelukkende) i 7 dager. Det var ingen klar sammenheng mellom plasmaeksponering og alder eller kroppsvekt. Farmakokinetikken til lurasidon hos pediatriske pasienter i alderen 6-17 år var generelt sett sammenlignbar med det som er sett hos voksne.

*Goldman et al aug 2017 Effekt og sikkerhet ved Lurasidon hos ungdom (13-17) med schizofreni*. N=326 6 uker RCT. 40 og 80 mg daglig viste statistisk signifikant og klinisk meningsfull symptombedring. Generelt veltolerert med få effekter på metabolske parameter og vekt. Som ved voksne. ( Diskontinuasjon 10,3% lurasidon og 17,7% placebo) Bivirkninger kvalme, søvnighet, akatysi, oppkast, sedasjon

*DelBello et al des 2017 Effekt og sikkerhet hos barn og unge med bipolar 1 depresjon*. RCT 10-17 år. 6 uker 20-80 mg. N=347 Fleksibel dosering 20-80 g signifikant reduksjon av bipolar depresjon. Vel tolerert . Kvalme og søvnighet var de vanligste bivirkningene ( industrisponsored)

*Loebel et al 2015 studie irritabilitet ved autisme*. 6-17 år ca 50 i hver gruppe, 6 uker. Fant ikke bedre effekt enn placebo ved doser på 20 mg eller 60 mg . Vektøkning sett ved høyeste dose, ellers sikkreheitsprofil som hos voksne. Forfatterne undres på hvorfor denne ikke viste effekt når aripiprazol og risperidon har vist effekt i tilsvarende studier.

### **postere på AACAP 2017.**

*Pikalov A:* Lurasidon in children and adolescents with bipolar depression associated with mixed features: Post Hoc analyses of a RCT.

Effektiv for barn og unge med bipolar depresjon både mixed og uten subsyndromal mani. (10-17 år, 6 uker) Hypomani/ mani var likt i Lurasidon og placebogruppe. N= 343.

*K.Chang* safety of long-term treatment with Lurasidon in children and adolescents with bipolar depression. N=223 Uke 28 resultater i en 2 årig åpen extention study.(først en 6 ukers RCT 10-17 år bipolar depresjon 20-80 mg) En liten andel opplevde forverring i depressive symptomer og to pasienter opplevde mani. Effekt over 28 uker på vekt var som forventet ut fra aldresvektkurver. . Små effekter på prolaktin, lipider og mål på glykemisk kontroll. Også en poster på effektivitet etter 28 uker. Så kontinuerlig bedring i depressive symptomer ved bipolar depresjon og også bedre global fungering og quality of life.

*Correll et al* N= 326 effektivitet og sikkerhet ved schizofreni etter 12 mnd viste fortsatt forbedring i psykosesyntomer målt med PANNS og i forhold til quality of life. Generelt godt tolerert, med minimale vektendringer metabolske parametere og prolaktin. Vanligste bivirkninger var hodepine, kvalme og angst.

*PD Harvey et al.* Effekt på nevrokognitiv funksjon av Lurasidon behandling i langtids schizofrenistudie. Tall etter 28 og 52 uker. Etter 6 ukers RCT . Ikke forverring av kognitiv funksjon, bedring på noen mål.) Så at ungdom med bipolar lidelse hadde kognitve impairment ved baseline. Ikke forverring av Latuda, bedring på noen mål.

## **Olanzapin (Zyprexa)**

Høy affinitet til dopamin, serotonin, alfa1 adrenerge, muskarin og histaminreseptorer. Gir rask effekt, kan trappes opp fort og brukes derfor ofte i akuttbehandling. Smeltetabletten gjør at det er lettere å ha kontroll med at den virkelig tas.

Tabletter: 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg og 10 mg. Smeltetabletter: 5 mg, 10 mg 15 mg 20 mg  
Pulver til injeksjonsvæske for akuttbehandling, ZypAdhera, intramuskulær depotinjeksjon (hver 2-4 uke)

**Godkjente indikasjoner Norge:** Schizofreni akutt og vedlikehold. Moderat til alvorlig mani. Indisert for forebygging av nye episoder ved bipolar lidelse. I Norge ikke anbefalt under 18 år.

**USA:** Schizofreni eller bipolar mani eller mixed 13-17 år. Startdose 2,5 eller 5 mg daglig, måldose 10 mg 1 gang daglig, maksdose 20 mg. (effektiv 2,5 til 20 mg)

**Dosering voksne:** Start med 10 mg ved schizofreni DD 10 mg. Start med 15 mg ved mani

**Dosering barn:** 2,5-5 mg x1, kan økes ukentlig med 2,5-5 mg opp til 20 mg /dag

Gjennomgripende utvikl forstyrrelse og Tourette: 5-10 mg/ dag

**Erfaringer i Norge:** Brukes ofte på akuttavdelinger for ungdom pga rask og god effekt både ved akutte psykoser og manier og den regulerer fort søvn. Erfaringen er imidlertid at mange får stor vektøkning som kommer raskt. De fleste skifter derfor over til Aripiprazol eller andre før utskriving. Ved intensivt arbeid med ungdom og foresatte i forhold til aktivitet og matinntak kan medikamentet fungere over tid hos noen. En god medisin ved mye negative symptomer og problemer i forhold til kognisjon. Også pasienter som har vært dårlig psykotiske over tid, før medisinerer, har større sjanse for effekt av Olanzapin (Zyprexa).



God effekt på positive symptomer, god effekt på negative symptomer, god effekt på kognitive symptomer, bedrer stemning både ved maniske og depressive faser av Bipolar disorder

#### **Bivirkninger:**

- Vektøkning (44 % over 7 % økning i undersøkelse mot 7 % av placebo)
- Økning i lipider og kolesterol
- Økning i glukose, fare for diabetes
- Sedasjon, oftest forbigående
- Prolaktinøkning -> galactore, amenoré, gynekomasti, impotens (sjelden)
- Ikke EPS selv i høye doser (Lingjærde mener det forekommer)
- Ikke evidens for kramper, agranulocytose eller sikling

**Serumkonsentrasjon:** *Fekete et al 2017*. Sett på serumkonsentrasjonsmålinger hos 115 pasienter fra 10-18 år med psykose eller spiseforstyrrelser. Stor variabilitet, ikke sammenheng mellom serumkonsentrasjon og terapeutisk effekt. Ser ut til å være tilsvarende terapeutisk område som for voksne.

#### **Undersøkelser barn og ungdom:**

*Stentebjerg-Olesen et al 2015* har sett på om tidlig respons på Olanzapinbehandling hos unge 13-17 år med schizofreni, kan predikere ultimat respons. Finner at minst 20% bedring ved uke 3, er en robust indikator.

*Detke et al 2016* har sett på om intensiv vektveiledning ( ved hver kotroll) i forhold til standard veiledning (en gang i starten) ga bedre resultat over 52 uker hos pasienter 13-17 år med schizofreni eller bipolar lidelse. De fikk 2,5-20 mg olanzapin daglig og ble randomisert til de to intervensjonene, ca 100 i hver gruppe. 40% av pasientene i standardgruppen og 31% i intensivgruppen hadde økt vekt med mer enn 15 % på et år. Det var ikke statistisk signifikant forskjell. Sikkerhet, tolerabilitet og effekt var som ved andre undersøkelser på Olanzapin hos ungdom.

*Mauricio Tohen 2000:* Akutt **mani** el mixed, dobbelt blind placebokontrollert N=115 4 uker. 5-20 mg /døgn. 63 % respons i olanzapin gruppe, 43 % i placebo. Vektøkning (2,1 kg) søvnighet.

*Tohen et al 2007* Olanzapin i behandling av **akutt manisk** episode el mixed hos ungdom. 3 uker dobbelt blind placebo. Videreført i 26 uker studie open label ekstension. N=146 ungdommer bipolar I manisk el mixed. Olanzapin 2,5 mg-20 mg/dag opp til 26 uker. Responsrate 62,9 % >50 % decrease YMRS og CGI-BP

*Kryzhanovskaya L et 2009 Olanzapin vs placebo 6 uker, alder 13-17 år Schizofreni 75 gutter 32 jenter. Olanzapin (N=72) 2.5-20 mg (mean 11.1mg) Olanzapin bedre enn placebo fra uke 2. Mean Vektøkning 4.3 kg på olanzapin og 0,1 kg placebo. 45.8 % på olanzapin vektøkning over 7 %, mens 14,7 % på placebo.*

*Mc Clellan J et al 2007 Undersøkelse TEOSS (Treatment early onset Schizophrenia spectrum disorder) 8-19 år. Risperidon, Olanzapin, Molindone 8 uker med 1 års blindet oppfølging. November 2005 ble det bestemt at ingen flere skulle startes på olanzapin pga vektøkningen. (JAACAP 46 2007.) Se ellers mer under psykose.*

*Malone 2001:* Barn med **autisme, Haloperidol versus Olanzapin** Åpen studie med parallell grupper over 6 uker. N=6 (gjennomsnitt 7,8 år) i hver gruppe. Dosering: Olanzapin gj.snitt 8 mg/dag Haldol gj.snitt. 1.5 mg/dag Resultat: 5/6 i Olanzapin og 3/6 i Haloperidol gruppen responderte bra. Bivirkning: Sedasjon og vektøkning

*Arango et al 2009 Førstegangpsykose. N=50* Åpen us 6 mnd sammenlignet olanzapine og quetiapine. Begge effekt på psykotiske symptomer, litt bedre effekt av olanzapine. Vektøkning 15 kg på olanzapine, 5 kg på quetiapine.

## **Quetiapin (Seroquel)**

Antagonist D2, 5 HT reseptor

**Godkjent indikasjon Norge:** Akutt og kronisk schizofreni. Behandling av moderate til alvorlige maniske episoder. Det er ikke vist at Seroquel forhindrer forekomst av nye maniske eller depressive episoder. Sikkerhet og klinisk effekt ikke dokumentert under 18 år.

**USA:** Schizofreni 13-17 år og bipolar mani 10-17 år.

**Tabletter** 25 mg, 100, mg 200 mg og 300 mg tas to ganger daglig.

**Seroquel depottabletter** 50 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg og 400 mg. 1 gang daglig utenom måltid. Unngå grapefruktjuice.

**Dosering voksne:** *Schizofreni:* Døgndosen de første 4 dagene er: 50 mg (dag 1), 100 mg (dag 2), 200 mg (dag 3) og 300 mg (dag 4). Vedlikeholdsdosen individualiseres i doseområdet 150-750 mg daglig, avhengig av toleranse og klinisk respons. *Maniske episoder ved bipolar lidelse:* Døgndosen de første 4 dagene er: 100 mg (dag 1), 200 mg (dag 2), 300 mg (dag 3) og 400 mg (dag 4). Videre justering av dosen opp til 800 mg daglig innen dag 6 bør ikke overskride 200 mg pr. dag.

**Dosering barn.** Start med 12,5- 25 mg x2 øke daglig med 25-50 mg til 300-400 mg/ døgn, maks 800 mg

Schizofreni eller mani fra 13 år: Startdose 25 mg x2 første dag, så 50 mg x2 og 3.dag 100 mg x2. Øke videre daglig, med 50mgx2. Maks dose 800 mg schizofreni og 600 mg bipolar Deles på 2-3 daglige doser.

Ved tretthet eller svimmelhet øk saktere. Tabletter må i følge anbefalinger fordeles på 2 evt. 3 enkeltdoser pga kort halveringstid.

Erfaringer fra undersøkelser på voksne ved bipolar depresjon viser at faren for trøtthet og EPS er større for denne gruppen. Det anbefales derfor saktere opptrapping.

**Erfaringer fra Norge:** Seroquel brukes ved noen akuttavdelinger hvis det også er store søvnvansker. Flere opplever at den kan ha god effekt selv om man bare gir kveldsdosering. Trøttheten på dagtid har vært et stort problem for mange ved dosering på morgenen. Erfaringer med medikamentet er at en må ofte høyt opp i dose for å få god antipsykotisk effekt og da holder det ofte ikke med en dosering daglig. I tilfeller hvor man mer ønsker stabilisering kan man komme til målet med dette medikamentet i bare kveldsdose. Brukes også ved psykotiske depresjoner, uspesifikke personlighetsforstyrrelser, dissosiative lidelser med psykosegjennombrudd. Medikamentet gir raskt søvnregulering hvis dette er et stort problem. Det finnes lite erfaring med depotpreparatet hos barn og ungdom. Teoretisk sett vil det gi mindre trøtthet på dagtid.

God effekt på positive symptomer, God effekt på negative symptomer, God effekt på depressive symptomer, God effekt på aggresjon og fiendtlighet, God effekt på kognitiv funksjon, Takler stress bedre, mer energi, mer positivt syn på livet

### **Bivirkninger:**

- Lite vektøkning, men betydelig hos noen
- Trøtthet spesielt første to uker hos mer enn 1 av 10
- Svimmelhet, ortostatisk hypotensjon
- Munntørret
- Prolactin på placebonivå
- EPS på placebonivå
- Obs leverfunksjonsprøver, cataract i dyreforsøk, QT tid
- Obs suicidaladferd

*Jakobsen et al 2017* har sett på alvorlige bivirkninger rapportert inn til det danske legemiddelverket for personer under 18 år i tiden 1997 til 2015, til sammen 15 rapporter. Hyperprolaktinemi og hypertyroidisme, tachycardi og forlenget QT tid, kramper og hjerneblødning og hallucinasjoner var rapportert.

**Serumkonsentrasjon.** *Albantakis et al 2017* har gjort en naturalistisk undersøkelse med serumkonsentrasjon på 180 pediatriske pasienter. Det var en svak sammenheng mellom dose og serumkonsentrasjon, men ingen sammenheng mellom serumkonsentrasjon og klinisk effekt. De fleste unge pasienter med psykose og bipolar lidelse hadde en serumkonsentrasjon under laveste grense for voksen.

### **Undersøkelser på barn og ungdom:**

*Masi et al 2015* Oversiktsartikkel Use of Quetiapine in Children and Adolescents. Går gjennom det som er gjort fram til 2014 på en oversiktlig måte. Konkluderer med at det er evidens for at quetiapin er effektiv ved schizofreni og bipolar mani hos ungdom. Ser ikke ut til å være effektiv ved bipolar depresjon. Små åpne undersøkelser som ikke gir evidens ved autisme, adferd og tourette syndrom. Vel tolerert over kort og medium tid, men har ikke nok data på langtidsbruk. Vektøkning og metabolske effekter må monitoreres tett også ved bruk over kort tid.

*Pathak et al 2013 Quetiapine in mania* N=277 10-17 år (mean 13.2) BPD I manisk. 3 uker DBRCT 2 doser QUE (400 el 600 mg/dag) 15 % med adjunct stimulant kontinuert for ADHD. Begge doser signifikant bedre p 0,001 fra uke 7, uke 4 p 0,035 for 400 mg ikke sign for 600 mg i forhold til placebo ved uke 4. (målt ved YMRS) 64 % ved 400 mg, 58 % ved 600 mg. Tolerabilitet. Somnolence: QUE 400 mg 28.4 %, 600 mg 31.6 %, placebo 10 %, Sedasjon 23.2%, 25.5%, 4.4%, dizziness 18.9%, 17.3% og 2.2% (ANCP 2007)/ (American college of neuropsychopharmacology) Finner ikke denne som artikkel.

*Duffy 2009. Vedlikeholdsbehandling med quetiapine ved bipolar lidelse*, 48 ukers åpen studie. N=21 ungdom 18 gjennomførte. 13 pasienter gjennomførte monoterapi uten relaps eller recurrence i god remisjon. 5 pasienter trengte tilleggsmedikasjon spesielt i forhold til depresjon og angstsymptomer. Tester viste nevrokognitiv funksjon på linje med friske kontroller.

*Maneeton et al 2017* Review og metaanalyse av Quetiapin monoterapi ved **bipolar depresjon** hos barn og unge. N=251 fra 3 studier. (*DelBello et al 2009, Findling et al 2014*) Ser ikke ut til at Quetiapin er bedre enn placebo ved bipolar depresjon. Akseptabilitet var som ved placebo. Ikke forskjell i diskontinuasjonsrate. Svært høye placeboresponser

*Berger et al 2008* En undersøkelse fra Sveits, sammenlignet doser på 200 og 400 mg daglig av quetiapine hos **førstegangpsykotiske**. Resultatene var ganske like i de to gruppene, men på noen skalaer kom gruppen med 200 mg bedre ut. I etterkant ble dosene justert og begge

gruppene havnet omtrent likt. Det konkluderes med at 250-300 mg/ dag er en primær target dose ved førstegangsspsykose.

*Arango et al 2009 Førstegangsspsykose.* N=50 Åpen us 6 mnd sammenlignet olanzapine og quetiapine. Begge effekt på psykotiske symptomer, litt bedre effekt av olanzapine. Vektøkning 15 kg på olanzapine, 5 kg på quetiapine.

*Findling et al 2012.* 6 uker RCT **schizofreni**. N=220 13-17 år. Quetiapine 400 eller 800 mg eller placebo. Begge doseringer var signifikant bedre enn placebo. Vektendringer var 2,2 kg ved 400 mg, 1,8 kg ved 800 mg og -0,4 kg ved placebo. Generelt godt tolerert.

*Pagsberg et al 2017* Dansk undersøkelse N= 113 **førstegangsspsykose**. 12-17 år randomisert til enten aripiprazol ( opp til 20 mg) eller quetiapine extended release ( opp til 600 mg) i dobbeltblind design 12 uker. Ingen forskjell i effekt, mindre effekt på psykosestymptomer enn forventet. Quetiapin mer metabolske bivirkninger og aripiprazol mer initial aktatisi og mer sedasjon. Høyere nivå av bivirkninger enn forventet ved begge.

### **Autisme**

Det foreligger flere små åpne undersøkelser på denne gruppen, noen har effekt, men ser ut til å være mer sårbare for bivirkninger enn andre grupper. (*Martin et al 1999, Findling et al 2004, Corson et al 2004, Hardan & Handen 2005*)

To små åpne studier på **Tourette** med god respons og toleranse (*Mukaddes 2003 og Copur et al 2007*) Dosering i først us 50-100 mg/ dag. I andre maks 175 mg/dag.

Flere små studier i forhold til **adferd** (*Connor et al 2008, Hussein et al 2006, Findling et al 2006, 2007, Bardenstein et al 2002*) Brukt stor variasjon i doseringer fra 25-50 mg hos en gruppe ungdommer og til 75- 350 mg (4,4 mg/ kg gj snitt) Rapporteres om positiv effekt og god toleranse. En undersøkelse sammenlignet med risperidon og fant samme effekt. (*Hussein et al 2006*)

### **Søvn**

*Chow et al 2016* Ontario Kanada så på bruk av quetiapin lavdose for søvn i en avdeling for ungdom i løpet av et år. 6,5% av alle som ble innlagt fikk quetiapin kun for søvn, mens 2,95% i tillegg fikk med også en annen begrunnelse. De fleste var jenter med angst, spiseforstyrrelser, borderline og depressive lidelser. Det fremgikk av journal at mange fikk resept for videre bruk ved utskriving. Det advares mot dette da selv lavdose quetiapin kan gi alvorlige bivirkninger over tid og det anbefales å jobbe med ungdommene og familiene i forhold til andre søvnstrategier.

## **Paliperidon**

Er en aktiv metabolitt av risperidon. Finnes I Norge bare som Xeplion depotinjeksjonsveske, suspensjon 50 mg, 75 mg, 100 mg og 150 mg:

Indikasjoner: Vedlikeholdsbehandling av schizofreni hos voksne pasienter stabilisert med paliperidon eller risperidon. Kan brukes uten en foregående stabilisering med oral behandling hos voksne pasienter med schizofreni som tidligere har respondert på oral paliperidon eller risperidon, hvis psykotiske symptomer er milde til moderate og det er behov for langtidsvirkende injeksjonsbehandling.

*Singh et al 2011* Paliperidon ER RCT schizofreni ungdom N=201 12-17 år. Placebo, eller tre faste doseringer 1 gang daglig. ( Over 51 kg, 1,5 mg, 6 mg eller 12 mg, under 51 kg 1,5 mg, 3 mg og 6 mg) Medium dose var signifikant bedre enn placebo, men ikke høy og lavdose. Alle doser vel tolerert.

## Risperidon (Risperdal)

Antagonist D2, 5HT2 reseptor. I lave doser er det et atypisk antipsykotikum, men i høye doser ligner det mer de konvensjonelle og det er større fare for EPS.

Effekt i studier på psykose, bipolar lidelse (både mani og depresjon), Tourette, Aggresjon og Conduct Disorder, Autisme

Tabletter 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg og 4 mg, Smeltetabletter 1 mg og 2 mg, Miksdur 1mg/ml Risperdal consta. Injeksjon hver 2 uke som vedlikeholdsbehandling ved schizofreni. Godkjent over 18 år.

**Godkjent indikasjon i Norge:** På grunn av samordning i Europa har punktet om godkjenning fra 15 år ved psykoser falt bort. Det samme har punktet om autistiske barn, men det er beholdt et mer generelt punkt om aggresjon og utagering.

Fra felleskatalogen: "Schizofreni. Moderate til alvorlige maniske episoder i forbindelse med bipolare lidelser. Symptomatisk korttidsbehandling (opptil 6 uker) av vedvarende aggresjon ved utagerende atferd («conduct disorder») hos barn >5 år og ungdom med under middels intellektuell funksjon eller mental retardasjon diagnostisert iht. DSM-IV kriterier, hvor alvorlet av aggressiv eller annen destruktiv atferd krever farmakologisk behandling. Farmakologisk behandling bør være en integrert del av et mer sammensatt behandlingsprogram, inkl. psykososial- og treningsintervensjon. Det anbefales at risperidon forskrives av leger med spesialisering innen barnenevrologi og barne- og ungdomspsykiatri, eller leger med god erfaring i behandling av alvorlig utagerende atferd («conduct disorder») hos barn og ungdom."

**USA:** Godkjent for irritabilitet ved autisme 5-16 år, bipolar mixed or manic 10-17. schizofreni 13-17år. Start med 0,5 mg daglig, kan økes med 0,5 mg daglig, måldose 3 mg, maks 6 mg. Ikke sett økt effekt over 3 mg.

Bipolar mani 10-17 år, måldose 2,5 mg. Samme økning som ved schizofreni.

Irritabilitet ved autisme 5-16 år. Under 20 kg start med 0,25 mg øk etter minst 4 dager til 0,5mg, måldose 0,5 mg Evt. videre økning med 0,25 mg med minst to uker mellom. Effektiv mellom 0,5 og 1 mg. Over 20 kg start med 0,5 mg, øke til 1 mg etter minst 4 dager og evt. videre med 0,5 mg med minst 2 uker mellom. Effektiv mellom 0,5 og 3 mg.

Tourette: 0,5- 2,5 mg/dag, Aggresjon: 0, 75 mg-1,5 mg/dag (start 0, 25 mg < 50 kg, 0,5 mg > 50 kg)

Initialt to døgndoser men ved langtidsbeh ofte nok med en. Hvis trøtthet del på to doser eller gi hele på kvelden.

Undersøkelser ungdom og psykose har vist at 3 mg har omtrent like god effekt som 6 mg, men mye mindre bivirkninger.

**Erfaringer fra Norge:** Velges ofte i forhold til prepubertale barn. Erfaring viser at medikamentet oftest tolereres godt og har god effekt hos mange på tics, aggresjon og uro. Barn trenger ofte små doser (0,25 – 1,5 mg) og tolereres da oftest godt. Tretthet kan være et problem hos noen. Risperidon brukes noen ganger ved psykose når det er også en utviklingsforstyrrelse eller de har brukt medikamentet tidligere. Enkelte klarer seg med ganske lave doser (1,5 mg) og tåler medikamentet da bedre. Bekymringer er vektøkning som kommer hos en betydelig andel og symptomer i forhold til prolaktinøkning (menstruasjonsforstyrrelser, melkesekresjon m.m) Noen ungdommer beskriver det som å få en bøtte over hodet, opplever at de begrenses kognitivt og emosjonelt og er småtrøtte hele dagen.

God effekt på positive symptomer, God effekt på negative symptomer, Positiv effekt på kognitive symptomer, Bedrer stemning både ved maniske og depressive faser av Bipolar disorder

#### **Bivirkninger:**

- Vektøkning (Mindre enn olanzapine og clozapine)
- Sedasjon forbigående, går ikke ut over kognitiv funksjon
- Prolaktinøkning obs galactore, gynekomasti, amenorre og impotens, bentetthet. Går oftest ned etter ei stund men ikke helt til utgangsnivå.
- EPS spesielt ved høyere doser
- Ikke kombineres med litium pga fare for malignt nevroleptikasyndrom
- Dizziness

#### **Undersøkelser barn og ungdom:**

Flere korte dobbelt blindstudier og lenger åpne studier på **CD, ODD og aggresjon** spesielt ved subaverage IQ. Over 300 barn til sammen fra 5 år. Doser 0,02-0,06 mg/kg/dag. Lave startdoser 0,25 – 0,5 mg. Positiv effekt. Bivirkninger mild trøtthet, hodepine, Vektøking (hos 36 %) (Turgay 2002, Findling 2000)

**Autisme.** 2002 dobbelt blind multisenter N=101 alder 5-17 år. 8 uker 0,5-3,5 mg. Sign bedring på irritabilitet, selvskading og sinneutbrudd. Etter 6 mnd 2/3 fortsatt god effekt. Bivirkninger: Trøtthet, vektøkn (etter 6 mnd 5,1 +/- 3,6 kg). ( RUPP Autism network 2002 og 2005) I tillegg flere casestudier og åpne studier.

*Dion, Annabelle 2002. Tourette* 8 uker dobbelt blind mot klonidin (Catapresan) N=21 alder 7-17 år. Begge lik effekt, ved komorbid OCD var risperdal best.

*Gaffrey, Perry 2002* N=50 dobbelt blind mot Pimozid (Orap). Begge effekt, Risperidon minst bivirkninger.

*Haas et al 2009* Risperidon ved **Akutt mani** RCT 3 uker N=169 10-17 år Risperidon 0,5-2,5 mg eller 3-6 mg. Signifikant bedre effekt av risperidon i begge doser i forhold til placebo. Godt tolerert. Risperidon 0,5-2,5 mg bedre risk-benefit profil enn høyere dose.

*Haas et al 2009* RCT 6 uker 13-17 år med **Schizofreni**. N=102 gutter, 58 jenter. Randomisert til enten risperidon 1-3 mg, 4-6 mg eller placebo. Svært lik effekt på begge doseringer i forhold til placebo, men mer bivirkninger ved høyeste dose.

**Undersøkelse TEOSS** (Treatment early onset **Schizophrenia spectrum** disorder) 8-19 år. Multisenter n=119. Har positive psykotiske symptomer minst av moderat intensitet. IQ premorbid over 65. Ikke alvorlig depresjon. **Risperidon** 0,5-6 mg, **Olanzapin** 2.5 -20 mg og **Molindone** (første generasjons antipsykotikum) 10-140 mg, (akutt behandlingsfase var 8 uker. De som av klinikere ble definert som respondere, N=54 ble bedt om å være med i blindet behandling i et år (*Mc Clellan J et al 2007.*) Resultater etter første 8 uker: Ikke signifikante forskjeller i behandlingsrespons eller størrelse på symptomreduksjon. Risperidon viste vektøking, Olanzapin enda større vektøking og også økning i LDL kolesterol og insulin og levertransaminaser. Ungdom på Molidon rapporterte akatisi. Det stilles spørsmål om hvorfor ikke de gamle antipsykotika brukes i større grad (*Sikich L et al nov 2008*) Etter et år var det bare 14 ungdommer som fortsatt brukte opprinnelig behandling. Vektøkning var like stor for alle tre. Sluttet pga enten for dårlig effekt eller for store bivirkninger. *Findling 2010*

*Geller et al 2012* TEAM study sammenligner **risperidon, litium og valproat** som initial behandling ved **medikamentnaiv bipolar I** lidelse hos barn og ungdom Alder 6-15 år 2003-2008 på 5 ulike steder i en kontrollert randomisert 8 ukers protokoll. Blindet evaluering ved baseline og end point.

N=279 77 % hadde psykose, nesten alle mixed mani og rapid cycling. Responsrate risperidon 68 %, (signifikant bedre enn de to andre) litium 35 % og valproat 24 %. Forskjell mellom de to siste var ikke signifikant. Diskontinuasjonsrate høyere for litium enn risperidon. Signifikant større vektøkning og prolaktinøkning på risperidon i forhold til de to andre. Thyrotropinnivå økte ved litium.

Det beskrives høyere bivirkningsrate enn i andre studier. De tror dette skyldes at det i stedet for åpne spørsmål rundt bivirkninger ble spurt spesifikt i forhold til hver enkelt bivirkning. Siden det ikke var placebogruppe vet man ikke om det reelt sett var mer bivirkninger.

*Pavuluri et al 2010* RCT sammenligner risperidon og divalproex **bipolar lidelse** 8-18 år N=66 i 6 uker

Raskere bedring i risperidongruppen, men sluttskårer var ikke signifikant forskjellige Responsrate YMRS risperidon 78,1 % og divalproex 45,4 %. Remisjon 62,5 og 33,3 % Ikke signifikante forskjeller i sikkerhet, men mindre bivirkninger ved risperidon og en drop-outrate på 24 % ved risperidon og 48 % ved divalproex (mest pga økt irritabilitet). Ingen signifikant vektøkning i noen av gruppene.

*Cochranerapport 2017 Loy et al* ser på bruk av antipsykotika ved adferd hos barn og ungdom. Noe evidens for at risperidon ( 8 undersøkelser) ved korttidsbruk kan redusere aggresjon og alvorlige adferdsproblemer ved adferdslidelser. Assosiert med signifikant vektøkning. Det mangler evidens for bruk av quetiapin( 1 undersøkelse) og ziprasidon ( 1 undersøkelse) eller andre atypiske antipsykotika for alvorlig adferdslidelse hos barn og unge. Det finnes ingen evidens under 5 år.

## Sertindole (Serdolect)

Bare indisert når andre først er prøvd. Ble trukket en periode pga forlenget QT tid hos 5 %. Muligens ikke verre enn de andre (tilhører samme gruppe som Ziprasidon (Zeldox) Indolderivater.) Tabletter 4, 12, 16 og 20 mg. En gang daglig. Startdose 4 mg, Økes med 4 mg hver 4-5 dag.

Har vært spesielt god på negative symptomer og mange har opplevd økt quality of life. I tillegg til økt QT tid har bivirkninger vært angst, ejakulasjonsproblemer, vektøkning (mellom risperidon og olanzapin) Mindre EPS enn risperidon. Ved start av behandling snue, tett nese og ortostatisk hypotensjon.

Brukt lite til barn og unge i **Norge** Har vært prøvd på SBU psykoseavdeling og har sett god antipsykotisk effekt, god på kognisjon, lite bivirkninger. Problem sikling hos noen. Ingen undersøkelser på barn og unge funnet.

## Ziprasidon (Zeldox)

Antagonist dopamin D2 og serotonin 5HT2 reseptorer

Finnes som kapsler 20, 40, 60 og 80 mg og injeksjon til bruk ved akutte tilstander.. (Finnes i Sverige også som oral suspensjon 10 mg/ml)

**Godkjent indikasjon Norge:** Schizofreni. Behandling av maniske eller blandede episoder av moderat alvorlighetsgrad i forbindelse med **bipolar lidelse** hos voksne og hos **barn 10-17 år** (forebygging av episoder i forbindelse med bipolar lidelse er ikke fastslått) Godkjent refusjon F2 og F 3 hvis ikke tilstrekkelig effekt eller uakseptable bivirkninger av minst ett av følgende, olanzapin, quetiapin, risperidon. Dette skal dokumenteres i journal. Ikke godkjent for barn og unge i USA.

**Dosering voksne:** Start 20 mg x2 (akutt 40 mg x2) opp til maks 80 mg x2

**Barn:** Anbefalt dose ved akutt behandling av bipolar mani til barn (10-17 år) er 1 enkeltdose på 20 mg/dag, tatt med mat. Administreres deretter i 2 daglige doser med mat og skal titreres opp over 1-2 uker til mellom 120-160 mg/dag for pasienter som veier  $\geq 45$  kg, eller til mellom 60-80 mg/dag for pasienter som veier  $< 45$  kg. Videre dosering skal justeres basert på individuell klinisk status innenfor doseområdet 60-160 mg/dag for pasienter som veier  $\geq 45$  kg, eller 40-80 mg/dag for pasienter som veier  $< 45$  kg. Asymmetrisk dosering, med morgendoser 20 mg eller 40 mg lavere enn kveldsdosen, var tillatt i den kliniske studien. Det er spesielt viktig å ikke overskride den vektbaserte maksimaldosen ettersom sikkerhetsprofilen over maksimaldose (160 mg/dag for barn  $\geq 45$  kg og 80 mg/dag for barn  $< 45$  kg) ikke er fastslått, og ziprasidon er forbundet med doserelatert forlengelse av QT-intervall.

**Erfaringer i Norge:** Brukes lite i Norge.

Kan være et godt valg når det også er mye depresjon samtidig. Har en del bivirkninger i starten som ved SSRI. Avtar. Når det først fungerer er det et medikament ungdommen liker å bruke. Trøtthet kan være et problem. Må tas to ganger daglig. Må følge EKG pga mulig QT tid forlengelse.

I undersøkelse: Dosering barn 5mg/ dag øke sakte. Tourette 7-14 år 5-40 mg /dag.

Finnes kun i 20 mg kapsler som ikke kan deles. Firmaet mener nå at det er trygt å begynne med 20 mg hos barn. Barn kan trenge like høy dosering som voksne. Erfaring fra USA at de ofte kan trenge 160 mg daglig for å få effekt.

Må tas med fettholdig mat fordi det da får bedre effekt hos mange. (To trunkapsler, en Maryland cookie eller et glass helmelk er nok i følge firma).

*Lincoln et al 2010* Oppsummerer fire studier i forhold til biotilgjengelighet.

Konklusjon at den bør tas sammen med måltid på minst 500kcal, uavhengig av fettmengde for best absorpsjon. Må tas to ganger daglig i utgangspunktet, men kan hos en del reduseres til en gang når steady state er oppnådd.

Intramuskulær injeksjon, blir trøtt men ikke slått ut, trygg overgang til oral behandling

God effekt på positive symptomer, God effekt på negative symptomer, Antidepressiv effekt Mer aktive fysisk og psykisk, mer innsikt, Ved dobbeltdiagnoser lettere å jobbe med rusmisbruket.

#### **Bivirkninger:**

- GI bivirkninger i starten (som ved SSRI)
- Vektnøytral
- Normalisering av prolaktinnivå
- Lite sederende
- Liten fare for EPS
- Q-T tid obs (ikke sett påvirkning selv ved overdoser i Norge)?



- Obs ved overgang fra haldol, fare for initial angst

### Undersøkelser på barn og unge:

**Ziprasidon.** *Findling et al 2013* N=237 Multi-site 10-17 år RCT 4 uker + 26 uker åpen forlengelse. (N= 162) 80-160 mg **Mani**. Respons YMRS Ziprasidon -13.83, placebo -8.61. Vanligst bivirkninger var sedation (26.5%), somnolence (23.5%), hodepine (22.2%), og insomni (13.6%) Konkluderer med at Ziprasidon er effektiv og tolerert ved bipolar lidelse.

*Sallee 2000:* på 28 barn 7-14 år med **Tourette**. 5-40 mg i 56 dager. Signifikant bedre enn placebo Mild somnolens, ikke vektøkning eller EPS. Lite sedasjon.

*Mc Dougle et al 2002* Case studie 12 **autister** 8-20 år, 14-22 uker, Ziprasidon forbedrer aggresjon, agitasjon og irritabilitet hos 50 %

*Malone et al* 8 ungdommer med vektøkning på risperidon, olanzapin el quetiapin gikk ned i vekt når de byttet til ziprasidon

*Findling et al 2012* RCT N=283 13-17 år med schizofreni. Ziprasidon 80-160 mg 6 uker. Fant ikke signifikant bedre resultater av Ziprasidon i forhold til placebo. Spørsmål stilles om stor placeboeffekt. Nøytral i forhold til vekt og metabolske virkninger.

En kanadisk **reviewartikkel** om bruk av Ziprasidon hos barn og unge fra november 2008 (*Dean Elbe og Carlo Carandang*) peker på risikoen for forlengelse av QT tid og risiko for arytmier. I de undersøkelser som er gjort er vektendringer sammenlignbare med placebo. Det er sett lethargi, drowsiness, agitasjon og tachycardi som vanlige bivirkninger. De anbefaler medikamentet som andre eller tredjevalg.

*Schimmelmann et al 2013* en reviewartikkel om behandlingsformer ved early onset psykoser EOS. Skriver at alle SGA unntatt Ziprasidon har vist seg effektive i forhold til placebo ved EOS

## Førstegenerasjonsantipsykotika:

### Haloperidol (Haldol)

er førstegenerasjons antipsykotikum. Det har vært brukt i forhold til psykoser hos barn og unge og har siden 1960-årene vært kjent som et effektivt middel mot tics.

Lavdosenevroleptikum med sterk antipsykotisk og spesifikk dempende effekt og meget svak uspesifikk sedativ-hypnotisk effekt. Brukt i Norge en del ved tics hos barn.

Tabletter 0,5 mg, 1 mg og 4 mg

Injeksjonsvæske 5 mg/ml og 100 mg/ml (depot)

**Godkjent indikasjon Norge:** psykoser, psykomotorisk uro spesielt maniske, aggressive og forvirrede pasienter. Lettere psykisk insuffisienstilstander med drag av uro, agitasjon, negativisme, aggressivitet, angst, hypomani eller lettere paranoide forestillinger. Tics, Antiemetikum.

Etter samordning I Europa: **Pediatrike pasienter:** Schizofreni hos ungdom i alderen 13-17 år når annen farmakologisk behandling er mislykket eller ikke blir tolerert. Vedvarende, alvorlig aggresjon hos barn og ungdom i alderen 6-17 år med autisme eller gjennomgripende utviklingsforstyrrelse, når annen behandling er mislykket eller ikke blir tolerert. Sykdommer med tics, inkl. Tourettes syndrom, hos barn og ungdom i alderen 10-17 år med alvorlig svekkelse, når atferds-, psykologisk og annen farmakologisk behandling er mislykket Refusjon -70, F2 og F3, ikke Tourette syndrom.

I USA godkjent fra 3 år ved psykose, Tourette, hyperaktivitet, alvorlige adferdsproblemer og eksplosiv hypereksitabilitet

#### **Doseringer:**

**Tics:** Anbefalt **startdose** ved tics hos barn er 0,25 - 0,5 mg/døgn, økes langsomt med maksimalt 0,5 mg hver 4. - 7. dag opp til klinisk effekt, maks. dose 3-4 mg/døgn til barn. Noen har effekt av doser helt ned til 1 mg/døgn, for de fleste er en lav dose (1-3 mg) tilstrekkelig delt på 2-3 doser pr. dag. Bivirkningene på små doser er ofte minimale og forbigående, men for enkelte kan de gi større plager enn symptomene. Ved høyere doser er faren for EPS stor. Tretthet, dysfori (gledesløshet), skolefobi, vektproblemer. "utenfor seg selv"-følelse er vanlig. Opptil 80 % av pasientene har effekt av haloperidol, noen ganger dramatisk. Bivirkninger er hovedgrunnen til at kun et mindretall ønsker å fortsette over tid, kanskje bare 20 - 30 %.

**Schizofreni** hos ungdom i alderen 13-17 år når annen farmakologisk behandling er mislykket eller ikke blir tolerert: Anbefalt dose er 0,5-3 mg daglig, gitt peroralt i oppdelte doser (2-3 ganger daglig). Det anbefales at nytte/risiko vurderes individuelt ved doser >3 mg daglig. Maks. dose er 5 mg daglig. Behandlingsvarigheten skal vurderes individuelt.

**Vedvarende, alvorlig aggresjon** hos barn og ungdom i alderen 6-17 år med autisme eller gjennomgripende utviklingsforstyrrelse, når annen behandling er mislykket eller ikke blir tolerert: Anbefalt dose er 0,5-3 mg daglig hos barn i alderen 6-11 år og 0,5-5 mg daglig hos ungdom i alderen 12-17 år, gitt peroralt i oppdelte doser (2-3 ganger daglig). Behovet for å fortsette behandlingen skal revurderes etter 6 uker.

**Erfaringer fra Norge:** Haloperidol brukes lite. Foreskrevet til mindre enn 5 personer i aldersgruppe 10-14 og 15-17 år i 2017. Leger i barnepsykiatri sier at de helst unngår dette og at det i tilfelle bruk er langt ute i rekka. Bekymring for EPS.

Det finnes flere gamle undersøkelser ved psykoser hos unge hvor haloperidol sammenlignes med placebo og andre antipsykotika. (*Engelhardt et al 1973, Pool et al 1976, Versiani et al 1977, Spencer et al 1992*) Klinisk god effekt. Dosering på 8-10 mg/ dag. I den siste undersøkelsen var daglig dose på 0,5 – 3,5 mg optimalt for mange.

To små undersøkelser har sammenlignet Haloperidol med Risperidon og Olanzapin ved psykose (*Sikich et al 2004 og Gothelf et al 2003*) Det var ikke signifikante forskjeller i respons, men i den første undersøkelsen var det en tendens til at flere hadde effekt av de atypiske antipsykotika.

*San et al 2012* Et års åpen randomisert us sammenlignet olanzapin, quetiapine, risperidon og ziprasidon effektivitet i antipsykotikanaive pasienter **første episode psykose** (Unge fra 18 år). Sammenlignet med haloperidol. N=114 Så på tid til seponering av alle årsaker, sekundært på dikontinuasjonsrate og endringer i PANNS.

Diskontinuasjonsrate var 40 % for olanzapin, 56 % for quetiapin, 64 % for risperidon, 80 % for ziprasidon og 86 % for haloperidol. ( signifikant forskjell mellom olanzapin og haloperidol/ Ziprasidon) De som fikk haloperidol seponerte også tidligere.

Reduksjon i PANNS var også signifikant mindre ved haloperidol.

#### **Pimosid (Orap)**

**Pimozid** har lignende effekt som haloperidol, også bivirkningene er sammenfallende, kanskje noe mindre fremtredende, individuelle forskjeller, men tolereres bedre av mange. Må søkes på *registreringsfritak* i Norge. På grunn av fare for QT tid forlengelse og krav om oppfølging med EKG ble det brukt lite i Norge. I USA godkjent fra 2 år ved Tourette.

Ca. 70 - 80 % med TS har effekt av pimozid og det brukes fortsatt på denne indikasjonen, ca. 60 % tolererer bivirkningene og fortsetter behandlingen.

NB! Kardiotoksisitet forekommer! Rytmeforstyrrelser kan forekomme ved forlenget QT-intervall, i så fall bør en avstå fra pimozid. EKG bør registreres *før* behandlingsstart og i løpet av opptrappingsperioden.

Anbefalt **startdose** er 0,5 mg/døgn ved sengetid, økes med 0,5 mg hver 7. dag til inntil 3 mg/døgn. Halveringstiden tillater én dosering daglig. De fleste får effekt av denne dosen i løpet av en 6-ukers periode. Maksimaldose for barn er 3-8 mg/døgn (0,2 mg/kg/døgn). For å minske sedativ effekt, kan døgndosen deles i to. Dokumentasjon for barn under 12 år er begrenset.

### **Klorproxiten (Truxal)**

Virker hovedsakelig gjennom blokade av sentrale monaminerge reseptorer, spesielt i det dopaminerge, noradrenerge og serotonerge system. Høy affinitet for både dopamin D<sub>1</sub>- og D<sub>2</sub>-reseptorer, 5-HT<sub>2</sub>-reseptorer og alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptorer. Antihistamineffekt (H<sub>1</sub>) og høy affinitet for kolinerge muskarine reseptorer.

Tabletter: 15 mg, 25 mg og 50 mg

**Indikasjoner:** Adjuvans ved psykiske lidelser preget av langvarig/vedvarende angstfølelse. Adjuvans ved behandling av abstinenssymptomer ved alkohol- og annen rusmiddelavhengighet. Akutte og kroniske psykoser. Søvnforstyrrelser ved psykiske lidelser. Ingen indikasjon barn og unge.

**Erfaringer i Norge:** Brukes noe i kortere perioder ved søvnproblemer i forbindelse med angst og grubling. God til å roe ned og dempe følelser. Virker på dette med en gang. Kan kombineres med f. eks sertralin (Zoloft) i perioden fram til denne virker. Kan også brukes sammen med lamotrigin i perioder med tendens til maniske gjennombrudd ved bipolar lidelse. (hvis begynner å bli gira og få søvnproblemer, kan også brukes for å beskytte seg sjøl i situasjoner hvor det lett kan tippe over.) 15 mg er nå minste dose, fantes før i 5 mg. Erfaring at store doser kan gi hang over.

Noen har også erfaring for at flyktningeungdommer kan ha hjelp av truxal. Foreskrevet til 120 personer i Norge mellom 10 og 17 år i 2017.

## ***B 3. Stemningsstabiliserende medikamenter***

Litium og anti epileptiske medisiner. Ingen er godkjent til bruk for barn og ungdom ved bipolar lidelse i Norge, men det er mye erfaring ved bruk i forhold til epilepsi hos barn. Litium er godkjent fra 12 år i USA og flere land i Europa.

Både Litium, Valproat og Carbamazepin krever omfattende medisinsk vurdering og blodstatus før oppstart. De må også følges jevnlig med serumspeil og blodprøver. Interaksjoner er viktig å ha i minne. Lamotrigin må trappes opp veldig sakte, men krever ikke blodprøver på forhånd som de andre.,

## **Carmamazepin (Tegretol)**

Man tror medikamentet virker på Natrium og kaliumionekanaler. Sannsynligvis økning av GABA funksjon.

Regnes for å ha mer og alvorligere bivirkninger enn Valproat. Kan virke både ved typiske og atypiske bipolare lidelse. Ser også ut til å ha virkning på bipolar depresjon. Obs interaksjoner!

**Godkjent indikasjon:** Epilepsi barn og voksne. Behandling av akutt mani og profylaktisk ved bipolar lidelse. Voksne. Alkoholabstinens

Mikstur 20 mg/ml (3-4 g daglig) Tabletter 100 mg og 200 mg (3-4 g daglig)  
Depottabletter 200 mg og 400 mg (2 ganger daglig)

Langsamt innsettende dosering pga. stor grad av leverenzyminduksjon, påvirker både andre medikamenter og seg sjøl. Det kan derfor være nødvendig å justere dose opp underveis. Normaldosering voksne 400-600 mg/ døgn delt på 2-3 doser. (Maks 1600 mg) Serumspil 17-50 mikromol pr liter (4-12 mikrogram/ml). Barn over 4 år kan starte med 100 mg daglig og øke med 100 mg hver uke (epilepsidosering) Findling anbefaler start med 15 mg/kg/dag

**Forholdsregler:** Før start, første 2 mnd annenhver uke, så hver tredje mnd skal følgende gjøres:

Hematologi (alle pasienter har fall i verdier initialt i terapi)

Leverenzymmer

Elektrolytter

Obs thyroidea og graviditetstest (økt risiko nevralrørsdefekt)

Kan ikke brukes sammen med P piller. (minsker effekten)

**Obs interaksjoner!!! Helt nødvendig å sjekke ([www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no))**

Lite erfaringer i barne og ungdomspsykiatri i Norge, men brukes av og til når man ikke kommer til målet med andre medikamenter ved bipolar lidelse. Medikamentet brukes mer ved epilepsi hos barn, og det foreligger derfor mye erfaring i bruk til aldersgruppen.

### **Bivirkninger:**

- Allergi - obs Steven Johnson syndrom (obs asiater med HLA B 1502 utsatt)
- Sedasjon, ataksi, dobbeltsyn
- Kvalme, oppkast
- svimmelhet
- økning i leverenzymmer, leukopeni
- sjelden aplastisk anemi, hypokalemi, hyponatremi, agranulocytose.
- Vektøkning (mindre enn litium og valproat)

En åpen sammenlignende undersøkelse med valproat og litium (*Kowatch 2003*) 6-18 år 5 av 13 barn oppnådde 50 % symptomreduksjon av mani i løpet av 6 uker.

## **Oxcarbazepin (Trileptal)**

Tabletter 150 mg, 300 mg og 600 mg. Miksdur 60 mg/ml

I Norge bare godkjent for epilepsi fra 6 år. FDA i USA, voksne bipolar og komplekse partielle kramper.

Bivirkninger: Kvalme. Vektnøytral. Dizziness, søvnighet, ataksi, SIADH, Mindre hepatotoksisk og hematologisk toksisitet enn carbamazepin. Steven Johnson og aplastisk anemi mulig. Monitorere Natrium, Kreatinin, blodverdier og Leverprøver  
*Wegner et al 2006* N=116 alder 7-17 år. Dobbelblind randomisert placebokontrollert ved bipolar lidelse. Ingen forskjell fra placebo.

## Lamotrigin (Lamictal)

Virker hemmende på Natriumionekanaler og reduserer eksitatorisk virkning av glutamat.

*Dispergerbar/tyggetablett* 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg og 200 mg. Kan svelges hele, tygges eller løses i litt vann.

Det er mulig å få tak i lamotrigintabletter uten solbærsmak på registreringsfritak fra Sverige, noen ungdommer klarer ikke solbærsmaken.

**Godkjent** voksne i Norge: Forebygging av depressive episoder hos pasienter med bipolar I lidelse, som hovedsakelig opplever depressive episoder. Hos barn foreløpig kun godkjenning for epilepsi ned til to år. Ser ut til å ha effekt også på de depressive episodene i bipolar lidelse. Pga sjansen for hudaffeksjon og Steven Johnson syndrom, spesielt hos barn, må opptrappingen av dosen skje svært langsomt. (Tysk registrering: 3 av 10000 kan utvikle)

	Uke 1+2	Uke 3+4	Videre
2-12 år	0,3 mg/kg/døgn	0,6 mg/kg/døgn	øke 0,6 mg/kg/døgn annenhver uke
over 12 år	25 mg/døgn	50 mg/døgn	øke 50 mg annenhver uke

Hvis utregnet dose blir ca 12,5 mg/dag kan gi 25 mg annenhver dag.

Ved bipolar lidelse serumnivå på 15-20 mikromol/liter. Hvis ingen tegn på effekt ved 20 mikromol/liter, ingen vits i å fortsette.

Ta serumkonsentrasjon når har stått på 200 mg i en uke for de over 12 år og 100 mg i en uke for de under 12 år. Ulik dosering kan i følge Trond Åmo gi svært ulikt serumnivå så det er viktig å sjekke. 200 mg tilsvarer ofte 10 mmol/l hos voksne

Ikke nødvendig med blodprøver, EKG el. lignende før oppstart.

## Interaksjoner

Ved samtidig bruk av valproat, gi halv dose. Ved samtidig bruk av karbamazepin bruk dobbel dose. Obs interaksjon med P-piller. (Ved oppstart av P-piller kan det være nødvendig å øke Lamotrigin til det dobbelte og ved seponering å halvere lamotrigindosen, gjelder kun p piller med østrogen) Se felleskatalogen for regimer rundt dette. Graviditet fører til lavere serumkonsentrasjon, hvis det er nødvendig å bruke medikamentet må dosen oftest økes. Man har ikke sett teratogenitet etter over 1000 graviditeter som er meldt til EURAP

**Erfaringer i Norge:** Mange rapporterer om positive effekter av lamotrigin og at det vanligvis tåles godt. Ungdommene opplever at de får bedre affektbevissthet og føler de mer er seg sjøl igjen. Selv om medisinen først og fremst virker i forhold til det depressive, opplever også flere virkning på oppturene, spesielt når det svinger fort. Blir mer stabile. Enkelte får tillegg av antipsykotisk medisin (Abilify, Seroquel, Truxal) i perioder hvor de svinger mye opp.

### **Bivirkninger:**

Hudutslett alvorlige: 1/1000 hos voksne, 1/100-300 hos barn. Oftest de første ukene.

Ved utslett, feber eller lymfeknutesvulst må årsak straks utredes. Hvis ikke annen årsak er sannsynlig bør Lamotrigin seponeres. Kan prøve på nytt etter ei stund, men da med enda saktere opptrapping. Utslettet er oftest småprikket, kløende el elveblestlignende.

*Bloom et al 2017* har sett på insidens av dermatologisk hendelse og Steven Johnson syndrom i en review av 122 undersøkelser på voksne. N= 18698 De finner at 8,3% hadde en dermatologisk hendelse mens 0,04% fikk Steven Johnson syndrome

Hodepine, Tretthet, Kvalme, Svimmelhet, Uklart syn

### **Lamotrigin Sikkerhetsforanstaltninger** (Stanford antigen precautions) De første 3 mnd.

Ingen andre medisiner, ny mat, kosmetikk, deodoranter, såpe, vaskemidler, tøymyknere, Ikke start lamotrigin de første to uker etter at pasienten har hatt utslett, vaksinasjon el virussykdom. Unngå å bli solbrent eller utsette seg for andre stoffer som kan gi slik effekt. Alle som opplever utslett sammen med øye, munn el blæreubehag skal til Legevakt straks. Mer benigne utslett må sees så fort som mulig.

### **Undersøkelser:**

Til tross for at Lamotrigin brukes mye, er det svært få studier på behandling av bipolar lidelse hos barn og ungdom. Siden medikamentet er godkjent for bruk ved epilepsi hos barn, har man gode sikkerhetsdata.

*Chang et al 2006* **bipolar depresjon**. 8 uker åpen N=20 Alder 15 år gjennomsnitt.

Konklusjon: Unge med bipolar depresjon ser ut til å reagere på lamotrigin behandling både som monoterapi og tilleggsmedisinering. Man så reduksjon i depresjon, mani og aggresjon.

*Carandang 2007* har en retrospektiv studie på 40 ungdommer med **behandlingsresistent mood disorder** (både bipolar og alvorlig depresjon) 52 % hadde effekt av Lamotrigin. 10 % fikk utslett som gikk tilbake ved seponering. 1 fikk sterk kløe da hun sluttet brått med p piller, gikk bort da hun startet igjen. 3 fikk trøtthet som førte til seponering hos 2.

*Pavuluri et al 2009* N=46 barn og unge som presenterte seg med **mani eller hypomani**. 14 ukers åpen studie. Lamotrigin ble titrert opp over 8 uker. Akutte symptomer ble i denne perioden behandlet med antipsykotisk medisin. Det var så en 6 ukers monoterapiperiode. Responsrate var 82 % på depressive symptomer og 72 % på maniske symptomer. Remisjon etter 14 uker hos 56 %. 3 pasienter fikk lette utslett, ellers godt tolerert.

*Biederman et al apr 2010* 12 ukers åpen prospektiv undersøkelse av lamotrigin ved **bipolar** lidelse hos barn og ungdom N=39 Så signifikant bedring både ved YMRS og i depresjon, ADHD og psykotiske symptomer i løpet av 12 uker. Godt tolerert bortsett fra at flere måtte slutte pga utslett. 56 % gjennomførte 12 uker. Ingen med Steven Johnson syndrom. Anbefales RCT.

*Tak et al 2012* Så på 102 ungdommer 13-17 år i Korea behandlet med lamotrigin siste to år i en klinikk, i forhold til **bivirkninger** og spesielt opptreden av utslett. Retrospektiv. 64 % var psykiatriske pasienter. 23 pasienter fikk utslett, 1 pasient Steven Johnson syndrom. Alle i løpet av første 7 uker. Det var ikke forskjell på psykiatriske pasienter og pasienter som fikk medikamentet av andre årsaker.

*Chon et al 2014* Retrospektiv N=37. Positiv på bipolar depresjon

*Findling et al 2015* gjorde en studie med placebokontrollert withdrawal av adjunktiv Lamotrigin ved pediatric bipolar I disorder 10-17 år. De var behandlet opp til 18 uker åpent med en stabil dose i minst 2 uker og i god bedring De ble så randomisert til 36 uker placebo eller lamotrigin videre.

N=301 i utgangsstudien mens 173 ble randomisert, kun 41 av disse fullførte hele studien. I hele materialet var det ikke signifikant forskjell på tid til gjennombrudd av (mani/depresjon/mixed,) men i gruppen 13-17 år var Lamotrigin signifikant bedre. 4% hadde en dermatologisk hendelse og 7% suicidalrelatert advers event.

*Solmi et al 2016* sammenligner i en metaanalyse effekt og sikkerhet av Lamotrigin med placebo og andre medikamenter med antidepressiv virkning hos pasienter med unipolar eller bipolar depresjon. Korttid stort sett voksne.

Fant 18 studier med N= 2152. De fant at lamotrigin var bedre enn placebo både i unipolar og bipolar depresjon. Fant ikke forskjell i effekt og sikkerhet i forhold til litium, olanzapine+fluoxetine, citalopram eller inositol.

*Schneck et al 2017* har laget en behandlingsalgoritme ved høy risiko for bipolar lidelse og pågående depresjon. De foreslår Lamotrigin brukes hvis ikke SSRI kan brukes pga tidligere mani.

*Karanti et al* i Sverige og *Kessing et al* i Danmark har i 2016 sett på bruk av medikamenter ved bipolar lidelse (mest voksne) Begge steder har bruken av lamotrigin og quetiapine økt de siste årene på bekostning av litium.

## Litium (Lithionit)

Klassisk og gammelt medikament ved bipolare lidelser. Man vet ikke sikkert virkningsmekanismen men tror det virker ved å modifisere second messenger systemet. Dette igjen virker på ioneflux gjennom ionekanalene og er med å stabilisere.

Det er vist liten effekt hos barn under 12 år, sannsynligvis fordi barn har høyere glomerulær filtrasjon og derfor skiller ut medikamentet raskere og samtidig har større body water proporsjon. De trenger derfor større doser og blir mer sårbare for bivirkninger. Vist god effekt fra 12 år.

Mest effektiv ved klassisk bipolar lidelse.

**Godkjent indikasjon:** Profylaktisk overfor maniske og depressive faser av bipolar lidelse. Manisk tilstand. Godkjent i USA og flere land i Europa fra 12 år.

**Lithionit depottabletter** 42 mg (6 mmol) og 83 mg (12 mmol) Doseres morgen og kveld (Vær obs på at i Amerikansk litteratur opereres med andre formuleringer med andre styrker enn det vi har i Norge)

(Det er mulig på reg fritak å få tak i Priadel 200 mg som inneholder Litium karbonat. Man starter da med en dose på 400-1200 mg en gang daglig hos 70 kg person. Måler serumkonsentrasjon etter 5 dager og innstiller etter serumkonsentrasjonsmålinger.)

**Dosering** følger serumkonsentrasjon. Start med 6 mmol (42 mg) morgen og kveld, ta serumkonsentrasjon etter en uke. Kan da regne ut nødvendig dosering videre ut fra dette. Serumkonsentrasjon skal ligge fra 0,8-1,2 mmol/l ved akuttbehandling og fra 0,5-0,8 mmol/l ved vedlikeholdsbehandling. (nivåer fra 0,3-0,6 mmol/l kan av og til være tilstrekkelig i profylaktisk behandling) Blodprøve til serumkonsentrasjonsmåling må tas 12 timer etter siste kveldsdose i steady state (etter 1 uke)

Serumkonsentrasjon over 1,5 intofare, over 3,5 livsfare.

Behandlingseffekt i løpet av 7-14 dager, full effekt 6-8 uker

**Interaksjoner:** Serumlitiumnivå går opp ved samtidig diuretika, NSAID, Carbamazepin, Calsiumblokkere, Metronidazol.

Litiumnivå går ned ved samtidig koffein og aminofyllin og ved mye salt NaCl (obs salte snacks og sportsdrikker).

Medikamentet kan være toksisk selv om nivå ligger i terapeutisk område gitt sammen med visse andre medikamenter. Medisiner som affiserer renal clearance (aminofyllin/ theophyllin, visse antimikrobielle stoffer, antihypertensive). Litium og NSAID kombinert kan øke serumnivå av litium og gi toksisitet og må overvåkes svært nøye hvis det er nødvendig å bruke. Litium kan affisere nivået av antikonvulsiva. Litium brukes for å potensere de fleste antidepressiva men kan potensielt være toksisk da. Kan gi økt fare for malignt nevroleptikasyndrom sammen med visse nevroleptika og økt fare for Serotonergt syndrom sammen med SSRI.

**Nødvendige forholdsregler:** Før start måles Thyroideafunksjon, Nyrefunksjon, blodtelling, EKG, EEG, vekt og nakkeomkrets, kalsium. Graviditetstest (kontraindisert ved svangerskap og amming) Kontroll nyrer og stoffskifte med 2-3 mnd mellomrom første halvår, så med 6-12 mnd mellomrom.

### **Bivirkninger:**

Ved langvarig bruk:

Vektøkning (hos 11-65 %. Gj. snitt 4-5 kg. Platå etter 1-2 år. Størst risiko kvinner og overvektige), Tremor, Hukommelsessvikt, nedsatt kognisjon, Hypothyreose (obs kan mistolkes som depressiv episode), Nyreskade, Hårtap

Akutt:

GI sympt (ta sammen med mat, evt. del på 3 doseringer) men obs symptomer på toksisitet Trøtthet, Svimmelhet, Polyuri/polydipsi, Tremor, Akne,

Hos voksne med bilpolar lidelse har en sett at litium beskytter mot suicidalitet

**Erfaringer i Norge:** 16 personer under 18 år fikk foreskrevet Litium utenom sykehus i Norge 2017. Mange er redd for å ta i bruk Litium hos ungdom fordi det krever så tett oppfølging og hyppige blodprøver. Faren for toksisitet på den ene siden, og for dårligere virkning etter hvert hvis ungdommen autoseponerer flere ganger. Noen har også erfaring for at thyroideafunksjon og nyrefunksjon affiseres mye. Noen ungdommer vil ikke miste kreativiteten i de hypomane fasene og slutter.

Kan være et godt valg i stabile familier hvor nære familiemedlemmer har hatt god effekt av litium.

**Studier:** Til tross for at Litium er godkjent ned til 12 år i USA ved mani er det gjort få større studier på barn og ungdom. De fleste studiene er åpne og små.

*Kowatch et al 2000* gjorde en åpen studie og fant effekt på korttidsbehandling ved mani.

*Geller et al 1998* fant litium effektiv i forhold til å redusere rusmisbruk og øke global fungering hos en gruppe ungdom (N=25) med dobbeltdiagnose i en korttids dobbeltblind studie.

*Findling et al 2003* behandlet alvorlig mani med litium og valproat i kombinasjon og fant effekt og god toleranse i en prospektiv studie.

*Kafantaris 2003* N=100 4 uker og *Pavuluri et al 2004* kombinerte litium med antipsykotika hos ungdom med mani og fant nytte av dette.

*Findling et al 2005* sammenlignet i en 18 mnd vedlikeholdsstudie litium med valproat og fant dem like nyttig i behandling av bipolar lidelse.



*Findling et al 2011* om doseringsstrategier ved bipolar 1 hos polikliniske barn og unge 7-17 år. N=61. Konkluderer med at de vil i ny randomisert studie starte med litium 300 mg x3 og øke med 300 mg pr uke til stoppkriterier (obs at USA har annet preparat med annen dosering enn Norge) Godt tolerert 58 % hadde respons.

*Geller et al 2012* sammenligner risperidon, litium og valproat som initial behandling ved medikamentnaiv **bipolar I** lidelse hos barn og ungdom. Alder 6-15 år. 2003-2008 på 5 ulike steder, i en kontrollert randomisert 8 ukers protokoll. Blindet evaluering ved baseline og end point. N=279 77 % hadde psykose, nesten alle mixed mani og rapid cycling. Responsrate risperidon 68 %, (signifikant bedre enn de to andre) litium 35 % og valproat 24 %. Forskjell mellom de to siste var ikke signifikant. Diskontinuasjon høyere for litium enn risperidon. Signifikant større vektøkning og prolaktinøkning på risperidon i forhold til de to andre. Thyrotropinnivå økte ved litium.

*Findling et al 2015* multisenter litium mot placebo Bipolar I 7-17 år N=91 2:1 Signifikant effekt i forhold til placebo. Litium var godt tolerert og det var ikke sett vektøkning.

*Litium* (10-30 mg/kg/dag, serumnivå 0,6-1,1) er vist å redusere aggressiv adferd hos unge med CD (*Campbell et al 1995, Malone et al 2000*)

### **Valproat/Divalproex (Orfiril)**

Virker på Natrium og Kalsium ionekanalene ved å hemme funksjonen. Virker også ved å øke den inhibitoriske virkningen av GABA og redusere den eksitatoriske virkningen av glutamat. Brukt etter hvert mye ved bipolar lidelse hos barn. Godt tolerert. Kan brukes både ved klassisk og atypisk lidelse og virker spesielt godt ved rapid cycling. Pga rapporter om økt tendens til polycystiske ovarier hos unge jenter, anbefales medikamentet først og fremst hos gutter.

**Godkjente indikasjoner:** Epilepsi hos barn og voksne. Bipolar lidelse ved akutt mani og profylaktisk når litium ikke har virkning hos voksne.

Enterotabletter: 150 mg, 300 mg og 600 mg, Miksdur 60 mg/ml, Depotgranulat 500 mg og 1000 mg Orfiril long, Depotkapsler 150 mg og 300 mg: Orfiril long, Depottabletter 300 mg: Orfiril Retard

Vanligvis anbefalt å bruke kapslene: Orfiril long. Disse kan tas uavhengig av mat, en til to ganger daglig og kapslene kan åpnes og innholdet blandes i mat eller væske under 70 grader. Andre foretrekker enterotablettene (minimerer GI bivirkninger) men må taes en time før måltid.

**Dosering:** Normaldose vedlikehold ved bipolar lidelse.

Voksne over 60 kg: 20 mg/kg/dag. 1200-2100 mg

Juvenile 40-60 kg: 25 mg/kg/dag. 600-1500 mg

Barn 6-14 år 20-40 kg: 30 mg/kg/dag. 600-1200 mg

Barn 3-6 år 15-20 kg: 30 mg/kg/dag. 450-600 mg.

Start med 5-15 mg/kg/dag fordelt på 1-2 doser. (20 mg/kg/ dag ved innlagt akutt manisk) Øk så med 5 mg/kg/dag hver 4-7 dag evt. fortere. Serumkonsentrasjonen skal ligge på 300-900 mikromol/liter. ( 80-120 mg/ml) Viktig med hyppige kontroller første år. Effekt etter 4-14 dager, Full effekt etter 4-6 uker

**Kontraindikasjoner:** Lever og pankreaslidelser hos pasienten selv eller i nær familie, koagulasjonsforstyrrelser, porfyri. Graviditet hvis ikke tvingende nødvendig. (økt risiko for nevrالرrørdefekter)

**Forholdsregler før oppstart:**

Leverfunksjonsprøver (bilirubin, ALAT, ASAT og gamma GT) Nyrefunksjonsprøver  
Hematologi med trombocytffunksjon, Glukose, total albumin, fibrinogen og blødningsfaktor  
**Vekt, Økt behåring.** Hos tenåringsjenter må en være spesielt oppmerksom på vektøkning og økt behåring evt menstruasjonsforstyrrelser. Noen anbefaler vaginal ultralyd før oppstart. Svært ulike meninger om betydningen og risikoen for polycystiske ovarier. (PCOD) Bør evt samarbeide med gynekolog.

Kontroll av leverfunksjon, nyrefunksjon hematologi og glukose hver 3. mnd.  
Hvis pasienten har trombocytter under 100,000 prøv å gå ned i dose. Hvis amenorrhea eller uregelmessig mens, sjekk for polycystisk ovarialsyndrom. Følg vekt.  
OBS interaksjoner (eks fluoxetin, erythromycin, aspirin, ibuprofen, lamotrigin)

**Bivirkninger:** I praksis sees lite bivirkninger hos barn og ungdom

- Vektøkning (mindre enn litium, svært variabelt)
- Leveraffeksjon spes hos de minste barna.
- Tremor, Svimmelhet, **Hodepine, Tretthet**
- **Kvalme**, Oppkast, diare
- Lite påvirkning av vigilance, konsentrasjon og hukommelse.
- Blåmerker (trombocytopeni), leukopeni
- Hårtap, Kommer vanligvis tilbake

Kan brukes samtidig med P- pille

Valproat kan potensere nevroleptika og antidepressiva.

**Erfaringer i Norge,** Har vært brukt en del og det er flere gode erfaringer, men en del skepsis i forhold til jenter og mulighet for polycystisk ovarialsyndrom.

**Undersøkelser barn og ungdom:**

Wagner 2002. N=40 alder 7-19 med **bipolar mani, hypomani el. mixed.** Dobbelblind placebo. Ikke nok til sikre konklusjoner men ser ut til at divalproex er trygt og effektivt hos unge med bipolar lidelse.

Findling et al 2005 18 mnd dobbeltblind vedlikeholdstudie (sammenlign med litium) Alder 5-18 år. Dosering gradvis økt til 20 mg/kg/døgn. Litium og valproat samme effekt

Tohen et al 2008. Olanzapine, divalproex og placebo ved **mild til moderat mani.** N=521 dobbelt blind. Multisenter. Vurdering etter først tre uker så 9 uker. Olanzapine var signifikant mer effektiv enn placebo, men ikke signifikant bedre enn divalproex etter tre uker (YMRS - 9,4 vs -7,4) Etter 12 uker var olanzapin signifikant bedre enn divalproex. Olanzapingruppen hadde signifikant større vektøkning (18,8 % vs 8,5 % med over 7 % vektøkn) og økning i glukose, kolesterol, triglycerider, urinsyre, og prolaktin nivåer enn divalproex gruppen. Divalproexgruppen hadde fall i leukocytter og blodplater. (aldersgruppe usikker i denne undersøkelsen)

Pavulari et al 2010 dobbeltblind randomisert studie divalproex og risperidon ved **bipolar lidelse** hos barn. Poliklinisk N=66 8-18 år med mani. 6 uker  
Risperidon ga raskere bedring og større reduksjon i maniske symptomer sammenlignet med divalproex. Responstrate 78 % for risperidon og 45 % for divalproex. Ikke forskjell i sikkerhet.

Drop-out 24 % for risperidon og 48 % for divalproex. Irritabilitet var hyppigste grunn for å slutte med divalproex. Ikke signifikant vektøkning i noen gruppe.

*West et al 2011* har analysert samme gruppe i forhold til effekt av de to medikamentene ut fra om de hadde komorbid adferdslidelse og aggresjon eller ikke.

De fant at barn med komorbid adferdslidelse og aggresjon hadde best effekt på maniske symptomer ved bruk av risperidon i forhold til divalproex, mens gruppen uten slik komorbiditet viste ikke signifikant forskjell i effekt. Gruppen uten komorbid adferdsforstyrrelse viste større bedring i global fungering over tid og gapet økte i løpet av de 6 ukene.

*Geller et al 2012* sammenligner risperidon, litium og valproat som initial behandling ved medikamentnaive **bipolar I** lidelse hos barn og ungdom Alder 6-15 år 2003-2008 på 5 ulike steder i en kontrollert randomisert 8 ukers protokoll. Blindet evaluering ved baseline og end point. N=279 77 % hadde psykose, nesten alle mixed mani og rapid cycling. Responsrate risperidon 68 %, (signifikant bedre enn de to andre) litium 35 % og valproat 24 %. Forskjell mellom de to siste var ikke signifikant. Diskontinuasjon høyere for litium enn risperidon. Signifikant større vektøkning og prolaktinøkning på risperidon i forhold til de to andre. Thyrotropinnivå økte ved litium.

*Hollander et al 2010* så på divalproex **ved irritabilitet ved autisme** RCT med N=55 12 uker Mean alder 9,5 år. 62,5 % av aktiv gruppe og 9 % av placebo gruppe responderte.

## ***B 4. ADHD medisiner.***

### **Sentralstimulerende medikamenter**

I følge Norske retningslinjer er sentralstimulerende legemidler førstevalg ved medisinerings av ADHD.

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd> Ved å gå inn på behandling og legemiddel og videre på praktisk, kan en få opp liste over alle godkjente medikamenter for ADHD med pakninger og refusjonsstatus.

*Roskell et al 2014* har gått gjennom 32 studier på metylfenidat, lisdexamfetamin og atomoxetin og sammenlignet disse. Konkluderer med at det er statistisk større sjanse for respons med Lisdexamfetamin i forhold til de to andre. Inkonklusiv i forhold til bivirkninger. Kun korttidsmedikasjon av pasienter uten komorbide lidelser. (Men, obs legemiddelfirmaet Shire er med i denne artikkelen)

*Kanadiske legemiddelverket* har gått gjennom evidens for ADHD medisiner I 2016 <https://www.cadth.ca/pharmacologic-management-patients-adhd-review-guidelines>

Det foregår utprøving av flere nyere noradrenerge/dopaminerge medikamenter, noe lignede atomoxetin, i USA. Dasotralin (noradrenalin, dopamin reopptakshemmer) med virkning opp mot 24 timer og virkning etter ca 1 -2 uker, er det legemidlet som har kommet lengst.

Det har den siste tiden kommet mange kritiske røster mot behandling av ADHD med medikamenter generelt, og spesielt mot sentralstimulerende medisin. Mye av kritikken oppsummeres i en kronikk i Tidsskrift for den norske legeforening *Vogt og Lunde jan 2018*. Det pekes på at de som har fått medikamenter som barn, ikke har mindre symptomer som voksne, og at evidensgrunnlaget for langtidsbehandling er tynt. Mer om dette i kapittel C8 om ADHD generelt.

Medisinering med sentralstimulerende medisin er en hjelp der og da, og virker mens den brukes. Det er derfor svært viktig å evaluere effekt og bivirkninger og prøve ut andre medisiner eller seponere, hvis man ikke ser en helt tydelig effekt på barnets fungering i hverdagen. Det er også helt nødvendig å veie bivirkninger opp mot positiv effekt. Målet med legemiddelbehandling er at barnet er seg selv i humør og personlighet, men med bedre kontroll, bedre konsentrasjon og bedre “bremses”.

## **Metylfenidat ( Ritalin, Medikinet, Equasym, Concerta, Delmosart )**

Virker mest på dopamin men også på noradrenalin og serotonin.

Varighet ca 4 timer:

Ritalin tablett 10 mg, Metylfenidat tablett 10 mg, Medikinet tablett 5, 10 og 20 mg

Varighet ca 8 timer:

Ritalin kapsler med modifisert frigjøring 10 mg, 20 mg, 30 mg og 40 mg, 60 mg

Medikinet kapsel med modifisert frigjøring 5 mg, 10 mg, 20 mg 30 mg, 40 mg, 50 mg og 60 mg

Equasym depotkapsler 10mg, 20 mg og 30 mg (nylig godkjent 40 mg, 50 mg og 60 mg men enda ikke markedsført)

Varighet ca 12 timer:

Concerta, Metylfenidat depot, Delmosart depot 18 mg, 27mg, 36 mg og 54 mg

Tabletter (Ritalin, Metylfenidat og Medikinet) og 12 timers depot (Concerta, Delmosart og Metylfenidat depot) er kommet på apotekenes bytteliste, dvs at pasienten kan få utlevert et synonympreparat som er det billigste den apotekkjeden har, eller betale mellomlegg. For flere barn og unge er det imidlertid ikke uvesentlig om de får samme preparat, da de kan reagere ulikt selv om medikamentene prinsipielt er like, man må da krysse av på resepten på at de ikke skal kunne bytte.

Ritalin kapsler, Medikinet kapsler og Equasym depotkapsler er ikke like og kan ikke byttes.

Spesielt med kapslene kan det være nyttig å prøve flere typer, da en kan fungere mye bedre en en annen hos den enkelte.

**Godkjent indikasjon i Norge:** Alle er godkjent fra 6 år tom 17 år. Kun Ritalin og Medikinet kapsel med modifisert frisetting er godkjent direkte for refusjon etter 18 år. Hvis det startes opp medisinering på barn før fylte 6 år, må det også søkes refusjon fra Helfo.

Alle skrives ut på A resept og må startes opp i spesialisthelsetjeneste. Fastlege kan overta foreskriving med henvisning til hvor det er startet opp.

**Husk å søke om Helfo om refusjon videre i god tid før 18 årsdagen hvis pasienten skal fortsette med medisin**

**Ritalin, Metylfenidat og Medikinet** tabletter er synonympreparater. De har en virketid på 3 til 4 ½ time. Start virkning etter ca 15-30 minutter. Hos de fleste en av – på effekt. Tablettene kan knuses.

**Ritalin og Medikinet kapsler** med modifisert frisetting er to doser i ett, og skal vare i ca 8 timer. Frigjøringsmekanismen er ulik og de er derfor ikke synonympreparater. Medikinet må tas sammen med mat for at frisettingen av andre dose skal skje på riktig tidspunkt. Hvis man ikke tar med mat, kan man få høy dose tidlig og kort virketid. Dette skal ikke gjelde ritalin kapsel. Halvparten frigjøres med en gang og den andre halvparten har et lag rundt kornene som gjør at den virker etter ca 4 timer. Erfaring viser at virketiden er kortere for en del pasienter, helt ned i 5 timer. Kapslene kan åpnes og innholdet strøs på mat. (Eplemos er anbefalt i felleskatalogen)

**Equasym depot** er også to doser i ett og varer ca 8 timer. Den er satt sammen på en litt annen måte. 30 % er korttidsvirkende og begynner å virke med en gang. 70 % frigjøres suksessivt. Depotkapslene kan åpnes og innholdet drysses over en liten mengde (spiseskje) eplemos og gis umiddelbart. Etter at innholdet er tatt med eplemos, bør pasienten drikke litt væske, f.eks. vann.

**Concerta, Delmosart og Metylfenidat depot** har en slow release effekt, tre tabletter i en. Virketid mellom 9 og 12 timer. Start virkning for de fleste etter ca ½ time. Ca 22 % frigjøres i første dose. Høyest dose midt på dagen. Må svelges hel.

I USA finnes i tillegg metylfenidat som flytende formulering med 12 timers virketid og som plaster med ca 9-12 timers virketid. (Daytrana 10, 15, 20 og 30 mg) Det finnes også tyggetabletter. Ingen av disse er søkt godkjent i Europa så langt.

Dexmethylphenidat, Focalin, har overtatt markedet for ritalin depotkapsel i USA, men ser ikke ut til å bli søkt godkjent i Europa foreløpig.

*Pliszka et al 2017* Det prøves også ut en delayed release and extended release formulering som gis om kvelden og som begynner å virke tidlig morgen og har effekt gjennom hele dagen. Lovende resultater i en utprøving mot placebo med N=161 Sett også på innvirkning av mat. Samme om den ble tatt fastende eller strødd på mat om kvelden. Ingen endring ut fra hva slags frokost man spiste. (studien gjort på voksne frivillige) *Sallee et al 2017*

Det finnes en rekke studier på bruk av metylfenidat gjennom mange år. Den største studien som det refereres til er MTA studien fra 90 tallet. Disse barna er fulgt opp til voksen alder og det finnes en rekke publikasjoner. Se mer om dette i ADHD kapittelet C8 .

## **Dexamfetamin**

Virker mest via dopamin men også noradrenalin og serotonin.

Attentin (Deksamfetaminsulfat) 5 mg, 10 mg 20 mg

Dexamfetamin mixdur 1 mg/ml 150 ml

Dosering : Startes med 5 mg 1-2 ganger daglig og økes gradvis.

Deksamfetamin har litt lenger virketid enn metylfenidat, ca 5 timer. Dosen er vanligvis ca halvparten av dosen Metylfenidat, men med individuelle variasjoner. Virkninger og bivirkninger er stort sett de samme, men det kan være individuelle forskjeller som gjør at den ene fungerer bedre.

Mixduren er fri for laktose, gluten, sukker og alkohol. Bør taes med mat, tolereres da bedre i forhold til evt GI problemer. Begge nå godkjent på blå resept.

*Ramtvedt 2015* Østfold har sett på utprøving av deksamfetamin, ritalin, og placebo 2 uker på hver. N=36 9-14år. Begge medikamenter hadde samme bivirkningsprofil på gruppenivå (søvnvansker og nedsatt appetitt). Men noen tålte det ene medikamentet bedre enn det andre. Samme effektstørrelse også for begge på gruppenivå, men ved å inkludere utprøving av begge økte gruppen med respons fra 72% til 92%.

### Racemisk amfetamin:

Brukes mye mindre etter at deksamfetamin ble tilgjengelig. (Det regnes at Deksamfetamin er bedre fordi den inneholder kun den aktive delen av medikamentet). Er godkjent av Helfo og kan skrives ut på § 2 punkt F 90 A-Resept.

### Lisdeksamfetamin ( Elvanse)

Amfetaminsalt. Ikke virkning før etter metabolisering i blant annet røde blodlegemer til deksamfetamin. (en aminosyre kobles fra)

20 mg (tilsvarer 5,9 mg dexamfetamin), 30 mg (8,9 mg), 40mg ( 11,9 mg), 50 mg ( 14,8 mg) 60 mg (17,8 mg) og 70 mg ( 20,8 mg) kapsler i bokser med 30 stk. Pris mellom 30 og 40 kr pr kapsel.

Langtidseffekt 12-14 timer.

Godkjent i aldersgruppe 6 -18 år hvor tidligere metylfenidatbehandling ikke har vært ansett som tilstrekkelig. Hos ungdom med vedvarende symptomer i voksen alder og som har vist klar nytte av behandlingen, kan det være hensiktsmessig å fortsette behandlingen inn i voksen alder. (må da søkes Helfo om videre refusjon)

Anbefalt dosering: 30 mg daglig som kan økes med 20 mg ukentlig til maksimum 70 mg daglig. Kapslene tas hele, eller pulveret kan løses i et glass vann eller juice som drikkes umiddelbart. Kan også blandes i myk mat. Kan taes med eller uten mat.

Det er kommet mange studier på lisdeksamfetamin mot placebo og andre medikamenter de siste årene.

*Findling et al 2011* 4 uker RCT randomisert til Lisdexamfetamin i dose 30 mg, 50 mg og 70 mg og placebo N=309 adolescenter. Alle grupper signifikant bedre enn placebo. Vanligste bivirkninger nedsatt appetitt, søvnvansker, hodepine, irritabilitet.

*Coghill et al 2013* Europeisk RCT N= 336 alder 6 til17 år. Pasienter randomisert i en 1:1:1 ratio til en daglig morgendose lisdexamfetamine (LDX) 30, 50 eller 70 mg, OROS-MPH (Concerta) 18, 36 eller 54 mg eller placebo i 7 uker. Effekt av begge aktive preparater i forhold til placebo på p<0,001 nivå. Bedring hos 78 % i LDX gruppe, 14 % i placebo gruppe, og 61 % i OROS-MPH group. Ikke forskjell i bivirkninger i de tre gruppene. Vanligste bivirkninger var problemer med appetitt, hodepine og problemer med innsovning.

*Childress et al 2012* Sett på emosjonell labilitet (sinne, irritabilitet) i -RCT med N=285 6-12 år med ADHD. Sammenlignet lisdexamfetamin (30-70 mg) med placebo. De som var svært emosjonelt ustabile i utgangspunktet fikk signifikant forbedring. Mindre endring hos dem hvor slik ustabilitet ikke var fremtredende fra før. Bivirkninger registrert var nedsatt appetitt, innsovningsvansker, magesmerter, hodepine og irritabilitet.

*Wigal et al 2013* Expert opinion pharmacotherapy en reviewartikkel om LDX i både barne- og voksenbefolkning. De peker på at det er vist god effekt og toleranse i forhold til ADHD,

men etterlyser mer forskning i forhold til pasienter med ulike komorbide lidelser, og i forhold til førskolebarn.

*Coghill et al 2014:* Europeisk/ Amerikansk RCT hvor man etter en stabil periode med god effect på Lisdexamfetamin (LDX), minst 26 uker, randomiserer til fortsatt LDX eller placebo i inntil 6 uker. N=157 6-17 år. Mål minst 50 % økning i ADHD ratingscale (symptom) og en økning i CGI-S på 2 (funksjon). 15,8 % vs 67,5% møtte failurekriteriene. De fleste før 2 ukerskontroll. *Banaschewski et al 2014* så på den same gruppen i forhold til Quality of life (foreldreskjema). Skårene ble signifikant dårligere i placebogruppen, men ikke i LDX gruppen. Dette gjalt familie, skole, læring, risikoaktiviteter og totalt.

*Coghill et al 2017* 2 års oppfølging av bruk av Elvanse. ( LDX) 191 av 314 fullførte undersøkelsen. 90% rapporterte bivirkninger, 12,4% sluttet pga dette. 9% rapportert som alvorlig. Bivirkninger de første ukene: Kvalme 6,7%, Hodepine 5,7% . Bivirkninger spesielt de første månedene: Redusert appetitt 49,4%, Vekttap 18,2%, Insomni 13,1%, Initial insomni 8,1%. Irritabilitet 8,6%, Tics 5,1%. Psykiske bivirkninger forekom, men var sjeldne. Tendens til noe nedgang på høyde og vektkurver. Noe økning i puls og blodtrykk. Effekten holdt seg gjennom to år.

*Dittmann et al. 2014.* Dobbelblind multisenter sammenlignende undersøkelse av Lisdexamfetamin ( LDX) og Atomoxetin ( ATX) hos 6-17 åringer med ADHD som har respondert inadekvat på et forsøk med metylfenidat-behandling. Til sammen 267 pasienter ved 51 sentere I USA og Europa.

Det konkluderes med god respons på begge medikamenter, men best på LDX på alle responskriterier.

Målt resultat ut fra 25, 30 eller 50% reduksjon i ADHD-Rs-IV og skåre på 1 eller 2 på CGI-S ved 9 uker (indikasjon på remisjon) 60,7% vs 46,3%

*Newcorn et al 2017* (finnes i fulltekst på helsebiblioteket) ser på to studier som sammenligner lisdexamfetamin LDX, Extended release Metylfenidat MPH og placebo. I undersøkelsen med fleksible doser kom begge medikamentene likt ut og signifikant bedre enn placebo. I undersøkelsen med forserte doser opp til 70 mg LDX og 72 mg MPH og placebo, kom begge fortsatt ut signifikant bedre enn placebo, men LDX fikk litt bedre resultat. Begge medikamenter var godt tolerert, men LDX hadde litt mer bivirkninger i den høyeste dosen..

### **Andre sentralstimulerende medikamenter**

I USA har man lenge hatt Adderal som er en miks av amfetaminsalter med lengre virketid enn de amfetaminpreparatene som er tilgjengelig i Norge. I følge Eric Taylor jan 2012 vil denne aldri bli tillatt i Europa pga at det er en blanding av amfetaminsalter.

### **Dosering av sentralstimulerende medisiner:**

I MTA undersøkelsen ga man en gjennomsnitt optimal døgndose metylfenidat på 1 mg/kg, men med store individuelle variasjoner (man regner 0,5 – 2 mg/kg/døgn).

Amfetaminpreparatene doseres i ca halv dose i forhold til dette.

Det er lurt å prøve medisinen i opptrappende dosering og starte lavt. Spesielt hos de yngste og barn med andre nevropsykiatriske lidelser og psykisk utviklingshemming, er det viktig å starte lavt og gå forsiktig opp i dose. Hvis bivirkninger kommer, går man ned til foregående dose og står lenger på den, før en prøver forsiktig opptrapping videre.

I noen tilfeller velges utprøving dobbelt blindt, man må da få apoteket til å lage placebo.

I følge foreslåtte nye retningslinjer skal høyeste dosering metylfenidat være 100 mg pr døgn hos voksne. I følge felleskatalogen er maksdose 6-17 år 60 mg, men av og til kan man imidlertid vurdere å gå høyere opp, da det ser ut til at noen trenger høyere doser. Dette må styres ut fra effekt og bivirkninger. Det er ikke funnet direkte sammenheng med serumkonsentrasjon og virkning, men det er etablert referanseområde, og hvis man ønsker å gå utover anbefalt dosering kan man evt sjekke ut hvordan serumnivå ligger. Erfaring viser at voksne ofte kan klare seg med mindre doser enn barn pr kg. En undersøkelse av *Wilens i 2004* konkluderte med at 1 av 3 av ungdommer trengte 72 mg Concerta og tolererte det godt. (72 mg Concerta regnes som ekvivalent med 60 mg ritalin)

MTA undersøkelsen konkluderte også med at det var svært viktig med optimal dosering, og at det i vanlig praksis oftest ble gitt for lave doser (ca halvparten av det som ble brukt i aktiv gruppe i undersøkelsen).

Det er viktig å prøve seg fram til den mest optimale dosering for hver enkelt. For mange kan dette også innebære kombinasjoner av langtidsvirkende og korttidsvirkende preparat. Siden Concerta har en forholdsvis liten morgendose (ca 22% av døgndosen), og hos noen bruker lenger tid før effekt inntre, (inntil en time), kan enkelte trenge litt ekstra korttidsvirkende ritalin på morgenen. Andre kan trenge påfyll på ettermiddag.

Selv om det står at Concerta varer i 12 timer og depotkapslene i 8 timer, er det mange som opplever kortere virketid, ned i 8-9 timer for Concerta og 5 timer for kapsler. Det er viktig å lytte til pasient og foreldre og justere seg fram til det som kan fungere best.

Noen ungdommer som bruker Concerta og som står svært sent opp i helgene, kan evt. trenge noe som har kortere virketid i helga.

Noen barn trenger medisiner kun på skoledager, for andre er ettermiddager, helger og ferier vel så viktig. Noen bruker ekstra på ettermiddag den dagen i uka de har en viktig fritidsaktivitet og når de skal i familieselskap i helga.

Det kan ta lang tid å finne fram til riktig medikament og dosering. Det er viktig å lytte til barnet/ ungdommen, foreldrene og skolen i denne prosessen. Selv om de ulike metylfenidatpreparatene inneholder akkurat samme virkestoff, viser erfaring at det kan være store forskjeller på virkninger og bivirkninger. Vanligvis kommer en til målet til slutt, men av og til er det vanskelig å finne fram til en dosering og et preparat som gir god virkning uten uakseptable bivirkninger.

Amfetaminpreparater doseres i ca halv dose i forhold til metylfenidat. Korttidsvirkende amfetaminpreparater har ca 5 timer virketid og det er derfor oftest nødvendig med ny dose i løpet av skoledagen og evt. på ettermiddag. Enkelte barn tåler dextroamfetamin bedre enn metylfenidat. Lisdexamfetamin har 12-14 timers virketid.

## **Bivirkninger:**

Det kan være ulike reaksjoner på de forskjellige preparatene fra person til person. Noen kan ha virkning av ett preparat, men ikke av de andre. Vi har også flere eksempler på at barn og ungdom kan tåle f. eks Ritalin mye bedre enn Concerta eller motsatt, selv om det har samme innholdsstoff.

*Joseph Hoolbrook et al poster AACAP 2017.* Parent-reported benefits and side effects from ADHD medication in a nationally drawn sample of school-aged children diagnosed with ADHD. Foreldre som rapporterer at barnet har ADHD. Ca 90% oppga at barn på ADHD medisin hadde minst noe effekt (45-70% effekt) av medisin (ulike livsområder). Omtrent



90% hadde opplevd minst en bivirkning, ca halvparten 4 eller flere (ikke nødvendigvis på den medisinen de nå stod på). Vanligste bivirkning var endringer i humør eller personlighet 55%, Søvnvansker ca 55 % Vekttap ca 40%, Hodepine ca 37%, Føle seg omtumlet ca 37% Mageproblemer ca 33%, Shaky ca 23%, tics el lignede ca 22%. Vektøkning var 15 % og senere vekst ca 15%. Foreldre med barn som ikke hadde bivirkninger tenderte til også å oppgi best virkning.

*Cortese et al 2013* Practitioner review om håndtering av bivirkninger med ADHD medisiner. Det er kommet Europeiske retningslinjer for håndtering av bivirkninger ved sentralstimulerende medisin. (*Graham et al 2011*) Dette er en grundig gjennomgang av hva man nå vet om bivirkninger. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012210/> Hyppige bivirkninger/ bekymringer ved bruk av sentralstimulerende medikamenter:

**1. Dårlig matlyst** forekommer hos ca 30 % på sentralstimulerende medisin. Hos de fleste blir dette bedre i løpet av 3-4 mnd, men hos noen er det et vedvarende problem. (ca 8 % har fortsatt et problem med dette etter 3 mnd). De fleste finner måter å løse dette på ved ekstra kveldsmat osv. Det er skolemåltidet det ofte går verst ut over hos barn. Det oppleves som at man ikke har lyst på mat. Noen sier at matpakke med brødskeive er verst. Noen spiser bedre når de får medisin, sannsynligvis fordi de får bedre tid til å spise (ca 10 %).

**2. Søvnproblemer** forekommer ganske hyppig. Noen kan ikke bruke medisin som varer ut over ettermiddagen fordi de da ikke får sove før sent på kvelden. Hos mange blir dette bedre etter hvert. Mange har hjelp av Melatonin for å regulerer søvnen. (man regner med at mange med ADHD også har en søvnreguleringsforstyrrelse i utgangspunktet, se kapittel om søvn) Noen få barn sover bedre ved å få en liten dose metylfenidat like før de skal legge seg. Dette er barn som er så urolige at de ikke klarer å roe seg ned. Atomoxetin kan være et alternativ. Kombinasjon med klonidin (Catapresan) kan øke søvn.

**3. Hodepine og magesmerter**, annet ubehag fra magen. Dette forekommer mest ved oppstart og doseøkning. Vanligvis går disse problemene over i løpet av få dager. Det ser ut som en del voksne har mer langvarige problemer med dette. Voksne plages oftere med kvalme over tid. Enkelte som ikke bruker medisin i ferien og som får denne bivirkningen, må stare en forsiktig opptrapping noen dager før skolen begynner for å unngå dette.

**4. Angst/ rastløshet/ depresjon/ irritabilitet.** Dette sees hos noen i starten. Disse trenger ofte å starte på svært lave doser og trappe opp saktere enn andre. Vanligvis går det da greit etter ei stund. Noen foreldre rapporterer om at barna er veldig irritable like etter at medisinen går ut. Dette gir seg også vanligvis etter ei stund. Hos noen få er disse bivirkningene så store at medisinen ikke kan brukes.

**5: Vekst.** Det har vært stilt spørsmål om sentralstimulerende medisiner påvirker lengdevekst. Det ser ut som noen barn stopper opp i lengdevekst en periode det første året. *Greenhill AACAP 2017* og *Swanson et al 2017* I MTA undersøkelsen har man sett på høydevekst opp til 18 års alder og koblet med medisinbruk (metylfenidat) . Kontrollgruppe var matchede klassekamerater.

De som brukte medisin hele tiden opp til 18 år, fikk en slutt høyde 4,7 cm under aldersgjennomsnitt. De som brukte medisin i perioder fikk et utslag på 1 cm. De som startet på medisin veldig tidlig og brukte hele tida, var mest utsatt for å vokse mindre. Man kan imidlertid ikke fra undersøkelsen si sikkert om medisinen var årsak, eller om den gruppen som brukte medisin hele tiden, var en gruppe med spesielle karakteristika som uansett ville

blitt lavere. Man så ikke effekt på vekt eller BMI og mente også at det ikke ville hjelpe å få de til å spise mer. Kunne ikke ut fra denne undersøkelsen si om drug holidays ville hjelpe og hvor mye som skulle til evt.

Man fant ikke forskjell i undergruppene med ADHD på alvorlighet av symptomer.

**6: Avhengighet/ senere rusbruk.** Det å ha ADHD problematikk er i seg sjøl en stor risiko for å havne i slike problemer. De oppfølgingsundersøkelsene som er gjort tyder på at de som medisineres og følges opp på andre måter, har noe mindre, eller omtrent lik risiko for å havne i rusbruk som de som ikke bruker medisin. Ved inhalasjon eller intravenøs (mis)bruk er risikoen stor for avhengighet.

*Brooke et al 2013* har sett på rusbruk som 16 åringer i MTA undersøkelsen. Alle grupper med ADHD hadde mer bruk av rus enn kontrollgruppen uten ADHD. Det var ikke forskjell på de som hadde brukt medisin hele tiden, eller minimalt eller i perioder, eller forskjell ut fra de først randomiserte grupper.

*Hechtman et al 2017* Oppfølging MTA etter 16 år viser at som voksne er det ikke signifikant forskjell på ADHD gruppene og kontrollgruppen uten ADHD i forhold til rusbruk generelt. Man ser imidlertid at gruppen som har ADHD diagnose fortsatt i voksen alder har mer bruk av marihuana og noen andre rusmidler enn kontrollgruppen og de som har vokst ut av sin ADHD diagnose. Alkoholbruk var likt i alle grupper

**7: Hjertebivirkninger.** Sentralstimulerende medisiner kan gi noe økning i blodtrykk og puls. Vanligvis ikke så mye at det har betydning. Det er viktig å følge godt med på hvis en har tendens til dette fra før. Det ser også ut som en liten undergruppe får større økning, og da må man være obs.

Det har vært noen tilfeller av plutselig død hos personer som står på sentralstimulerende medisin. Det er fortsatt usikkert i hvilken grad medisinen evt. øker risikoen. Når dette har skjedd er det hos personer som har hatt hjertefeil (kardiomyopati bl. annet) eller hjerterytmeforstyrrelser (forlenget Q-tid) som ikke har vært oppdaget. Det har vært diskutert mye i fagmiljøet om alle skal ta EKG før medisinerings. Gjeldende retningslinjer i de fleste land (NICE guidelines) nå er at det ikke trenges å ta EKG på alle, men det er viktig med anamnese i forhold til hjerterisiko og spesielt i forhold til plutselige besvimelser el. I hos barnet og i familien. Automatisert EKG innstilt i forhold til alder skal kunne være bra nok hvis en er i tvil. Det vil imidlertid kunne gi en del falskt positive. Ved kjent hjertefeil kan man også medisinere men da i samarbeid med barnekardiolog. De nye retningslinjene sier også EKG på indikasjon.

Artikkel av *Dalsgaard et al i Danmark 2014* er en registerstudie hvor alle barn født i 1990 til 1999 er fulgt fram til 2008. Ut fra registerer er plukket ut og koblet sammen alle med ADHD diagnose ( N=8300), alle med sentralstimulerende medikasjon ( N= 5482) og alle med en registrert diagnose innen hjertekapittel i DSM4. Av de som samtidig hadde en registrert ADHD diagnose i perioden,( N=111) (Cardiovaskulær lidelse Nos 40%, arrytmi 23%, hjertelidelse NOS 14%, cerebrovaskulær lidelse 9%, hypertesjon 8%, alle andre under 2%) var den statistiske risikoen for en registrert diagnose i hjertekapitlet doblet i forhold til hele befolkningen i samme alder.

De har også sett på data for dosering (regnet ut fra foreskrevne resepter i periodene). De har funnet at risikoen er størt hos de som har hatt doser tilsvarende over 30 mg metylfenidat pr døgn 12 mnd før registrert hjertediagnose og som så har gått ned i dose og brukte <15 mg pr døgn når hendelsen inntraff. De diskuterer mulige årsaker til dette.

*Hennisen et al 2017* en systematisk review og metaanalyse av kardiovaskulære effekter ved bruk av ADHD medisiner. Konkluderer med økning i både systolisk, diastolisk blodtrykk og puls ved bruk av amfetamin og atomoxetin, men bare økning i systolisk blodtrykk ved bruk av metylfenidat. For en liten gruppe hvor denne økningen er større enn ellers vil dette være klinisk signifikant og utgjøre en risiko over tid. Det er derfor viktig å monitorere.

**8: Forverring av tics.** Erfaring er at dette er sjelden. Mange kan også ha forbedring av tics. Noen har en forbigående forverring i oppstart, men tics varierer også mye i intensitet ellers. De seneste oppsummeringer konkluderer med at man som regel ikke får forverring av tics. *Cochranereview 2012 Pringsheim og Steeves*. De peker på at opptil halvparten av barn med ticlidelser også har ADHD og at ADHD er den mest invalidiserende lidelsen for dem. Høye doser sentralstimulerende kan forbigående øke tics hos noen barn, mens de fleste barn får bedring av både tics og ADHD symptomer. *Cohen et al 2015* Metaanalyse konkluderer med at tics ved bruk av stimulantia er lik som placebo på gruppenivå. Noen får mindre tics og noen får mer. Konkluderer med at en må trappe opp medikament forsiktig.

#### **Andre bivirkninger:**

Det er i tillegg beskrevet flere andre mulige sjeldne bivirkninger som uklart syn, rare synsopplevelser, psykotiske fenomener, lave verdier av hvite blodlegemer, hårtap m.m. I følge forelesning Eric Taylor reduserer metylfenidat sjansen for kramper og dextroamfetamin reduserer den enda mer. Hvis uventede symptomer oppstår er det viktig å ta kontakt for å drøfte.

#### **Hvem skal ikke bruke medisinen:**

Alvorlig høyt blodtrykk eller annen alvorlig hjertesykdom. Pågående psykose eller stadig tilbakevendende psykoser. Pågående rusavhengighet. Grønn stær.

#### **Muslimer og gelatin fra svin:**

For noen muslimer har dette vært et problem. Ritalin og Equasym depotkapsler og Concerta har gelatin fra svin i kapselen. Medikinet depotkapsler har ifølge leverandør kun spor av svin. Alternativet er da korttidsvirkende tabletter, evt. tømme kapslene og ta pulveret.

#### **Tidligere rusmisbrukere**

Må starte med små doser og sakte opptrapping. Tåler ofte ikke ritalin med topuklet forløp. Fungerer bedre med Concerta. Må ha vært rusfri i 3 mnd.

#### **Hvem kan skrive ut sentralstimulerende medisin**

Oppstart av behandling med sentralstimulerende legemidler skal skje av lege med spesialistgodkjenning, eller lege i LIS-stilling innen spesialitetene barne- og ungdomspsykiatri, pediatri, psykiatri eller nevrologi. Når det er klarlagt at det er klinisk respons og tilstanden er under stabil behandling, kan videre oppfølging skje fra fastlege eller annen lege i tråd med [bestemmelser fra Helsedirektoratet](#). Det er en forutsetning at legene har rett til å rekvirere legemidler i reseptgruppe A.

**Overføring til fastlege** Det diskuteres for tida i fagfletet hvilke pasienter som bør overføres til oppfølging hos fastlege og når. Undersøkelser viser gjennomgående mye bedre effekt over tid ved oppfølging i spesialisthelsetjeneste. (*Coghill et al 2015 Dundee*) Selv om medikamentet ser ut til å fungere godt de første ukene, ser man ofte endringer i løpet av 3-6

mnd som gjør at man må justere. Ved overføring til fastlege bør det settes av tid til oppfølging minst 2 ganger per år i følge nye retningslinjer. Det bør da vurderes effekt av behandling, evt. justere doser og tidspunkter i forhold til målsymptomer og bivirkninger. Evt. vurdere pause i behandling for å se om fortsatt effekt. Vurdere om nyoppstått komorbiditet. Følge med på høyde og vekt, somatisk status, inkludert puls og blodtrykk Er det behov for tiltak som støttekontakt, avlastning, mer hjelp i skolen, tiltak fra Nav som grunnstønad/ hjelpestønad. Har barnet en individuell plan, eller er det behov for det. Har familien kontakt med andre hjelpeinstanser. Trives barnet hjemme, i fritid og på skolen. Fastlege må ha tilgang til drøfting med spesialist underveis.

## **Andre ADHD medisiner:**

### **Atomoxetin (Strattera)**

Noradrenalin reopptakshemmer. Strattera er en medisin som ligner på antidepressiv medisin kjemisk, men som ikke har antidepressiv virkning. Den har ikke sentralstimulerende effekt, men øker mengden av tilgjengelig noradrenalin.

**Kapsler** 10mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg og 60 mg, 80 mg og 100 mg. Det står nå at kapslene må svelges hele (de er mulig å åpne, men det finnes ikke evidens for om de virker like godt). Det finnes også miksdur 4 mg/ml.

**Godkjent indikasjon i Norge:** ADHD hos barn over 6 år og ungdom og voksne når tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes. Dette skal dokumenteres i journal. Slike grunner kan være komorbid angst, tics, rusbruk hos pasient eller familie. Forskrivning kan kun foretas i samråd med spesialist i barnesykdommer, barne- og ungdomspsykiatri, psykiatri, nevrologi, eller sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet. Navn på spesialist/sykehusavdeling skal dokumenteres i journal. Effekten av behandlingen skal kontrolleres og dokumenteres i journal minst en gang per år så lenge behandlingen pågår. Ved mistanke om manglende effekt skal prøveseposering gjennomføres. Refusjon automatisk kun til aldersgruppen 6-17 år. Andre må søke. Miksdur må også søkes refusjon.

### **Dosering:**

**Barn og ungdom: ≤70 kg:** Anbefalt startdose er ca. 0,5 mg/kg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose iht. klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er ca. 1,2 mg/kg/døgn. Det er ikke vist ytterligere effekt for doser >1,2 mg/kg/døgn. Sikkerhet av enkeltdoser >1,8 mg/kg og døgndose >1,8 mg/kg er ikke vurdert. **Barn og ungdom: >70 kg:** Anbefalt startdose er ca. 40 mg/døgn. Startdosen bør opprettholdes i minst 7 dager før titrering til høyere dose iht. til klinisk respons og toleranse. Anbefalt vedlikeholdsdose er 80 mg/døgn. Det er ikke vist ytterligere effekt for doser >80 mg. Maks. anbefalt døgndose er 100 mg.

Mens de sentralstimulerende medikamentene oftest har en av-på effekt, må virkningen av Strattera bygges opp over tid. Det tar vanligvis ca 3 uker før effekt, men hos enkelte kan det ta mange flere uker helt opp til et halvt år. Skal man først forsøke medikamentet, må man være innstilt på å bruke tid.

Noen anbefaler å trappe saktere opp med f. eks 10 mg pr uke hos de minste og andre som er ekstra følsomme for bivirkninger.

Kapslene kan tas når som helst på døgnet og hos de fleste fungerer det med en dosering pr dag. Noen få må dele på to doser for å få medisinen til å holde døgnet rundt og noen pga bivirkninger (spesielt fra magen). *Block et al 2009* N=288 så på dosering morgen, dosering kveld og placebo. Begge aktive doseringer var signifikant bedre enn placebo. Kveldsdosering var litt mindre effektiv enn morgendosering neste morgen, mens kveldsdosering hadde litt mindre bivirkninger.

Ved bytte fra sentralstimulerende medisin kan man fortsette med denne i f. eks fire uker mens en trapper opp Strattera og så trappe ned. I noen tilfeller er det hensiktsmessig å fortsette med en liten dose metylfenidat på morgenen over lengre tid. Medikamentene kan kombineres og noen kan klare seg med mindre dose av begge, og på den måten unngå bivirkninger.

Medikasjonen kan stoppes direkte uten fare for rebound effekt eller økning i bivirkninger (*Wenicke et al 2004*)

## **Bivirkninger:**

Det har ved utprøving av medisinen vært påvist generelt lite bivirkninger. *Reed et al 2016* har i en review sett på 70 studier i forhold til registrerte bivirkninger av atomoxetin. De konkluderer med at det ikke foreligger økt risiko for suicidalitet eller kramper. Sannsynligvis heller ikke for aggresjon eller fiendtlighet. Atomoxetin kan påvirke kardiovaskulært, men hos de aller fleste er dette ikke klinisk signifikant. Man kan se redusert vekst, men dette synes å være reversibelt.

*Tumuluru et al 2017*. Bivirkninger av Atomoxetin hos **barn med autismspekterlidelser**. 128 barn med autisme. RCT Konkluderer med at bivirkningene er de samme og i samme frekvens som hos andre barn.

1. **Nedsatt matlyst**, men sannsynligvis hos færre og i mindre grad enn ved sentralstimulerende medikamenter.
2. **Magesmerter, kvalme og oppkast**, spesielt i starten av behandlingen. Hos de fleste hjelper det da å ta medisinen sammen med mat og å dele den på to doser, morgen og kveld.
3. **Økt tretthet** spesielt i starten av behandlingen.
4. **Leverbivirkninger**. Hos mindre enn 1/10 000 har Strattera gitt bivirkninger i form av unormale leverfunksjonsprøver, gulsott eller hepatitt. Ved slike tegn må behandlingen stoppes.
5. Mulige **hjerterbivirkninger** er de samme som ved sentralstimulerende medisin. Mulig noe mer økning i puls og blodtrykk på gruppebasis.

## **Studier og oppsummeringsartikler Atomoxetin:**

*Schwartz og Corell 2014*. Metaanalyse av effect og sikkerhet at atomoxetin (ATX) ved ADHD.

Sett på alle 25 DBRCT som foreligger hittil. N=2928.

Behandling med ATX er sikker og bedre enn placebo for alle ADHD symptomer, men ca 40% fortsetter å ha signifikante symptomer NNT= 4, NNH=6 (70,4% aktivt medikament vs 56,1% placebo) for en bivirkning, men NNH=50 for bivirkning som fører til avslutning av behandling.

Alvorlige bivirkninger eller suicidalitet var ikke forskjellig fra placebo.

*Liu et al 2017* metaanalyse av studier som sammenligner behandling av ADHD med metylfenidat og atomoxetin. De finner at metylfenidat viser en høyere responsrate og noe mindre risiko for bivirkninger som søvnighet, kvalme og oppkast. Noe større risiko for søvnvansker. Støtter opp under at metylfenidat skal være første valg av medisin hos de fleste.

*Svanborg et al 2009* ser i to artikler fra en svensk studie på effekt og toleranse samt kostnader ved bruk av Atomoxetin ved ADHD kombinert type hos barn og unge, opp mot ikke medisinske kostnader ved ikke medisinerte pasienter.

N=99. Tidligere ikkemedisinerte barn og unge, 80 % gutter. Først 10 uker placebokontrollert dobbeltblind undersøkelse, så fortsatte alle 99 i en åpen forlengelse. Alle fikk 4 sesjoner psykoedukasjon i starten. Reduksjon av ADHD-SR skåre mer enn 40 % hos 63,3 % av atomoxetingruppen mot 14,3 % av placebogruppen. Ingen alvorlige bivirkninger var registrert. Forfatterne konkluderer med at de totale kostnadene ved medisinering er mye lavere enn uten behandling (4558SEK mot 7684SEK) i perioden. Placebogruppen fikk også lavere totale kostnader etter overgang til atomoxetin.

*Shaywitz et al 2017* ADHD og dysleksi. Effect of Atomoxetine Treatment on Reading and Phonological Skills in Children with Dyslexia or AD(H)D and comorbid dyslexia i RCT. 209 barn 10-16 år 58 dyslexi, 124 ADHD + dysleksi og 27 kun ADHD. 16 uker Både gruppen med bare dysleksi og gruppen med komorbid AD(H)D hadde forbedring i leseferdigheter, inkludert dekoding og lesevokabular. Forbedringene i leseferdigheter i gruppen med begge lidelser var distinkt forskjellig fra forbedringen i oppmerksomhetssymptomer. Det var også signifikante forbedringer i ADHD symptomer i begge ADHD grupper. 7,5% i Atomoxetingruppe og 2,2% i placebogruppe sluttet pga bivirkning.

## **Serumkonsentrasjonsmåling og genotyping Atomoxetin**

Det kan måles serumkonsentrasjon av Atomoxetin. Prøven skal tas ca 7 timer etter siste dose i følge noen laboratorier, mens andre tar på morgenen medikamentfastende. Viktig å avklare med laboratoriet på forhånd. Viktig uansett å notere tidspunkt for siste inntak av medisin og for prøvetaking.

Det er også mulig å teste for hurtige eller sene metaboliserere på Atomoxetin.

*Laura Dean 2015* Atomoxetinterapi og CYP2D6 genotype. Peker på at det er stor variasjon i dette CYP2D6 enzymet. Man kan være dårlig metaboliserer når man har to ikke funksjonelle kopier av allelet og vil da få høyere plasmakonsentrasjon av atomoxetin og være mer utsatt for bivirkninger. En dose på 0,5 mg/ kg kan være nok. Forsøke dette i 4 uker før man evt forsøker å øke dosen. Kan også ta lengre tid for terapierespons i denne gruppen. Finnes hos 6-10% av Europeiske kaukasiere og 2-5% av afroamerikanere. Ca 30% av Asiater er intermediærmetaboliserere og kan også få forhøyet konsentrasjon.

Noen har mer enn to funksjonelle kopier av allelet og kan da være ultrarapid metaboliserere og vil få mindre klinisk effekt. Det finnes foreløpig ingen anbefalinger for å øke dosen, man må evt bruke annet medikament. (Opp til 28% av Nordafrikanere, Etiopere og Arabere, 10% av kaukasiere, 3% i Afroamerikanere, 1% av Hipanice, Japanere og Kinesere.)

Atomoxetin har et ganske bredt terapeutisk vindu, slik at de med varianter i mellom stort sett kan bruke standard dose.

Hvis man samtidig bruker CYP2D6 inhibitorer som paroxetin,, fluoxetin og quinidin må man også være obs og evt bruke lavere dose atomoxetin.

Man kan teste CYP2D6 aktivitet hvis man er i tvil.

## B 5. Andre aktuelle medikamenter i Barne- og ungdomspsykiatri

### Alfa2 blokkere

#### Guanfacin (Intuniv)

er en alfaadrenerg agonist. Den er i samme gruppe som klonidin, men har lengre halveringstid og har en mer selektiv reseptorbindingsprofil enn klonidin. Den binder seg mest til postsynaptisk alfa 2A reseptorer i prefrontalcortex, mens Clonidin binder seg til mange ulike alfareseptorer. Den skal være mindre sederende og ha mindre innvirkning på blodtrykket.

Det har også vært stilt spørsmål om den kan ha effekt på PTSD.

Godkjent 6-17 år ved ADHD hvor stimulantia ikke har vist seg egnet, ikke tolerert eller er ineffektiv. **Ikke godkjent direkte på blå resept, må søkes til Helfo for individuell refusjon etter § 3 ICD-10 F 90.** Minst to preparater med forskjellig virkestoff *fra følgende grupper*: metylfenidat (ATC-kode N06BA04), amfetamin (ATC-kode N06BA01), lisdexamfetamin (ATC-kode N06BA12), deksamfetamin (ATC-kode N06BA02), atomoksetin (ATC-kode N06BA09) må være prøvd først. Ikke krav til søknad fra spesialist.

Godkjent i USA ved ADHD både som monoterapi og tillegg til sentralstimulerende.

Finnes i depottabletter 1,2,3 og 4 mg. Må svelges hele.

Doseres 0,05-0,12 mg/kg. Kan taes enten morgen eller kveld, samme effekt. Med eller uten mat, men bør ikke bruke mat med høyt fettinnhold. Inneholder laktose.

**Barn og ungdom 6-17 år:** Anbefalt startdose 1 mg en gang daglig. Dosen kan justeres i trinn på høyst 1 mg/uke. Anbefalt vedlikeholdsdose 0,05-0,12 mg/kg/dag.

Anbefalt dosetitrering:

Dosetitreringsplan for barn 6-12 år

Vektgruppe	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
≥25 kg (Maks. dose er 4 mg)	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
<b>Dosetitreringsplan for ungdom 13-17 år</b>				
Vektgruppe1	Uke 1	Uke 2	Uke 3	Uke 4
34-41,4 kg (Maks. dose er 4 mg)	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
41,5-49,4 kg (Maks. dose er 5 mg)	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
49,5-58,4 kg (Maks. dose er 6 mg)	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg
≥58,5 kg (Maks. dose er 7 mg)	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

**Seponering:** Blodtrykk og puls skal overvåkes under dosenedtitrering (reduksjon på høyst 1 mg hver 3.-7. dag) og påfølgende seponering.

**Glemt dose:** Ved 1 glemt dose gjenoptas doseringen neste dag. Ved ≥2 glemte doser etter hverandre, anbefales retitrering basert på guanfacintoleranse.

Felleskatalogen har sjekklister før foreskriving og for oppfølging som kan taes ut.

#### Bivirkninger:

Vanligste bivirkninger: buksmerter, somnolens, hodepine, tretthet. Obs hypotensjon, vektøkning, bradycardi, synkope



## Studier og oppsummeringer bruk av Guanfacine extended release

*Wilens et al 2015.* Så på effekt av guanfacine extended release hos ungdom 13-17 år i 13 ukers multisenter RCT med N= 314. 70 % hadde tidligere brukt stimulant og ca 30% hadde brukt atomoxetin. Dosering fra 3 mg -6 mg. ( 0,05-0,12 mg/kg) 46,5% trengte mer enn anbefalt høyeste dose på 4 mg. 50,6% effekt av guanfacine og 36,1 % av placebo ga signifikans på 0,01

*Sallee et al jun 2012* så på effekt av guanfacin på subtyper av ADHD. Brukte data fra to store RCT N=631 6-17 år (*Sallee 2009 og Biederman 2008*) Så signifikant effekt både hos gruppen med hovedsakelig inattentiv type og gruppen med kombinert type.

*Wilens et al jan 2012* så på kombinasjon av guanfacine (GXR) og long acting psykostimulant hos dem hvor psykostimulant ikke ga nok effekt. 9 uker multicenter 6-17 år. N= 461 1-4 mg daglig ekstended release guanfacine randomisert til morgen, kveld eller placebo. Signifikant bedring med kombinasjonen i forhold til stimulant + placebo. Liten minking i puls og blodtrykk

*Cutler et al 2014* så i samme studie på effekt av morgen eller kveldsdose En gruppe fikk GXR på morgenen og en gruppe ved sengetid.

Respons ble definert som reduksjon av ADHD symptomer med 40 eller 50 %

Gruppe	Antall	40% syptomred	50% reduksjon
Stimulant + placebo	153	58%	43%
Stimulant+ GXR am	150	70%	63%
Stimulant + GXR pm	152	70%	64%

Forskjell mellom placebo og GXR var signifikant Ingen forskjell i tidspunkt for GXR

*Bello et al 2015* Gjennomgang av undersøkelser og sammenligner med andre medikamenter for ADHD. Konkluderer med at extended releaseformulering av guanfacine er mer effektiv enn korttidsvirkende. Bedre enn Atomoxetin. Bivirkninger tretthet 45%, hodepine 26% fatigue 15%, bradycardi og hypotensjon 10%, oppkast 9 % . Konkluderer med at guanfacin er trygg og veltolerert (med så mye bivirkninger???) og ikke har misbrukspotensiale.

*Huss et al 2015* Tysk-australsk review. Døgnvirkning, kan taes morgen eller kveld, lavere effekt enn stimulanter men lik eller bedre enn atomoxetin. Raskere effekt enn ved atomoxetin. Generelt veltolerert. Tretthet og fatigue oftest årsak til seponering. Ikke økt suicidaltanker. Ikke innvirkning på vekst. Vurderes spesielt ved dårlig effekt eller intolerable bivirkninger av stimulanter, ticlidelser (men ikke påvist effekt ved tourette), emosjonell dysregulering og ODD, Juvenil hypertensjon, rusmisbruk eller impulsivitet, problemer med circadianrytmer og søvn. Bedrer ADHD symptomer om morgenen når de taes om kvelden.

*Newcorn et al 2016* multisenter USA/ Europa. Vedlikeholdsstudie. N= 528 6-17 år åpen titreringsfase på 13 uker 1-7 mg guanfacine extended release. 316 oppnådde god effekt og ble så randomisert til Guanfacine eller placebo videre i inntil 26 uker eller til treatment failure. Treatment failure i 49,3 % av guanfacinegruppe og 64,9% av placebogruppe. Det diskuteres forskjeller i slike studier med stimulanter, hvor tilbakefall på placebo kommer raskt og er mye større. Lignede studie på Atomoxetin har også stor andel på placebo med fortsatt respons. Drøftes om dette kan ha med mer varige cerebrale endringer ved disse medikamentene, eller heller med at ved placebo ved stimulanter er virkning mer umiddelbart merkbart for barnet.



*Nice guidance mars 2016.* Oppsummerer at 3 korttidsstudier i opptil 13 uker, viser effekt. Påpeker at det ikke foreligger sammenlignede studier med andre medikamenter. Mer effektiv enn placebo i å bedre ADHD symptomer 6-17 år (halvparten behandlet med stimulant tidligere) i en studie n=338. I tillegg en studie 13-17 N=314 og en 6-12 år N= 333. Viser til to åpne langtidsstudier over to år *Sallee 2009 og Biederman 2008*. Viser effekt som varer i to år men 80% har sluttet før disse to årene. En studie viser effekt i forhold til ADHD og ODD *Connor 2010* og en i forhold til sosial fungering *Hervas 2014*, men usikkert i andre studier.

Sikkerhet. Kan gi synkope 0,7%, hypotensjon 3,2%, bardycardi 1,5%, somnolence, sedasjon og vektøkning 2,9%. Sett QTtid øking. Blodtrykk og puls kan øke ved seponering og må derfor trappes ned og monitoreres også ved seponering. Hyppigst rapporterte bivirkninger. Somnolence 40%, hodepine 27,4%, fatigue 18,1%, øvre abd smerter 12% og sedasjon 10,2%. Somnolence og sedasjon varer vanligvis 2-3 uker i starten.

Hyppigere bivirkninger enn ved atomoxetin og placebo noe som begrenser tolerabiliteten.

Alvorlige bivirkninger hos 8,8% mot 1,8% ved atomoxetin og 1,7% ved placebo.

Diskontinuasjon pga medikament 10,8% guanfacine, 4,5% atomoxetin og 1,3% placebo.

*Murphy et al 2017* Guanfacin ekstended release og behandling av **Tics**. Pilotundersøkelse fant ikke forskjell fra placebo og ikke grunnlag for videre studier.

*Connor et al 2013* Åpen undersøkelse guanfacine (Intuniv) for **PTSD** hos barn og unge. Gitt ved PTSD men de fleste hadde også ADHD. N=19 6-18 år 1-4 mg om kvelden.

Bedring både av PTSD og ADHD symptomer rapportert. Lavere doser enn vanlig brukt ved ADHD (gjennomsnitt 0,03mg/kg)

## **Klonidin (Catapresan)**

Blokkerer alfa 2 reseptorer.

I Norge er registrert tabletter på 25 mikrogram (25 mikrogr x4 er 0,1 mg pr dag)

Depotplaster finnes på registreringsfritak. Catapres TTS plaster 1 plaster pr 5-7 dager (2.5 mg, (tilsvarende 0,1 mg dag, 25 mikrogram x4) 5.0 mg og 7.5 mg (obs hudreaksjoner hos en betydelig andel)

(Norsk medisinaldepot har vanligvis et lite lager inne). Dette gjør behandlingen lettere. Kan brukes når riktig dose er funnet.

Klonidin depotpreparater er ikke registrert i Norge. I Tyskland finnes iallfall to registrerte depotpreparater av klonidinhydroklorid (Clonidin ratiopharm 250 mikrogram retardkapsel og Clonistada retard 0,25mg). Det finnes også et klonidinhydroklorid depotpreparat fra USA (Kapvay) i 0,1 og 0,2 mg kapsler. Dette kan i følge norsk legemiddelhandbok skaffes via apotek i Norge.

**Godkjente indikasjoner Norge:** Migreneprofylakse, Behandling av menopausale hetetokter. Tidligere brukt som blodtrykksmedisin.

Brukes også ved ADHD og TICS lidelser til barn i Norge utenfor indikasjon. Kan gi bedring i hyperaktivitet, impulsivitet, søvn, opposisjonell adferd og sosialisering. Virker lite på oppmerksomhetsproblemer. Kan være et godt alternativ når hyperaktiviteten er kombinert med veldig hyperarousal som hos noen autister. Kan kombineres med metylfenidat. Ca 20-40 % av barn med Tics kan ha nytte av medikamentet. Kan også prøves ved PTSD.

Helfo godkjenner ved søknad refusjon etter §5-14 Delegasjon ved ADHD/tics ved ADHD §3a F 90 Ikke krav til tidligere behandling. Søknad fra spesialist i psykiatri, nevrologi, barnesykdommer eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling

### **Dosering:**

Anbefalt startdose er 25 µg/døgn. Dosen økes hver 3.–7. dag ved å øke antall daglige doseringer inntil maksimalt fire, deretter økning med 25 µg per dose. For yngre barn er maksimal døgndose 4 µg/kg kroppsvekt, og for eldre barn (9–16 år) er maksimal vedlikeholdsdose 6–8 µg/kg kroppsvekt per døgn

Doseringen på mg/kg basis er høyere hos barn enn voksne. Maksimal døgndose uansett indikasjon bør ikke overstige 1,2 mg. For indikasjonen ADHD er maksimal dose vanligvis 0,4 mg/dag.

Noen bedres umiddelbart mens andre ikke viser noe effekt før etter 3-5 mnd beh.

I de tyske preparatomtalene står det for begge preparater at man ved overgang fra tablett til depotformulering bør ha ett opphold på 8 timer fra siste inntatte tablett til inntak av første depotformulering. Depotformuleringene doseres 1-2 ganger i døgnet avhengig av døgndose, fordelt på to like doser, evt. høyere dosering på kveld. I preparatomtalen til Kapway står det at man starter med 0,1 mg daglig og øker med 0,1 mg/dag på ukentlig basis til ønsket effekt er oppnådd.

For noen kan bruk av depotplaster fungere bedre. Plasteret settes på ren og hårfri hud på overarm eller bryst. Stedet skiftes for hver gang. Det følger med dekkplaster for beskyttelse. Hvis plasteret holder på å løsne skal det festes med slikt dekkplaster. Det største problemet med plaster er mulighet for utvikling av kontakteksem. Dette skjer i følge firmaet i 26 % av tilfellene. Reversibel, men hvis en har reagert på plaster kan en også senere reagere på stoffet i tablettform.

Ved seponering er langsom nedtrapping med 0,1 mg pr dag hver 3-7 dag anbefalt for å unngå uønskede reaksjoner/abstinenssymptomer

**Bivirkninger:** Tretthet, hypotensjon, fatigue, irritabilitet, hodepine, minsket spyttsekresjon. Trøttheten avtar oftest etter 2-3 uker. Kommer ca 1 time etter inntak av medisin.

Doseavhengig. Enkelte depressive barn kan bli mer ulykkelige etter behandlingsstart.

Må ikke sluttet brått da dette kan gi blodtrykkstigning, hjertebank, angst, motorisk uro og svetting. Trappes ned over 14 dager.

### **Undersøkelser barn og unge:**

*Ahmed Naguy 2016 Clonidine use in psychiatry: Panacea og Panache.* Gjennomgang av indikasjoner og bruk av Clonidin og hva som finnes av forskning. I USA er long actingformen (Kapway) godkjent for ADHD. Brukes mye også ved Tourette syndrom og PTSD. Har vært brukt helt ned til førskolebarn og ser ut til å ha en høy sikkerhet og tolerabilitet. En liten RCT på barn med ADHD og mental retardasjon konkluderte med at den var trygg og effektiv. Siden Clonidin gir tretthet som bivirkning har den vært brukt hos barn med søvnvansker. I USA brukt for å hjelpe ved opiatnedtrapping, reduserer sympatisk overaktivering og hjelper samtidig på søvn. Prøvd også tilsvarende ved alkohol.

PTSD. Finnes mange caserapporter og små åpne studier. Hjelp på mareritt og bedret søvn. Kan bedre hyperarousal. Men lite forskning er gjort på dette feltet.

Clonidin ved tics/ Tourette. Studier viser ca 45% effekt og få bivirkninger. De som har hatt effekt på tics har også hatt effekt på andre adferdssymptomer som frustrasjon, aggresjon, OCD symptomer og opposisjonell adferd.

*Diane et Kratochvil jan 2010* Artikkel om nyere behandlingsmuligheter ved **ADHD**. De fleste preparater ikke tilgjengelig i Norge, men en god gjennomgang av den kunnskap vi har nå om clonidin. En undersøkelse fra 2002 viste best effekt av kombinasjon med metylfenidat (88 %), metylfenidat tablett alene 67 %, klonidin 56 % og placebo 31 %. Effekt. Clonidin var best i forhold til aggresjon, impulsivitet og søvnproblemer, mens metylfenidat var best ved oppmerksomhetsproblemer og det å være i oppgaven. En annen undersøkelse kunne ikke vise signifikant bedre effekt enn placebo på clonidin alene, men økning av effekt ved kombinasjonsbehandling. De peker på at rollen til clonidin sannsynligvis vil være mest i kombinasjon med metylfenidat.

To kontrollerte undersøkelser, (*Hunt 1985, Gunning 1992*) En åpen (*Hunt 1987*) og en retrospektiv (*Steingard 1993*) på **ADHD** hos barn og ungdom. Daglige doser opp til 4-5 mikrogram/kg (snitt 0,2 mg /dag) 50-70 % hadde i det minste moderat respons på adferd. Mindre effekt på kognisjon.

*Palumbo et al 2008* sammenligning clonidin og metylfenidat og placebo ved ADHD N=122 7-12 år. Best effekt av metylfenidat. Clonidin effekt på rating fra foreldre, men ikke fra skole. Lite bivirkninger bortsett fra tretthet.

*Du et al 2008* Dobbeltblind undersøkelse på clonidinplaster ved **Tourette**. Kontrollgruppe fikk inaktivt plaster) N=437 6-18 år. 4 uker. 69 % respons ved aktiv medisin, 47 % på placebo. Mer bivirkninger i placebo gruppe.

*Hirota, Schwartz, Correll 2014* Metaanalyse Alfa 2 agonister ved ADHD

12 randomiserte kontrollerte studier N= 2276 ( 9 monoterapi, 3 som tilleggsmiddel)  
Alfa 2 agonister (A2A) er bedre enn placebo for ADHD ( effektstørrelse 0,59) og for opposisjonell adferdsforstyrrelse ODD (0, 44) NNT=10 A2A og placebo viste samme risiko for diskontinuering. A2A hadde større insidens av hypotensjon, bradycardi, fatigue, somnolence og sedasjon, dette trenger monitorering. Gjennomsnitt 7 mm hg lavere systolisk blodtrykk. Mulig forlenget QT tid. Heterogene studier, ikke mulig å identifisere moderatorer. Trenges fortsatt flere studier for å finne dose- respons i forhold til tolerabilitet og effektivitet, sammenligne A2A med stimulanter og se på nytten i forhold til tics og aggresjon.

## **Propranolol (Inderal, Pranolol)**

Noradrenerg betareseptor blokker. Lipofil.

Tabletter 20, 40 og 80 mg Depottabletter: 80 mg og 160 mg (Inderal)

Godkjente indikasjoner i Norge: Hypertensjon. Angina pectoris. Sekundærprofylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt. Symptomatisk ved tyreotoksikose. Migreneprofylakse. Benign essensiell tremor.

Kan reduserer sympaticusaktivitet assosiert med hyperarousal og angst i enkeltdoser fra 10-40 mg. Brukt også ved PTSD med sterk hyperarousal. Skal også kunne normalisere søvn ved slike tilstander. Doseres tre ganger daglig.

(I farmakologibok av Stan Kutcher er foreslått å starte med 10 mg x2 og deretter øke opp til 60 mg daglig)

### **Bivirkninger:**

Bronchokonstriksjon, Hypotensjon, Bradycardi, Svimmelhet, Kalde hender og føtter, Sedasjon, Milde GI bivirkninger.

### **Undersøkelser:**

2010 Sharp et al og Nugent et al prøvd propranolol for å unngå PTSD på brannskadeavdeling. Ikke færre som fikk PTSD

Rosenberg et al 2017 har fulgt disse opp etter ca 7 år. Ikke forskjell på PTSD, angst eller depresjon i gruppen som fikk propranolol akutt og de som fikk placebo.

Steenen et al 2016 en systematisk gjennomgang av det som er gjort av undersøkelser på propranolol og angst. Konkluderer med at de undersøkelser som er gjort hittil ikke gir tilstrekkelig evidens for at propranolol skal brukes rutinemessig ved angstlidelser.

Kindt, Emmerik 2016 Beskriver forskning på enkelttraumer hvor de fremkaller en emosjonell traumerespons og så gir 40 mg i det den er på det høyeste. Mener at traumeminnene når de da lagres igjen, ikke knyttes opp mot den emosjonelle responsen.

## **Prazosin ( Minipres, Hypovase)**

sentralt virkende alfa 1 antagonist

Ikke registrert lenger i Norge, men mulig å få tak i på registreringsfritak. Prazosin C02C A01i Norge fåes på reg fritak som Minipres ( 1 mg og 5 mg i 30 eller 100 pakning) eller Hypovase ( 1 mg no 60). I perioder vært vanskelig å skaffe.

Prazosin har vist gode resultater ved PTSD problemer hos voksne, spesielt i forhold til mareritt og søvnproblemer, men også negative undersøkelser i forhold til placebo. (Se mer under PTSD i angstkapittel) På barn finnes undersøkelser i forhold til langtidsbruk av alfablokker ved blærehalsproblemer (3 år behandling, alder 3,5 til 17 år N=51.) En sluttet pga bivirkninger. Van Batavia et al 2010 Det finnes også flere artikler på akutt bruk ved skorpionbitt, og refereres da som et trygt medikament for barn.

Jeffery Strawn 2011 rapporterer om en gutt 7 år med god effekt av Prazosin på PTSD symptomer. Godt tolerert i lave doser. Effekt kom gradvis i løpet av en mnd.

Review feb 2017 Akinasanya et al finner kun 6 casereports om bruk hos barn og unge ved PTSD. Ingen RCT

Keeshin et al juli 2017 en gjennomgang av litteratur og en retrospektiv review av 40 barn og unge behandlet ved en traumeklinikk 2014-2016, Pasientene fikk i utgangspunktet TF-CBT ( 79%) eller annen terapi på en spesialisert traumeklinikk. Alle fikk også spesialisert veiledning i forhold til søvnhygiene og teknikker. 65% hadde komorbid psykisk lidelse (50% angst og 32% depresjon) 41% fikk SSRI for dette. De som ikke fikk hjelp med søvn og mareritt etter dette, ble sendt til vurdering i forhold til prazosin. Alder 5-18 år. Behandlingstid 2-30 uker. Det ble brukt 1-15 mg prazosin 30-60 minutter før sengetid.

Forelå data på 34 pasienter. 26% rapporterte bivirkninger (dizziness 18%, angst 9% og hodepine 6%) Prazosin ga bedret søvn og mindre mareritt.

Beskriver at de alltid startet med 1 mg og økte med 3 dager mellomrom til 2 mg eller 3 mg. Deretter økning med 1 uke i mellom.

To grupper skilte seg ut. Lavdoserespondere (65%) reagerte på 1-4 mg og hadde rask respons. I denne gruppen var det mest bivirkninger. En gruppe på 35% trengte mellom 5 og 15 mg. Man så veldig lite bivirkninger ved videre opptrapping.

Ikke noe rebound hypertensjon ved seponering (som ved clonidin og guanfacin). Ikke nødvendig å trappe ned. Ingen vektøkning utover forventet. Noen pasienter stoppet medisinerings før annen behandling var ferdig for PTSD. Fikk da tilbake mareritt og søvnproblemer.

## B 6 Medisiner ved søvnvansker

### Alimemazin (Vallergan)

Tabletter 10 mg og miksdur 5 mg/ml. Antihistamin

Godkjent Indikasjoner Norge: Forbigående og kortvarige søvnvansker. Søvnforstyrrelser som opptrer i avvenningsfasen hos narkomane og alkoholikere. **Sammen med atferds-terapeutiske tiltak ved søvnforstyrrelser hos barn.** Pruritus ved forskjellige dermatologiske lidelser. Premedikasjon til barn.

*Slørdahl og Bramness, Tidsskrift Norsk Legeforening oktober 2008* De viser til 4 undersøkelser: *Richman 1985*: 22 barn 1-2 år, 30 eller 60 mg, klinisk moderat effekt i dobbeltblind cross over design. *Simonoff 1987*: 20 barn 1-3 år, 45 til 90 mg, korttidseffekt *France 1991*: 35 barn 7-27 mnd, korttidseffekt, hang over symptomer. *France 1999*: 12 barn 6-27 mnd, 15 eller 30 mg, dobbeltblind cross over design, konkluderte med ingen effekt «De foreliggende studiene viser at effekten i beste fall er liten, forbigående og assosiert med «rebound»-fenomener ved seponering.»

### Melatonin

Døgnrytmeregulerende egenskaper Eksogen tilførsel fremskynder igangsetting av endogen sekresjon. T ½ ca 1 time? Cmax 20 min

I undersøkelser er brukt doser mellom 0,5 og 15 mg melatonin.

Kun et melatoninpreparat er godkjent i Norge, Circadin 2 mg 21 tabl. Dette er et depotpreparat og er godkjent for personer over 55 år som har problemer med å sovne og å opprettholde søvn.

I USA og Kanada og mange Europeiske land selges melatoninpreparater som helsekost i mange ulike formuleringer og for mange ulike indikasjoner. I Norge kan de kun skrives på resept.

Det finnes imidlertid flere preparater som fås på godkjeningsfritak (forenklet, apoteket kan levere ut direkte når det skrives på registreringsfritakskjema). Disse er for øvrig mye billigere enn det godkjente depotpreparatet.

I følge liste over uregistrerte preparater i felleskatalogen skal følgende være å få tak i vår 2018. Det kan være utfordrende å se hva som er umiddelbar frisetting og hva som er depot i listen.

#### Umiddelbar frisetting:

Melatonin kapsler 3 mg, Melatonin Sugetabletter 5 mg, Melatonin sublingual 1 mg og 5 mg  
Melatonin dråper/miksdur/oppløsning 1 mg/ml

#### Melatonin depottabletter:

Melatonin depottabletter 2 mg, 3 mg og 10 mg

**Forskjøvet døgnrytme:** Kapsler eller formulering med **umiddelbar frisetting** 3-4 timer før leggetid, eventuelt: 0,5 mg 5-7 timer før **faktisk** innsovning. Nyere forskning viser at lave doser og tidligere administrering gir bedre effekt.

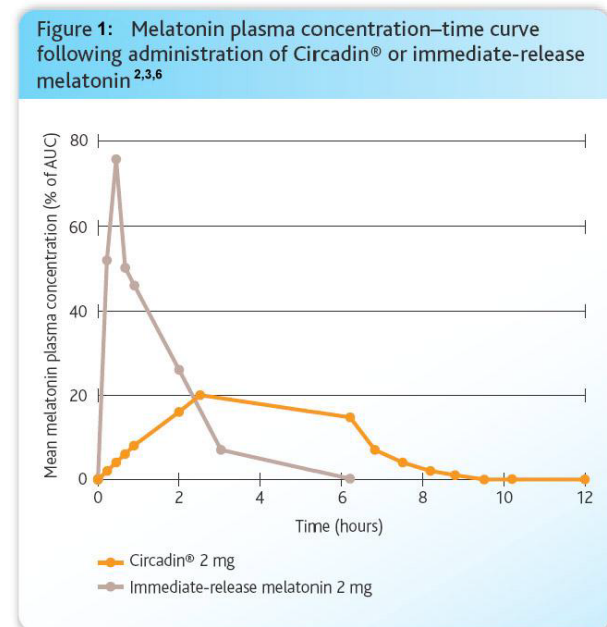
**Insomni med innsovningsvansker:** Kapsler eller formuleringer med umiddelbar frisetting ca ½-1 time før de skal sove.

## Insomni med nattlige/tidlige oppvåkninger eller redusert søvnkvalitet hos eldre: depotpreparater som circadin.

Det er fortsatt ikke avklart om slowreleasepreparater er bedre enn umiddelbar frisetting i forhold til å øke total søvntid. ( *Bruni et al 2017* )

Det er regnet som feil å behandle innsovningssvanser og døgnrytmeforstyrrelser med depotpreparat.

Bruk av depotpreparat kan gi melatonin topp **etter** DLMO som kan forverre innsovningssvanskene



Melatonin kan brukes kontinuerlig eller i kortere perioder. Spesielt barn med utviklingsforstyrrelser ser ut til å trenge langvarig bruk. Hos noen avtar effekten etter 6-12 mnd. Noen av disse får god effekt på nytt ved å ta to ukers pause før de starter på igjen. De bør senere legge inn slike pauser en til to ganger i året i perioder hvor det ikke er så kritisk med søvn til rett tid. Bør heller redusere enn øke dose.

Det ser ut til at en del av disse barna har en sakte metabolisering via CYP1A2, noe som kan resultere i at Melatoninnivået bygger seg opp på dagtid og dermed ødelegger circadianrytmene (*Braam et al 2013*). For disse barna kan løsningen være mye lavere doser som 0,5 mg.

**En Europeisk konsensuskonferanse i 2014** har foreslått følgende retningslinjer ( *Bruni et al 2015* Current role of Melatonin in pediatric neurology, ligger åpent på nett.)

- Etter 6 mnd alder antas melatoninbehandling å være trygg
- Hvis Melatonin skal brukes som søvnregulering bør det gis 2-3 timer før DLMO (dim light melatonin onset)( kan måles ved å ta spyttprøve hver time på kvelden hvis mulig. ) ellers ca 3-4 timer før leggetid
- Hvis Melatonin brukes for søvninduksjon gies det 30 minutter før leggetid
- Dose:
- Som søvnregulering, start med 0,2-0,5 mg umiddelbar frisetting 3-4 timer før sengetid og øk med 0,2-0,5 mg hver uke til effekt. Opp til 3 mg for barn ( <40 kg) og 5 mg for ungdom. (>40 kg)

- Som søvninduksjon 1-3 mg 30 minutter før sengetid
- Varighet bør da være minst en mnd. De anbefaler en ukes pause årlig (helst på sommeren)
- Hvis dårlig effekt, mest sannsynlig sakte metabolisering. P-piller, cimetidin og fluvoxamin kan også føre til sakte metabolisering og opphopning. Gå ned i dose. Carbamazepin, esomeprazol og omeprazol fører til raskere metabolisering.
- Det er fortsatt mange uavklarte spørsmål om når immediate release medisin eller slow release medisin er best, men de anbefaler umiddelbar frisetting.

### **Rapporterte bivirkninger (mindre hyppig):**

magesmerter, forstoppelse, munntørrehet, hyperhidrose, hyperbilirubinemi, migrene, psykomotorisk hyperaktivitet, drømmer, vekt- økning, asteni, hodepine, svimmelhet, trøtthet, kvalme. Vi vet lite om evt langtidsbivirkninger. Endokrin? CNS? I dyreforsøk vist en hypofysehemmende effekt som **kan** tenkes å gi framskyndet pubertetsutvikling ved seponering. Ikke rapportert hos menneske, Uklar effekt på krampeterskel – både økning og reduksjon av epileptiske anfall beskrevet *Feucht 2011*. Ikke anbefalt med samtidig bruk av immunsupprimerende medikasjon eller steroidbehandling *Changani 2011*.

**Refusjon:** Kontakt med **Helfo februar 2018** viser til gjeldende praksis for refusjon av melatoninpreparater til barn med autisme og eventuelt andre lidelser: i Vedlegg 1 til §5-14-Delegasjonsfullmakt til Helfo med legemiddelliste. Ihht dette vedlegget kan Helfo gi stønad til melatonin ved søvnforstyrrelser ved autismespekterforstyrrelser/ gjennomgripende utviklingsforstyrrelser.

§ 3 ICD-10: -70 Søknad fra spesialist i barnesykdommer, indremedisin, nevrologi, psykiatri eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling.

*Shah et al nov 2008*. Melatonin kapsler kan blandes både i bløt mat og i væske og er stabilt i hvert fall i 6 timer. Vann, appelsinjuice, yoghurt, melk, syltetøy

**Effekt på søvnarkitektur:** ingen påvirkning av søvnarkitektur beskrevet *Owens 2011*

*Van Geijlswik 2010* Melatonin ved insomni hos ellers friske barn.

Rasjonale: kronisk insomni er forbundet med en forsinket sekresjon av melatonin om kvelden (DLMO- dim light melatonin onset) RCT N=72 6-12 år. Ga enten melatonin 0,05, 0,1, og 0,15 mg/kg eller placebo 1-2 timer før ønsket innsovning. Melatonin reduserte innsovningstid med 35 min. Framskyndet tidspunkt for DLMO med 1 time

*Paul Gringras et al 2017* 13 uker RCT med 13 uker åpen forlengelse med Circadin i pediatrik formulering (depot) ved søvnvansker og autisme. N=119 . Både raskere innsovning og lengre søvn. Beholdt effekt i 26 uker og var regnet som sikker. Tabletten er så liten at det ikke var problem å ta dem. Planlegges søkt godkjent i Europa.

Marihuana/ Hasjbruk påvirker Melatonin. Gir en rask økning og tretthet etter røyking. Forstyrrer døgnsyklus. (*Jefferson Prince Chicago 2008*)

*Bruni et al 2017* Practitioner review behandling av kronisk insomni barn og unge med nevroutviklingsvansker. Peker på melatonin som det sikreste valg hvis medikament er nødvendig. Viser til flere undersøkelser hvor melatonin forbedrer både sleep onset latency og total søvntid eller begge (*Appelton 2004 og 2012, Wasdell 2008 og Braam 2009*)

*Schwichtenberg og Malow 2015* Melatoninbehandling hos barn med utviklingsvansker Korte studier gir støtte bortsett ved tuberøs sclerose. Bivirkninger er uvanlig.

*Zwart et al 2018* (Nederlandsk gruppe) langtidsoppfølging av melatoninbruk. Oppfølging etter 10 år fra en gruppe barn 6-12 år med sleep onset insomnia (CSOL) som da ikke hadde hatt effekt av søvnhygienetiltak. Disse barna hadde ikke andre lidelser eller

utviklingshemming og skulle ikke bruke andre medikamenter. Det var opprinnelig 69 barn som da var fulgt i ett år, 33 svarte på oppfølging på omfattende spørreskjemaer. Sammenlignet med svar i en større kontrollgruppe fra en national survey. 27% brukte fortsatt melatonin, noen brukte ikke i helger. Søvnkvalitet i studiegruppen var ikke forskjellig fra normalgruppen. Dosering hos de som fortsatt brukte melatonin varierte fra 0,5 til 5 mg. Det så ut til at de som brukte høyest dose strevde mest med søvn. Det blir tolket som at de har hatt for høy dose og dermed for høy melatoninkonsentrasjon på dagtid. Ut fra spørreskjema hadde gruppen som brukte melatonin litt senere pubertet enn kontrollgruppen. Melatoningruppen var i mye større grad sene chronotyper (B -mennesker) enn kontrollgruppen. De sov mindre i arbeidsuka og mer i helgene. De konkluderer med at melatoninbehandling er trygg over tid og at ca 75% av barn med innsovningsvansker får normalisert søvn over tid.

### **Passiflora incarnata (Sedix 200 mg, Pascoflair 425 mg)**

Plantebasert reseptfritt legemiddel til bruk for voksne og barn over 12 år. Ekstrakt av pasjonsblomst.

Indikasjoner: milde symptomer på uro, bekymring, irritabilitet og for å lette innsovning. Ved uro 1-2 tabletter morgen og kveld. Innsovningsvansker 1-2 tabletter ½ time før leggetid. Ingen bivirkninger beskrevet.

*Kim et al 2017* minireview, kunnskap om Passiflora incarnata. Viser til at ulike deler av planten har vært brukt i store deler av verden som urtemedisin. I tillegg til som medisin for søvn og angstdemping, har den vært brukt ved postmenopausale symptomer, ved asthma og antiinflammatorisk. Det er påvist at planten er en sterk antioksidant. Det gjøres en del forskning for å finne fram til hvilke stoffer i planten som gir ulike effekter. Det er ikke beskrevet bivirkninger i de studiene som er gjort.

*Villet et al 2016* Åpen studie i allmennpraksis (fransk) N=639 voksne Angst og/ eller søvnvansker. Signifikant forbedring i løpet av 4 uker. Anbefales som første medisin i allmennpraksis, men flere studier trenges.

*Cochranerapport fra 2007* Angst, 2 RCT studier med til sammen n=198. Voksne. Sammenlignet med oksazepam i den ene. Ikke signifikant forskjell i virkning fra oksazepam.. Konkluderer med at flere studier trenges.

*Ngan og Conduit 2011*. RCT Passiflora- te mot placebo-te, crossover en uke av hver med utvasking. N = 41 18-35 år. Signifiant bedre søvnkvalitet med Passiflora-te

*Miroddi et al 2013 Review*. Konkluderer med for dårlige undersøkelser metodologisk til å kunne si noe sikkert.

### **Valeriana**

Naturlegemiddel Fra valerianarot. Sannsynlig virkemekanisme via GABA

**Valeriana Forte:** 200 mg indikasjon søvnforstyrrelser (søvnlatens og dårlig søvnkvalitet) hos barn >12 år: 2-3 tabletter ½-1 time før sengetid. Reseptfritt, klassifisert som et plantebasert legemiddel. Gradvis innsettende effekt over 2-4 uker.

**Valeriana natt:** 80 mg valeriana + humle og sitronmelisse

Bivirkninger (sjelden): hodepine, mageproblemer. Ingen beskrevne interaksjoner.

Finnes to studier på barn

*Francis & Dempster 2002:* 5 barn 7-14 år med psykisk utviklingshemming, dobbeltblind cross-over: kortere innsovningstid, mindre nattlige oppvåkninger, bedret søvnkvalitet.

*Muller & Klement 2006:* åpen studie 918 barn <12 år 2 tbl x 2 a 160 mg valeriana i 30 dager, god effekt på søvnproblemer (uspesifiserte) og generell uro



*Bjorvatn og Pallesen 2002*: Voksne. Konkluderer med at valeriana kan ha en berettigelse ved milde søvnforstyrrelser *Taibi et al 2007*: Safe, but not effective.

NIMH i USA 2013 gjennomgang av undersøkelser, men referanselisten innholdt ingen senere enn 2002. Sprikende resultater. Også mange ulike preparater fremstilt på ulike måter.

*Palmieri et al 2017* –RCT Preparat med valeriana + humle+ jujube (bær fra et tre i trollheggfamilien). 60 voksne i hver gruppe. Vurdert etter 10 dager og 20 dager. Effekt økte ved bruk over tid. Valeriana var signifikant bedre på  $p < 0.001$  nivå for både innsovningstid, total søvn og færre oppvåkninger. På dagtid reduksjon i tensjon, irritabilitet, konsentrasjonsvansker og slitenhet i forhold til placebo også på  $p < 0.001$  nivå. Ingen rapporterte bivirkninger

### **Zolpidem ( Stilnoct)**

5 mg og 10 mg. Forbigående og kortvarige søvnvansker hos voksne. Støtteterapi i kort tid ved kroniske søvnvansker hos voksne

### **Zoplikon (Imovane)**

5 mg og 7,5 mg Forbigående og kortvarige søvnvansker hos voksne. Støtteterapi i kort tid ved kroniske søvnvansker hos voksne

### **Undersøkelser ved nyere sovemedisiner (zolpidem, zolicleone, zalepon)**

Finnes en placebokontrollert us på zolpidem hos ADHD barn 6-17 år med søvnproblemer. 6 uker. N=201. Viste ingen forskjell fra placebo bortsett fra mer bivirkninger (dizzeness, hodepine, hallusinasjoner) *Blumer et al 2009* og en av samme gruppe med Eszopiclone *Sangal et al 2014* RCT 12 uker barn 6-17år med ADHD N= 486 Ikke forskjell i søvnlatens fra placebo målt med polysomnografi og spørreskjemaer. 304 barn deltok i en åpen studie videre over 1 år. 121 pasienter gjennomførte et år, mediantid var 184 dager. Godt tolerert. 11,2% avsluttet underveis pga bivirkninger. Hodepine, smaksforstyrrelser og svimmelhet vanligst bivirkning. 1-2% fikk suicidaltanker.

Det er gjort noe forskning på barn med alvorlige brannskader. Man så at REM søvn og dyp søvn ble undertrykt og peker på at man må se etter andre midler for å sikre søvn hos disse. *Stockman et al 2015*

## C Lidelser:

### C1. Depresjoner

#### Sammendrag:

Det er i fagfeltet internasjonalt for tiden stor diskusjon om hvilken plass medikamenter har i behandling av depresjoner, og til hvilke pasienter en slik behandling skal tilbys, gitt lite evidens for effekt utover placebo på gruppenivå. En mye sitert artikkel av *Cipriani et al 2016* pekte på svak evidens for antidepressiva ved depresjoner hos barn og unge. Gjennomgang av to tidligere undersøkelser av paroxetin og cipramil viser forskningsjuks. *Walkup 2017* har i en artikkel gått gjennom bakgrunnen for undersøkelsene av antidepressiva for barn og unge rundt årtusensskiftet og hvordan vi kan forstå den kunnskapen vi har samlet til nå. Utfordringen for oss i det kliniske fagfeltet blir å finne de pasientene hvor medikamenter kan være til nytte sammen med annen terapi, og ikke frata dem muligheten til god behandling.

Ved en **akutt depresjon** er det viktigste først kartlegging av utløsende faktorer og psykososiale belastninger, differensialdiagnose og komorbiditet. De første 6-8 uker er psykoedukasjon og støttebehandling det viktigste (dette kan evt. skje hos helsesøster/ fastlege). Hvis dette ikke hjelper må man vurdere spesifikk behandling som psykoterapi (for eksempel CBT (kognitiv terapi), IPT (interpersonlig terapi)), medikasjon eller kombinasjon. Det bør vurderes medikament tidligere ved de alvorligste depresjonene eller ved komorbiditet. CBT kan være vanskelig å gjennomføre ved CGAS under ca 55.

Førstevalg ved medisinerer er Fluoxetin (Fontex), som er eneste godkjente medikament for depresjon i Norge hos barn og unge. Fluoxetin er det eneste medikamentet som har vist en viss evidens ved akutte depresjoner, selv om det også her har vært sprikende resultater (obs lang halveringstid). Alternativer Sertralin (Zoloft), evt. Escitalopram (Cipralext) for de eldste. Gå opp i dose hvis det er lite respons i løpet av 4 uker. (Hvis det foreligger familiær depresjon, spør hva som har hjulpet de andre i familien) Ca 60 % har effekt av første SSRI. Placeboeffekt er stor (30-50%). Paroxetin skal ikke brukes fordi det har vært større frekvens av nyoppståtte suicidaltanker enn ved de andre antidepressiva.

Oversiktsartikkel av Berit Grøholt tidsskrift for den Norske legeforening nr 22 nov 2011

<http://tidsskriftet.no/article/2170094>

Guidelines Europeiske og Kanadiske:

<https://www.nice.org.uk/guidance/CG28/chapter/1-Recommendations>

<https://www.cadth.ca/second-generation-antidepressants-pediatric-patients-major-depressive-disorder-and-anxiety-disorder>

Nye svenske retningslinjer for utredning og behandling av depresjon og angst hos både voksne og barn kom høst 2017

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20743/2017-12-4.pdf>

#### Behandlingsresistent depresjon:

Hvis man ikke ser respons på minst 8 uker (evt. 12) med optimalisert dosering, vurder på nytt vedlikeholdende faktorer (eks familiekonflikter, mors depresjon), komorbiditet, søvnproblemer. Optimalisert dosering regnes for tilsvarende 40 mg (evt. 60) Fluoxetin hvis det tåles fra uke 4.

Man kan da forsøke å skifte til annet SSRI evt. Venlafaxin (Efexor) (jfr. Toridaundersøkelse). Ca 40 % av de terapiresistente fikk respons ved skifte av medikament, ca 55 % respons ved

skifte av medikament kombinert med CBT. I Norge regnes Venlafaxin nok som tredjevalg. Hvis det fortsatt ikke er respons, kan man vurdere mulig bytte til, eller tillegg av Mirtrazepine (Remeron) ved store søvnvansker (obs vektøkning) el Bupropion (Wellbutrin) ved stor grad av anhedoni. (men vær obs på at dette kan være "bad drug" ved overdose.) Det vil likevel være noen som ikke får hjelp av medisiner ( jfr ADAPT-studie)

Behandlingen bør fortsette minst 6-9 mnd etter at bedring er inntrådt, og det bør trappes ned over lang tid ved seponering. Depresjoner er ofte en kronisk lidelse og tilbakefall er ikke uvanlig. Det er nå også utarbeidet spesifikk tilbakefallshindrende CBT som er brukt i nyere undersøkelser og som viser lovende resultater.

Nice guidelines anbefaler minst 12 mnd oppfølging i spesialisthelsetjenesten etter remisjon ved moderat til alvorlig depresjon første gang, og minst to år ved gjentatte depresjoner.

## **Erfaringer i Norge:**

Leger i norske barnepsykiatriske miljøer har i stor grad fulgt anbefalingen om å bruke Fluoxetin som første valg når man velger å bruke medikamenter ved depresjon, og mange har gode erfaringer. Andre har på grunn av den lange halveringstiden til Fluoxetin valgt å bruke Sertralin (Zoloft) også ved depresjoner. I den senere tid har flere hatt gode erfaringer med bruk av Escitalopram (Cipralex) til de eldste ungdommene. Av de nyere antidepressiva finnes noe erfaring med bruk av Venlafaxin (Efexor) i den eldste aldersgruppen, når SSRI behandling ikke har ført fram, og av Mirtrazepine (Remeron), spesielt til pasienter med samtidig store søvnproblemer og hvor man i mindre grad er redd for vektøkningen som ofte medfølger. Duloxetin (Cymbalta) kan være et alternativ til pasienter som også har angst. Ingen av disse har forskningsmessig evidens ved akutte depresjoner. Duloxetin har en positiv RCT ved angst hos ungdom.

I den grad Mianserin (Tolvon) brukes, er det mer som en hjelp til søvn i startfasen av annen antidepressiv behandling. Det finnes ingen evidens, men kun klinisk erfaring.

*Hartz m flere august 2016* Antidepressant drug use among adolescents during 2004-2013: a population-based register linkage study. Beskriver bruk av antidepressiva i Norge i aldersgruppa 13-17 år utenom sykehus. Høyest og størst økning blant 16-17 åringer i perioden 2010 til 2013. 85% hadde vært i kontakt med spesialisthelsetjeneste i 2012. 1 % av gutter og 2,8% av jenter 17 år hadde fått et antidepressivum i 2013. Av disse hadde 80% startet på et SSRI. Det mest brukte SSRI gjennom hele perioden var sertralin, fulgt av fluoxetin og escitalopram. 8,7% hadde fått foreskrevet TCA, Amitryptilin (Sarotex). Mulig dette gjenspeiler bruk i forhold til enurese og kroniske smerter. 1/3 fikk også foreskrevet minst en resept på sovemiddel, oftest melatonin, alimemazine (Vallergan) som nr 2. 13% fikk også et antipsykotikum og 9% fikk en stimulant

Tall fra *reseptregisteret* viser at økningen i foreskriving i perioden fram til 2017 igjen har flatet mer ut.

## **Om depresjoner, epidemiologi, symptomer, risiko:**

Alvorlig depresjon hos barn (MDD), er ubehandlet en kronisk sykdom med dårlig prognose psykososialt og akademisk. Det er økt fare for rusbruk, angst og suicidalforsøk.

Det er derfor viktig å oppdage og sette i gang adekvat behandling tidlig.

Før 1976 trodde man ikke at barn og unge kunne utvikle depresjoner. En epidemiologisk undersøkelse hvor en spurte barn om hvordan de hadde det, viste da at mange følte seg "miserable" og at de tenkte på å ta livet sitt. Mange har et tilsynelatende høyt funksjonsnivå, men kan være svært deprimerte likevel.

### **Epidemiologi**

I Norge regnes forekomsten av depresjon hos barn under 1 % og hos ungdom fra 13 år 1-6 %. Varierende tall på forekomst kan skyldes at depresjon hos ungdom kan være vanskelig å diagnostisere og spesielt gjelder dette hos gutter som ofte sier lite.

USA: prevalens barn 2% Kjønnratio M:F 1:1 Prevalens ungdom 6% M:F 1:2

England. Lavere tall, spesielt før puberteten

Ca 20 % har en episode før 18 år. 50-60 % av disse har flere episoder

### **Depresjonssymptomer i forhold til alder**

- Førskolealder: Irritabilitet, apati og regrediering, skylder på mamma
- Grunnskolealder: Trist eller irritabel, gråteanfallet, mangel på glede. Ofte somatiske symptomer
- Ungdom: Intenst reaktive i humør, irritable og sensitive for kritikk. Ofte komorbid dystymi, rus, adferds og angstlidelser
- Psykotiske symptomer kan opptre hos 25 % av alvorlig deprimerte ungdommer, ofte i form av en stemme som kritiserer dem.
- Er depresjonen starten på en bipolar lidelse?
  - Familiehistorie på bipolar lidelse, men depresjoner er likevel mye vanligere enn bipolar lidelse. Alvorlige sinnnetokter (varer i timer). Obs Plutselig start på depresjon, psykomotorisk retardasjon, hypersomnia. Familiehistorie på SSRI utløst mani (10-14 år)

### **Forløp**

En episode har oftest ubehandlet en varighet på 6-8 måneder.

Residivrisiko er stor. Depresjon er en kronisk lidelse. Trenges langtidsoppfølging, helst hvert halvår. Kan sammenlignes med astma.

*Melvin et al 2013* Langtidsoppfølging av 140 ungdommer med depresjon i 3-9 år. Behandlet psykososialt og eller med medikamenter. 93% fikk full remisjon fra aktuell episode, men 53% fikk nye depressive episoder og 79% utviklet andre lidelser (angst, rusmisbruk, spiseforetyrrelser) Bare 15 % hadde ingen lidelse i oppfølgingsperioden.

### **Risikofaktorer for depresjon**

Familiehistorie på depresjon (spesielt tidlig depresjon hos foreldre, men også angst, tvang, alkoholisme mm).

Angst hos barn er vist å være en risikofaktor for senere depresjoner. Også stor overlapp med depresjon. Samme genetiske utgangspunkt

ADHD

Overgrep er en stor risikofaktor.

Kjønnsidentitetsproblemer.

Tapsopplevelser.

Foreldre barn konflikt

Kognitive forstyrrelser.  
Cannabis og tobakkmisbruk (suicidalitet).  
Medisinske tilstander (Epilepsi, astma, diabetes, stoffskifteproblemer, migrene, steroidbehandling, andre medikamenter)  
Komorbiditet er stor.

## Behandling generelt:

Viktige begreper for å forstå artikler og studier:

Man må skille mellom ulike faser av behandling.

De fleste studier i forhold til medikamentell behandling er gjort i en **akutt fase** av depresjonen og med behandling over forholdsvis kort tid. (6-12 uker). Hovedmål er da å få respons og remisjon av de depressive symptomene. Placeboeffekt av medikamenter er stor i akutfasen.

**Kontinuasjonsfasen** varer fra 4-12 mnd. Her ønsker man å vedlikeholde responsen og hindre tilbakefall. (relaps) Det finnes noen få studier.

**Vedlikeholdsfasen** (maintenance) varer 1 år eller lenger og hovedmål er å hindre tilbakefall (recurrence) med depressive symptomer.

Definisjoner av behandlingssvar som brukes i studier (i følge Birmaher):

*Respons:* Ingen symptomer eller en signifikant reduksjon i depressive symptomer i minst 2 uker.

*Remisjon:* En periode fra 2 uker til 2 mnd med ingen eller veldig få depressive symptomer

*Recovery:* Fravær av symptomer på MDD i 2 mnd eller mer (ikke mer enn 1-2 symptomer)

*Relaps:* En alvorlig depressiv episode i remisjonsperioden

*Recurrence:* Symptomer på MDD i løpet av recoveryperioden (en ny episode)

## Ulike behandlingstilnærminger:

Man kan angripe depresjon på forskjellig måte ut fra hva som er tilgjengelig og mulig. Behandler du et område, påvirker du samtidig de andre. Psykoedukasjon til pasient og familie er uansett behandlingsmetode avgjørende, og kan i lettere tilfeller være tilstrekkelig.

Gjøre tiltak i forhold til omgivelser, hjemme og nettverk

Påvirke adferd, synlig og usynlig (kognitive skjemaer) via terapier

Lær pasient og familie å monitorere sykdommen ved symptomregistrering

Hjelp familien til å justere forventninger

Forklare stadier av behandling

Lag en plan i forhold til skole (konsentrasjonsvansker)

Identifiser foreldredepresjon og motiver til behandling

Hjernen, spesielt medikamenter

## Individuell behandling ved depresjon, hva hjelper?

Det er vist effekt av kognitiv adferdsterapi (CBT) 54-60 %, interpersonlig terapi 60-75 % og SSRI 50-60 % ved akutt depresjon (men høy placeboeffekt). Økt effekt av kombinasjon i noen studier. Det er kommet noen undersøkelser med effekt også i kontinuasjonsfasen.

De siste årene er det gjort svært få nye undersøkelser med medikamenter, men det er stadig kommet nye oppsummeringer og metaanalyser. Til dels har disse noe sprikende konklusjoner. Utfallet av en metaanalyse vil være avhengig av hvilke undersøkelser som er tatt med.

Spesielt i forhold til depresjonsbehandling med medikamenter, viser det seg at det har vært skjevheter i utvalg, dette også fordi flere negative studier ikke har vært publisert.

Nye svenske retningslinjer for utredning og behandling av depresjon og angst hos både voksne og barn kom høst 2017

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20743/2017-12-4.pdf>

1. Diagnose/ differensialdiagnose/komorbiditet kartlegges
2. 4-8 uker: Psykopedagogisk behandling . Familie trekkes inn. Støtte, psykoedukasjon. Forklare symptomer og forløp, forståelse og håp. Mindre krav, mindre alkohol, spise, sove, mosjon.
3. Psykoterapi CBT sterkest anbefaling.
4. Medikamentell behandling. Fluoxetin anbefales. Må følges opp effekt, bivirkninger og evt suicidaltanker og trappes opp til nødvendig dose hvis ikke effekt. Evt Sertralin eller Escitalopram. Paroxetin anbefales ikke. Ved alvorlig depresjon må medikamentell behandling vurderes tidligere.
- 5 ECT bør vurderes hos de aller alvorligst deprimererte med psykose og evt katatoni.

## Medikamentell behandling

I Norge er kun Fluoxetin (Fontex) godkjent for behandling av depresjon fra 8 år. Motforestillingen er at Fluoxetin har lang halveringstid (ulike angivelser 1-3-6 døgn for fluoxetin og 4-16 døgn for aktiv metabolitt) og hvis det oppstår bivirkninger tar det lang tid før medikamentet er skilt ut av kroppen. Obs spesielt ved manirisiko. Fordelene med lang halveringstid er at det er mindre sårbart om man glemmer en dose. Da kan man ta dobbelt dose dagen etter.

Hvis nære slektinger har hatt nytte av og tålt godt et spesielt SSRI preparat kan det være lurt å velge dette.

Alternativene som oftest brukes i Norge er Sertralin og Escitalopram.

### Hvor mye og hvor ofte?

- Halveringstid for paroxetin, sertralin og citalopram, escitalopram er mellom 14 og 16 timer hos ungdom. Hos noen kan muligens være nødvendig å dosere to ganger pr dag i hvert fall ved små doser. Det kan ellers oppstå ”withdrawal side effects” som kan blandes med bivirkninger eller mangel på respons. .
- Disse bør trappes ned med halvering av dose ca annenhver uke.
- Fluoxetin har lang halveringstid. Kan slutte direkte, men ofte ikke lurt av psykologiske årsaker.
- Barn og ungdom trenger vanligvis samme dose som voksne, men start forsiktigere og trapp sakte opp.

Det er viktig å behandle med adekvate doser i minst 6 uker før man sier at et medikament ikke har effekt. Det betyr å øke dose opp til det høyeste anbefalte, eller bivirkninger, før en gir opp. For eksempel har en sett at noen ungdommer med alvorlig depresjon må opp i 60 mg Fluoxetin før de får effekt.

### Oppfølging:

FDA anbefaler å følge opp ukentlig de første fire uker, så annenhver uke. (En del av dette kan gjøres av annen medarbeider eller pr telefon). Det er viktig å sikre seg at barnet eller ungdommen følges tett opp i forhold til virkning og bivirkninger og at noen nær barnet eller ungdommen er godt informert om faresignaler. **Det er viktig å nedfelle også i journal at informasjon om mulige bivirkninger og spesielt faren for nyoppståtte suicidal tanker og hva man da skal gjøre, er gitt til pasienten og foreldre eller andre nær barnet.** Etter remisjon er det fortsatt viktig med oppfølging da det også kan komme nye depresjonsgjennombrudd. Dette er rapportert selv om faren er mindre, også hos de som står på medisin (Emslie et al 2004)

I denne fasen er det viktig at pasient og omsorgspersoner lærer seg hva som kan være tidlige tegn på tilbakefall.

### **Hvor lenge?**

- Bør fortsette 6-12 mnd på den dosen som har gitt respons (etter remisjon) Størst risiko for relaps mellom 6 mnd og 1 år etter seponering av medisin.
- Det er viktig å trappe ned sakte, ikke bare pga fare for seponeringssymptomer men også fordi rask avslutning kan fremkalle relaps av depresjon. Sakte nedtrapping kan også være viktig av psykologiske grunner.

### **Hvem skal ha vedlikeholdsterapi over lang tid?**

Det finnes foreløpig ikke studier spesielt på denne problemstillingen hos barn og ungdom, men det finnes retningslinjer for voksne og man har en del erfaringer på hva som er viktige faktorer hos barn og ungdom.

Det vil i disse tilfellene være svært viktig å sette inn også andre typer intervensjoner både i forhold til barnet og omgivelsene. Faktorer som kan tilsi vedlikeholdsbehandling med medikamenter over lengre tid er flere depressive episoder (3 evt. 2 hvis svært alvorlig), kronisk depresjon, familiehistorie på gjentatte depresjoner, suicidalitet, dobbeltdepresjon.

### **Hvis behandlingen ikke virker**

Ca 20-30 % av barn og ungdom har som hos voksne bare delvis eller ingen respons på medikamentell behandling. Kronisk depresjon hos barn og ungdom har ikke tendens til spontanremisjon og responderer ikke på placebo i følge *Birmaher (forelesning AACAP 2008)*. *Emslie forelesning AACAP 2012* så på prediktorer for positiv respons ut fra TORIDAus og noen andre us ved behandling av depresjon. De med overgrepshistorie ble verre av depresjonsrettet CBT, de trengte spesifikk, traumerett terapi *Asarnow et al 2009*. Anhedoni predikerer mangel på remisjon, sterkeste prediktor for færre depresjonsfrie dager *Mc Makin et al 2012*. Økt alkoholbruk predikerte dårlig respons på behandling. *Goldstein et al 2009* Plasmakonsentrasjon. Ved citalopram og fluoxetine var respons bedre ved økning av serumkonsentrasjon, ved paroxetine og venlafaxine ble det dårligere respons ved økning i serumkonsentrasjon. *Salolsky et al 2011*. Suicidaliteten gikk ned når depresjonen ble bedre. De som har best behandlingsrespons ved 6 uker er de som har størst sjanse for remisjon *Emslie et al 2010*

Residualsymptomer er vanlig også hos de som er definert som remittere. Lavt selvbylde, irritabilitet og fatigue og søvnvansker er vanligst *Vitiello et al 2011*. Søvnvansker spiller inn på medikamentrespons men ulikt. Barn fikk større respons på fluoxetine ved samtidig insomni, mens ungdom fikk dårligere respons *Emslie et al 2012*. Obs komorbide lidelser som trenger behandling.

*Tao 2009* har sett på hva som kan predikere remisjon etter 12 uker ved medikamentell behandling av depresjon. De fulgte 168 barn og ungdommer 7-18 år i 12 uker med

fluoxetinbehandling. Resultater: Den eneste baselinefaktoren som hadde betydning for god respons var en positiv familiehistorie på depresjon hos førstegrads slektninger. De så videre at en signifikant symptomreduksjon (ca 50 %) ved uke 4, predikerte mulighet for remisjon etter 12 ukers behandling. Forfatterne mener at dette gir en indikasjon på at man må reevaluere og modifisere behandlingstilnærmingen allerede ved fire uker under behandling for akutt depresjon.

Noen undersøkelser TADS og Toridastudiene har vist økt effekt ved å kombinere CBT og SSRI. To andre studier, *Clarke et al 2005* og *Goodyear et al 2007* har ikke vist signifikant bedre resultater ved kombinasjonsbehandling.

Viktige faktorer å sjekke ut: Tar de medikamentet, og i rett dose? Foreldre- barn konflikt pågående. Foreldre deprimert. Alvorlige livshendelser. Ta tak i underliggende traumer. Komorbid lidelse. Angst. ADHD. Stoffmisbruk. Personlighetsforstyrrelse. Komorbid dystym lidelse. Dobbeldepresjon. Bipolar depresjon. Svært alvorlig depresjon fra starten. Komorbid medisinsk tilstand? (eks hypothyroidisme)

## **Kunnskapsgrunnlaget for medikamentell behandling av depresjon hos barn og unge.**

Det har lenge vært sprikende resultater på undersøkelser av SSRI hos barn og unge med depresjon. Lenge var det ikke noen plikt til å offentliggjøre resultatene av negative studier og det ble derfor lett et skjevt grunnlag. For å få godkjent et medikament av FDA i USA krevdes to positive RCT (randomisert kontrollert studie), mens det kunne være flere ikke offentliggjorte negative studier på samme medikament. Det har vært stilt spørsmål om effekten av SSRI og SNRI ved depresjoner hos barn og unge og hvem det er effektivt for over tid.

I juni 2016 kom en oppsummeringsartikkel i *Lancet Cipriani et al*. De så på 34 studier med 5260 deltagere og 14 ulike antidepressiva ved akutte depresjoner. De utelukket behandlingsresistente depresjoner og depresjoner med varighet mindre enn 4 uker. De kom fram til at ved akutt depresjon viser en risk/ benefitanalyse ingen klar fordel ved medikamentell behandling av barn og unge. Hvis man mener medikament er indisert, vil fluoxetin være det beste valget. Imipramin, venlafaxin og duloxetin var minst tolerert.

I 2015 kom Restoring Study 329 *Nouri et al*. De hadde reanalysert SmithKlineBeecham's Study 329 publisert av Keller et al i 2001. Dette var en studie med paroxetin, imipramin og placebo. Denne ble først utgitt som positiv, men har senere vært regnet som negativ i senere oppsummeringer. Ved ny gjennomgang av grunnlagsmaterialet for 34% av pasientene ble det påpekt store mangler i i registrering av bivirkninger og større potensielle farer ved bruk av paroxetin til ungdom. Man fant ingen signifikant effekt i forhold til placebo ut fra definerte primære mål. Det viste seg at artikkelen stort sett var skrevet av firmaet og at fagpersonene var kommet inn senere. Betegnes som ghostwritten.

Så kom I 2016 en tilsvarende gjennomgang av CIT:MD-18 studie *Jureidini et al*. Denne var en av studiene som ga grunnlag for godkjenning av Escitalopram for depresjon hos ungdom. Opprinnelig publisert av Wagner et al 2004. Viste seg at også i denne var ikke protokoller fulgt for primære og sekundære mål. Alvorlige bivirkninger var gruppert på en oppfinnsom måte slik at de ble kamuflert. Denne blir også betegnet som ghostwritten.



I 2017 kommer et tilsvar **Antidepressant Efficacy for Depression in Children and Adolescents: Industry and NIH-funded Studies**. *John T Walkup 2017*. Han går gjennom de studiene som finnes av antidepressiva ved alvorlig depresjon og forsøker å forklare bakgrunnen for de tidlige industristudiene og hvorfor man fikk så dårlige resultater. Utover 90 tallet ble SSRI og andre nyere antidepressiva brukt i økende grad for barn og ungdom. FDA ble bekymret fordi det ikke fantes studier på denne gruppen. De ga i 1997 firmaer lovnad om 6 mnd ekstra patent hvis de gjorde studier på barn og unge. Studiene måtte være ferdig før patentet gikk ut og senest januar 2002. Indikasjon måtte være de samme som hos voksne. Det fantes få fagfolk med erfaring med psykofarmakologiske studier på barn og unge. Studiene måtte gjøres raskt og mange måtte inkluderes. Studiene hadde i utgangspunktet gode protokoller, men det var altfor kort tid til opplæring og svært lite oppfølging. Man har også stilt seg spørsmål om hvem som egentlig ble inkludert. Det var stort sett god effekt mellom 50 og 60%, men placeboeffektene var svært store, slik at det stort sett ikke var mer enn 10% forskjell. Walkup beskriver så de store NIMH (National Institute of Mental Health) funded studiene, TADS og Torida som viser større forskjell fra placebo. Det finnes også en åpen oppfølgingsundersøkelse av de aller dårligste. Her finner man 20-30% forskjell fra placebo. Walkup peker på at opplæring og inklusjon i disse studiene tok minst dobbelt så lang tid som i industristudiene. Han er opptatt av at vi som klinikere ikke må frata de dårlige deprimerte ungdommene som kan ha god nytte av medikamentell behandling, denne muligheten.

De store studiene:

**TADS studie 2004:** N=439 ungdommer 12-17 år Multisenterstudie 13 steder. Mild til alvorlig **Depresjon**.

Ungdommene hadde hatt depresjon lenge. Oppgis mean varighet fra 40 uker til over et år (ulike publikasjoner). Over halvparten hadde fått andre behandlinger tidligere uten tilfredsstillende effekt. For 86 % var det første episode. Det var stor komorbiditet (Angst 27 %, disruptiv behaviour 23 %, ADHD 14 %)

Betingelser: Fluoxetin alene, CBT alene, kombinasjon eller placebo.

Etter 12 uker respons hos: Fluoxetin (10-40 mg) + CBT 71 %, Fluoxetin 61 %, CBT 43 % (ns) Placebo 35 %. Prediktorer for behandlingsrespons var: Yngre ungdom, mindre kronisk deprimert, høyere fungering, mindre håpløshet med mindre suicidaltanker, færre melankolske karakteristika, færre komorbide lidelser, store forventninger om bedring. *Curry et al 2006*

Etter 12 uker, remisjon hos: 23 % av 439 ungdommer (kreves mer nedgang i symptomer enn respons) (komb 37 %, Flx 23 %, CBT 16 % og placebo 17 %) *Kennard et al 2006*

Kombinert behandling ga signifikant bedring av globalt funksjonsnivå, helsetilstand og livskvalitet, FLX ga signifikant bedring av global funksjonsnivå. CBT viste ikke forskjell fra placebo *Vitiello et al 2006*

**TADS langtidseffekt.** Responsrate. Placebogruppen ble overført til åpen behandling etter 12 uker. De tre andre gruppene kunne også forandre behandlingsopplegg etter 12 uker. Den opprinnelige placebogruppen ble fulgt til 36 uker. Det er gjort vurderinger etter 18 uker og 36 uker for alle gruppene.

Det er så gjort en ny evaluering et år etter avsluttet studie. Alle er da tilbakeført til vanlig behandling. Det er gjort evalueringer ved 3 mnd, 6 mnd, 9 mnd og 12 mnd av rater som var blind for opprinnelig behandlingsopplegg.

I denne studien er ikke den opprinnelige placebogruppen tatt med. Men det oppgis fra TADS gruppen at også i denne gruppen var det gode resultater også etter et år.

UKE	FLX+CBT	FLX	CBT	PLB	PLB/åpen
12uker	73 %	62 %	48 %	35 %	
18uker	85 %	69 %	65 %		67 %
36uker	86 %	81 %	81 %		82 %
1 år oppfølg	82 %	75 %	70 %		
12uker remisjon	37 %	23 %	16 %	17 %	
36uker remisjon	60 %	55 %	64 %		48 %
1 år remisjon	68 %	67 %	69 %		

Suicidalevents (ingen gjennomførte) FLX + CBT (n 107) 4,7 %, FLX (N 109)11 %, CBT (n 111) 4.5 % (i løpet av 36 uker)

Ser ut til at CBT er beskyttende i forhold til suicidalforsøk i denne studien. (Ikke sett i andre studier. Men det diskuteres om dette er tilfeldigheter.)

*Vitiello et al 2009* har sett nærmere på **suicidalitet** i denne studien. De fleste suicidale hendelser skjedde ved persisterende depresjon og utilfredsstillende bedring. Skjedde fra 0,4-31 uker ute i behandlingen og i alle grupper. Akutte interpersonlige stressorer ble identifisert hos 73 %. Identifiserte stressorer var høye nivåer av selvrapportert suicidal tanker ved start av behandling og alvorligere depresjon. (de mest aktivt suicidale var utelukket fra undersøkelsen). Fant ikke tegn til at hendelsene hadde sammenheng med adferdsaktivering i forbindelse med Fluoxetinbehandling.

*Kennard et al 2009* har sett på hvordan det gikk med **placebogruppen** fra første del av studien (12 uker). De som ikke hadde respondert på placebo fikk da åpen klinisk behandling ut fra det som var vanlig ved klinikken. Ved evaluering etter 9 mnd hadde denne gruppen like stor responsrate som de andre gruppene, men færre hadde full remisjon (48 % vs 59 %).

*Domino et al 2009* har sett på relativ **cost-effectiveness** av de tre ulike behandlingsregimene. Konkluderer med at CBT er den klart dyreste komponenten innenfor undersøkelsen, men når det tas med andre kostnader som sykehusinnleggelse osv er kombinasjonsbehandlingen den klart mest kost-nytteeffektive.

*Lewis et al 2009* har sett på faktoren ”**ønske om forandring**” ved start av behandlingen og innflytelse på behandlingsresultatet. De finner at ønske om forandring i starten predikerer bedre behandlingsutbytte. De ser også at økende slikt ønske i løpet av de første seks uker medierer behandlingseffekter.

*Kratochvil et al 2009* har sett på subgruppen med **komorbid ADHD** N=62. For denne gruppen var alle tre behandlingsformene signifikant bedre enn placebo. Det var for få til å kunne si noe om forskjeller i gruppene.

To rapporter i okt 2009 fra TADS teamet (*March et al*) Den ene er en evaluering etter 1 års naturalistisk oppfølging etter de initiale 36 uker. (Treatment as usual) 66% deltok i follow up fra blind rater. Konklusjon er at etter så lang behandling holder effektene seg et år etter. Dette

i motsetning til tidligere korte intervensjoner hvor man har sett forverring etter behandlingsperioden.

Det konkluderes med at 6-9 mnd kombinasjonsbehandling med CBT og medikament (fluoxetin her) bør være standardbehandling ved alvorlig depresjon hos ungdom) *Lewis et al 2010* har sett på dem med traumbakgrunn og depresjon i studien. Disse hadde bedre effekt av medikasjon og placebo enn av CBT. Dette forklarer de med at CBT som ble brukt var strikt rettet mot depresjon. Placebogruppen ble fulgt opp as usual av trente terapeuter og fikk mest sannsynlig en behandling som mer tok hensyn til deres traumbakgrunn. De ser også en lignende tendens hos de som hadde komorbid angst. CBT som ble brukt inneholdt ikke eksponering.

## **TORIDA**

*Brent et al 2008*: Behandling av **depresjon** hos ungdom som ikke har respondert på SSRI. N=334 ungdommer. 6 ulike steder. Inklusjon: manglende respons på 8 uker SSRI behandling for depresjon. Randomisert til 12 uker akuttbehandling med annen SSRI (10 mg 1 uke så 20 mg evt 40 mg fra uke 6), Annen SSRI + CBT(9 sesjoner på 12 uker), Venlafaxin (Efexor)(37,5 mg 1 uke, deretter 75 mg en uke, deretter 150 mg fra uke 6 evt 225 mg), Venlafaxin + CBT. I tillegg 12 uker kontinuasjonsfase  
Respons på annen SSRI (47 %), Venlafaxin (48 %) CBT økte effekten ytterligere (42 % respons uten, 55 % med CBT) Det var ikke signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende bivirkninger og med hensyn til suicidalitet. Litt forskjell i forhold til hudreaksjoner på Venlafaxin, Noe mer blodtrykk og hjerterateøkning på Venlafaxin.  
*Vitiello et al 2009* vurderte de samme ungdommene på nytt etter 48 og 72 uker. Ved 72 uker hadde 61 % nådd remisjon. 83 % brukte fortsatt medisin ved 48 uker, 70 % ved 72 uker. En fjerdedel av de som hadde hatt remisjon ved uke 24 hadde opplevd et tilbakefall. De med alvorligst depresjon, størst dysfunksjon, alkohol eller annet rusbruk ved oppstart hadde minst sjanse for remisjon.

*Vitiello 2009* har sett på de undersøkelsene vi til nå har for kombinasjonsbehandling. Han konkluderer med at depresjoner hos ungdom effektivt kan behandles med SSRI, slik som Fluoxetin, eller med ulike spesifikke psykoterapiformer slik som kognitiv adferdsterapi (CBT) eller interpersonlig terapi.  
Behandling med en enkelt terapiform har gitt effekt hos 50-67 %. Resten er fortsatt deprimert. Man har derfor forsøkt kombinasjonsbehandling.  
Han viser til TADS, ADAPT og TORIDA studiene  
Han viser også til tre mindre studier (*Clarke et al 2005, Melvin et al 2006, Riggs et al 2007*)  
Den første viste svak effekt, den andre ikke effekt av å legge til CBT. Den siste inkluderte pasienter med rusproblem og depresjon. Det var en tendens til at kombinasjon var bedre i forhold til depresjon, men ikke signifikant.  
Vitiello konkluderer med at det må mer undersøkelser til for å finne ut for hvilke pasienter og i hvilken setting kombinasjonsbehandling har fordel framfor enkeltbehandling.  
Det kan se ut som kombinasjon med CBT har en fordel når det er trente terapeuter som jobber i et forskningsprosjekt, (TADS) men at det er vanskeligere å få fram forskjell når det gjøres i vanlig klinisk praksis (ADAPT).

*Brent et al 2008 og 2009 TASA Treatment of Adolescent Suicide Attempters*  
N=124 12-18 år som har alvorlig depresjon og har forsøkt suicid i løpet av de siste 90 dager. Betegnet som alvorlig syke ungdommer som ville vært ekskludert fra de vanlige undersøkelsene.

Behandling i 6 mnd med antidepressiv medisin, CBT med vekt på suicidaladferd eller kombinasjon. Åpen undersøkelse. 3/4 fikk kombinasjonen. Resultatene var på linje med behandling av ikke-suicidale ungdommer med alvorlig depresjon og ble betegnet som gode. 50% remisjon ved uke 24. 24 (19,6%) hadde en ny suicidal hendelse i løpet av 6 mnd perioden, 50% innen 6 uker. Dette er lavere tall enn ved oppfølgingsundersøkelser av utskrevne pasienter etter et suicidalforsøk.

#### **ADAPT studie**

*Goodyer et al 2007* N=208 ungdom SSRI (ulike) alene vs SSRI +CBT. Ungdom med alvorlig depresjon. (inkludert suicidale, selvskadende og ungdom med depressiv psykose) 12 uker fulgt av 16 uker vedlikeholdsfase. Alle fikk først en kort intervensjon med psykoterapi før inklusjon av de som ikke responderte. Studien ble gjennomført i vanlig klinisk praksis. Også medikamentgruppen fikk oppfølging, men ikke CBT

Ikke signifikant forskjell i utfall mellom gruppene verken etter 12 eller 28 uker. Ved 12 og 28 uker var henholdsvis 43 % og 57 % mye eller veldig mye bedret. Det var nedgang i suicidal tanker og sjølskading i begge grupper.

*Cochranerapport des 2014* ser på **psykologiske terapier versus antidepressiva** ved MDD.

Kunne ikke trekke noen klare konklusjoner. Sprikende resultater.

Ser ut til at medisinerer har en liten positiv effekt.

Kan se ut til at antidepressiva gir en raskere effekt, men over tid jevner dette seg ut.

Begrenset evidens for at psykologisk intervensjon kan gi noe beskyttelse mot suicidale tanker

**Canadisk legemiddelverk i rapport juni 2015** (Second Generation Antidepressants for Pediatric Patients with Major Depressive Disorder and Anxiety Disorder: a Review of the Clinical Effectiveness and Safety.) Oppsummerer viten om antidepressiva ved angst og depresjon hos barn og ungdom. De konkluderer med at det fortsatt er mye usikkerhet, men pasienter med MDD kan profitere på antidepressiva og konkluderer med at Fluoxetin har best evidens. Fortsatt usikkerhet i forhold til mulig økt suicidalitet. Generelt ikke mer bivirkninger enn placebo.

I forhold til angst, signifikant bedre effekt enn placebo med lite bivirkninger. Ikke større fare for suicidalitet.

Det kan se ut til at kombinasjon med CBT er mer effektiv enn monobehandling ved begge indikasjoner

I en oppdatering i 2016 konkluderte de med at fluoxetin er best dokumentert både ved angst og depresjon. SNRI er ikke førstevalg. Medikasjon kan være til stor nytte for enkeltindivider og skal alltid kombineres med annen behandling. Det skal alltid monitoreres i forhold til suicidalitet.

### **Nyere studier som bidrar til ytterligere forvirring:**

**Studier med desvenlafaxin og duloxetin hvor fluoxetin er brukt som sammenligning.**

**Ikke forskjell fra placebo på noen av medikamentene.**

*Weihl et al 2017* en studie med desvenlafaxin, fluoxetin og placebo. 7-11 og 12-17 år N=339 Ingen av medikamentene hadde bedre effekt enn placebo. Heller ikke forskjell på bivirkninger. Desvenlafaxin, 60.0%; placebo, 70.5%; and fluoxetine, 64.3% effekt

*Atkinson et al 2017* N 363 (109 7-11 og 254 12-17 år) alvorlig depresjon. Desvenlafaxin mot placebo 8 uker. Ingen forskjell fra placebo verken på lav dose eller høy dose. Heller ingen forskjell i bivirkninger.

*Atkinson 2014 og Emslie 2014* To 10 ukers **alvorlig depresjon** studier og en 26 ukers forlengelse sammenlignet Duloxetin (n=341), Fluoxetin (n=234) og placebo (n=225) Resultat: Verken duloxetin eller fluoxetin var signifikant bedre enn placebo. Ingen nye bivirkninger. Rate av forverret suicidaltanker var likt i alle tre gruppene.

*Cochranerapport april 2010 (Hazell m fl)* **Tricykliske antidepressiva TCA** 13 undersøkelser med til sammen over 500 deltagere. Konkluderer med at TCA har ingen nytte ved **depresjon** hos prepubertale barn, marginal evidens til støtte for bruk av TCA ved depresjon hos ungdom, størrelseseffekt i beste fall moderat. Likevel er det enkelte ungdommer som kan ha god nytte av medikamentene ved depresjon. Men TCA er ikke førstevalg.

### **Studier kontinuasjonsfase.**

*Emslie et al 2008*, N=165 Undersøkelse om forebygging av tilbakefall med antidepressiv behandling. Barn og unge som responderte på 12 uker behandling med fluoxetine.

Randomisert til fortsatt Fluoxetin (n=50) 42 % relaps eller placebo (n=52) 69 % relaps

*Klein et al 2009* (N= 808) har sett på kronisk behandlingsresistent depresjon og faktorer som influerer. Konkluderer med at multiple former for "childhood adversity" er assosiert med en spesielt kronisk form for MDD som er mindre responsiv til medikamentell behandling.

Noen kan i følge Jefferson Prince (AACAP forelesning i Chicago 2008) ha god effekt av melatonin ved depresjon. Hos noen kan det gis før leggetid, hos andre ca kl 19 (ca 12 timer etter at de står opp, etterligner normal rytme) Det er sett hos ungdom i USA at Marihuana fører til stor økning i melatoninnivå og gir forstyrret søvn. Mange røyker etter skoletid, sovner da, blir våken på kvelden, røyker igjen og kommer seg ikke opp om morgenen. Bruker oftest melatonin i doser på 1-6 mg men opp til 9 mg kveld.

*Emslie et al 2015* **Forebygge tilbakefall** av depresjon. Ungdom 8-17 år med alvorlig depresjon N=200. Fluoxetin i 6 uker. Respondere N=144 ble randomisert til enten fortsatt fluoxetin eller fluoxetin +RP-CBT( spesielt utviklet CBT for å hindre tilbakefall) i 6 mnd videre ( Uansett om remisjon eller ikke. Ukentlig i 4 uker, så sjeldnere). Followup etter 52 og 78 uker.

De fleste i remisjon innen 30 uker, likt i begge grupper.

Relaps i løpet av de første 30 uker var 26,5% med bare Fluoxetin, mens 9% med kombinasjon.

Relaps innen 78 uker hos 62% av de som brukte bare medisin, mens bare 36 % av de som også fikk RP-CBT. Det var også lengre tid til relaps hos denne gruppa.

De fleste fortsatte med medisin utover de 30 ukene, men det var valgfritt (46-50 uker)

De som hadde gjennomført RP-CBT hadde mye færre konsultasjoner i oppfølgingsperioden ( 30-78 uker) (4,5 vs 16,6)

### **Medikamentforandringer ved manglende respons**

Det er viktig å prøve lenge nok, vanligvis 6 uker evt 2-3 uker lengre. Øke dosen dersom det ikke er problemer med bivirkninger. Bør så stå på ny dose i 6 uker før en evt gjør ny forandring. (kan hjelpe både hos dem med delvis respons og dem med ingen respons i starten).

Bytte medikament. Annen SSRI. Kan bytte direkte over til ekvivalent dose, men trapper ofte ned den ene og opp den andre over noe tid. Hvis fortsatt ikke effekt inntre, kan en evt prøve

annen type som SNRI. (Venlafaxin noe evidens ved terapieresistent depresjon, Mirtazapin mangler undersøkelser og undersøkelser på Duloxetin har vært negativ ved depresjon, men positiv ved angst.)

Evt tillegg av T3 eller Litium evt legge til antidepressiv med annen virkning. Finnes ikke studier på dette.

**Bupropion:** Wellbutrin

3 håndmiddel. Verdifullt for potensiering av SSRI ved anhedonisk, trette ungdommer uten energi.

Vist effektivt i studier av voksne. Ikke barn/ unge med depresjon enda.

De som blir kvalm og kaster opp av SSRI kan tåle denne bedre.

Gi på morgenen pga av at den kan forstyrre søvn. Kan bli veldig dårlig ved forgiftning.

**Litium:**

Som potensiering av annet depresjonsmiddel (eks SSRI) ved gjentatte depresjoner.

Brukt ved langvarige depresjoner med suicidalitet eller inneliggende pasienter hvor ikke noe annet hjelper. 1-2 års behandlingstid.

Solid erfaring på dette for voksne, ingen RCT barn, ikke aktuelt før etter pubertet.

Spesielt bra ved bipolare tendenser med klar episodisitet.

Serumnivå 0,6 (0,4-0,8) mmol/l ved depresjon

**Duloxetin** (ligner venlafaxine men med mindre bivirkninger)

3-4 hånds middel til ungdom. Dose 60 mg (30-90)

*March et al Poster AACAP 2012* To 10 ukers **alvorlig depresjon** studier sammenlignet Duloxetin (n=341), Fluoxetin (n=234) og placebo (n=225) Resultat: Verken duloxetin eller fluoxetin var mer effektivt enn placebo. Flere på duloxetin (8 %) enn placebo (3 %) sluttet pga bivirkninger. Rate av forverret suicidal tanker var likt i alle tre gruppene.

Det er ikke gjort studier på **ECT** hos ungdom, men det finnes case rapporter med god effekt hos ungdom med refraktær depresjon.

**Andre tilskudd:**

*Nemets et al 2006* 16 uker **Omega-3** eller Placebo Treatment

Liten Israelsk studie, 6-12 år N=28 20 fullførte. Komorbiditet. 1.episode, mean 3,5 mnd varighet.

Placebo eller 1000 mg omega 3 (ca 400 mg EPA, 200 mg DHA)

Ingen bivirkninger 70 % respons, 40 % remisjon i omega 3 gruppe. Ingen innenfor responskriterier i placebogruppe

2017 viser til flere andre små åpne undersøkelser på omega 3 med positiv effekt.

**Vitamin D:**

*Høgberg et al 2012* Åpen undersøkelse. 48 deprimerede ungdommer med nivå under 60 nmol/l fikk 4000IE i en mnd og så 2000 IE i 2 mnd.

Ungdommene rapporterte at de hadde det bedre og bedring i depressive symptomer

**Vitamin C:**

*Amr et al 2013* 24 ungdommer på fluoxetin 10-20 mg fikk vit C 1000 mg/dag eller placebo i tillegg i 6 mnd. Ga litt større bedring (signifikant)

**Behandle komorbide lidelser**

Angst ,OCD, Adferd og spiseforstyrrelser, PTSD lite studier på dette.

ADHD. Foreslått å behandle ADHD først og så evt legge til SSRI. (*Emslie et al 1997,*

*Hamilton and Bridge 1999*) Responderer vanligvis dårligere på depresjonsbehandling og kan

få effekt også på depresjonen når behandler ADHD. Hos voksne kan man evt forsøke Bupropion (Wellbutrin) som kan ha effekt på begge tilstander, men i noe svakere grad *Daviss et al 2001*

### **Bipolar depresjon**

Det er vanskelig å vite om pasienten som kommer med sin første eller andre depresjon vil utvikle en bipolar lidelse. Tegn som psykose, psykomotorisk retardasjon eller en familiehistorie på bipolar lidelse er viktig å være obs på.

Det er nylig kommet en positiv undersøkelse på bipolar depresjon behandlet med Lurasidon ( antipsykotikum) *del Bello et al 2017* og dette er nå også godkjent for slik behandling i USA hos ungdom 10-17 år. Langtids oppfølgingsundersøkelse pågår. Tre studier på Quetiapin ved bipolar depresjon har vært negative *Maneeton et al 2017*

En metaundersøkelse hos voksne (*Gjisman et al 2004*) viste at SSRI fungerer hos voksne med bipolar depresjon og at det ikke induserte signifikant flere maniske svitsj enn placebo.

Man vet ikke om barn og unge har større tendens til manisk svitsj enn voksne.

Det finnes foreløpig ikke RCT på bruk av Lamotrigin hos barn og unge med bipolar depresjon, men det er i Norge svært mange casehistorier om svært god respons.

*Chang et al 2006 bipolar depresjon*. 8 uker åpen N=20 15 år gjennomsnitt. Konklusjon:

Unge med bipolar depresjon ser ut til å reagere på lamotrigin behandling både som monoterapi og tilleggsmedisinering. Man så reduksjon i depresjon, mani og aggresjon.

*Carandang 2007* har en retrospektiv studie på 40 ungdommer med behandlingsresistent mood disorder (både bipolar og alvorlig depresjon) 52 % hadde effekt av Lamotrigin. 10 % fikk utslett som gikk tilbake ved seponering. 1 fikk sterk kløe da hun sluttet brått med p piller, gikk bort da hun startet igjen. 3 fikk trøtthet som førte til seponering hos 2.

*Schneck et al 2017* A pharmacological algorithm for youth who are at high risk for bipolar disorder. Beskriver psykofarmakologisk behandling av 40 barn 9-17 år som deltok i et familieintervensjonsprogram. Mål for medikasjon var å sette dem i stand til å delta. Skulle ha en førstegradsslektning med bipolar 1 eller 2 og sjøl ha MDD, cyclothym lidelse eller BPD-nos. Skulle selv ha aktive symptomer på depresjon, mani eller hypomani (men ikke nok til diagnose BPD 1 eller 2) Ble fulgt i et år. Viser at det er lite forskning å bygge på, kun noen åpne studier. Brukt retningslinjer for beh av BPD, MDD for voksne samt egen klinisk erfaring. Kom fram til konsensus i gruppen. Beskriver behandling av depressive symptomer med eller uten tidligere manisk swich, maniske symptomer og i tillegg hva man gjør hvis det er komorbid ADHD eller angst.

De velger først SSRI ved bare depresjon, men ikke fluoxetin pga lang halveringstid. Som annet valg venlafaxin, duloxetin eller lamotrigin. Hvis tidligere manisk swich vegler de først lamotrigin. Hvis ikke det er mulig, litium eller quetiapin. I løpet av året ingen med swich til mani. 8 av de 40 brukte ingen medisin. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT 02553161 pågående studie

### **Psykotisk depresjon**

Det finnes ingen undersøkelser på barn og unge. Hos voksne med psykotisk depresjon har kun 20-40 % respons på antidepressiv monoterapi. Kombinerer oftest med antipsykotisk medisin som så trappes ned når depresjonen er i remisjon. Det er mulig nyere antipsykotika også kan være effektive som monoterapi ved psykotisk depresjon i følge *Birmaher* (forelesning AACAP 2008). Hos barn tenker man seg at en psykotisk depresjon kan være en markør for utvikling av bipolar lidelse.

## C 2. Angstlidelser

### Oppsummert:

Angstlidelser er blant de vanligste psykiske lidelsene hos barn og unge, og det er stor risiko for et kronisk forløp dersom ikke behandling igangsettes. Behandlingen av angstlidelser hos barn bør være bred og individuelt tilpasset (multimodal), og inneholde psykoedukasjon til barn, foreldre; ev. lærere i tillegg til psykoterapi. Disse barna og ungdommene er ofte responsive til behandling både med CBT og medikamentelt. Best effekt med kombinasjon av CBT og SSRI. CBT er førstevalg av behandling.

Undersøkelser viser at SSRI generelt oftest har god effekt og tåles godt. Det er også studier på god effekt av SNRI, Duloxetin. NNT 3 i forhold til behandlingseffekt. Ikke vist rapportert signifikant økt suicidale impulser eller forsøk, men noe økt adferdsaktivering ved medikamentell behandling av angstlidelser. (*CADTH Rapid Response Report 2015*) Det er viktig å være oppmerksom på bivirkninger og uvanlige komplikasjoner. I familier med mye angstlidelser er det lurt å lytte til hvilke SSRI andre i familien har hatt nytte av og tolerert.

### Erfaringer i Norge

Leger i barnpsykiatri i Norge bruker i stor grad Sertralin (Zoloft) i doser 50, 75, 100 mg ved ulike angstlidelser og har ofte sett god effekt. Erfaringsmessig tåles den godt av de fleste. Det er også gode erfaringer med bruk av Fluoxetin (Fontex) og Citalopram (Cipramil). Hos de eldste brukes også Escitalopram (Cipralext). Fluvoksamin (Fevarin) er det lite erfaringer med til tross for at det har indikasjon OCD fra 8 år.

### Om angstlidelser epidemiologi, symptomer

Studier viser en kontinuitet i angstlidelser fra barn til voksne (*Fonagy 2002*). Det mangler langtidsstudier på effekt av medisiner for angstlidelser hos barn. I følge Rutter viser epidemiologiske studier at angst hos barn også er en prediktor for senere depressive lidelser og skolefravall.

Angst hos barn og ungdom er ganske vanlig og mange oppdages ikke. En britisk epidemiologisk studie med DSM- IV kriterier viste at 3,8 % i alderen 5-15 år hadde en behandlingstrengende angstlidelse. (*Ford et al 2003*). Barn i Bergen undersøkelsen viste en forekomst på 3,4 % hos 8-10 år gamle barn (*Heiervang et al 2007*). Utforming av angst varierer med alder. Det er stor overlapp mellom ulike angstlidelser.

For å screene for angst se etter følgende.

- Somatiske plager (hodepine, magesmerter, dramatiske presentasjoner av smerte, pusteproblemer, hjertebank, redd for å kaste opp).
- Problemer med å sovne og oppvåkning midt på natta. Kommer stadig inn på foreldres soverom utover det som er forventet for alderen.
- Spiseproblemer og svelgvansker. (Vanskelig å svelge tabletter).
- Unngåelse av aktiviteter utenfor hjemmet og aktiviteter som skole, selskaper, leir, sove hos andre, eller ulike dyr og situasjoner (mørke, høyde, heis).
- Vegring mot å snakke i klassen, fremføre gruppeoppgave eller delta f. eks i oppvisninger. Uttalt behov for forsikringer i nye situasjoner, ved sengetid, på skole, i uvær og når vanskelige situasjoner oppstår.
- Uoppmerksomhet, konsentrasjonsvansker og dårlige skoleprestasjoner



Symptomene trenger ikke være gjennomgående i alle situasjoner. Barnet/ungdommen kan være utslitt og irritabel etter en skoledag, ha eksplosive utbrudd (kan være mer voldsomme enn ved bipolar lidelse) og presentere symptomer som derealisasjon og depersonalisasjon. Det er vist god effekt ved ulike CBT programmer ved angstlidelser hos barn og ungdom. (se reviewartikler under)

*Kodal et al 2018* en oppfølgingsundersøkelse fra Bergen som viser at gjennomsnitt 3,9 år etter gjennomført CBT er 53% uten noen angstdiagnose og 63% uten den primære angstdiagnosen (mest behandlingstrengende) Sosial angst var vanskeligst å behandle. CBT gitt som gruppe eller individualterapi hadde like god effekt.

Av og til har imidlertid barnet så alvorlig funksjonspåvirkning av sin angst, eller det er andre forhold som gjør at det ikke kan nyttiggjøre seg slike programmer. Da kan medisinerings være en god hjelp.

## **Oversiktsartikler som ser på SRI og SSRI i forhold til CBT og kombinasjonsbehandling ved angst generelt**

Det er de siste årene kommet flere oversiktsartikler om medikamentell behandling av angst, og kombinasjon med CBT hos barn og ungdom.

*Kanadisk legemiddelverk (CADTH Rapid Response Report 2015)* mener at andregenerasjons antidepressiva har en plass i behandling av angst, men alltid i kombinasjon med andre terapier. Godt tolerert og ikke sett signifikant økt suicidale impulser eller forsøk sammenlignet med placebobehandling, men noe økt adferdsaktivering.

<https://www.cadth.ca/second-generation-antidepressants-pediatric-patients-major-depressive-disorder-and-anxiety-disorder>

*Wehry et al 2015* Utredning og behandling av angstlidelser hos barn og unge. Mener at både SSRI og SNRI som gruppe har vist moderat effekt på angst hos barn og unge, men bør kombineres med kognitiv terapi. Artikkelen inneholder en oversikt over de ulike medikamentene med doseringsforslag.

*Strawn et al 2015* Systematisk review og metaanalyse av RCT av SSRI og SNRI for behandling av ikke-OCD angstlidelser av barn og unge i perioden 1966 til 2014. Ni studier med til sammen 1673 pasienter og 6 SSRI/SNRI som alle viste effekt av moderat størrelse. Fant ikke økt kvalme/ abdominalsymptomer, men noe økt aktivering. Ikke seponering pga bivirkninger eller suicidalitet utover placebo. Det var en tendens mot at mer spesifikk serotoninvirkning var bedre. Alle undersøkelser gjort mellom 2001 og 2008 ( 1 fluvoxamin, 2 fluoxetin, 2 sertralin, 1 paroxetin, 2 venlafaxin) bortsett fra studien på duloxetin fra 2013

*Hussain et al 2016* gjennomgang av farmakologisk behandling av angst hos barn og unge. Fastslår at SSRI og SNRI er godt tolerert og gir effekt ved angst hos barn, men tillegg av CBT øker effekten. I oversiktsartikkelen "Update on the use of SSRI og SNRI with children and adolescents in clinical practice" (*Garland et al., 2016*), konkluderes det med en gunstig risikonytte profil for SSRI som Fluoxamin, Fluoxetin, Sertralin og Paroxetin i behandling av angstlidelser, mens det for andre SSRI er mer usikkerhet til nytten.

*Locher et al 2017* effekt og sikkerhet av SSRI, SNRI og placebo for vanlige psykiske lidelser hos barn og unge. Systematisk review og metaanalyse av 36 studier. Ser på angst, depresjon, OCD og PTSD.

Konkluderer med at SSRI og SNRI har litt bedre effekt hos barn og unge i forhold til placebo. Større forskjell mellom medikament og placebo ved angstlidelser enn de andre.

Placeborespons er spesielt stor ved depresjoner. Ved OCD er respons på både medikamenter og placebo lavere enn ved de andre. Bivirkninger er mer alvorlige ved SSRI og SNRI enn ved placebo. I vedlegg er gjennomgang av karakteristika ved alle inkluderte studier.

*Wang et al 2017* systematisk review og metaanalyse av CBT og farmakoterapi ved angstlidelser hos barn og unge i JAMA. 115 studier. Konkluderer med at både CBT og SSRI er effektive, mens SNRI også synes å ha effekt, men med mindre konsistent evidens. TCA og benzodiazepiner synes ikke å ha effekt. Sertralin og CBT i kombinasjon var bedre enn hver behandling alene. De samme, *Wang et al 2017*, har også laget en åpen internettartikkel som går mer inn på sammenligning mellom de ulike medikamentene og CBT i 206 studier. Konkluderer også med at det er mer bivirkninger med medikamenter enn med CBT, men disse varer vanligvis kort og er ikke alvorlige og fører ikke til diskontinuering. Det er ikke funnet økt suicidalitet ved bruk av SSRI ved angst, en ikke signifikant økning i en studie med venlafaksin.

*Hathaway et al 2018* har en gjennomgang av guidelines i forhold til hvor lenge man skal behandle depresjon og angst. De fleste foreslår 6-9 mnd ved angst, men mange behandler i 12 mnd ut fra voksendata. Behandlingslengde må uansett individualiseres. Timing av seponering er viktig.

## OCD

Har en punktprevalens hos barn på 0,5 % og livstidsprevalens på 1-3 %. 80 % starter i barndom.

Noen har bare obsessions (tvangstanker), Denne gruppen har ofte hatt tvangshandlinger som barn. De som har tvangstanker eller handlinger i forhold til smitte, har lavest forekomst av komorbide lidelser, sammenlignet med andre typer tvang. De med ticsrelaterte tvangshandlinger har oftest ikke tvangstanker.

Arvelige faktorer er viktig, men i mange tilfeller finner man ingen andre i familien med OCD. Risiko for søsken når OCD oppstår i tidlig alder er opptil 25 %. Det er stor komorbiditet, ca 30 % har annen angstlidelse og ca 30 % har stemningslidelse, 25 % adferdslidelse og 20 % ticslidelse.

Kognitiv adferdsterapi med eksponering med responsprevensjon ( ERP) er anerkjent behandling. Behandlingsresponsen er svært god ved denne behandlingen, men en variant av OCD med samlemani har dårligere behandlingsrespons. Man har sett like god fortsatt bedring ved å gi mer ERP behandling etter første behandlingsserie som ved å gi medikament i tillegg i Nordisk undersøkelse.( NordLot)

Når man ikke kommer til målet med ERP, eller det av andre grunner ikke er mulig å gjennomføre, kan medikamentell behandling vurderes. Ved stor komorbiditet kan også medikamenter vurderes tidligere.

**I Norge er Sertralin** godkjent fra 6 år for OCD og **Fluvoksamin** fra 8 år.

Det tar ofte 6-10 uker før en ser virkning. Det sies ofte at det trenges høye doser for effekt, men det er mulig dette er feil, i og med at man har øket dosen raskt, fordi virkning inntreer etter lang tid. Man tror derfor lett bedringen skyldes doseøkningen i seg selv. Noen undersøkelser viser like god effekt av faste lavere doser.

Hos noen inntreer en forverring i løpet av de første 10 dagene. Det anbefales å starte forsiktig og øke sakte. Hvis ikke effekt inntreer etter 12 uker, bør en skifte medikament.

Når det først er startet medikamentell behandling og en ser effekt, bør en fortsette ett år.

Når det gjelder effekt av ulike SSRI har man ikke funnet forskjeller (Fluoxetin, fluvoksamin, sertralin, paroxetin, citalopram ) *Reinblatt 2007, Alaghband et al 2009*

## **Oversiktsartikler som ser på SRI og SSRI i forhold til CBT og kombinasjonsbehandling ved OCD:**

Det er gjort mange gjennomganger de siste årene *Mancuso et al 2010, Kalra 2009 og Lewin 2010 Sánchez-Meca et al 2014, Boileau 2011* har skrevet reviewartikler på OCD hos barn. Den siste om alle aspekter ved OCD inkludert medisiner (finnes i fulltekst på Pub.med)

*McGuire et al 2015* en metaanalyse av CBT og medisiner ved OCD. Konkluderer med at CBT gir stor behandlingseffekt spesielt når det går over lengre tid. Komorbid angst ga også større effekt. SRI medikamenter ga moderat behandlingseffekt.

*Ivarsson et al 2015 Review* nordisk Evidens for SRI ved OCD hos barn og unge.

Sett på behandling med SRI og SSRI i forhold til CBT og kombinasjonsbehandling. Konkluderer med at SRI er bedre enn placebomedisin med moderat effekt. De konkluderer med at CBT er bedre enn medikamentell behandling alene, og at kombinasjon med SRI legger lite til i effekt av CBT. De som i første omgang ikke hadde effekt av SRI fikk bedre resultat med å legge til CBT enn å fortsette med et SRI. De som ikke hadde effekt av CBT i utgangspunktet fikk like god effekt ved å fortsette med en runde til med CBT i forhold til å gå over til SRI.

*Öst et al 2016* også en reviewartikkel fra nordisk miljø. Konkluderer ganske likt. Inkluderer 25 studier på CBT og 9 på SRI hvor Yale –Brown OCD skala brukes. Responsrate for CBT er høyest med 70%, ikke signifikant forskjellig fra kombinasjon med SRI som er 66%. Bare SRI responsrate på 49% mens placebo er 29% og venteliste 13%. Remisjon CBT 53%, Kombinasjon 49%, SRI 24% og Placebo 15%, venteliste 10%. Kombinasjon var ikke bedre enn CBT alene uansett alvorlighetsgrad i utgangspunktet. Individuell, gruppe og familiebasert CBT hadde samme effekt. Om foreldre var involvert i CBT behandling hadde ikke avgjørende betydning. Behandlingseffekt av CBT var varig.

### **POTS studien NIMH studie:**

*JAMA 2004: Pediatric Treatment OCD study, POTS* N=112 alder 7-17 år

Design: 12 uker CBT, Sertralin, kombinasjonsbehandling eller placebomedisin.

Resultat remisjon: Sertralin 21,4 % og CBT 39,3 % kombinasjon bedre 53,6 %. Placebo 3,6 %.

Studien foregikk på to steder (Duke og Penn universitet) Det viste seg at utfallet for CBT gruppen på Penn var mye bedre enn resultatet for sertralingroupen, mens det ved Duke var motsatt resultat. På Penn var det de samme forskerne som hadde laget protokollen som utførte CBT behandlingen, mens det ved Duke var studenter som var lært opp i CBT. Behandlingen inneholdt svært mye eksponering som var skikkelig hard. De hadde blant annet laget eget toolkit med skitt, blod osv. Disse studentene fikk lite oppfølging og CBT ble ikke utført etter protokoll.

**POTSII** studien (*Franklin et al 2011*) tok for seg 124 7-17 åringer som hadde hatt delvis effekt av SSRI. De ble randomisert til ytterligere 12 uker behandling med enten 1. å fortsette med medisiner som før og 6 kontroller, 2. Fortsette med medisin og få mini CBT (instrukser av den som kontrollerte medisinen 6 ganger) eller 3. fortsette med medisin og CBT 14 ganger. Henholdsvis 30, 34 og 68 % responderte. "CBT mini" var ikke til hjelp.

*Freeman et al 2011* beskriver disse ungdommene som fortsatt strevde til tross for behandling.

*Conelea et al 2017* beskriver effekt av behandlingen på sekundære mål. Alle behandlingene ga bedring i annen angst, oppmerksomhet, hyperaktivitet og livskvalitet, størst effekt ved full CBT. Komorbid depresjon endret seg ikke.

### **NordLOTS Nordisk studie**

Midt-Norge og Osloområdet har vært med i studien NordLOTS, en større nordisk studie hvor en starter med CBT og de som ikke har respons etter 14 uker, blir randomisert til enten 10 timer mer CBT eller Sertralin.

*Torp et al 2015* beskriver resultater fra første trinn med 14 uker CBT N=241 7-17 år, 72,6% responderte.

*Højgard et al 2017* har sett på disse ved oppfølging ett år etter avsluttet behandling. 155 av 177 respondere ble fulgt opp. 78% av disse var i remisjon. Bare 2 trengte ytterligere CBT behandling.

*Skarphendinsson et al 2015* beskriver neste trinn hvor de som ikke responderte på initial CBT, ble randomisert til mer CBT eller sertralin. N=54 16 uker. Responsrate 50% på CBT og 45,6% på sertralin. Dette var ikke signifikant forskjellig. Drop out var på 25% og 30%.

*Weidle et al 2014* har sett på quality of life på gruppen med OCD og ser at de har mye nedsatt livskvalitet. Spesielt markert hos de med komorbide psykiske lidelser.

**AACAP** (Amerikanske barnepsykiatriforeningen) har publisert retningslinjer for medikamentell behandling av OCD i 2012: [http://www.jaacap.com/article/S0890-8567\(11\)00882-3/pdf](http://www.jaacap.com/article/S0890-8567(11)00882-3/pdf) Her er mye god informasjon, men de er 6 år gamle slik at det nok ved oppdatering vil bli mer vekt på CBT. CBT ved milde til moderate tilfeller. Medisinering med SSRI indisert ved moderate til alvorlige tilfeller og når CBT av ulike grunner ikke er mulig. Behandling 6-12 mnd etter stabilisering og så gradvis reduksjon. CBT booster sessions. Etter to eller tre tilbakefall av minst moderat alvorlighet bør vurdere langtidsbehandling med medisin. CBT gir mer varig effekt og kan redusere tilbakefall. Kombinasjonen er bedre enn CBT eller SSRI alene.

Ved ikke klinisk respons etter 10-12 uker SSRI skift til en annen. Øke intensitet av CBT. Mulige tilleggsbehandlinger når alt dette er prøvd skikkelig.

-SSRI + Anafranil (obs CYP interaksjoner, serumkonsentrasjoner og QT tid)

-SSRI + Atypisk antipsykotikum (ca 1/3 effekt i voksenstudier)

-Bytte til venlafaxine eller Duloxetin

*Stewart et al mai 2012* oversiktsartikkel om diagnostisering og behandling av OCD hos barn og ungdom.

Første behandling er god diagnostisering (stor komorbiditet) og psykoedukasjon.

CBT (individ og familie) evt kombinert med medisin.

Medikamentelt starter med SSRI opp til maksdoser.

Hvis ikke hjelp av første medikament, prøv to SSRI til.

Neste valg er Clomipramin opp til 250 mg maks (obs EKG kontroll).

Neste Clomipramin i lav dose (25-75 mg) kombinert med Fluvoksamin. (inhiberer Cyp 450 1 A2 og øker premetabolisert, aktiv Clomipramin, må da monitorerer serumkonsentrasjoner og EKG) Eller SSRI + atypisk antipsykotikum.

### **Tilleggsbehandling medikamenter:**

*Storch 2010* Viser til at det ikke er gjennomført RCT er med tilleggsbehandling for barn og ungdom.

Viser til Cochranerapport fra 2008 som gjennomgår 17 studier N=3097 barn og unge. Case studier kun (*Fitzgerald 1990, Thomsen 2004 risperidon, Masi 2010 aripiprazol*)

*Storch et al 2016 D-cyclosin ( tuberkulosemiddel) som tilleggsmedisin ved OCD. RCT med N=142 CBT og enten D-cyclosin eller placebo en time før terapitimen. Ingen forskjell på gruppene.*

**PANS** Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome. Akutt, dramatisk start av OCD eller alvorlig restriksjon i matinntak.

I tillegg samtidig minst to andre akutt oppståtte nevropsykiatriske symptomer fra følgende: 1. Angst, 2. Emosjonell labilitet og/ eller depresjon, 3. Irritabilitet, aggresjon og eller alvorlig opposisjonell adferd. 4. Utviklingsmessig regressjon 5. Nedgang i skoleprestasjoner (ADHD lignende symptomer, hukommelse, kognitive endringer) 6. Sensoriske eller motoriske symptomer, 7. Somatiske tegn og symptomer, inkludert søvnevansker, enurese eller endring av urineringsfrekvens.

Mange av disse barna er svært dårlige. PANS er en eksklusjonsdiagnose slik at de må undersøkes nøye. Noen barn med PANS utvikler også hallusinasjoner både visuelle og auditive.

Tidligere inkluderte man bare barn hvor det var påvist en streptokokkinfeksjon i umiddelbar tilslutning. (PANDAS). Man ser nå også utløst av andre infeksjoner og noen ganger finner man ikke en slik sammenheng slik at diagnosen PANS er videre.

*Chang et al 2015* går gjennom anbefalinger fra konsensuskonferanse 2013 i forhold til PANS og går nøye inn på utredning og differensialdiagnoser.

*Swedo et al 2017* gir en oversikt over behandling av PANS. Består av tre tilnærminger. 1. klinisk behandling ut fra symptomer som presenteres. 2 Immunmodulerende behandling 3. Antibiotika. Beskrives nærmere under. Evaluere behandling hyppig og trappe også opp og ned ettersom sykdommen endrer seg.

*Thienemann et al 2017* klinisk behandling av PANS

Anbefaler vanlig OCD behandling med CBT /ERP og psykoedukasjon til familie så fort det er mulig. Det foreligger ikke undersøkelser med behandling med f.eks SSRI, men klinisk erfaring tilsier at man kan bruke samme behandling som ved annen OCD. Utfordring er den akutte innsetting og variasjon i symptomer over tid. Man har også sett at disse barna trenger å starte enda forsiktigere med medikamenter og trappe sakte opp. Ved det dramatiske akutte bildet kan også benzodiazepiner være til hjelp, men obs at enkelte barn kan få disinhisjon. Artikkelen går også gjennom behandling for følgesymptomene men fastslår at man behandler på samme måte som for andre barn med samme symptomer.

*Frankovich et al. 2017* Use of Immunomodulerende og antiinflammatorisk behandling .

Velges på grunnlag av symptomalvorlighet og sykdommens utvikling. For de mildeste kan man avvente. Neste trinn er behandling med NSAID eller kort kur med peroral cortison . For moderat til alvorlig PANS bør man gi intravenøs eller oral kortikosteroider, men en del får også intravenøst immunoglobulin. De alvorligste trenger ofte lengre perioder med kortikosteroider eller repetert høydose. Må være klar evidens for neuroinflammasjon eller postinfeksiøs autoimmunitet ( ca 80% av pasientene)

*Cooperstock et al 2017* Behandling og prevensjon av infeksjon. Antibiotikabehandling mot streptokokker i starten er indisert hos alle, inkludert de man ikke finner tydelig infeksjon hos. Hos noen med alvorlige nevropsykiatriske symptomer og residiverende utbrudd knyttet til streptokokkinfeksjoner bør også langtidsbehandling vurderes. Hos alle bør man være obs også på andre infeksjoner og behandle disse raskt og adekvat.

## **Sosial fobi (SoP), generalisert angst (GAD) og separasjonsangst (SAD)**

Disse lidelsene har mye overlapp og har vært sett på samlet i flere undersøkelser.

De er også nært forbundet med skolevegning og selektiv mutisme.

*Kanadisk legemiddelverk 2015* har en gjennomgang av antidepressiva og barn og unge. De mener at andregenerasjons antidepressiva har en plass i behandling av angst, men alltid i kombinasjon med andre terapier. Godt tolerert og ikke sett økt suicidalitet i angstundersøkelsene.

*Mohatt et al 2014* behandling av separasjonsangst, generalisert angst og sosial angst en review. Peker på sterkeste evidens for SSRI og kognitiv terapi, best med kombinasjon.

### **Større uavhengige undersøkelser:**

*Walkup m fl. 2002.* Research Units for Pediatric Psychopharmacology (RUPP) N=128 alder 6-17 år **Angst** (sosial angst, separasjonsangst, GAD) 8 uker placebokontrollert. Først 3 uker psykologisk behandling. De som ikke ble bedre ble så fordelt til fluvoxamine eller placebo. 76 % i fluvoxamingruppe og 29 % i placebogruppe responderte i løpet av disse 8 ukene. Studien fortsatte så i en 6 mnd åpen studie hvor de som responderte på fluvoxamine i første fase, fortsatte med samme medikament, nonresponderne fikk fluoxetine, mens placebo-nonresponderne fikk fluvoxamine. Etter 6 mnd hadde 33/35 fortsatt respons på fluvoxamine. 10/14 nonrespondere responderte på fluoxetine, 56 % av placebo-nonresponderne responderte på fluvoxamine.

### **CAMS**

*Walkup 2008* For å se nærmere på effekt av medikamentell behandling versus CBT (som individuell behandling) ble Child and adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS) MIMH studie igangsatt. Det er en multisenter studie. **SAD, GAD and SoP** (stor overlapp, bare ca 20 % hadde bare en av lidelsene) N= 488. Alder 7-17 år Betingelser: Sertralin vs CBT vs Kombinasjon vs placebo. 12 uker akutt fase, 6 mnd followup. COMB(80 %)>CBT (60 %)=SRT(55 %)>placebo(33 %) Effekten kom litt fortere med Sertralin enn med CBT *Ginsburg et al 2011* har ut fra materialet konkludert med at barn med sosial fobi bør tilbys SSRI raskere enn de andre gruppene. En gjennomgang av Treatment-Emergent-Adverse-Effects fra akuttfasen av studien viste ingen forskjeller mellom Sertralin og placebo med hensyn på fysiske, psykiske eller individuelle TEAE (men høyere sammenlignet med de som fikk CBT som monoterapi eller kombinasjonsbehandling), og andelen var høyere hos barn sammenlignet med ungdom. Suicidale intensjoner ble rapportert hos en i placebogruppen, men ellers var det ingen suicidalrelatert atferd hos noen av studiedeltakerne (*Rynn et al., 2015*).

### **CAMELS**

*Ginsburg et al 2014* 288 deltagere fra CAMS studien ble vurdert etter 6 år i forhold til om de var i full remisjon fra alle angstlidelser og om de har fått behandling i mellomtiden. 28% hadde ikke fått noen behandling, 14,9% hadde bare brukt medisin, 9% hadde bare fått psykologisk behandling og 46,9% hadde fått begge deler. 50% hadde hatt tilbakefall i perioden. Det som predikerte remisjon etter 6 år, var god respons på initial behandling. Gutter og god familiefungering predikerte bedre respons. Peker på behov for lengre oppfølgingstid.

*Birmaher et al 2003* gjorde en undersøkelse ved **sosial fobi, generell angst og separasjonsangst** N=74 alder 7-17 år Fluoxetin 20 mg dag. Randomisert dobbelblind placebokontrollert studie over 12 uker. Resultat: Fluoxetin var effektiv i å redusere angst symptomer og ga bedre funksjon på alle mål. 61 % på fluoxetin og 35 % på placebo viste svært mye forbedring men det tok tid. Så størst effekt etter 9 uker. De med mest alvorlig angstlidelse så ut til å ha minst effekt av behandlingen. En oppfølgingstudie *Clark et al 2005*

ga holdepunkter for at Fluoxetin kan være effektiv som vedlikeholdsbehandling for barn og unge med angstlidelser.

*Strawn et al 2017* en pilotstudie med guanfacine extend release (Intunive) ved angstlidelser 62 aktivt medikament 1-6 mg, 21 fikk placebo i 12 uker. Medikamentet var godt tolerert, men det var ikke signifikant forskjell i effekt fra placebo.

### **Sosial fobi**

Disse barna er ofte svært sky fra tidlige alder, men vanskene blir oftest ikke et problem før opp i skolealder. De kan ha mye skolefravær og forvinner ofte bare ut av skolen. Det er gjort positive studier med paroxetine, fluoxetine og venlafaxine. Ingen nyere undersøkelser. Det påpekes at disse barna er vanskeligst å behandle og trenger ofte kombinasjonsbehandling og lang tid.

Tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier har evaluert effekten av SSRI (Fluoxetine, n= 1; Paroxetine, n = 1), og SNRI (Venlafaxine ER, n = 1) hos barn og unge med SOP. Det er gjort åpne studier på Sertralin, Citalopram og Escitalopram.

*Wagner KD et al 2004.* N=322 8-11 +12-17 år 16 uker RCT flex dose. Paroxetin 10-50 mg daglig el placebo Resultat: Respons 77.6 % vs 38.3 %

*March et al 2007* Venlafaxin in **Sosial fobi**, Multicenter placebokontrollert studie N= 293 alder 8-17 år. 16 uker. Resultat 56 % mot 37 % respons (Social anxiety scale og CGI-I). 3 i aktiv gruppe utviklet suicidalitet, ingen på placebo.

*Biedel et al 2007:* alder 7-17 N=139 Diagnose **sosial angst**. Social effektivness Therapy for children (SET-C) vs Fluoxetin og placebo. 12 uker

Resultat: SET-C 79 %, fluoxetin 36 %, placebo 6 % Både SET-C og fluoxetin er effektiv ved sosial angst. SET-C øker i tillegg sosiale ferdigheter.

*Isolan et al 2007.* En åpen undersøkelse med escitalopram ved **sosial angst** N=20 hos barn og unge. Varighet 12 uker God effekt hos 13 av 20 (65 %) og ble godt tolerert.

### **Generalisert angst**

Fem randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier har evaluert effekten av SSRI (Sertralin, n = 2; Fluoxetin, n= 1), og SNRI (Venlafaxin ER, n = 1; Duloxetine, n = 1) hos barn og unge med GAD.

I CAMS studien *Walkup et al., 2008*, hadde 78% av barna som brukte Sertralin en GAD diagnose.

Flere andre studier der barn med SAD, SOP og/ eller GAD har inngått har evaluert Fluoxetin *Birmaher et al 1994 og Fairbanks et al 1997.*

*Rynn et al 2001* : Sertralin ved GAD. Placebokontrollert. N=22 alder 5-17 år. Dosering 50 mg sertralin daglig. Sertralin bedre enn placebo fra uke 4. Stor effekt av sertralin 90 % vs 10 %.

Vurdert som trygg og effektiv.

*Rynn et al 2007* Venlafaxin Generalisert angstlidelse 2 multisenter undersøkelser N=157

Venlafaxin og N=163 placebo. Alder 6-17 år i 8 uker. Etter 4 uker signifikant bedre enn placebo 69 % vs 48 %. Godt tolerert. Anbefales ved GAD og SoP når forsøk med flere SSRI ikke har ført fram.

*Strawn et al 2015* RCT Duloxetine ved **GAD** N 272 7-17 år ( 42% 7-11) 10 uker etterfulgt av 18 uker åpen studie. Signifikant bedre symptomatisk respons ( 59%/42%), remisjon (50%/34%)og funksjonell remisjon( CGAS over 70) (37%/24%) i forhold til placebo GI symptomer, smerte i halsen, dizziness, hoste og hjertebank mer enn placebo. Mindre vektøkning og 6,5 økn i puls.



Buspiron in GAD, 2 upubliserte studier. N=559 6-17 år. 15-60 mg/dag. Finnes på FDA sin hjemmeside. Placebo bedre enn buspiron

*Keeton et al 2009* går i en artikkel gjennom behandling av generalisert angst. De anbefaler CBT og ved medikamentell behandling anbefaler de å starte med fluvoxamine 25 mg/dag, fluoxetine 10 mg/dag, eller sertraline 25 mg/dag, enda lavere startdoser er mulig. Doseringen kan justeres så ofte som hver uke for å få best mulig respons og minimere bivirkninger. De anbefaler 1 års behandling og da forsiktig nedtrapping i en periode av året hvor det er minst mulig stress. Ved tegn til tilbakefall anbefales å starte opp igjen behandlingen.

*Dobson og Strawn 2016* Farmakoterapi for GAD hos barn. Fant 5 undersøkelser med SSRI og SNRI, flere med samtidig separasjonsangst og sosial angst. N=1186. Fant effekt av både SSRI og SNRI med NNT mellom 2.8 og 9.3 Bivirkninger varierte mellom studiene, men var generelt milde og førte ikke til seponering.

## Separasjonsangst

Mange medikamentstudier som inkluderer barn med diagnosene GAD, SAD og SOP har vist effekt av medikamentell behandling for de ulike diagnosene (se f.eks CAMS, der over 50% av barna hadde en SAD diagnose).

Trisykliske antiseptiva

Effekten av Imipramin ble evaluert hos 35 barn i alderen 6-14 år. Gruppen som mottok Imipramin rapporterte større forbedring sammenlignet med placebogruppen (For en beskrivelse se *Strawn et al. 2012*). Flere andre studier på Imipramin og Clomipramin og Benzodiazepiner har ikke vist signifikante forskjeller mellom medikament og placebo for barn med SAD (*Berney et al., 1981; Bernstein et al., 1990; Bernstein et al., 2000; Klein et al., 1992*)

Benzodiazepiner.

En studie på Clonazepam har ikke vist signifikante forskjeller mellom medikament og placebo for barn med SAD (*Graae et al., 1994*).

## Selektiv mutisme:

En liten dobbeltblind, placebokontrollert studie (N=12) med fluoxetin (0,6 mg/kg) alder 6-12 år. Moderat effekt *Black and Uhde 1994*. Ellers finnes bare åpne undersøkelser og caserapporter. Flere av disse peker på lovende resultater med behandling med SSRI.

*Ørbeck et al 2018* (norsk gruppe) går gjennom pasienter behandlet med CBT i 21 uker, 5 år etter. 21 av 30 var i full remisjon.

*Manassis et al 2016* en review om det man vet om medikamentell behandling. Finnes få og små undersøkelser og de fleste uten placebokontroll. Single case studier, kasuistikker av tvillinger eller søsken med selektiv mutisme (38 studier)

10 studier med >2 individer inkludert (3-21) 2 av disse dobbeltblinde

Medikamenter som ble brukt Fluoxetin (4 studier), Sertralin (2 studier), Citalopram (1 studie) Phenelzine (mono-amin oksidase hemmer) 1 studie, Ulike SSRI (2 studier)

Tolereres greit, Bedring rapportert på enkelte symptommål, men ikke gode nok utfallsmål valgt, Videre anbefalinger i reviewen:

- Avveining nytte- risiko, nøye diskusjon med foresatte
- Bedre effekt hos de yngre barna både for KAT og medikamenter?
- Medikamenter vurderes etter 3 mnd med annen behandling med begrenset fremgang?



- Begrenset kunnskap om medikamentell behandling ved selektiv mutisme

## Panikk lidelse.

Dette er en sjelden lidelse hos barn og det finnes lite undersøkelser. Et par åpne studier og en retrospektiv tyder på at SSRI kan være effektive.

## PTSD

Traumefokusert psykoterapi er første behandling og mer effektiv enn all medikamentell behandling.

Ved medikamentell behandling bør en starte med å behandle komorbide lidelser.

Finnes lite studier på barn og unge.

Voksne nylig retningslinjer fra nasjonalt senter for PTSD i USA ( jobber mye med krigsveteraner) 2017. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/>

Legger vekt på traumefokusert psykoterapi og behandling av evt. komorbide lidelser som er hyppig forekommende.

Går gjennom det man har om medikamentell behandling.

**Antidepressiva:** I USA er sertralin (50-200 mg) og paroxetin ( 20-60 mg) FDA godkjent for beh av PTSD hos voksne. De peker på at fluoxetin ( 20-60 mg) og venlafaxin ( 75-300 mg) også kan brukes. Angir ingen anbefaling i forhold til mirtazapin ut fra at det ikke finnes undersøkelser. Peger også på at sertralin har liten evidens da det er kommet negative undersøkelser.

**Stemningsstabiliserende:** Topiramamat svært sprikende resultater, Kan være nyttig ved samtidig alkoholmisbruk. Divalproex ( orfiril) to negative RCT. Lamotrigin kun en liten åpen undersøkelse (n=15 ) som var lovende.

**Antipsykotika:** Fastslår at de ikke har noen plass i behandling av PTSD, men kan evt brukes ved komorbid psykose eller bipolar lidelse. Advarer spesielt mot risperidon.

**Alfablokkere:** Omtaler ikke alfa 2 blokkere clonidin eller guanfacin. Alfa 1 blokker prazosin. Fastslår at det ikke er evidens i forhold til globale PTSD symptomer. Sprikende i forhold til bruk ved mareritt. En stor multisenterstudie fant ikke forskjell fra placebo. Verken anbefaler eller fraråder.

**Betablokkere:** Ikke evidens. Kan evt brukes ved komorbid prestasjonsangst eller sosial angst.

**Benzodiazepiner.** En nylig metaanalyse viste dårligere resultat over tid for de som fikk benzodiazepiner. Anbefales ikke brukt ut over 5 dager i akutsituasjoner lorazepam, clonazepam (Rivotril), alprazolam ( Xanor), diazepam

**Søvnvansker ved PTSD:** Fastslår at 90-100% av veteraner har en form for søvnvanske som består hos mange til tross for ellers vellykket behandling. Anbefaler å utrede på vanlig måte og se på det som en komorbid lidelse. Anbefaler kognitive terapier så lenge en ikke finner andre underliggende årsaker, eller den akutte søvndeprivasjon er så stor at en må behandle akutt.

Andre gjennomganger de siste årene har tilsvarende resultater. Belkin 2015, Hoskin et al 2015, Bajor et al 2011

## Barn og ungdom:

### Antidepressiva:

Choen et al 2007 fant ikke signifikant forskjell mellom Sertralin og placebo (11 i hver gruppe) Robb et al 2010 en større undersøkelse av barn med PTSD. Sertralin N=67, placebo N= 62, 10 uker, ikke signifikant forskjell på effekt.

*Strawn et al 2010* gjennomgang av undersøkelser PTSD barn og ungdom. Viser til at undersøkelser gjort med SSRI ikke har vist effekt, på andre medikamenter finnes bare casestudier og det er behov for studier i forhold til antiadrenerge, antipsykotiske og stemingsstabiliserende medikamenter.

### **Alfa 2 agonister**

*Belkin og Schwartz 2015* peker på at det finnes lite kontrollerte undersøkelser. Går gjennom det som brukes også av andre typer medikamenter.

Peker på at det er også teoretisk grunnlag for at alfa 2 blokkere kan virke ved hyperaktivering. Det er da et hyperaktivt sympatisk nervesystem. Det er funnet forhøyet noradrenalin i CSF.

Alfa 2 agonister demper noradrenerg tonus.

*Connor et al 2013* Åpen undersøkelse guanfacine (Intuniv) for PTSD hos barn og unge. Gitt ved PTSD men de fleste hadde også ADHD. N=19 6-18 år 1-4 mg om kvelden.

Bedring både av PTSD og ADHD symptomer rapportert. Lavere doser enn vanlig brukt ved ADHD (gjennomsnitt 0,03mg/kg)

Clonidin: Kun caserapporter.

### **Alfa 1 agonister:**

**Prazozin** (Tidligere Peripress, nå reg fritak som Minipress, Hypovase)

*Review feb 2017 Akinasanya et al* finner kun 6 caserapporter om bruk hos barn og unge ved PTSD. Ingen RCT

*Keeshin et al juli 2017* en gjennomgang av litteratur og en retrospektiv review av 40 barn og unge behandlet ved en traumeklinikk 2014-2016. Pasientene fikk i utgangspunktet TF-CBT (79%) eller annen terapi på en spesialisert traumeklinikk. Alle fikk også spesialisert veiledning i forhold til søvnhygiene og teknikker. 65% hadde komorbid psykisk lidelse (50% angst og 32% depresjon) 41% fikk SSRI for dette. De som ikke fikk hjelp med søvn og mareritt etter dette, ble sendt til vurdering i forhold til prazosin. Alder 5-18 år, Behandlingstid 2-30 uker. Ble brukt mellom 1-15 mg prazosin 30-60 minutter før sengetid.

Forelå data på 34 pasienter. 26% rapporterte bivirkninger (dizziness 18%, angst 9% og hodepine 6%) Prazosin ga bedret søvn og mindre mareritt.

Beskriver at de alltid startet med 1 mg og økte med 3 dager mellomrom til 2 mg eller 3 mg. Deretter økning med 1 uke i mellom.

To grupper skilte seg ut. Lavdoserespondere (65%) reagerte på 1-4 mg og hadde rask respons. I denne gruppen var det mest bivirkninger. En gruppe på 35% trengte mellom 5 og 15 mg. Man så veldig lite bivirkninger ved videre opptrapping.

Ikke noe rebound hypertensjon ved seponering (som ved clonidin og guanfacine) Ikke nødvendig å trappe ned. Ingen vektøkning utover forventet. Noen pasienter stoppet medisinerer før annen behandling var ferdig for PTSD. Fikk da tilbake mareritt og søvnproblemer.

Prazosin, C02C A01i Norge fåes på reg fritak som Minipres (1 mg og 5 mg i 30 eller 100 pakning) eller Hypovase (1 mg no 60). I perioder vært vanskelig å skaffe

### **Betablokker:**

Generelt ikke vist effekt

*Kindt, Emmerik 2016* Beskriver forskning på enkelttraumer hvor de fremkaller en emosjonell traumerespons og så gir 40 mg i det den er på det høyeste. Mener at traumeminnene når de da lagres igjen ikke knyttes opp mot den emosjonelle responsen.

## C 3. Tourette og tics

### Oppsummering:

Første behandling av tics er god psykoedukasjon, støtte og tilrettelegging i tillegg til behandling av komorbide lidelser. Habit reversal training, HRT, er anbefalt behandling hvis metoden er tilgjengelig. Hvis det fortsatt er invalidiserende tics, kan medikamenter vurderes. Ingen medikamenter er godkjent for Tourette eller tics i Norge, bortsett fra Haloperidol. Klonidin (Catapresan) anbefales som førstevalg ut fra kost/ nytte. Risperidon (Rispedal) i små doser kan være effektiv, men obs vektøkning. Aripiprazol (Abilify) er det god erfaring med, men kan også gi vektøkning. Haloperidol (Haldol) og Pimozide (Orap) har god dokumentasjon, men brukes likevel lite pga bivirkninger. En rekke andre medikamenter forsøkes. Medikamendose bør varieres etter intensitet av tics.

Ingen medikamenter har generell trygderefusjon for Tourette syndrom i Norge, det betyr at det må søkes NAV om refusjon etter § 3, blåreseptforskriften. I følge Helfo holder det i søknaden å vise til medikamenter som er anbefalt i nasjonale eller internasjonale retningslinjer i f.eks pediatri eller i veileder i barne og ungdomspsykiatri ( se lenke under).

Undersøkelser viser at det vanligvis er trygt å bruke metylfenidat ved samtidig tics og ADHD. Klonidin og Guanfacine (korttidsvirkende) kan ha effekt på begge lidelser samtidig, men i mindre grad.

En god gjennomgang i veileder BUP: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/Faglig-veileder-for-barne-og-ungdomspsykiatri/Del-2/f-95-tics-og-tourettes-syndrom/>

Veileder pediatri:

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/nevrologi/tourettes-syndrom>

### Om Tourette syndrom epidemiologi, symptomer

Tourette syndrom er definert som både **motoriske og vokale tics** (plutselig, hurtig, gjentagende, ikke rytmisk, stereotyp motorisk bevegelse eller vokalisering) som er til stede i over et år, men de trenger ikke forekomme samtidig. Lidelsen skal ha startet før 18 år. Hos de fleste starter lidelsen i 5-7 års alder og den har sin største utbredelse i 10-12 års alder. De fleste blir bedre i løpet av puberteten. Prevalens i alder 5-18 år angis til mellom 0,4-3,8 i ulike undersøkelser. Mange flere barn har noen tics i kortere perioder.

Tics kan variere mye i intensitet og barnet kan være uten tics i perioder. Noen barn har også sensoriske tics, definert som noe som kommer like før annet tics, barn kan f. eks beskrive det som intens kløe, rusk i øyet el. l

Den viktigste behandlingen av tics er psykoedukasjon både til barnet, familien og omgivelser. Mulighet for å trekke seg tilbake og å få hvile kan også være avgjørende.

Det kan være viktig å tilby medikamentell behandling når ticsene er svært plagsomme, når det fører til venneproblemer, muskelsmerter, mye sinne og det er seksuelle elementer i ticsene.

Det er svært stor **komorbiditet** og det kan ofte være de andre tilstandene som gir størst lidelse. Det er derfor viktig å vurdere det samlede tilstandsbildet og drøfte nøye med barnet og foreldrene hva en eventuelt skal starte å behandle. *Hirschtritt et al 2015* og *Eapen et al 2016* har intervjuet voksne retrospektivt . 75% hadde komorbid lidelse, 57% to eller flere. 72% ADHD eller OCD. Mood, angst eller disruptiv lidelse 30% hver. Risiko for start av komorbid

lidelse var størst mellom 4 og 10 årsalder, den komorbide lidelsen kunne ha startet først. Komorbiditet er viktig for livskvalitet.

OCD, ADHD, angst, depresjon og adferdsproblemer og aggresjon er mer vanlig hos de med Tourette enn i normalbefolkningen. Det kan av og til være vanskelig å skille komplekse tics fra tvangshandlinger.

Undersøkelser som er gjort på behandling av Tourette kan være vanskelig å tolke både fordi intensitet og frekvens av tics naturlig varierer mye med tiden, og fordi effekten kan være mer på de komorbide lidelsene enn på ticsene i seg sjøl.

*Quezada og Coffman jan 2018* går gjennom alle medikamenter som det er gjort forsøk med i forhold til Tourette syndrom. De redgjør kort for virkemekanisme og hvilke studier som finnes. De har også gått gjennom gjeldende guidelines fra Europa og Kanada. De konkluderer med at antipsykotika er mest effektive, men også har potensiale for alvorligst bivirkninger. Av disse er risperidon og aripiprazol mest utprøvd. Haloperidol og pimozid har uten tvil svært god effekt når man kommer opp i dose, men også alvorlige bivirkninger. Derfor brukes andre medisiner oftest først som klonidin og guanfacine (korttidsvirkende). topiramet, baclofen, botulinumtoxin A og tetrabenazin (i Norge godkjent for Huntingtons chorea) blir brukt en del i USA for å unngå bivirkninger. Av disse har clonidin og guanfacine mest evidens. De fastslår at det er ulike phenotyper av Tourette syndrom som vil ha effekt av ulike medisiner. De går også gjennom ulike medisiner og naturpreparater som er under utprøving, eller hvor det finnes noen data som peker mot effekt. De peker på ecopipam, en ny D1 antagonist, som lovende sammen med to VMAT2 inhibitorer (dvs virker på frakt av dopamin, noradrenalin og serotonin fra vesikler til synapser) og peker også på stor interesse for cannabisderivater.

*Whittington et al, 2016 England*

Practitioner Review: Treatments for Tourette syndrome in children and young people - a systematic review. Ser på 40 undersøkelser med medikamenter, adferdstilnærming, dietter og fysisk aktivitet.

Konkluderer med at HRT/CBIT (begge bygger på CBT) har like god effekt som medikamenter og ikke bivirkninger. Krever samarbeid og må være tilgjengelig, men mye kan gjøres via telematikk eller lignende.

Hvis man vurderer medikasjon er klonidin /guanfacin (ikke depot) førstegvalg ut fra kost/ nytte. Antipsykotika er nyttig men større sjanse for negative effekter. Anbefaler å behandle komorbide lidelser først ( ADHD, angst og ocd)

Samme gruppen (*Hollis et al 2016*) ser også på pasientperspektiv på behandlingen.

## **Medikamentell behandling:**

### **Alfablokkere:**

**Klonidin** (Catapresan) (adrenerg alfa 2 agonist) 35% effekt utover placebo i kontrollerte undersøkelser. Brukes spesielt hos de som også har ADHD. Kan også ha en effekt på søvn og aggresjon. Startdose 25 mikrogram x1, vedlikehold 0,1-0,3 mg delt på 2-4 doser ( maks 8 mikrogram/ kg/døgn). Medikamentet må også trappes ned over tid på grunn av virkning på blodtrykk. Det tar tid før optimal virkning oppnås.

Finnes i tabletter på 25 mikrogram registrert i Norge. Kan også søkes på registreringsfritak som transdermalplaster som skiftes ukentlig (men obs hudreaksjoner) eller som depotpreparat. *Gaffney et al 2002* fant at klonidin og risperdal var like effektive.

**Guanfacine** korttidsvirkende har vist 30 % reduksjon i tics (Scahill *et al* 2001)

**Guanfacine depot (Intunive)** Pilotstudie Scahill *et al* 2012 N= 34 6-17 år. Også en ny studie Murphy *et al* 2017 (referert til av Scahill i forelesning AACAP 2017) viste ingen signifikant forskjell mellom aktiv og placebogruppe. Ga ikke grunnlag for å gå videre med større studie.

**Antipsykotika** er kanskje den vanligste behandlingen for Tourette syndrom i Norge. Man vet ikke hva ideelle doser er, noen kan klare seg med svært lave doser. I følge overlege Henning S. Aabech er det også viktig å kunne variere dosering ut fra intensitet av tics, evt ta det helt bort i perioder med lite eller ingen tics. Det er ellers en tendens til økende doser over tid.

**Første generasjon antipsykotika.** Tidligere har **Haloperidol** (Haldol) og **Pimozide** (Orap, ikke registrert i Norge, søkes reg. fritak) vært mye brukt. På grunn av europeiske samordningsregler er Haloperidol nå godkjent for Tourette 10-17 år når annen farmakologisk behandling ikke fører fram. Må fortsatt søkes refusjon. (Sallee 1997 dobbeltblind, placebokontrollert crossover, 24 uker, Shapiro *et al* 1989)

I tidligere undersøkelser ble forholdsvis store doser brukt. Vanlig dosering har vært 1-4 mg pr dag for haloperidol, nå anbefales enda lavere doser fra 0,125mg og til 3 mg ofte delt på flere doser. 2-6 mg for pimozide (King *et al* 2003) (startdose 0,5-1 mg) Spesielt haloperidol har hatt såpass mye bivirkninger hos barn og ungdom at selv om effekten har vært god har ca 2/3 sluttet etter kort tid.

Pimozide tolereres bedre, men det kreves EKG både på forhånd og i forløpet, pga fare for QT tid forlengelse.

Flufenazin (Siqualone) har vært brukt en del i klinisk praksis, men det foreligger lite studier. En åpen studie viste at mange foretrakk denne fremfor haloperidol pga mindre bivirkninger.

### **Andre generasjon antipsykotika**

#### **Aripiprazol (Abilify)**

Yoo *et al* 2013 10 uker RCT N=61 Aripiprazol 66% aktiv medisin og 45% kontroller ble mye bedret. Titrert fra 2 mg til maks 20 mg Signifikant bedre effekt enn placebo på alle mål. Godt tolerert, men vektøkning og livvidde økte signifikant mer på Aripiprazol enn placebo. Prolactin gikk ned.

Sallee *et al nov* 2017 Aripiprazol ved Tourette hos barn og unge. USA, Canada, Ungarn og Italia N= 133 randomisert til enten lavdose 5-10 mg eller høydose 10-20 mg (ut fra vekt over eller under 50 kg) eller placebo i 8 uker. Ved 8 uker hadde 69% i lavdosegruppe og 74% i høydosegruppe mye eller veldig mye bedring mot 38% i placebogruppe. Vanligste bivirkninger var sedasjon og tretthet.

Start med lav dose (2,5 mg) evt enda lavere. Oftest tilstrekkelig med doser opp til 10 mg. Det finnes ikke mindre tabletter enn 5 mg i Norge og de er ikke anbefalt å dele. Man må da bruke miksdur for lavere dosering.

**Risperidon** har vist seg effektiv i to små studier (Scahill *et al* 2003, Dion *et al* 2002) Fatigue og økt appetitt og vektøkning (2,8 kg på 8 uker) var hovedproblem.

Bruggeman *et al* 2001 og Gilbert *et al* 2004 fant Risperidon like effektiv som pimozide.

Ved vekt fra 50 percentil og under, er Risperdal et greit valg, men det er viktig å følge godt med vekta. Erfaringer på at 50-60 % går opp i vekt. Hvis stor vektøkning er det viktig å stoppe før det er gått et halvt år. Vekten kan da normaliseres, etter det er det mye vanskeligere.

Vanligvis er en dosering daglig greit, ofte tilstrekkelig med doser 0,125 mg til 3 mg. Hvis dosen blir over 2 mg bør den deles på to doser.

**Olanzapin** (Zyprexa) 2 åpne studier på voksne har vist gode resultater (*Budman et al 2001, Stamenkovic et al 2000*). Obs enda større risiko for vektøkning enn Risperidon og anbefales vanligvis ikke til barn og ungdom. Dosering 2,5-12,5 mg  
**Ziprasidon** (Zeldox) er vist effektiv i liten studie. *Salee 2000* (obs Q-T tid) 10-80 mg  
**Quetiapin** (Seroquel) åpen studie (*Mukaddes 2003*) 75-150 mg, startdose 25 mg.

## Andre medikamenter

**Tiaprid** brukes i noen land i Europa for Tourette syndrom (ligner antipsykotika). Kan fås i Norge på reg.fritak. Lite dokumentert, men til god hjelp for enkelte. 3 daglige doser (5 mg/kg) (Bernhard Weidle personlig meddelelse)

*Gabbay et al 2012* **Omega 3 fettsyrer** i dobbeltblind undersøkelse for Tourette. N= 33 6-18 åringer 20 uker. Gruppen med omega 3 fikk ikke signifikant mindre tics, men de rapporterte at de hadde det bedre.

**N-Acetylcystein** ( Mucomyst) *Bloch et al 2016* RCT N=31 8-17 år 12 uker Negativ både for primære og sekundære mål.

Det er prøvd ut mange ulike medikamenter i små åpne studier og også andre typer behandling som transkranieell magnetisk stimulering, dyp hjernestimulering med intracerebrale elektroder. Dette er forbeholdt de som er svært hardt rammet. Hos enkelte med svært invalidiserende tics i en enkelt muskelgruppe har injeksjoner med botulinumtoxin hatt god effekt.

**Jernmangel.** *Ghosh et al 2017* retrospektiv studie 57 pasienter. Ved lavt ferritin var det tendens til alvorligere tics. Bedret ved jerntilskudd. Sjekk jernstatus.

## Tics/ Tourette med komorbid ADHD:

Det er stor komorbiditet mellom disse. Vanligvis vises symptomer på ADHD før tics. Lenge ble det advart mot faren for at metylfenidat kunne utløse og forverre tics.

*Cohen et al 2015* Metaanalyse konkluderer med at tics ved bruk av stimulantia er lik som placebo på gruppenivå. Noen får mindre tics og noen får mer. Konkluderer med at en må øke forsiktig.

*Allen et al 2005* undersøkelse med Atomoxetin og placebo ved ADHD og kroniske tics, viste ingen forverring av tics i noen av gruppene. En undersøkelse (*Spencer et al 2008*) med 117 barn 7-17 år over 18 uker viser samme resultat. På to av tre parametere var det også reduksjon i tics.

Det Tricykliske antidepressivet desipramin (metabolitt av imipramin) har vist effekt både på ADHD og tics i undersøkelser, *Spencer et al 2002*, men pga bekymringer for bivirkninger fra hjertet og rapporter om plutselig død, er dette svært lite brukt.

Clonidin og Guanfacine kan brukes ved komorbid ADHD og kroniske tics, men Guanfacin depot (Intuniv) har bare vist effekt på ADHD delen.

*Bloch, Panza et al 2009 metaanalyse* behandling av barn med ADHD og komorbide tics. (9 RCT med 477 barn)

Metylfenidat, alfa2 agonister (klonidin), desipramin og atomoxetin viste effekt i forhold til ADHD symptomer hos barn med komorbide tics. Alfa 2 agonister og atomoxetin bedret også tics. Supraterapeutiske doser av dextroamfetamin forverret tics. Ingen evidens for at metylfenidat forverrer alvorlighet av tics på kort sikt. Konklusjon: Metylfenidat ga best og raskest effekt på ADHD, alfaagonister ga best kombinasjon av bedring for begge lidelser, Atomoxetin og desipramin er også evidensbasert behandling for barn med ADHD og komorbid tics.

### **Tic/ Tourette og tvang:**

De fleste undersøkelser med OCD og bruk av SSRI har ekskludert barn med tourette/tics. Det ser også ut til at OCD med tics kan være en annen subtype. Vi har derfor ikke sikker evidens for at SSRI vil være effektive hos barn med ticsrelatert OCD. Det kan noen ganger være vanskelig å skille tvangshandlinger, ritualer og komplekse tics.

*Bloch et al 2006* anbefaler å starte med å behandle OCD (med CBT) ut fra at det har en dårligere prognose i naturalistisk forløp, mens tics ofte forbedres i løpet av puberteten.

## **C 4. Adferd**

Det er spesielt u håndterlig aggresjon man forsøker å behandle medikamentelt. Aggresjon og adferdsproblemer kan foreligge ved en rekke ulike lidelser og det er derfor viktig med en nøye kartlegging og evt. behandling av underliggende lidelser og faktorer i omgivelsene.

Adferdsterapeutiske tilnærminger prøves alltid først ved adferdslidelser.

I noen tilfeller kan imidlertid problemene være svært store og bestå, til tross for alle disse tilnærmingene, og da kan det noen ganger være riktig å vurdere medisinerings.

Det snakkes også om ulike former for aggresjonsutbrudd. Foreløpig vet man ikke nok om hva disse forskjellene innebærer i forhold til ulike behandlingstilnærminger.

Det er de siste årene gjort en rekke **undersøkelser** i forhold til ulike medikamenter. De fleste er gjort i forhold til spesielle grupper som barn med lavt evnenivå, autister, innlagte pasienter. Dette er oppsummert i to tidligere og en nyere artikkel:

*Ipser J, Stein D J. 2007* og *Pappadopulos et al fra 2006* Den siste konkluderer med at beste effekt er sett ved metylfenidat ved komorbid aggresjon ved ADHD, og for risperidon for adferdsforstyrrelser og subaverage IQ. *Pringsheim et al 2015* konkluderer med evidens for korttidsbruk av risperidon, de har inkludert også 7 studier på litium og antiepileptika og vurderer evidens for bruk av dette som svært lav.

### **Medikamentell behandling:**

#### **Antipsykotika annen generasjon**

Det foreligger en reviewartikkel fra *2008 av Findling* i forhold til nyere antipsykotika og aggressiv adferd hos kognitivt normale barn. Konkluderer med at risperidon er godt dokumentert, mens det er mer begrenset evidens for at også olanzapine, quetiapine og aripirazol har effekt.

*Cochranerapport 2017 Loy et al* ser på bruk av antipsykotika ved adferd hos barn og ungdom. Noe evidens for at risperidon (8 undersøkelser) ved korttidsbruk kan redusere aggresjon og alvorlige adferdsproblemer ved adferdslidelser. Assosiert med signifikant vektøkning.

Det mangler evidens for bruk av quetiapin (1 undersøkelse) og ziprasidon (1 undersøkelse) eller andre atypiske antipsykotika for alvorlig adferdslidelse hos barn og unge. Det finnes ingen evidens under 5 år.

Det mest undersøkte medikamentet er **Risperidon**. Dosering har vært 0,5-4 mg /dag. Risperidon har også fått godkjenning i forhold til aggresjon og uhåndterlig adferd hos barn og unge med under middels intellektuell funksjon.

Det finnes mange undersøkelser på korttidsbehandling ( *Aman et al 2002, Snyder et al 2002, Findling et al 2000, Buitelar et al 2001, McCracken et al 2002*)

Det er også flere langtidsstudier som innebærer randomisering til fortsatt risperidon eller placebo etter en lengre periode med medisinerings. Disse viser større tilbakefall i placebogrupper, men samtidig at en ikke ubetydelig gruppe (33-53 %) i placebogrupper, ikke fikk tilbakefall i observasjonstiden. (*Reyes et al 2006, Aman et al 2004, Croonenberghs et al 2005, Turgay et al 2002, Troost et al 2005*) Alle disse undersøkelsene er gjort i spesielle utvalg som lavt evnenivå (ikke nødvendigvis psykisk utviklingshemmede men low average) og autister.

### **TOSCA study.**

*Gadow et al 2014, Aman et al 2014* Adferdslidelse med alvorlig aggresjon komorbid med ADHD N= 168 6-12 år. NMIH funded multisite study (4 universitet). Randomisert til enten metylfenidat + foreldretrening (9 uker) + risperidon, eller metylfenidat + foreldretrening + placebo. Først 3 uker opptrapping metylfenidat til rett dose, så opptrapping risperidon/ placebo over 6 uker. Begge fikk foreldretrening. Begge ga resultater, størst i gruppen som fikk risperidon i tillegg, men fortsatt mange barn med betydelige problemer på skole og/eller hjemme. Man så mer prolaktinøkning og gastrointestinale problemer med risperidon, men lite vektøkning i 9 ukers perioden.

*Arnold et al 2015* har sett på angst og unngåelsesadferd i denne gruppen. De finner at lærere så en stor forbedring i angstadferd i gruppen som fikk risperidon og det anbefales å utrede angstlidelse som mulig grunnlag for alvorlige adferdslidelser.

*Findling et al 2017* ser på resultatene etter 12 uker videre behandling, fortsatt blindet, i forhold til risperidon/ placebo. ( Dette var deltagere som hadde reagert positivt på 9 ukers behandling) Begge grupper hadde fortsatt god respons etter ytterligere 12 uker.

*Gadow et al 2016* ser på oppfølging etter 1 år. Begge grupper er fortsatt forbedret, men det er ikke signifikante forskjeller på de som fikk risperidon eller placebo som tilleggsmedisin til foreldretrening og metylfenidat. Risperidongruppen hadde forhøyet prolactin og placebogrupper hadde vekttap. Mange hadde fortsatt ganske store utfordringer.

*Barterian et al 2017* vurderer kliniske implikasjoner av funnene og har reanalysert studien. De ser at effekten av foreldretrening og metylfenidat fortsatte å øke også utover 3 uker. De anbefaler å kun vurdere tillegg av risperidon hos de som ikke har effekt av foreldretrening og metylfenidatbehandling i optimal dose i minst 4 uker.

Det foreligger noen små åpne undersøkelser i forhold til **Olanzapin** og aggresjon/ disruptiv behaviour som indikerer positiv effekt.

*Conner et al 2008* pilotundersøkelse med **Quetiapin** i 7 uker. 10 placebo, 9 aktiv 200-600 mg. Godt tolerert, 1 akatisi. Positiv på noen parametere men ikke alle. Videre undersøkelser ønskes.

Studier av **Aripiprazol** (Abilify): *Findling et al 2004*. Undersøkelse på barn og unge med adferdslidelse. Opprinnelig planlagt dose var 2 mg under 25 kg, 5 mg 25-50 kg, 10 mg 50-70 kg og 15 mg over 70 kg. De fire første pasientene fikk oppkast ca 3-4 timer etter første dose. Resten av utprøvingen startet man med ca halv dose Ca 10 % fikk da bivirkninger, mer hos



barn enn hos ungdom (Dyspepsi, oppkast, søvnighet, ør i hodet) *Kuperman et al 2011* en åpen undersøkelse på 10 tenåringsgutter med alvorlig adferdslidelse. Fant effekt på aggresjon og ble tålt godt.

Se ellers under autisme.

#### **Første generasjonsantipsykotika.**

Det er fra tidligere evidens for effekt av Haloperidol (Haldol) og Thiodidazine (Melleril, ikke lenger registrert i Norge).

#### **Sentralstimulerende.**

Noen studier tyder på at metylfenidat har en egen effekt på aggressiv adferd i seg sjøl, uavhengig av affekten på kjernesymptomene i ADHD (*Klein et al 1997*).

En metaanalyse av 28 studier (Connor et al 2002) viste positiv effekt på aggressive symptomer ved ADHD

MTA studien peker på at stimulanter er effektive i behandling av ADHD, også ved samtidig forekommende symptomer på mani og aggresjon (*Galanter et al 2004*)

#### **Stemmingsstabiliserende**

Generelt sett har stemmingsstabiliserende medikamenter lav evidens ved adferdslidelser. Noen eldre studier viser at **Litium** er vist å redusere aggressiv adferd hos unge med conduct disorder (*Campbell et al 1995, Malone et al 2000*), **Divalproex** (valproat, Orfiril) har også samme effekt, spesielt anbefalt ved eksplosiv og alvorlig aggresjon. (*Donovan et al 1997, 2000 og 2003, Steiner 2003*) **Karbamazepin** har vist motstridende resultater.

**Lamotrigin** (Lamictal) kan også ha god effekt ved aggresjon og spes. ved bipolar lidelse med alvorlige aggressive symptomer.

*Matthews et al Poster AACAP San Francisco 2012* har sett på effekt av antiepileptika opp mot antipsykotika i denne gruppen. Åpen undersøkelse (N= 91) Innlagte pasienter alder 5-17 år ble seponert antipsykotika og satt over på antiepileptika, fulgt i 3 år. Etter 6 mnd var det positive outcome i 78 % for de som hadde fulgt opp medisineringsen og 8 % av disse var reinnlagt. En del primærleger hadde byttet tilbake til, eller lagt til antipsykotika. I denne gruppen var positiv outcome 44 % og reinnleggelser 26 %. De konkluderer med at det er bedre effekt av antiepileptika i denne gruppen. Finner ikke dette igjen som artikkel.

#### **Alfa 2 adrenerge agonister, Klonidin (Catapresan) og Guanfacin**

De har vist middels god effekt i forhold til behandling av aggresjon (*Pappadopulos et al 2006*) De kan ha en plass i kombinasjon med metylfenidat ved kombinasjon av ADHD og aggressive symptomer hvor det første medikamentet ikke er nok, evt ved komorbide tics.

## **C 5. Autistiske lidelser og spesielle syndromer**

### **Oppsummering:**

Det finnes foreløpig ingen medikamentell behandling for autisme. Det er imidlertid mulig å behandle enkelte symptomer ved autisme medikamentelt, og på denne måten gjøre barnet mer mottagelig for intervensjoner i forhold til adferd og læring.

Det er også ved autismespekterlidelser stor komorbiditet. Behandling av komorbide lidelser kan ha en indirekte positiv effekt på grunnlidelsen.

De medikamentene som har indikasjon ved autismedidelser i USA er Aripiprazol og Risperidon. Indikasjonen for risperidon i Norge er tatt bort.

Det er mye som tyder på at barn med autisme kan være ekstra sårbar for bivirkninger av medikamenter, og man må derfor være ekstra forsiktig. Disse barna har ofte også mindre muligheter til å si ifra, og det er ofte vanskelig å bruke medikamenter som krever monitorering i form av blodprøver.

Likevel regner man med at minst 50 % av mennesker med ASD får medikasjon for psykiske symptomer i løpet av livet. (*review Mohiuddin m fl 2012*)

**Før du tenker medisinerer ved uro, aggresjon og irritabilitet, let etter faktorer i omgivelsene som kan ha utløst dette. Eks smerter (tannpine), ubehagelige persepsjonsopplevelser, endringer i skole, boforhold, viktige personer. Bivirkning av andre medisiner.**

Ulike syndromer krever spesiell behandling.

**Erfaringer fra Norge** ved psykisk utviklingshemming (Ivar Reinholdt Mæhle, Haukeland sykehus):

**Levetiracetam** (Keppra) kan gi ondskapsfullhet. **Topiramet** (Topimax) gir psykiske vansker hos 50 % av PU klienter

Blodtrykksmedisiner eks **betablokkere**, kan gi hallusinasjoner og psykose (også hos barn)  
Alle medikamenter som gjør en tørr i munnen kan også gi forvirring

**Rivotril** gir også psykiske vansker hos ca 50 %, Ser ofte ut til å virker godt først før dette kommer.

## **Reviewartikler og oppsummeringer av medikamentell behandling ved autisme:**

*Howes et al 2018* konsensus om utredning og medikamentell behandling ved autisme i Storbritannia. Går gjennom alle aktuelle medikamenter som har vært prøvd i forhold til autisme. Konkluderer at hittil har ingen gitt noen sikker effekt i forhold til kjernesymptomer. Evidens for Melatonin ved søvnvansker. Risperidon og aripiprazol ved irritabilitet. Metylfenidat har effekt på samtidig ADHD, men sannsynligvis mindre effekt enn hos andre barn og større sjanse for bivirkninger. Atomoxetin har også vist effekt ved ADHD i denne gruppen. Guanfacine extend release har også vist effekt ved ADHD.

*Williamson et al 2017* oppsummerer 76 studier på medisinske terapier for barn med autismespekterlidelser. Risperidon og aripiprazol har effekt på utfordrende adferd på kort tid, men obs store bivirkninger. Metylfenidat og atomoxetin har effekt på samtidig hyperaktivitet. Atomoxetin ser ut til å være best tolerert.

*Fung et al 2016* I Pediatrics. En metaanalyse Ser på farmakologisk behandling av irritabilitet og problemadferd ved autisme.

De ser på irritabiliteten som en eksessiv respons på stimuli og en konsekvens av emosjonell dysregulering. Dette kan føre til impulsiv aggresjon og rettes utad eller innad i form av sjølskade. Regner at ca 20 % med autisme har problemer med dette.

Slår fast at en først må behandle komorbide lidelser og medisinske problemer.

Hvis medisinerer skal være aktuelt må problemet være så stort at barnet ikke kan være i en vanlig undervisningssituasjon.

Går gjennom 46 RCT. Slår fast at Risperidon (5 studier) og Aripiprazol (2 studier) er mest effektive, men med mange potensielle bivirkninger. Begge er godkjent i USA for irritabilitet ved autisme. NNT for risperidon er 2 ved doser fra 1,2-1,8 mg, men NNT er 9 ved 0,15 mg.

NNT for Aripiprazol er 3 ved dosering 2-15 mg.

2 langtidsstudier med risperidon over 32 uker med 8 uker randomisert diskontinuasjon viste relaps på 62 og 65% med placebo og 12,5 og 25% ved fortsatt risperidon.

En langtidsstudie Aripiprazol 6-17 år først 13-26 uker åpen titrering, De med påfølgende 12 uker god eller meget god respons ble så randomisert til fortsatt aripiprazol eller placebo i inntil 16 uker. Relaps 35% aripiprazol og 52% placebo.

Både aripiprazol og risperidon ga vektøkning utover placebo på omtrent samme nivå. Økning i lipider. Sedasjon. NNH 12 for aripiprazol og 2 for risperidon, EPS aripiprazol NNH 20, risperidon 7.

Valproat (i en av to studier) og N-acetylcystein (mucomyst) (1 studie), viste signifikant forbedring i irritabilitet/aggresjon.

Metylfenidat og Clonidin har vist effekt også på irritabilitet og aggresjon ved autisme i studier hvor primære mål har vært andre (ADHD).

N-Acetylcystein og metylfenidat ga lite bivirkninger

Liten eller ingen effekt utover placebo ved irritabilitet og aggresjon ved autisme er vist ved følgende medikamenter: Citalopram, Venlafaxin (Efexor ) Clomipramin, Atomoxetin, (Strattera), Naltrexon, Valproat (Orfiril)(1 av 2 studier) Levetiracetam (Keppra) Amantidin, Omega 3. Secretin (Denne har aller størst evidens for at den ikke har noe effekt, mange studier)

Det foreligger Cochrane-rapporter fra 2010 og 2012 på henholdsvis bruk av SSRI og TCA. Disse konkluderer med ikke evidens for effekt på autistiske symptomer. SSRI kan evt brukes med forsiktighet ved komorbide lidelser.

*Lofthouse et al 2012* har sett på alternative behandlinger for autismspekterlidelser. Mange ulike behandlingsformer i 19 undersøkelser hvorav 13 med stoffer som skulle inntas. Det eneste de vil anbefale er melatonin (søvnvansker) og multivitamin/mineral (ved begrenset diett og eller dårlig appetitt). Andre tilskudd på spesiell indikasjon ved påvist mangel. De peker på N-Acetylcystein (NAC) som et tilskudd med stort potensiale. En nylig undersøkelse skal ha vist signifikant bedring på irritabilitet.

## Medikamentell behandling:

Statistikk viser at de med autisme har større sjanse for å få antipsykotika, antidepressiva og ADHD medisiner enn andre, men også antibiotika og antacida. Prøver mye fordi man ikke forstår hva som er galt?

## Antipsykotika

har først og fremst indikasjon ved **aggresjon og sjølskading**..

**Risperidon** Det finnes flere undersøkelser som viser effekt av risperidon på irritabilitet, aggresjon og dysfunksjonell adferd (*RUPP Autism network 2002, 2005, Shea et al 2004, Reyes et al 2006, Pandina et al 2007*) *Mc Dougle et al 2005* viste at det også var effekt i forhold til stereotyp og repetitiv adferd i RUPP studien. Dosering 0,5-3,5 mg/ dag. Det er også gjort en diskontinuasjonsstudie RUPP, med randomisering til risperidon eller placebo over 8 uker. Reduksjon med 25 % pr uke. 62,5 % i placebogruppe mot 12,5 % i risperidongruppe rapporterte tilbakefall.

*Metaanalyse 2012: Sharma et Shaw* ser på 22 studier publisert etter 2000 (16 åpne) Konkluderer med at risperidon er en effektiv behandling for de fleste barn med autisme og irritabel, aggressiv adferd, men obs vektøkning. Følg på percentilskjema.

**Ziprasidon** (*Mc Dougle 2002*) retrospektiv 12 pas 8-20 år Respons 6 av 12. Ikke vektøkning. *Malone et al 2007* 6 uker åpen 12 pas 12-18 år dose 20-160 mg/dag respons 9 av 12. Ikke signifikant vektøkning. QT økning mean 14.7 ms. Ingen gikk over 448 msec.

### **Aripirazol**

*Cochranerapport* juni 2016 Hirsch og Pringsheim. Konkluderer med at aripirazol kan være effektivt som korttidsintevensjon for noen adferdsaspekter ved ASD hos barn og unge. Mindre irritabilitet og hyperaktivitet og færre stereotypier. Men obs vektøkning, sedasjon, sikling og tremor. I en diskontinuasjonsstudie over tid var det ikke forskjell på relaps i placebo og intervensjonsgruppe. Men konkluderer derfor med at det er viktig å reevaluere bruken etter en tid med stabilisering.

Bygger på disse RCT:

*Marcus et al 2009*. Placebokontrollert fixed dose studie ved irritabilitet assosiert med autismedilidelse hos barn og ungdom. N=218 6-17 år. Randomisert til 5 mg, 10 mg 15 mg aripirazol eller placebo i 8 uker. Alle doseringene var signifikant bedre enn placebo.

Virkingen kom raskt. Tretthet, sikling og tremor var vanligste bivirkninger som førte til avslutning. Vektøkning 0,3 kg placebo, 1,3-1,5 kg på medikament.

Marcus forlenget undersøkelsen til 52 uker, åpen studie. Effekten på irritabilitet holdt seg.

*Owen et al 2008* gjennomførte også en studie med 98 6-17 åringer med alvorlige adferdsproblemer ved autismedilidelse. 8 uker fleksibel dose. Sinnetokter, aggresjon og selvskadende adferd. Signifikant forbedring allerede fra uke 1 i forhold til placebo.

*Findling 2014* Barn og ungdom med autisme først stabilisert på Aripirazol 2-15 mg i 13 til 26 uker N= 85 ble randomisert til enten å fortsette eller gå over til placebo. Ikke statistisk signifikant forskjell på tid til relaps ( Etter 16 uker 35% aripirazol og 52% placebo)

Konkluderer med at man jevnlig bør vurdere medikasjonen. Noen barn har nytte av lengre behandling.

**Lurasidon** ( Latuda) Nyere antipsykotika som har vist effekt og god bivirkningsprofil ved psykoser hos barn og unge. En studie Studie *Loebel et al 2015* N= 150 som har fulgt samme protokoll som utprøvingene av risperidon og aripirazol ved irritabilitet ved autisme, fant ingen forskjell fra placebo i utprøving med 20 mg og 60 mg.

I forhold til **Olanzapin**, **Quetiapin**, finnes kun små åpne studier og casebeskrivelser

**Haloperidol** og **pimozide** har også vist effekt, men bivirkningene i denne gruppen har vært store.

### **Antidepressiva**

Det foregår forskning i forhold til antagelser om at unormale modningsprosesser i det serotonerge systemet har en rolle i forhold til utvikling av autismespekterlidelser.

Det er varierende resultater i utprøvinger av SSRI ved autismespekterlidelser. Det ser også ut til at autistiske barn tolererer medikamentene dårligere. Prepubertale barn har en økt risiko for adferdsaktivering.

**SSRI:**

*Williams K m fl Cochranerapport august 2010*

7 RCT med til sammen 271 deltagere. (Fluoxetin, fluvoxamin, fenfluramin og citalopram.) Konkluderer med at det ikke er evidens for at bruk av SSRI er til hjelp for autismesymptomene hos barn, det er begrenset evidens i forhold til voksne. Økte bivirkninger. Bruk av SSRI for komorbide lidelser (angst, depresjon og OCD) må vurderes fra tilfelle til tilfelle.

Barn med ASD har ofte et høyt angstnivå. (Problemer med emosjonell regulering, forandring av rutiner, forandring av forventninger, angst for fremtidige forandringer, dårlig forståelse av sosiale situasjoner, dårlig forståelse av hendelser i omgivelser)

Viktig å skille rigiditet fra tvangshandlinger. Hvis man er sikker på at det er komorbide tvangshandlinger kan man evt prøve med sertralin i doser fra 50-200 mg. (starte på 25 mg) ender ofte på ca 100 mg. Noen får en periode med økt angst før bedring. Obs quick metaboliser, ta serumspeil hvis høy dose og lite virkning (obs compliance). Medikamenter skal alltid kombineres med tilrettelagt kognitiv terapi.

#### **TCA:**

*Hurwitz m. fl Cochranerapport fra mars 2012 i forhold til bruk ved autismespekterlidelser.* Konkluderer med begrenset og motstridende evidens for effekt og bivirkninger. Fant bare tre undersøkelser med få deltagere. ( 2 med clomipramin, 1 med tianeptine)

## **Sentralstimulerende og andre ADHD medikamenter**

Generelt er disse medikamentene mindre effektive og har hyppigere bivirkninger hos autister. Barn med Asperger og ADHD har responser mer som andre med ADHD.

#### **Metylfenidat**

*RUPP Autism Network (2005a)* har gjennomført en større undersøkelse med 72 barn med autisme og hyperaktivitet 5-14 år. De startet med 1 prøvedose metylfenidat. De 66 barna som tolererte denne gikk videre til neste fase med utprøving over 4 uker med placebo og tre ulike doser. ( 0,125, 0,25 og 0,5 mg/kg, obs svært lave doser) De som responderte gikk så videre til en 8 ukers åpen fase. 49 % responderte på metylfenidat. 18 % sluttet pga bivirkninger. De som ikke tolererer medikamentet kan reagere på en enkeltdose med økt hyperaktivitet, stereotypi, dysfori eller tics i løpet av en time etter administrering.

*Cortese et al. 2012* metaanalyse 11 relevante studier, 4 RCT. Mellom 49 % og 75 % var respondere. Hyppigste bivirkninger redusert matlyst, irritabilitet, sinneanfall og innsøvningsvansker.

*Bryan King AACAP2017* Større sjanse for at autister ikke tåler stimulanter. I RUPP studie 50 % hadde effekt av med, 20% av placebo 18% droppet ut pga bivirkninger. Guanfacin ser ut til å ha noe større effekt i denne gruppen enn hos andre (*Scahill 2015*)

#### **Atomoxetin (Strattera)**

*Posey et al 2005* Åpen undersøkelse 16 barn med hyperaktivitet og autisme. 75 % var respondere. To sluttet pga irritabilitet, ellers var Atomoxetin godt tolerert.

*Arnold et al 2006* 11 barn placebokontrollert cross over studie. Sikker og effektiv i forhold til hyperaktivitet.

*Zeiner, Gjevik og Weidle 2011.* 14 pas, åpen studie Norsk. 50 % responderte, effekt kan komme etter så lang tid som 4 mnd. 2 stoppet pga bivirkninger (1 sinneanfall, 1 stemningssvingninger)

*Handen et al 2015* sett på foreldretrening og atomoxetin hos barn med autisme og ADHD og noncompliance. ATX, ATX+PT, placebo+PT, or placebo. Alle intervensjoner var bedre enn placebo alene på ADHD symptomer. På noncompliance var kombinasjoner med atomoxetin

best. *Smith et al 2016* ser på en 24 ukers utvidelse av denne . Effekten ble beholdt. Best effekt sammen med foreldretrening. Godt tolerert  
*Hollway et al 2017* konkluderer med at Atomoxetin er søvnnøytral i denne gruppen

**Klonidin** (Catapresan) har vært vist effektiv i 2 små placebokontrollerte undersøkelser (*Jaselskis CA et al 1992* og *Frankenhauser MP et al 1992*) 0,15-0,2 mg  
Open label **guanfacine** i RUPPstudien. Metylfenidat non respondere, ca 50 % av de som ikke responderte på metylfenidat fikk effekt av guanfacine. (*Scahill L et al 51AACAP møte*) men det ser ut til at bruk over tid er mindre effektiv (*Posey et al 2004*). *Scahill et al 2015 RCT* guanfacine extended release ( Intunive) mot placebo N=62 barn med autisme og ADHD. Godt tolerert og god effekt. Effekt hos 50% mot 9,4% ved placebo.

En rekke andre medikamenter er prøvd ut i forhold til autistiske barn i mindre casestudier og åpne studier med varierende effekt. De fleste er ikke aktuelle for bruk i Norge.  
Antiepileptika er prøvd mot aggresjon og hyperaktivitet. **Lamotrigin** (*Belsito 2001*) ingen effekt, **Levetiracetam** (Keppra) *Wassermann 2006* ingen effekt. **Valproat**, 3 RCT: *Hellings 2005* N=30 mot placebo 8 uker. Ingen forskjell i effekt mot placebo, mer bivirkninger. *Hollander 2006* N=13. Valproat bedre mot repetitiv adferd, *Hollander 2009* N=55 12 uker. Valproat 62.5 % respons, placebo 9 % på ABC irritability subscale og CGI. Imp. Ingen effekt på andre mål.

For tiden prøves ut **Oxytocin nesenspray** tre ganger daglig i USA. Mener det bedrer gjenkjenning av emosjoner (*Guastella, Einfeld, Gray 2010*) og generelle hjernefunksjoner. (*Peart 2012*) og sosial adferd (*Andari et al 2010*). *DeMayo et al 2017* konkluderer i en reviewartikkel at det foreløpig er sprikende resultater. 3 åpne og 8 RCT med til sammen 261 barn som har fått administrert intranasal oxytocin etter ulike regimer.

## Søvn

**Søvn:** De fleste barn med ASD har søvnforstyrrelser. De fleste har hatt problemer med søvnregulering siden spedbarnsalder. **Melatonin** 3-6 mg før sengetid kan være svært effektiv. *Paul Gringras et al 2017* 13 uker RCT med 13 uker åpen forlengelse med Circadin i pediatrik formulering ( depot) ved søvnevansker og autisme. N=119 . Både raskere innsovning og lengre søvn. Beholdt effekt i 26 uker og var regnet som sikker. Tabletten er så liten at det ikke var problem å få i dem. Planlegges søkt godkjent i Europa.  
Kontakt med **Helfo februar 2018** viser til gjeldende praksis for refusjon av melatoninpreparater til barn med autisme og eventuelt andre lidelser: i Vedlegg 1 til §5-14-Delegasjonsfullmakt til Helfo med legemiddelliste. Ihht dette vedlegget kan Helfo gi stønad til melatonin ved søvnforstyrrelser ved autismespekterforstyrrelser/ gjennomgripende utviklingsforstyrrelser.

§ 3 ICD-10: -70 Søknad fra spesialist i barnesykdommer, indremedisin, nevrologi, psykiatri eller fra lege ved tilsvarende sykehusavdeling.

## Spesielle syndromer det er viktig å kjenne til ved medisinerings:

*Reilly et al 2015* Peker på at det er mange neurogenetiske syndromer med god beskrevet adferdsfenotype som fragile X syndrome, Prader-Willi syndrome, Williams syndrome of velo-cardio-facial syndrome (VCFS eller de George). Autismespekterlidelse (ASD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and psykiatriske tilstander er ofte assosiert. I en undersøkelse hvor de har spurt foreldre om disse tilleggsdiagnosene og om evt medisinerings,

finner de mye lavere frekvens av dette enn tidligere beskrevet og spør seg om man ikke er flink nok til å undersøke og behandle hos disse barna.

Søvnvansker ofte flere ulike, er svært hyppig hos disse barna.

*Angriman et al 2015* går grundig gjennom søvn hos barn med nevroutviklingsansker og går inn på de spesifikke søvnutfordringer ved ulike syndromer. Det er også en svært fyldig referanseliste hvis man ønsker mer kunnskap om ulike syndromer. Den samme gruppen går i en artikkel *Bruni et al 2017* enda mer inn på behandling av disse søvnlidelsene. De konkluderer med at søvnvansker av flere ulike slag er mye vanligere hos disse barna enn hos andre barn. Kronisk søvmangel går ut over barnets utvikling og familiens liv. Det er svært viktig å spørre spesifikt om og kartlegge søvn. Det dreier seg både om innsovningvansker, hyppige oppvåkninger, lite REM søvn og for lite total søvn. Obstruktiv søvnapnoe er vanligere og kan behandles. Det er viktig med adferdstilnærming men mange kan også ha nytte av melatonin. Vanskene mer beskrevet under det enkelte syndrom.

**Di George el velocardiofacialt syndrom.** 22q11.2 en delesjon. Her er det rot i transmittorsubstansene i utgangspunktet

50 % har ADHD/ADD og andre psykiske vansker, ca ¾ har nasal stemme. Kan være fra psykisk utviklingshemmet til fungerende i vanlig arbeid. Hjertelidelse behøver ikke være mer enn en bilyd som har forsvunnet

En del har hatt symptomer som har vært behandlet som schizofreni. Medisin har ikke virket, ser ut til å ha mer nytte av stemningsstabiliserende som lamotrigin (Lamictal) eller valproat (Orfiril).

*Jolin et al 2009* har sett på andre psykiske lidelser hos disse. Affektive, angst, oppmerksomhetsvansker og adferdsvansker var vanligere.

### **Down syndrom**

Det vanligste søvnproblemet er Obstruktiv søvnapnoe som forekommer hos 50-80% av barn med Downs syndrom. Det er også beskrevet svært fragmentert søvn, problemer med å opprettholde søvn og tidlig oppvåkning. Det påvises ofte redusert REM søvn. Viktig å spørre om dette.

**Fragilt X syndrom:** En stor andel av disse barna har ADHD symptomer, angst, og autistiske trekk *Gross et al 2015* og de er mer utsatt for mange ulike psykiske lidelser som hemmer dem svært mye i utvikling. Det er påvist serotonin dysregulering og de kan ha god nytte av å starte tidlig (småbarnsalder) med SSRI (spesielt sertralin) i lave doser. Ser ut til at sertralin har en spesifikk effekt på språkutviklingen i tillegg til angst. (*Hanson og Hagerman 2014*). De kan også ha god nytte av sentralstimulerende medisin tidlig.

Det har vært gjort få undersøkelser på søvn i denne gruppen, de som er gjort viser at 30-50% har problemer, mest med å sovne og med nattlige oppvåkninger.

*Craig et al 2017* har en gjennomgang av alle typer medisiner som har vært prøvd i forhold til å påvirke selve lidelsen. Ingen har hittil gitt positive resultater i placebokontrollerte studier.

**Prader Willi syndrom og Angelmann syndrom** er begge forårsaket av chromosomal deletion på 15q11.2-q13, men ved Prader Willie er oftest kromosomet fra far affisert og ved Angelmann fra mor.. Disse barna er veldig slappe som spedbarn. Lite bevegelser som foster. Suge og spisevansker. Barna med *Prader Willi syndrom* De fleste oppdages nå ved fødsel og settes på diett. Får også veksthormon. Med dette klarer man å holde dem på normal vekt i oppveksten. Uten intervensjon vil de begynne å legge på seg fra mellom 1 og 6 års alder. Nå problem når de skal flytte hjemmefra, da bryter diettregime sammen og de kan legge veldig

på seg. Vedvarende ukontrollert sult, jakt etter mat, hamstring. Spiser eks frossen mat, ofte tvangsmessig spising.

SSRI påvirker ikke spisetvangen, men kan være nyttig for andre symptomer de ofte også har. Bruker ofte sertralin (Zoloft) *Miller et al 2015* skriver at man foreløpig ikke har funnet noen medikamenter som hjelper på spisetrangen. Differensialdiagnose for ungdom som spiser veldig mye kan være noe på kromosom 16.11.2. Kan be om test på dette.

Spesielt varianten UB3A har risiko for psykose og for katatoni.

Søvnvanskene ligner de ved narkolepsi med nedsatt vigilance. De har ikke de andre symptomene på narkolepsi, men behandling med modafinil har fungert godt. I en undersøkelse har veksthormon tilskudd hjulpet med å normalisere søvnrytmen, men det kan samtidig øke faren for søvnapnoe. Det er motstridende rapporter om hyppighet av obstruktiv søvnapnoesyndrom, henger ofte sammen med overvekt og nedsatt hypothalamusfunksjon etter som de blir noe eldre. Hos de yngste beskrives mer en sentral søvnapnoe. Tonsillektomi kan hjelpe noe, men de har ofte fortsatt en del symptomer.

Barna med **Angelman syndrom** er ofte mer forsinket i utvikling og har oftere epilepsi, De blir ofte beskrevet som glade. Søvnvansker er vanlig og er inkludert i diagnosekriterier. Det er vansker både med å sovne og med mange oppvåkninger, i tillegg ofte parasomnier og snorking . Problemer med circadianrytmer. Også oftere PLM ( periodic limb movement) . Lavt og forsinket nattlig melatoninnivå. Søvnhygiene og adferdsterapi er viktig. Ser ut til at Melatonin er nyttig, men dosen må være lav, følge *Bruni 2015* 0,3 mg pga at man hyppig ser slow mataboliserere ved Angelman syndrom.

**Smith-Magenis syndrom.** Delesjon på kromosom 17, spontan mutasjon. Hos noen bare en del affisert, rai gen, treffer ikke på vanlig gentest.

Beskrives som de mest krevende elevene samtidig som lærerne sier de ville ikke vært dem foruten. De skader seg, putter ting i kroppsåpninger, har nedsatt sensibilitet, undersøker ting med munnen, slikker. Selfhugging (selvomfavne)

Hyperaktive, ulydige, angriper andre, konsentrasjonsvansker. Forsinket ekspressivt språk, trenger alternativ som tegnspråk. Sengevæting.

Fra ca 1 år søvnvansker, våken hele natta og sovner lett på dagen. Får for lite søvn totalt. Helt feil i melatoninrytmen med høyest konsentrasjon på dagen. De er også mer utsatt for obstruktiv søvnapnoe slik at dette også må sjekkes ut.

Disse responderer på melatonin 9 mg både på soving og adferd. Det har også vært forsøkt å gi acebutolol, som er en betabokker ikke registrert i Norge, på morgenen for å undertrykke melatoinproduksjonen på dagtid og så gi melatonin på kvelden.

**Rett syndrom** Skyldes mutasjon på X kromosomet. Affiserer hovedsakelig jenter. Nattlig epilepsi er vanlig. Karakteristisk dysfunksjon av søvn er inkludert i diagnosekriteriene.

Uregelmessig søvn/ våkenhetsmønster. Sovner på dagtid og uvanlig nattlig adferd som latter ( hos 60-88% i undersøkelse), skriking, søvnterror og snakke i søvne. Disse problemene avtok med alder og var mindre vanlig etter 18 år. Man kan se hyperventilasjon avvekslende med å holde pusten når de er våkne. Behandling med CPAP ( continuous positive airway pressure) i 1-2 timer mens de var våkne. Ellers behandlet med adferdsteknikker og melatonin 2,5-7,5 mg.

**Tuberøs sklerose** assosiert med ulike søvnvansker inkludert hyppige oppvåkninger og redusert total søvn. Melatonin er vist å kunne bedre total søvntid hos disse barna.

**Lujan Fryn syndrom** Knyttet mot x kromosom. Lang og aggressiv. Kan ligne Marfan syndrom av utseende, men annen genetisk årsak. Lenger mellom fingerspisser enn total



høyde. Er ofte hørselshallucinerte og sinte og sky. Autistisk adferd. Akutte psykoser. Skoliose. Nevroleptika er rapportert å gi liten eller ingen effekt

## **Katatoni**

Katatoni hos barn og unge kan sees ved autisme, utviklingshemming, psykose og bipolar lidelse og ved Tourette syndrom m.m. Kan også utløses av medikamenter og narkotika. Langvarig i samme stilling, fryser fast. Eller slutter å spise. Stirrer. Veksler med uro. Veksling mellom agitert opphisselse og ekstrem tilbaketrekking. Ingen vet årsak. Tror dopamin er involvert.

Lorna Wing fant i undersøkelse 17 % i et autist materiale i alder 15-20 år. Behandling: Kan prøve benzodiazepiner i lavdose først, så høydose. Lorazepam (må søkes på reg.fritak i Norge) er medisin som fungerer bra. Kan også ha god effekt av elektroshjokk. (krever informert samtykke hos pasienter over 18 år, diskuteres hos ungdom, samtykke fra foreldre hvis livstruende) Også viktig å gi dem hjelp til å komme videre når stivner, dytt forsiktig.

## **C 6. Psykoser**

### **Oppsummering:**

Utredning og behandling av psykoser hos barn og unge er utfordrende. Samtidig vet vi at de som debuterer tidlig med psykose ofte er svært syke. Det foreligger ofte komorbide lidelser. Mange av symptomene på psykose kan også forekomme ved andre lidelser (eks angst, tvang, kognitive vansker) og i normaltilstand (eks høre stemmer). Det er summen av symptomer og funksjonsnedsettelse og hvor hyppig symptomene forekommer som definerer en psykose.

I en gruppe definert som høy risiko for utvikling av psykose ut fra genetikk og symptomer vil likevel bare ca 20 % utvikle en psykose, mens mange av de andre vil slite med andre psykiske lidelser som kan trenge spesifikk behandling.

Det er viktig å finne de som holder på å utvikle en psykose tidlig, og sette inn tiltak (reduere stress, tilrettelegging, psykoedukasjon av pasient og familie, kognitiv terapi med mer). De siste årene har man sett at tidlig intervensjon nytter og det er mulig å bli frisk eller leve med lite symptomer.

Medikamentell behandling av psykotiske symptomer er ikke indisert før man kan stille en psykosed diagnose ut fra fastslåtte kriterier. Medikamentell behandling i prodromalfase har ikke vist seg effektiv.

Ved en etablert psykose skiller det i behandling mellom en affektiv psykose og en schizofreniform psykose.

Noen debuterer akutt og dramatisk med psykose av ulike slag, mens hos andre er det mer en snikende utvikling og kan ta lang tid før man forstår hva det dreier seg om.

Ved akutte psykoser dreier det seg først og fremst om å sikre trygging, skjerming, ro og søvn.

Hvis man avdekker en psykose med mer gradvis utvikling og ønsker å starte medikamentell behandling, er det viktig å starte forsiktig med lav dosering etter at en har kartlagt medisinske parametere. Det tar tid før den spesifikke antipsykotiske effekten inntreffer. Man bør imidlertid se noe effekt etter 1-2 uker og full effekt etter 3-4 uker. Ved behandling av psykoser medikamentelt, skal dette følges opp over lang tid. Retningslinjer har hittil sagt medisinerings 1-2 år ved første gangs psykose og 5 år ved flere gjennombrudd. Dette diskuteres nå i fagfeltet og kortere medikamentell behandlingstid med lavest mulig effektiv dose tilstrebes.

Hvis man bestemmer seg for å avslutte behandling med antipsykotika, skal nedtrapping skje sakte over mange uker.

NICE retningslinjer peker på at det er mulig å vente inntil 4 uker før en igangsetter antipsykotisk medikamentell behandling hvis pasient og familie ønsker dette og en setter inn alle andre tiltak. De peker også på at 1-2 års behandling ved førstegangssykose er vist nyttig, når det gjelder lengre behandlingstid foreligger det ikke evidens. Det er diskusjon i fagfeltet om flere kunne klare seg uten antipsykotisk behandling og om kortere tid og lavere doser vi gi bedre effekt på lang sikt. Hvis man kan dempe symptomer så mye at pasienten kan klare å jobbe med psykoedukasjon, kognitive eller andre tilnærminger, og kan klare å være i meningsfylt aktivitet i skole, arbeid og sosialt, er det ikke sikkert at målet bør være at alle symptomer skal være borte.

Svært mye god informasjon om utredning, og behandling av psykoser hos barn og unge finnes under disse lenkene til TIPS, Nice guidelines og veileder i barne og ungdomspsykiatri. I tillegg er pakkeforløp under utarbeidelse:

[http://www.tips-kompetansesenter.no/files/veileder\\_BUP\\_web.pdf](http://www.tips-kompetansesenter.no/files/veileder_BUP_web.pdf)

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg155/chapter/Recommendations>

<http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/Faglig-veileder-for-barne-og-ungdomspsykiatri/Del-2/f-20-29-schizofreni-og-schizofreniliknende-tilstander-i-barne-og-ungdomsalder/>

<https://helsedirektoratet.no/horinger/mistanke-om-psykoseutvikling-og-psykoselidelser-hos-barn-unge-og-voksne-pakkeforlop>

Boken: Alvorlige psykiske lidelser hos barn og ungdom – Psykoser og psykoseliknende tilstander. Kjersti Karlsen, gir en god innføring i dette vanskelige temaet og er attpåtil på norsk.

### **Erfaringer fra Norge:**

De ulike avdelingene her i landet følger i stor grad gjeldende retningslinjer og prøver først godkjent medikament ved behandling over tid. Det finnes imidlertid ikke retningslinjer for akuttbehandling, og forskjellene er derfor større mellom avdelingene.

Aripiprazol (Abilify) har indikasjon ved schizofreni hos ungdom over 15 år, og opptil 12 uker ved alvorlig manisk episode hos ungdom over 13 år. Ziprasidon er godkjent for maniske eller blandede episoder ved bipolar lidelse 10-17 år, men brukes svært lite, sannsynligvis pga at det må taes med fettholdig mat to ganger daglig og at det også i noen undersøkelser har vist seg å være av de som oftest seponeres underveis. Medikamentet er ikke godkjent i for ungdom i USA pga fare for forlenget QT tid. Nylig har også førstegenerasjonsantipsykotikumet Haloperidol fått indikasjon schizofreni 13-17 år, etter samordning i Europa. Haloperidol kan ha god effekt, men blir sjelden brukt pga stor fare for bivirkninger spesielt ekstrapyramidale.

I USA er både Aripiprazol, Lurasidon, Olanzapin, Quetiapin og Risperidon godkjent fra 13 år ved schizofreni. Aripiprazol, Quetiapin og Risperidon er godkjent ved bipolar mani fra 10-17, olanzapin fra 13-17. Lurasidon er våren 2018 godkjent for bipolar depresjon 10-17år. Man

lener seg derfor også til disse godkjenningene når man skal avgjøre om medikamentene kan brukes hos ungdom.

Flere avdelinger har laget interne retningslinjer. St.Olav har sine retningslinjer liggende på nett [http://data.stolav.no/eqspublic/pasientforlop/docs/doc\\_31590/index.html](http://data.stolav.no/eqspublic/pasientforlop/docs/doc_31590/index.html) . Under behandling finner man medikamentell behandling. Vestre Viken har hatt et større prosjekt på dette og har også laget pasientbrosjyre og fraser til Journalsystemet DIPS til god hjelp ved oppstart og oppfølging.

**Prodromalfase:** I følge retningslinjer har ikke medikamenter en plass i behandling før kriterier for psykose er etablert. Psykososiale behandlingstilbud vektlegges og også å følge ungdommen tett. Svært viktig med nøye diagnostisering. Ungdom kan ha en psykose uten at det synes for omgivelsene i starten, da noen ungdommer kan kompensere lenge. Det er sjelden at en ungdom er psykotisk hele tiden, de fleste har også normalfungering. Det vises til verktøyet EASE ( Undersøkelse av forstyrret selvopplevelse) utarbeidet av Paul Møller som en god hjelp i en slik vurdering, sammen med andre diagnostiske instrumenter. *Lambert et al 2016* har en gjennomgang av behandlingsanbefalinger.

**Akutfase:** Det finnes ikke nasjonale eller internasjonale retningslinjer for behandling i denne fasen. (Alle slags psykoser også rusutløste og maniske)  
Noen kommer med en akutt psykose med mye uro og store søvnvansker og stort lidelsestrykk. Skjerming, trygghet, ro og søvn er ofte viktigste akuttbehandling.

Mange bruker Olanzapin 10-15 mg (Zyprexa) i denne fasen. Den finnes som injeksjon, men man kommer ofte til målet ved velotab som løses opp i munnen. Man utnytter da den mer uspesifikke dempende effekten og søvninduksjon. Den antipsykotiske effekten kommer over tid, men man ser ofte noe antipsykotisk effekt i løpet av 1-2 uker. På grunn av den store faren for metabolske virkninger og vektøkning, skifter de fleste over til andre antipsykotika så fort det er mulig (dager til 3 mnd) Det oppleves ofte lite bivirkninger i denne fasen til tross for at mange trenger ganske store doser.

Andre har kommet til målet med Aripiprazol (Abilify) eller Quetiapin ( Seroquel) også i akutfasen.

Man bruker ofte annen medisin i tillegg, eller av og til i stedet for, for å roe ned og for søvn. Dette varierer mer mellom avdelinger.

Retningslinjer og tradisjonene for bruk av benzodiazepiner varierer mellom avdelingene. De som bruker dette opplever at det er en god hjelp og at det vanligvis går greit å fase det ut etter den akutte fasen. Det brukes både diazepam opptil 5 mgx4 (valium, vival, stesolid), oksazepam 15-30 mg kveld (sobril) og i Trondheim har de tatt i bruk Lorazepam 1 mg (Temesta) på reg, fritak. Dette er mye mer potent enn de andre. Det varierer også fra å starte med å gi fast 4 ganger pr dag i den mest akutte fasen og trappe gradvis ned, til å gi på kveld ved behov. Det ser ut som å gi fast kan gi mindre vansker med å kutte det ut gradvis, enn å vente med å gi til uroen blir stor.

Z- preparatene (zoplikone osv) brukes vanligvis ikke til denne pasientgruppen i akutfase, men i Bergen har de erfaring for at ved akutt mani kan Zoplikone + Sobril være effektivt for å få pasienten til å sove.

Noen bruker Levomepromazin 5-100 mg (Nozinan) ( finnes som rasktvirkende dråper på reg fritak) i den akutte fasen, til svært urolige og kaotiske pasienter, men dette gir erfaringsmessig mye hangover og flere har sluttet helt å bruke dette..

Klorprotiksen (Truxal) eks 25 mg brukes også. For å roe og gi søvn.

Noen bruker alimemazintartrat (Vallergan) i ganske stor dose hvis det er kombinasjon med rus. 40-60 mg

Det er svært viktig at medisinerer i denne fasen oppleves som hjelpsomt og ikke påfører ubehagelige bivirkninger, da medisinen skal ofte brukes over tid.

### **Behandling utenom akutfase.**

Dette gjelder både etter akutfase og for de som har en mer gradvis utvikling av lidelsen.

Her starter men ofte mye forsiktigere i dose og de fleste starter med Aripiprazol (Abilify) i lave doser, som trappes sakte opp, ut fra at dette er eneste godkjente medikament.

Når det samtidig er store søvnvansker, velges av og til Quetiapin (Seroquel) som første medikament. Dette trappes opp til 600 mg eller mer ut fra serumkonsentrasjon.

Hos noen som ikke kan bruke de andre, velges olanzapin ( Zyprexa) spesielt hvis man kan få til en god allianse om matinntak og aktivitet med pasient og familie.

Av og til brukes risperidon, spesielt hos de som har samtidig utviklingsforstyrrelse eller som har hatt god erfaring med dette preparatet tidligere f.eks ved autisme, eller atferdsvansker. Lurasidon (Latuda) er det foreløpig svært få erfaringer med.

Hvis man pga bivirkninger eller manglende effekt skal skifte preparat, gjøres dette gradvis med opptrapping av det ene samtidig som man trapper ned det gamle.

Clozapin ( Leponex) vurderes hvis man ikke kommer til målet eller får for store bivirkninger med utprøving av tre andre preparater. Dette krever tett oppfølging med blodprøver pga fare for agranulocytose.

Ved skifte av medikament kan en få god hjelp av oversikten her:

<http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntipsychotics>

Det ser ikke ut til å være erfaring i Norge med bruk av metformin for å unngå stor vektøkning og metabolske problemer. Dette brukes mye i USA. ( se under bivirkninger antipsykotika)

### **Vedlikeholdsbehandling:**

Når det gjelder vedlikeholdsbehandling holder de fleste seg til anbefaling på ett til to år ved førstegangpsykose og 5 år ved flere gjennombrudd. Dette gjelder når man har etablert diagnosen schizofreni. Lavest mulig effektiv dose. For noen kan depotmedisin være aktuelt når man har vansker med å etterleve medisinerer.

I forslag til pakkeforløp anbefales nedtrapping over lang tid når en slutter og fortsatt oppfølging i minst to år etter avsluttet medikamentell behandling.

Ved andre typer kortvarige psykoser med små negative psykososiale konsekvenser, tillater flere seg å vente med medisinerer og først forsøke tiltak for å etablere god søvn osv. Hvis man medisinerer gjør man ofte dette i en kortere periode. Det legges større vekt på kognitiv terapi og andre ikke medikamentelle behandlingsformer. Musikkterapi ( anbefales i forslag til pakkeforløp) og andre former for uttrykksterapi anbefales ved psykoser (NICE retningslinjer) og det er sett spesielt god effekt ved negative symptomer.

Erfaring både i Norge og i internasjonale undersøkelser er at det er få av de som kommer inn med spørsmål om psykose i vår aldersgruppe, som har en schizofreni. Rusutløste psykoser,

psykose ved mani og alvorlig depresjon og uspesifisert psykose sees mye oftere. Her er det ikke anbefalt klare retningslinjer.

Det diskuteres også om det er hensiktsmessig å medisinere bort alle psykotiske symptomer eller det kan være hensiktsmessig å medisinere ned til et brukbart psykososialt nivå og så jobbe kognitivt, familiemessig eller på andre måter med de resterende symptomer.

Ved manglende effekt vil de fleste anbefale å prøve et preparat med noe forskjellig virkningsmekanisme. Det samme gjelder dersom pasienten opplever preparatspesifikke bivirkninger som gjør at det ikke er mulig å øke opp til antatt optimal dosering. Dersom skifte av preparat ikke har god virkning, kan et tredje preparat med forskjellig virkningsmekanisme vurderes. Pasienter som ikke har hatt tilfredsstillende respons på tre adekvate utprøvinger av et standard antipsykotisk preparat, bør vurderes for klopazapinbehandling dersom det ikke foreligger særlige kontraindikasjoner.

### **Farmakologiske tester og CYP testing:**

Mange anbefaler å ta farmakologiske tester og teste for ZYP varianter i denne gruppen hvor man regner med langvrig medikamentell behandling. Flere både nye landsmenn og andre har andre varianter enn det vi er vant til, og reagerer derfor forskjellig på medikamenter og doser.

### **Om psykoser hos barn og unge:**

Jo yngre barnet er, jo mer diffust og overlappende kan symptom bildet være. Lenge ble svært mange ulike lidelser plassert i sekken "Schizofreni" hos barn, også autistiske lidelser.

For å stille diagnosen Schizofreni hos barn og unge, skal diagnosekriterier som hos voksne oppfylles. I noen sammenhenger brukes begrepet Childhood onset schizofreni COS om alle som starter før 18 år, i andre sammenhenger om de yngste. I aldersgruppen 13-18 år brukes også begrepet Early onset schizofreni, EOS

Diagnosen Very Early Onset Schizofreni VEOS (start før 13 år) er svært sjelden, men også svært alvorlig. Estimert til ca 0,01 % under 12 år i USA. Det diskuteres om dette er samme lidelse som hos voksne, evt at dette er barn med svært sterk genetisk og annen risiko.

Hos mange barn med hallusinasjoner kan dette forklares av lidelser som vanligvis er mindre alvorlige som angst, traume eller stressrelaterte lidelser. Stemmehøring er heller ikke helt uvanlig hos ellers velfungerende barn.

Barn som får schizofrenidiagnosen svært tidlig, er vanligvis invalidiserte og har problemer på svært mange livsområder. Lidelsen interfererer med kognitiv og sosial utvikling. De fleste har hatt flere andre diagnoser før denne stilles.

De fleste barn og unge med symptomer på psykose har likevel ikke schizofreni.

En studie i Danmark (*Thomsen1996*) av 312 innlagte psykotiske ungdommer over flere år, fant bare 4 som tilfredsstilte schizofrenidiagnose.

En Screening ved NIMH (National institute of mental health i USA) av 1500 pasienter henvist til prosjektet med mistanke om schizofreni endte med at 5 % fikk denne diagnosen. Den mest vanlige diagnosen ble stemningslidelse med psykotiske trekk. Barn med bipolar lidelse har oftere psykotiske symptomer enn voksne med bipolar lidelse.

Mange av barna hadde et bilde best betegnet som multidimensjonalt impaired med en miks av stressrelaterte forbigående episoder av psykose, emosjonell labilitet, dårlige interpersonlige ferdigheter og svikt i infomasjonsprosessering. ( *Frazier et al 1994, Kumra et al 1998*)  
Oppfølging av en gruppe på 32 pasienter som fikk diagnose Psykose NOS eller multidimensionally impaired i 2-8 år, viste at ingen utviklet schizofreni. (*Stayer et al 2005*)  
Blant 76 pasienter fra NIMH studien som fikk diagnose Childhood onset schizofreni, var det også stor komorbiditet. 54 % hadde også depresjon, 21 % hadde OCD, 15 % hadde generalisert angstlidelse og 15 % hadde ADHD. Forfatterne mener det er relevant å gi disse diagnosene i tillegg til schizofreni selv om denne diagnosen etter kriteriene går foran. De mener at man bør behandle de komorbide lidelsene etter at barnet er stabilisert med antipsykotisk medisin. 5 av barna hadde stor nytte av sentralstimulerende medisin etter at de var stabilisert med antipsykotisk medisin.

Obs Høye doser av steroider kan gi et schizofrenilignende bilde. Ketamin (anestesimiddel) kan gi psykotiske symptomer (brukes mye hos veterinærer) sett hos ungdommer som har hjulpet til.

Rusutløste psykoser er også viktig hos ungdom.

Retrospektivt ser man at 40 % av menn med schizofreni har debutert ved 19 år (dobbeltså ofte som kvinner med tidlig debut). Det er viktig å behandle psykososialt (familie, sosial ferdighetstrening og tilbakefallsprevensjon), spesialundervisning og behandling for komorbiditet i tillegg til farmakologisk behandling

### **Studier på outcome ved EOS**

*Stentebjerg-Olesen 2016* en review i forhold til outcome ved EOS. De har sett på 35 studier med N= 1506. Alder ved debut 14,5 år. Hyppige psykotiske symptomer var hørselshallusinasjoner hos 81,9%, vrangforestillinger 77,5%, (spesielt om forfølgelse 48,5%, referensial 35,1%, grandiose 25,5%) Tankeforstyrrelser 65,5%, bizarre/ desorganisert adferd 52,8% og flat eller avtumpet affekt/ negative symptomer 52,3/50,4%. Komorbiditet var hyppig PTSD 34,3%, ADHD eller disruptiv adferd 33,5% og Rusproblem 32,0%. Lengre ubehandlet psykose, dårligere premorbid fungering predikerte dårligere outcome.

*Lars Clemmensen et al 2012* har gått gjennom studier ( 21 ) på langstidsoutcome (1,5-42 år) EOS og VEOS og konkluderer med at tidlig manifestsjon av schizofreni fortsatt har dårlig prognose i forhold til de som debuterer senere. 15,4% good outcome, 24,5% moderat outcome men 60,1% poor outcome. Svært lang oppfølgingsperiode og de som fikk diagnose før 1970 samt mannlig kjønn bidrar mest til dårlig prognose i gruppen.

Det er imidlertid stor forskjell i behandlingen disse har fått i forhold til behandling som nå gies, og mye tyder på at prognosen er mye bedre ved tidlig multidimensjonal behandling.

### **Studier av antipsykotika ved juvenil schizofreni**

De gjennomgangene som er gjort hittil konkluderer med at det er lite forskjell i effekt også i forhold til førstegenerasjonsantipsykotika (kanskje bortsett fra Ziprasidon, *Corell 2013* ), men at de ulike medikamentene har ulik bivirkningsprofil og at det er store individuelle forskjeller.

**TEOSS** studie er ofte referert og har ført til mange artikler

*Sikich et al 2008, Mc Clellan et al 2007, Frazier et al 2007* (Treatment early onset Schizophrenia spectrum disorder). Første del 8 uker akuttbehandling. Alder 8-19 år. N=114

med positive psykotiske symptomer minst av moderat intensitet. IQ premorbid over 65. Ikke alvorlig depresjon.

**Risperidon** 0,5-6 mg target 3 mg, **Olanzapin** 2.5 -20 mg target 12.5 mg og **Molindone** 10-140 mg, target 65 (molindone er gammelt antipsykotikum) De siste fikk også benzotropin (mot EPS) Ingen placebogruppe. Ca halvparten responderte godt på første medikament og tålte det, ingen forskjell i effekt på de tre ulike i løpet av disse 8 ukene. Risperidon og Olanzapine hadde mer vektøkning, Molindone mer akatisi til tross for forebyggende behandling.

*Findling et al 2010* Andre del TEOSS: De som av klinikere ble definert som respondere ble bedt om å være med i blindet behandling videre i et år. N=54 Etter de første 8 ukene var samtidig behandling med antidepressiva eller stemingsstabiliserende tillatt. Kun 14 av disse fortsatte samme behandling hele året. De andre sluttet pga manglende effekt eller bivirkninger. I alle tre gruppene var vektøkning et problem i løpet av dette året. Findling påpeker et stort behov for gode behandlingsalternativer som både virker, og ikke gir store bivirkninger og påpeker også viktigheten av å ha undersøkelser som varer ut over akutfasen. *Mc Clellan J et al 2007* Suicidaltanker i TEOSS: 8 alvorlige hendelser i løpet av de første 14 mnd. Oftest hos de som hadde sluttet med thymoleptics (fellesbegrep for all antidepressiv medikasjon) rett før deltagelse i studien. Et gjennomført suicid (hadde ikke sluttet med thymoleptics) I november 2005 ble det bestemt at ingen flere skulle startes på olanzapine pga vektøkningen. De som stod på medisinen kunne fortsette, de med over 7 % vektøkning ble satt over på placebo for å vurdere om behandlingresponsen var stor nok til å rettferdiggjøre videre deltagelse i studien.

*Gabriel et al 2017* har analysert materialet fra TEOSS i forhold til prediktorer for repons og dropout. De fant ikke forskjell i langstidsoutcome ut fra hvilket medikament de hadde fått. De med alvorligst psykotiske symptomer har størst sjanse for nytte av antipsykotisk behandling. Aggressive ungdommer trenger mye ekstra støtte for å fortsette medikamentell behandling.

*San et al 2012* Et års åpen randomisert us (Barcelona, Spania) sammenlignet olanzapin, quetiapine, risperidon og ziprasidon effektivitet hos antipsykotikanaive pasienter første episode psykose. Alle var unge, men over 18 år. Sammenlignet med haloperidol. N=114 Så på tid til seponering av alle årsaker, sekundært på diskontinuasjonsrate og endringer i PANNS. Diskontinuasjonsrate var 40 % for olanzapine, 56 % for quetiapine 64 % for risperidon, 80 % for ziprasidon og 86 % for haloperidol. (signifikant forskjell mellom olanzapine og haloperidol/ Ziprasidon) De som fikk haloperidol seponerte også tidligere. Reduksjon i PANNS var også signifikant mindre ved haloperidol.

*Pagsberg et al 2017* Dansk multisenterundersøkelse N= 113 førstegangpsykose. 12-17 år randomisert til enten aripiprazol (opp til 20 mg) eller quetiapine extended release (opp til 600 mg) i dobbeltblind design 12 uker. Pågår forlengelse opp til 52 uker. Ingen forskjell i effekt, mindre effekt på psykosesymptomer enn forventet. 23 % respons ( def som minst 30% reduksjon i PANNS og CGI 1 eller 2) Høyere nivå av bivirkninger enn forventet ved begge, 98% minst en bivirkning. Nøye kartlegging av bivirkninger underveis med skalaer. Mer vektøkning med Quetiapin, (økning minst 1 kg/ minst 7% / vektreduksjon 68%/16%/39% ved aripiprazol 87%/44% /9% ved quetiapine.) Noe mer sedasjon på dagtid ved aripiprazol (97% mot 89% i løpet av 12 ukers perioden) Økte søvnlengde/ redusert søvnlengde 71%/42% ved aripiprazol mens 92%/11% ved Quetiapine. Mer akatisi ved aripiprazol i uke 2, 83% mot 59% men jevnet seg ut senere. Ortostatisk svimmelhet og tremor 81%/91% Aripiprazol og 78%/79% ved quetiapin

*Cochrane review Kumar et al 2013* Olanzapin medførte vektøkning i de fleste studier, risperidon hadde ekstrapyramidale symptomer på linje med typiske antipsykotika. Aripirazol viste ikke vektøkning, prolaktinstigning eller dyslipemi hos de fleste pasienter. Aripirazol viste like god effekt ved lavere doser ( 10 mg vs 30 mg) mens de andre viste best effekt i tradisjonelle doser ( tilsvarende 150 mg chlorpromazinekvivalent) Clozapin bedre ved behandlingsrefraktær tidlig schizofreni (*Schimmelmann et al 2013.*)

Det finnes lite undersøkelser med kombinasjoner av medikamenter ved psykose. En del kinesiske studier finnes med Clozapin i kombinasjon med andre. Det er sjelden dette brukes i vesten. Hvis schizoaffektiv lidelse mistenkes, kan kombinasjon med Litium overveies.

Det er prøvd ulike stemningsstabiliserende medikamenter. Topiramate kan være nyttig i forhold til noe effekt og å motvirke vektøkning. Obs evt negativ kognitiv effekt. *Corell 2011*

*Carbon og Corell 2014* har sett på prediktive faktorer i forhold til effekt av antipsykotisk behandling ved schizofreni De peker på at vi har for lite kunnskap men det finnes noen faktorer. Mannlig kjønn, yngre alder ved sykdomsdebut, dårlig premorbid fungering, og alvorlig psykopatologi i utgangspunktet må vi være obs på, men kan gjøre lite med. De vi kan modifisere er å unngå lang varighet av ubehandlet lidelse, dårlig oppfølging av medisiner, komorbiditet, spesielt ruslidelse. Være obs ved mangel på tidlig respons på antipsykotika og vurdere clozapin.

*Vernal et al 2015* en undersøkelse fra New York hvor de så på forskjell i outcome ved schizofrenidiagnose og Psykose Nos hos ungdom. Alle ble medisinert ut fra behandler valg. risperidone (47.7%), olanzapine (19.2%), aripiprazole (14.6%), quetiapine (11.5%), eller ziprasidone (6.9%). Ca 30% hadde schizofrenidiagnose. Disse var eldre, færre kaukasiere. De var dårligere i utgangspunktet og responderte noe dårligere på medisin enn de med psykose NOS. 40% diskontinuasjon av medisin i løpet av 12 uker enten pga av eget valg, vurdering av bivirkninger eller manglende effekt.

*Harvey et al 2016* en review hvor de ser på antipsykotikabehandling ved EOS i forhold til effekt på positive og negative symptomer målt med PANNS. 11 studier N= 1714 Medikamenter brukt var aripiprazole, haloperidol, molindone, olanzapine, paliperidone, quetiapine, risperidone and ziprasidone og placebo. Alle viste en trend til effekt på total PANNS skår i forhold til placebo,, men bare olanzapine og risperidon viste significant forskjell fra placebo på både positive og total PANNSskåre. Alle viste en trend mot bedre resultat i forhold til placebo på negativ PANNSskåre, men ingen var signifikant..

*Keating et al i BMJ open Høst 2017: Pharmacological guidelines for schizofrenia.* Gjennomgang og sammenligning av tilgjengelige engeskspråklige guidelines for medikamentell behandling av første episode schizofreni **hos voksne** (over 18 år.)<sup>10</sup> guidelines utgitt etter 2009 fra ulike deler av verden ble gjennomgått. Antipsykotisk medisin er anbefalt for å vedlikeholde remisjon etter første episode med schizofreni, men det mangler evidens for lengden av slik behandling. Clozapin anbefales ved behandlingsresistens. Valg av medikament ble ofte tatt ut fra bivirkningsprofil. Erfaring fra medisiner i akuttfasen vil ha betydning for vedlikeholdsbehandling, samarbeid og resultater videre.

*Pagsberg et al 2017* har gjort en review og nettverks metaanalyse i forhold til akutt behandling av barn og unge med schizofrenispekterlidelser. Finner 12 studier 6-12 uker i aldersgruppe 8-19 år. 8 antipsykotika (aripiprazole, asenapine, paliperidone, risperidone, quetiapine, olanzapine, molindone og ziprasidone) De fant sammenlignbar effekt hos alle unntatt ziprasidon og usikker på asenapin. Store forskjeller i bivirkningsprofiler som samsvarte med funn hos voksne. Vektøkning primært ved olanzapin; ekstrapyramidale



symptomer og akathisia assosiert med molindone og prolaktinøkning ved risperidon, paliperidon, and olanzapin. Alvorlige bivirkninger, diskontinuering av behandling, sedation, insomnia, eller endringer i triglyserider var ikke forskjellig.

### **Dilemmaer i forhold til langtidsbehandling med antipsykotika:**

Det diskuteres i fagmiljøer om langtidseffekten av antipsykotikabehandling er entydig positiv i forhold til resultater på lang sikt. Det finnes få undersøkelser på dette. Svært lite i forhold til ungdom. Det pågår en større oppfølgingsundersøkelse over 2 år med Lurasidon ved Schizofreni og bipolar lidelse hos ungdom.

«A Guide to Minimal Use of Neuroleptics: Why and How" av Volkmar Aderhold og Peter Statsny (Tysk fagmiljø) er svært kritisk til rutinemessig langtidsbehandling. Omhandler også barn og unge.

De utfordrer både dosering og bruk over tid av antipsykotika. De peker på tap av effekt over tid, ca et halvt år, og reboundeffekter ved dosereduksjon eller seponering. (*Emsley et al 2007*, *Bertelsen et al 2008* og *Robinson et al 2004*) og peker på doseavhengige kompensatoriske endringer i D2 reseptorer som en årsak (*Ginovart et al 2009*) De peker også på at D2 reseptorer blir sensitivisert med dermed større reaksjon ved seponering (på samme måte som ved alkohol, LSD, amfetamin mm) (*Seeman 2005, 2006 og 2011*) Peker også på en presynaptisk blokkade av D2 som fører til økning i dopaminsyntese (*Howes og Kaur 2009*) De snakker i denne forbindelse om hypersensitivity psychosis.

De mener at man stort sett øker dosen altfor fort, mange vil få en antipsykotisk effekt av lav dose hvis man har tålmodighet til å vente 3-4 uker. De peker på at ved tilbakefall av overnevnte årsaker øker man dosen og kommer inn i et forløp med stadig doseøkninger og dermed mye bivirkninger, mens en forsiktig nedtrapping ville vært bedre. De mener også at man stort sett er altfor sene og foriktlige med nedtrapping og peker på at langtidsundersøkelser har vist at antipsykotika beskytter mot tilbakefall de første 2 åra, men etter 7 år har det gått bedre med de som har trappet mye ned eller vært uten antipsykotika mye av tiden. (*Harrow et al 2012*, *Wunderlink et al 2013*)

De diskuterer også å utsette oppstart av antipsykotikabehandling i 3-4 uker (slik også NICE retningslinjer åpner for) Peker på at ca 40% kan komme seg gjennom en første episode med psykose uten antipsykotika. (*Bola et al 2009*) Peker også på mulighet for hjelp av benzodiazepiner i en slik fase.

De tar opp at det ikke finnes noen RCT med langtidsbehandling, det er naturalistiske studier som har sine begrensninger, men samtidig bør gi oss noen vekkere.

Peker så på den store faren for bivirkninger og tidligere død ved bruk av antipsykotika over tid og at jo høyere doser jo større fare.

*Chouinard et al 2017* Antipsychotic induced dopamine supersensitivity psychosis. Grundig gjennomgang ut fra studier på voksne og dyrestudier.

Beskriver økende psykosesymptomer pga oppregulering av antall D2 reseptorer over tid Symptomer kommer da ved forsøk på dosereduksjon, men kan også komme på fast dose.

Koblet opp mot samme mekanismer som ved tardive dyskinesier, men kan også komme ved medikamenter hvor dette ikke er vanlig. Det kan hjelpe å øke dosen ei stund, men man kommer inn i en ond spiral.

De beskriver ulike former for psykosegjennombrudd under behandling

- Relaps er tilbakevendende symptomer som pasienten kjenner fra før 24 timer til 6 mnd etter seponering
- Recurrens er en ny episode med samme symptomer etter 6 mnd eller mer
- Withdrawalsymptomer

- Nye symptomer 36-96 timer etter seponering/dosereduksjon/ switch. Inntil 6 uker
- Somatiske symptomer av mange slag
- Reboundsymptomer er positive symptomer over nivået pasienten har hatt før. Opplevs som pasienten blir verre. Inntil 6 uker
- Persistent postwithdrawal disorders. Når de foregående ikke går over i løpet av 6 uker. I tillegg kommer nye psykotiske symptomer av andre typer. Kan vare i mange mnd.

Beskriver diagnosekriterier for disse

Guidelines for å unngå slike reaksjoner

- Sjekk for ekstrapyramidale symptomer
- Lavere vedlikeholdsdose, hvis ikke mulig bytt antipsykotikum
- Hvis stabil på lav dose, prøv med lengre doseintervaller ( eks medisin mandag til fredag)
- Valg av antipsykotikum ut fra profil. Unngå quetiapine i større doser enn 150 mg i mer enn 2 mnd. Bruk aripiprazol i doser under 20 mg (beskytter)
- Legg til lamotrigin (inntil 200 mg) eller valproat (125-500 mg) i lav dose

*Sohler et al des 2015* systematisk review I forhold til skadelige effekter av langtidsbehandling med antipsykotika. Fastslår at antipsykotika for akuttbehandling av schizofreni er lite omstridt, men at rasjonalet for langtidsbehandling er uklart.. Gjennomgang av alle engelskspråklige artikler som omhandler oppfølging i minst to år av pasienter med schizofreni. Fastslår at det er umulig ut fra dette å si om medikamentell langtidsbehandling gir bedre resultater på gruppebasis og etterlyser flere studier på langtidsoppfølging.

*Conus et al 2017*. Beskriver prediktorer for at det går bra til tross for at ungdom har nektet å ta medisiner ved førstegangpsykose. Konkluderer med at 41% oppnådde symptomlindring og 33% ble friske. Bedre premorbid funksjonsnivå, høyere utdanningsnivå, kortere varighet av prodromalfase, mindre alvorlig symptomatologi og mindre cannabisbruk karakteriserte disse.

*Bowtell et al nov 2017* ser på kliniske og demografiske prediktorer for kontinuerlig remisjon eller tilbakefall ved diskontinuering av antipsykotisk medisin etter første psykoseepisode. Peker på at kliniske retningslinjer tilsier 1-2 års vedlikeholdsbehandling etter første psykose. Konkluderer med at i de studiene man har funnet, har ingen funn vært stabile gjennom flere undersøkelser.

*Hui et al 2018* har fulgt 178 pasienter i 10 år. Etter første episode psykose hadde de brukt vedlikeholdsterapi i minst et år, de fleste ca 2 år. Ble så randomisert til å fortsette eller trappe ned og kutte medisin i 12 mnd. Etter dette tilbake til vanlig oppfølging og kunne da bruke medisin etter klinisk vurdering. Etter 10 år ble 39% i diskontinuasjonsgruppen og 21% i gruppen på fortsatt medisinerings vurdert til å ha dårlig outcome.

## C 7. Bipolar lidelse

### Sammendrag:

Bipolar lidelse hos barn og ungdom kan være vanskelig å diagnostisere. Det er også uenighet i fagmiljøene hva som skal inkluderes i diagnosen. De fleste undersøkelser er gjort i forhold til behandling av akutt mani.

Ved akutt mani anbefales behandling med nyere antipsykotika eller stemningsstabiliserende som valproat eller litium. Noen trenger kombinasjon av begge.

I Norge er Aripiprazol godkjent fra 13 år og Ziprasidon godkjent fra 10 år på indikasjon bipolar mani.

De nasjonale retningslinjene for bipolar lidelse som kom i desember 2012, anbefaler aripiprazol, risperidon og quetiapine ved mani hos barn og ungdom.

<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bipolare-lidingar/behandling-av-depresjon>

Veileder i BUP:

<http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-barne--og-ungdomspsykiatrisk-forening/Faglig-veileder-for-barne-og-ungdomspsykiatri/Del-2/f-30-31-bipolare-lidelser/>

Nice guidelines fra 2014 har også inkludert behandling av barn og unge:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/1-Recommendations>

Ved kombinasjonsbehandling kan man finne oversikt over hva som går sammen her:

<http://wiki.psychiatrienet.nl/index.php/CombiningMoodstabilizers>

## **Erfaringer i Norge:**

Leger i barnepsykiatrien i Norge bruker alle medikamentene som er foreslått i stadium 1 og 2 under. Flere pasienter trenger to medikamenter. Det ser ut til at antipsykotika gir raskere effekt. Ungdom som kommer inn med en akutt manisk psykose kan trenge store doser antipsykotika i tillegg til benzodiazepiner eller andre medikamenter for å sikre søvn og roe ned. ( se under akutte psykoser)

I tillegg brukes Lamotrigin (Lamictal) i stor utstrekning med mange positive erfaringer. Spesielt ved mye depresjon og hurtige svingninger ser man gode resultater. De fleste tåler medikamentet godt. Noen legger til antipsykotikum i perioder med mani (finnes god erfaring med å legge til Truxal i slike perioder med tendens til mani pga rask effekt, kan styres av pasienten). Litium ble i følge reseptregisteret skrevet ut til 16 pasienter 15-17 år (utenom sykehusavd) i Norge i 2017. Under 5 i aldersgruppe 0-14. Mange finner det vanskelig å bruke medikamentet hos ungdom fordi det krever tett monitorering med blodprøver og man må vite at pasienten kan følge opp. Når det først fungerer, er det gode erfaringer.

Det er også gode erfaringer med Valproat (Orfiril) hos noen. Vurderes trygt hos gutter, noe varierende bruk hos jenter. (Fare for PCO)

*Bramness, Grøholt m.fl okt 2009. Bruk av Litium, valproat, lamotrigin for psykiatriske lidelser, barn og unge i Norge 2004-2007*

Tall hentet fra database over foreskrivinger under 18 år. Økning fra 323 foreskrivinger i 2004 til 454 i 2007. Lamotrigin økte mest. Litium ble sjeldnest foreskrevet. 14-42 % hadde prøvd antidepressiva, 21-51 % hadde prøvd atypiske antipsykotika, men færre brukte dem samtidig (7-20 % og 16-43 %) Bruker av ADHD medisin hadde lavere bruk av andre psykotrope medikamenter, mens av brukere av litium, valproat og lamotrigin hadde 20-26 % også brukt ADHD medisin.

## Om bipolar lidelse hos barn og unge

Bipolar lidelse er en vanskelig diagnose å sette spesielt hos de yngste. Det finnes ikke egne diagnosekriterier for barn, samtidig vil barnets utviklingsnivå påvirke hvordan de ulike symptomene vil arte seg. Det er dessuten uenighet i fagmiljøene om hva som skal inkluderes i diagnosen.

Det er samtidig viktig å diagnostisere bipolar lidelse hos barn og unge fordi de oftest er svært syke og har problemer på mange arenaer. Skoleproblemer, adferdsforstyrrelser, kommer på kant med loven, rus, hyperseksualitet (graviditet), lavt selvbylde, familiebelastning, kaos, dårlig forhold til jevnaldrende, økt suicidrate, økt bruk av helsetjenester.

Bipolar lidelse som starter i barndom er oftest en kronisk lidelse med episoder som stort sett går over i hverandre og med raske svingninger, det er oftere blandede tilstander.

Undersøkelser av voksne med bipolar lidelse viser at svært mange har hatt symptomer fra barne- eller ungdomstid. Bipolar lidelse hos barn ligner de voksne som har bipolar lidelse med mixed uttrykk eller veldig raske svingninger.

Irritabilitet er et mer uspesifikt symptom som forekommer ved flere lidelser. Hos barn kan det mer ses på som psykiske lidelsers ”feber”.

Hos barn kreves maniske symptomer for å sette diagnosen.

Hvordan presenterer mani seg hos de yngste? Prinsipielt samme diagnosekriterier som hos voksne. Det er hyppigere med psykotiske symptomer ved en mani hos barn i forhold til os voksne.

Persisterende forhøyet stemingsleie evt stor irritabilitet i minst en uke. I tillegg 3 el 4 av følgende symptomer (4 hvis irritable)

- Grandiositet (f.eks mener de ikke er underlagt verken fysiske eller andre lover)
- Mindre behov for søvn (eks oppe til 02 og står opp 05, helt våken og fullt opplagt)
- Snakker mye, pressure to talk. Som en pågående monolog som ikke kan stoppes,
- Ideflukt, tankeras. Tankene går 100 mil i timen,
- Distraktibilitet/ konsentrasjonsvansker.
- Økt målrettet aktivitet. Psykomotorisk agitasjon, rastløshet
- Risikofylt adferd, upassende adferd, hyperseksualitet.

Hypomani mindre intensitet og minst 4 dager.

Arvelighet er viktig hos barn. Hvis begge foreldre har bipolar lidelse er risikoen 70 %, hvis en har, er risiko 10-20 %

Flere har prøvd å lage egne kriterier for mani hos barn (*Staten, Geller, Birmaher*)

De presenterer seg med å være silly (fjollete), goofy (latterlige), bizarre el irritable, sint, markert forandring i adferd, farlig adferd (internettsider, bruker penger, drugs, seksuell utagering), Ofte svingninger i humør, ofte psykotiske symptomer, hører stemmer, tidligere historie med depresjon, familiehistorie på bipolar lidelse, depresjon, suicidalitet, rus.

*Gabrielle A. Carlson, 2009* Treating the Childhood Bipolar Controversy: A Tale of Two Children. Gir en god beskrivelse av dilemmaene i diagnostisering og behandling, samtidig som den oppsummerer mye av kunnskapen om bipolar lidelse før pubertet.

Medisinske tilstander som kan etterligne mani: Hyperthyroidisme, Åpen eller lukket hodeskade, Temporallappsepilepsi, MS (Multippel sklerose), SLE (systemisk lupus erytomatosus), FAS (Føtal alkohol syndrom), Wilsons disease.

Medikamenter som kan gi stemningssvingninger hos barn: SSRI, SNRI, TCA, Aminofyllin, Kortikosteroider, Sympatomimetiske aminer (bl annet pseudoephedrin)

Komorbiditet ved Bipolar lidelse hos barn i ulike undersøkelser i %

	Prepubertal	Adolescent
ADHD	70-90	30-60
Angstlidelser	20-30	30-40
Conduct disorder	30-40	30-60
ODD	60-90	20-30
Substansabuuse	10	40-50
Lærevansker	30-40	30-40

### Medikamentell behandling:

Det er viktig med psykoedukasjon og støtte både til barnet og familien. Lære lidelsen å kjenne.

Ved medikamentell behandling brukes i hovedsak samme retningslinjer som hos voksne. Det er viktig å starte med lave doser og øke forsiktig.

Før behandlingsstart er det viktig med medisinsk vurdering.

Når en skal velge medikament er det viktig å vurdere sammensetning av symptomer og risikofaktorer for bivirkninger. Både antipsykotika, litium og antiepileptika anbefales som første valg ettersom hvor du henter informasjon.

Det kom i 2015 en ny undersøkelse med litium mot placebo som ga gode resultater for litium ved bipolar mani *Findling et al 2015*

I Norge er Ziprasidon godkjent fra 10 år ved bipolar mani og Aripiprazol fra 13 år

I USA er, Aripiprazol, Olanzapine og Quetiapine, Risperidon samt Litium godkjent for behandling av akutt mani i bipolar lidelse fra 10 (13) år. Litium og aripiprazol for vedlikeholdsbehandling. Et kombinasjonspreparat av olanzapine og fluoxetin er godkjent for bipolar depressiv episode (Lurasidon søkes også godkjent) Quetiapin har ikke vist forskjell fra placebo i flere undersøkelser på bipolar depresjon hos ungdom.

I Norge er Lamotrigin godkjent som forebyggende behandling hos voksne med bipolar lidelse

Familiehistorie på respons på stemningsstabiliserende medisin er beste prediktor for respons hos barn.

Nice guidelines fra 2014 har også inkludert behandling av barn og unge:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/1-Recommendations>

**Norske retningslinjer for diagnostisering og behandling kom i desember 2012.** De inkluderer også barn og ungdom og gir følgende anbefalinger:  
<http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/bipolare-lidingar/behandling-av-depresjon>

Ved **bipolar depresjon** barn og unge:

Ved mild og moderat bipolar depresjon psykologisk behandling. Finnes svak støtte for bruk av litium og lamotrigin. Ikke vitenskapelig støtte hos barn og unge for bruk av Qetiapin, men kan forsøkes som andrevalg hos eldre tenåringer. Det bør ikke gis antidepressiva alene.

**Mani eller blandet episode:**

Førstevalg Aripirazol eller risperidon (best dokumentert), quetiapine

Andrevalg er litium eller olanzapin

Antikonvulsive midler tilrådes ikke som eneste middel mot mani eller blandet episode.

Hvis ikke reaksjon på førstevalg, bytt til et annet førstevalgmiddel, evt kombiner litium eller valproat med et andregenerasjons antipsykotikum, eller kombiner litium og valproat.

Ved **hypomani** ved kjent bipolar type I: snarlig intervensjon med antipsykotisk middel hvis det er indikasjon for å starte medikament.

**Vedlikeholdsbehandling:**

Psykologisk behandling til barn og pårørende

Litium er førstevalg for barn og unge med bipolar I.

Antipsykotika og lamotrigin er andrevalg ved bipolar lidelse.

Valproat har ikke vist sikker effekt og bør bare benyttes i tilfeller hvor andre midler ikke har effekt.

Ved manglende effekt bør en kombinere to av midlene over.

Atypisk antipsyk	Startdose	Måldose	Monitorer	Obs på
Aripirazol	2.5-5	5-20	Vekt/hoyde/BMI	EPS
Olanzapin	5	5-20	Vekt/hoyde/BMI	Cholesterol/fettsyrer
Quetiapin	50-100	300-600	Vekt/hoyde/BMI	
Risperidon	0,25-0,50	1-3	Vekt/hoyde/BMI	EPS/TD
Ziprasidon	20-40	80-160	Vekt/hoyde/BMI EKG	Hjerte. Ta med mat

**Reviewartikler medikamentell behandling av bipolar lidelse:**

Det har vært mange oppsummeringsartikler de siste årene *Liu et al 2011* *Corell et al 2010*, *Goldstein et al 2012*, hvor de konkluderer med at SGA har større effekt enn stemningsstabiliserende medisin, men disse er kommet før den siste RCT studien med litium. *Goldstein et al 2017*. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. Fulltekst på helsebiblioteket. En stor gjennomgang av kunnskap vi nå har om bipolar lidelse hos barn og unge og om behandling.

Et kapittel med gjennomgang av det som er gjort av studier på farmakologisk behandling av bipolar lidelse til nå. Går også gjennom kosttilskudd og peker på at det er lovende undersøkelser på omega 3 og multivitamin. Peker på at det mangler mye kunnskap om

behandling av bipolar depresjon, om langtidsbehandling og om behandling ved komorbide lidelser.

*Stepanova og Findling des 2017* Fastslår at bipolar lidelse hos barn og unge er alvorlig og ofte gir funksjonsnedsettelse hvis det ikke behandles. De mener stemningsstabiliserende medikamenter bør foretrekkes selv om kombinasjonsterapi av og til er nødvendig. Etterlyser mer forskning da det fortsatt mangler mye data på behandling av barn og unge.

*Munch og Godart 2017* Fransk gjennomgang og guidelines i forhold til modd stabilizers. Peker på at klinisk praksis ikke samsvarer med guidlines og anbefalinger. Litium , som er godt dokumentert brukes lite, pga smalt terapeutisk vinudu og at det krever tett oppfølging med blodprøver og god compliance.

Andre stemningstabiliserende antiepileptika.:

Valproat anbefales av noen guidelines, men advares også mot i forhold til kvinner i fertil alder og heptotoxisitet. Carbamazepin har ikke vist effekt i noen studier i forhold til barn og unge. Lamotrigin Obs steven Johnsom syndrom og påvirkning på P-piller. Er ikke godkjent, men brukes.

Antipsykotika ser ut til å brukes mer, men i lavere doser og saktere titrering enn hos voksne. Obs bivirkninger i enda større grad enn hos voksne (vekt, sedasjon og hyperprolaktinemi) Peker på at mangel på compliance hos ungdom er en av de største utfordringene og viktigheten av å jobbe med dette.

*Diaz –Caneja et al 2014* Practitioner review av langtidsbehandling bipolar lidelse hos barn og unge. Fastslår at flere medikamenter har vist effekt i åpne studier, men kun aripiprazol har noe evidens fra randomiserte undersøkelser.

Journal of the American Academy of Child and adolescent psychiatry (JAACAP) ga i 2007 ut ”Psychopharmacological Treatment for Very Young Children: Context og Guidelines.” ( *Gleason et al 2007*) Her finnes behandlingsalgoritmer hvis en er nødt til å behandle små barn.

*Schneck et al 2012* har skrevet ”A pharmacololgical Algorithm for youth who are at high risk for Bipolar disorder” Beskriver en oppskrift laget i forbindelse med et prosjekt for 40 barn 9-17 år i et familieintervensjonsprogram. Førstegradsselektning med bipolar 1 eller 2. Selv MoodDisorder, cyclostym lidelse eller BPD-nos med aktive symptomer og ofte mye tilleggsproblematikk. Siden det er lite forskning på barn å bygge på, bygger de på retningslinjer for voksne samt klinisk erfaring. Ved alvorlig depresjon har de som første valg SSRI (men ikke fluoxetin pga lang halveringstid) Andre valg venlafaxin, duloxetin eller lamictal. Mener dette er trygt ved tett oppfølging. Hvis de tidligere har switchet til mani er førstevalg lamotrigin, ev litium eller quetiapin. Beskriver også fremgangsmåter ved komorbid ADHD og angst. Peker på en ny større pågående studie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT 02553161 *Mechanism of Antidepressant-Related Dysfunctional Arousal in High-Risk Youth* med utprøving av escitalopram I denne gruppen.

## **Nyere større studier som sammenligner ulike medikamenter:**

*Pavuluri et al 2010* dobbeltblind randomisert studie divalproex (Orfiril) og risperidon ved **bipolar lidelse** hos barn. Poliklinisk N=66 8-18 år med mani. 6 uker

Risperidon ga raskere bedring og større reduksjon i maniske symptomer sammenlignet med divalproex. Responsrate 78 % for risperidon og 45 % for divalproex. Ikke forskjell i sikkerhet.

Drop-out 24 % for risperidon og 48 % for divalproex. Irritabilitet var hyppigste grunn for å slutte med divalproex. Ikke signifikant vektøkning i noen gruppe.

*West et al 2011* har analysert samme gruppe i forhold til effekt av de to medikamentene ut fra om de hadde komorbid adferdslidelse og aggresjon eller ikke.

De fant at barn med komorbid adferdslidelse og aggresjon hadde best effekt på maniske symptomer ved bruk av risperidon i forhold til divalproex, mens gruppen uten slik komorbiditet viste ikke signifikant forskjell i effekt. Gruppen uten komorbid adferdsforstyrrelse viste større bedring i global fungering over tid og gapet økte i løpet av de 6 ukene.

*Geller et al 2012* TEAM study sammenligner risperidon, litium og divalproex/valproat som initial behandling ved medikamentnaive bipolar I lidelse hos barn og ungdom. 6-15 år 2003-2008 på 5 ulike steder i en kontrollert randomisert 8 ukers protokoll. Blindet evaluering ved baseline og end point.

N=279 77 % hadde psykose, nesten alle mixed mani og rapid cycling. Responsrate risperidon 68 %, (signifikant bedre enn de to andre) litium 35 % og valproat 24 %. Forskjell mellom de to siste var ikke signifikant. Diskontinuasjonsrate høyere for litium enn risperidon. Signifikant større vektøkning og prolaktinøkning på risperidon i forhold til de to andre. Thyrotropinnivå økte ved litium.

Det beskrives høyere bivirkningsrate enn i andre studier. De tror dette skyldes at det i stedet for åpne spørsmål rundt bivirkninger ble spurt spesifikt i forhold til hver enkelt bivirkning. Siden det ikke var placebogruppe vet man ikke om det reelt sett var mer bivirkninger.

*Habibi et al 2016*. Iran. Sammenligning av effekten av litium + quetiapin( 400-600 mg) eller litium + risperidon ( 0,5-6 mg) i bipolar I n=30 10-18 år Innlagt mani eller mixed episode. Remisjonsrate ved risperidon var 80%, ved quetiapin 66,6% Forskjellen var ikke signifikant. I begge grupper var sedasjon vanligste bivirkning. EPS sett bare ved risperidon. Begge ga økte prolactinnivåer. Lik vektøkning.

## **Litium**

Er godkjent i USA for behandling av mani og edlikehold far 12 år.

Noen gamle studier har vist effekt av litium. *Geller et al 1997* en dobbeltblind placebo, *Kafantaris 2004* en diskontinuasjonsstudie

*Findling et al 2015* multisenter litium mot placebo Bipolar I 7-17 år N=91 2:1 Signifikant effekt i forhold til placebo. Litium var godt tolerert og det var ikke sett vektøkning.

## **Divalproex/Valproat (Orfiril)**

Veldig sprikende resultatater i ulike studier.

*Kowatch 2000*. Sammenlignende us 6 uker åpen N=42 alder 8-18 år **BPD 1 el 2**. Respons: Divalproex 53 %, Litium 38 %, carbamazepin 38 %. Alle godt tolerert, ingen alv. bivirkn.

*Wagner 2002*. N=40 alder 7-19 **bipolar mani, hypomani el. mixed**. Dobbeltblind placebo. Ikke nok til konklusjoner men ser ut til at divalproex er trygt og effektivt hos unge med bipolar lidelse. *Wagner et al 2009* fant imidlertid ikke forskjell fra placebo i en RCT med N=144 på divalproex over 4 uker og bare 26 av 66 pasienter fullførte en åpen fortsettelse på 6 mnd.

*Findling et al 2005* sammenlignet i en **18 mnd vedlikeholdstudie litium med valproat**. Alder 5-18 år. Dosering gradvis økt til 20 mg/kg/døgn. Litium og valproat samme effekt

*Findling et al 2007* N= 56 Alder 5-17 år. Bipolar NOS eller cyclotymi og en forelder med bipolar lidelse. Dobbelt blind med valproat eller placebo i opptil 5 år.



Godt tolerert men ingen forskjell på gruppene verken på bedring av symptomer registrert ved inklusjon eller i forhold til utvikling av bipolar lidelse.

*NIHM* betalt multisite CCHMC (Case Western Milwaukee Childrens). *Kowatch et al 2007* (ikke på PUM med, referert av Goldstein et al 2017) N= 153 alder 7-17 år Dobbelblind placebokontroll, randomisert Monoterapi med Litium, Divalproex og placebo 6 mnd beh. 8 uker akutt, 16 uker kontinuasjon. Kunne legge til stimulant for ADHD. DVP best i forhold til placebo (p=0.01) så litium i forhold til placebo (0,12)

*DelBello et al 2006* En dobbeltblind randomisert pilotstudie sammenligning **quetiapine og divalproex** for **mani** N=50 inneliggende bipolar type I, mixed el manisk. 28 dager. Resultat 28 % remisjon ved valproat, 60 % ved Quetiapine. Ser ut til at lav dose av Quetiapin gir mer sedasjon enn høyere doser, ga fort opp.

Se også de nyere større sammenlignede undersøkelsene referert over hvor divalproex kommer dårligere ut enn antipsykotika.

### **Lamotrigin (Lamictal)**

Finnes foreløpig ingen RCT, kun åpne studier på barn og ungdom.

*Chang et al 2006 bipolar depresjon.* 8 uker åpen N=20 15 år gjennomsnitt. Mean slutt-dose 132 +/- 31 mg 84 % responderte, 58 % i remisjon etter 8 uker.

Konklusjon: Unge med bipolar depresjon ser ut til å reagere på lamotriginbehandling både som monoterapi og som tilleggsmedisiner. Man så reduksjon i depresjon, mani og aggresjon.

*Carandang 2007* har en retrospektiv studie på 40 ungdommer med behandlingsresistent mood disorder (både bipolar og alvorlig depresjon) 52 % hadde effekt av Lamotrigin. 10 % fikk utslett som gikk tilbake ved seponering. 1 fikk sterk kløe da hun sluttet brått med p- piller, gikk bort da hun startet igjen. 3 fikk trøtthet som førte til seponering hos 2.

*Pavuluri et al 2009* N=46 barn og unge som presenterte seg med mani eller hypomani. 14 ukers åpen studie. Lamotrigin ble titrert opp over 8 uker. Akutte symptomer ble i denne perioden behandlet med antipsykotisk medisin. Det var så en 6 ukers monoterapiperiode. Responsrate var 82 % på depressive symptomer og 72 % på maniske symptomer. Remisjon etter 14 uker hos 56 %. 3 pasienter fikk lette utslett, ellers godt tolerert

*Biederman et al apr 2010* 12 ukers åpen prospektiv undersøkelse av lamotrigin ved **bipolar lidelse** hos barn og ungdom N=39 De så signifikant bedring både ved YMRS og i depresjon, ADHD og psykotiske symptomer i løpet av 12 uker. Godt tolerert bortsett fra at flere måtte slutte pga utslett. 56 % gjennomførte 12 uker. Ingen med Steven Johnson syndrom. Anbefales RCT.

*Chon et al 2014* Retrospektiv N=37. Positiv på bipolar depresjon

*Findling et al 2015* gjorde en studie med placebokontrollert withdrawal av adjunktiv Lamotrigin ved pediatric bipolar I disorder 10-17 år. Behandlet opp til 18 uker åpent med en stabil dose i minst 2 uker og god bedring ble randomisert til 36 uker placebo eller lamotrigin videre.

N=301 I utgangsstudien mens 173 ble randomisert, kun 41 av disse fullførte hele studien. I hele materialet var det ikke signifikant forskjell på tid til gjennombrudd av (mani/depresjon/mixed,) men i gruppen 13-17 år var Lamotrigin signifikant bedre. 4% hadde en dermatologisk hendelse og 7% suicidalrelatert advers event.

*Solmi et al 2016* sammenligner I en metaanalyse effekt og sikkerhet av Lamotrigin med placebo og andre medikamenter med antidepressiv virkning hos pasienter med unipolar eller bipolar depresjon. Kottid stort sett voksne.

Fant 18 studier med N= 2152. De fant at lamotrigin var bedre enn placebo både i unipolar og

bipolar depresjon. Fant ikke forskjell i effekt og sikkerhet i forhold til litium, olanzapine+fluoxetine, citalopram eller inositol.

### **Topiramamat**

*Del Bello et al 2005* N=56 mean alder 13.8, 48 % jenter 59 % komorbid ADHD, 62 % miksed episode Dose mean 278 mg/dag. Liten forskjell fra placebo.

*Del Bello 2005 og Tramontia 2007* viste i åpen studie på N=10 11-17 år med stor vektøkning ved SGA eller mood stabilizer som ble byttet over til Topiramamat, fikk imidlertid både effekt på maiske symptomer og vekt.

### **Oxcarbazepin**

*Wegner et al 2006* N=116 alder 7-17 år. Dobbelblind randomisert placebokontroller. Ingen forskjell fra placebo.

Følgende er ikke vist effektive ved undersøkelser hos voksne med bipolar: Topiramamat (Topimax), gabapentin (Neurontin), levetiracetam (Keppra), felbamate (Taloxa), zonisamide (Zonegran), pregabalin (Lyrica). Topiramamat kan brukes adjunktivt for vekttap, men forårsaker nyrestein, litiumtoksisitet, metabolsk acidose og ordletingsvansker. Både felbamate (Taloxa) og levetiracetam (Keppra) kan indusere psykiatriske symptomer inkludert mani og psykose i barn som bruker dem for epilepsi.

**Antipsykotika** atypiske har generelt sannsynligvis god effekt ved mani ved bipolar lidelse uten at man kan si at noe nødvendigvis er mye bedre enn andre, men ulike bivirkningsprofiler. *Goldstein et al 2017*

**Aripiprazol** har best dokumentasjon gjennom flere år ved maniske episoder *Findling et al 2008, Doey 2012, Meduri et al 2016* Mindre problemer med prolactin enn andre antipsykotika *Eiji Kirino 2014* Konkluderer med at vi ikke har evidens for at aripiprazol har bedre effekt enn andre SGA, men den er vist å bedre emosjonell stabilitet og har angstdempende, sedative og antidepressive egenskaper som er nyttige. Lav risiko for utagering, manisk switch eller disinhibisjon og virker raskt stabiliserende. Medikamentet tåles generelt godt og har mindre fare for bivirkninger som sedasjon, vektøkning, metabolske lidelser, hyperprolactinemi og EPS i forhold til andre antipsykotiske medikamenter

*Peruzzolo et al 2013* Review for brasilianske retningslinjer. Peker på at risperidon og aripiprazol må inkluderes som førstevalg behandling ved pediatrik bipolar lidelse.

*Brown et al 2013* Cochranereview aripiprazol akutt mani barn og voksne. Konkluderer med at aripiprazol er effektiv, men har gastrointestinale bivirkninger og bevegelsesbivirkninger

*Findling 2013* 26 ukers forlengelse av tidligere undersøkelse ( Findling 2008) over 4 uker N=296 alder 10-17 år **Bipolar I manisk el mixed** . 210 fortsatte 10 mg 30 mg eller placebo. Begge doser var bedre enn placebo og godt tolerert, men mange droppet. 68 gjennomførte 30 uker. Likevel ut ( Kun 18% brukte placebo i 30 uker, gjennomsnitt tid til dropout var 5,3 uker) Flere av de på 10 mg ( 45%) gjennomførte hele studien i forhold til de på 30 mg ( 31%) Bivirkninger mer en dobbelt av placebo: somnolens, ekstrapyramidal (minst på 10 mg) Fatigue, Nausea, akatisia, uklart syn, økt appetitt m. fl. Foreløpig eneste SGA som er godkjent for vedlikeholdsbehandling ved bipolar i USA.

**Lurasidon:** Er et nytt antipsykotikum som er godkjent ungdom ved schizofreni i USA og som ser ut til å kunne ha effekt også ved bipolar depresjon hos barn og unge. DelBello et al 2017, *postere på AACAP 2017*. Pikalov A: Lurasidon også effekt ved mixed bipolar lidelse 10-17 år K.Chang har sett på sikkerhet ved langtids behandling . To av 223 pas opplevde mani. Vektutvikling over 28 uker var som forventet ut v ra vekturv er, små utslag på prolaktin, liper og glykemisk kontroll. Også en poster på effektivitet etter 28 uker. Så kontinuerlig bedring i depressive symptomer ved bipolar depresjon og også bedre global fungering og quality of life. **Olanzapin** også bedre enn placebo ved akutt mani, men vektøkning stor Tohen et al 2007 også effektiv i en åpen studei over 8 uker Frazier 2001.

### **Quetiapine**

Pathak et al 2013 **bipolar 1 manisk** episode 3 uker med 400 eller 600 mg. Begge doser bedre enn placebo fra 7 uker.

Maneeton et al 2017 Review og metaanalyse av Quetiapin monoterapi ved **bipolar depresjon** hos barn og unge. N=251 fra 3 studier. ( DelBello et al 2009, Findling et al 2014) Ser ikke ut til at Quetiapin er bedre enn placebo ved bipolar depresjon. Akseptabilitet var som ved placebo. Ikke forskjell i diskontinuasjonsrate. Svært høye placeboreponser.

Duffy 2009. **Vedlikeholds**behandling med quetiapin ved **bipolar lidelse** i en liten åpen studie 13 av 18 uten relaps i 48 uker.

**Risperidon** vist effektiv i flere sammenlignede studier nevnt over ved akutt mani. Haas et al 2009 **Bipolar I, mixed el manisk**. N=166 10-17 år, inneliggende og polikliniske. 3 uker dobbeltblind, randomisert, placebokontroller 2 ulike doser risperdal 0,5-2.5 eller 3.0-6.0mg /dag Laveste dose 59 % respons, høyeste dose 63 %, placebo 26 %.

EPS 8 % placebo, 5 % laveste og 25 % høyeste risperidondose. Forhøyet prolactin 0 %, 11 % og 25 %. Mean Vektforandring +0.7 kg, +1.9 kg og +1.4 kg. Resultat var bedre enn placebo på 0,001 nivå.

Frazier 1999: **Juvenil bipolar lidelse**. Retrospektiv 56 pasienter. Dose 1.7 mg mean tid 6 mnd. 82 % bedring i maniske og aggressive symptomer, 69 % i maniske og 8 % i ADHD sympomer.

Biederman et al 2005 også en åpen studie over 8 uker med god effekt

Borati et al 2013 26 uker oppfølging med risperidon **long acting injeksjon** viste seg som et godt alternativ til pasienter som ikke responderte på annen medikasjon eller ikke klarte å følge opp. Ceylan et al 2017 konkluderer også med at dette er et godt alternativ til pas med noncompliance til orale medikamenter.

**Ziprasidon.** APA 2008 N=238 multisite 10-17 år DBPCRT 4 uker 80-160 mg Respons YMRS Ziprasidon -13.83, placebo -8.61.

Del Bello og Findling BPD 10-17 år dobbeltblind placebokontrollert 4 uker N=150 Ziprasidon, N=88 placebo. Signifikant bedre effekt både på mani og fungering ellers av ziprasidon. Ikke vektøkning. En ungdom av 150 i Ziprasidongruppen fikk forlenget QT tid.

### **Hvor lenge**

Hvor lenge skal man behandle for bipolar lidelse hos unge. Ved sikker diagnose evt prøve å trappe ned etter 12-24 mnd remisjon, men mange vil trenge langtidsbehandling. CABF guidelines 2006.

Finnes lite evidens for langtidsbehandling da det er gjort få undersøkelser. Undersøkelsen på Lurasidon ved bipolar depresjon er planlagt vare i 2 år.

Ved medisintprøvinger opp til 20 uker er det vist at antall som har serumkonsentrasjon i terapeutisk nivå var 84 % for Divalproex og 66 % for litium. Ved 12 mnd oppfølging etter

hospitalisering, 35 % full adherence til medisiner. Ungdom i poliklinikk, vist 34 % full adherence. *Drotar D et al 2007 JAACAP, de Bello et al 2007AJP, Coletti et al 2005 JCAP Diaz-Caneja et al 2014 Practitioner review langtidsbehandling pediatrik bipolar lidelse.* Slår fast at det er begrenset erfaringsgrunnlag, men aripiprazol kan være nyttig for å hindre tilbakefall.

### **Komorbid ADHD**

*Sheffer et al 2005* Gjort undersøkelse med Valproat og Amfetaminsalter (Adderal) som tillegg for ADHD. Først 8 uker Valproat alene, så dobbel blind crossover med 2 uker adderal og to uker placebo. Så 12 uker oppfølging med Valproat + Adderal. 90 % responderte på Adderal og 10 % på placebo.

*Findling 2005* behandlet med stimulanter etter stabilisering med litium og/eller divalproex. Fant ikke økt relaps sammenlignet med dem som ikke fikk stimulant.

*Hah et al 2005* atomoxetin ved komorbid ADHD.

## **C 8. ADHD**

### **Sammendrag:**

Medisiner for ADHD er det som hyppigst skrives ut i barne- og ungdomspsykiatri. Det er viktig å skreddersy behandlingen til den enkelte ut fra probleprofil, effekt og toleranse.

Det har siden 90 tallet kommet nye preparater og nye formuleringer av de gamle, slik at mulighetene er mye større for å få dette til. Flere nye preparater og formuleringer ser ut til å være på vei inn. Spesielt i forhold til metylfenidat er det store individuelle forskjeller på nødvendig dosering (0,5-2 mg/kg er vanlig), og på toleranse.

Det er viktig å lytte til både barnet/ungdommen, foreldrene og lærere når man skal finne fram til den best mulige medisineren for det enkelte barn.

Man må heller ikke glemme at de psykososiale faktorene rundt barnet både på skolen, fritid og hjemme har stor betydning, og vurdering av dette og tilrettelegging er enormt viktig.

Nasjonale retningslinjer for utredning og behandling av ADHD sist oppdatert jan 2017.

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/adhd>

Den siste tiden har det også kommet flere kritiske artikler i forhold til svak evidens for langtidsbruk av sentralstimulerende medisiner. Kritikken oppsummeres i artikkel Tidsskriftet 2/2018 av *Henrik Vogt og Charlotte Lunde*. Det pekes på at de som har fått medikamenter som barn ikke har mindre symptomer som voksne og at evidensgrunnlaget for langtidsbehandling er tynt. At det er svak evidens for langtidsbruk betyr imidlertid ikke at ikke medisinen har effekt over tid, men at vi ikke har noen undersøkelser som viser dette sikkert.

Sentralstimulerende medisiner har i utgangspunktet ikke noen helbredende effekt på ADHD. Den hjelper mens den brukes og målet med legemiddelbehandling er at barnet er seg selv i humør og personlighet, men med bedre kontroll, bedre konsentrasjon og "bedre brems" Dette gir forhåpentligvis bedre livskvalitet og bedre forhold for læring og sosialt liv. Det er derfor svært viktig å kartlegge nøye bivirkninger og negative konsekvenser av medisiner, og så veie dette nøye opp mot positive virkninger. Dette må regelmessig evalueres og man må ofte prøve ut flere medikamenter og i noen tilfeller seponere helt. Medikamentene skal kun brukes når man er sikker på at summen av dette er positiv for barnet.

I blindede seponeringsundersøkelser med atomoxetin og guanfacine kan det se ut som det er en mer varig effekt etter bruk over en viss tid. Dette må man imidlertid ha flere undersøkelser for å kunne si noe sikkert om.

## Hva gjør vi i Norge

Det foreskrives i hovedsak Metylfenidat som første medikament slik som anbefalt i retningslinjer.

I 2017 fikk i følge reseptregisteret 0,85% av barn 5-9 år foreskrevet minst en resept på ADHD medisin (jente 0,43% gutt 1,24%). 2,82% av 10-14 åringer (jente 1,52% gutt 4,06%) og 2,39% av 15-19 åringer. (jente 1,72% gutt 3,02%)

De aller fleste fikk metylfenidat 5-9 år 0,77%, 10-14 år 2,44% og 15-19 år 2,06% av alle i aldersgruppen. Lisdexamfetamin var nest mest foreskrevet (0,16%, 0,41% og 0,28%) med atomoxetin som nummer tre. (0,11%, 0,30% og 0,21%)

Det er fortsatt stor forskjell fra fylke til fylke i forhold til hvor mye som foreskrives. Vest-Agder og Oslo ligger lavest i alle aldersgrupper, mens det er litt mer forskjell i aldersgrupper hvem som ligger høyest. Hedemark, Sør-Trøndelag og Rogaland peker seg ut. Eks i aldersgruppe 10-14 år fikk 1,31% av barn i Vest-Agder foreskrevet minst en resept på ADHD medisin mens 4,31% i Sør-Trøndelag.

## ADHD medisin pr 1000 2010 og 2017

fra reseptregisteret

	2010 5-9	2010 10-14	2010 15-19	2017 5-9	2017 10-14	2017 15-19
Alle	7,86	25,91	21,87	8,45	28,22	23,92
Oslo	4,51	17,21	14,55	4,00	14,91	11,11
Akershus	6,11	20,59	18,13	5,20	19,06	17,57
Hedemark	12,77	41,70	29,16	15,55	40,77	31,47
Oppland	6,69	24,85	20,55	7,05	23,83	20,61
Buskerud	6,93	26,72	25,77	7,69	27,65	28,13
Østfold	9,37	32,15	28,40	10,98	32,88	31,98
Vestfold	9,97	28,13	24,62	8,38	31,42	26,18
Telemark	9,33	29,25	27,70	4,31	23,79	24,22
Aust-Agder	12,47	34,88	31,84	5,83	18,85	19,41
Vest-Agder	3,88	17,38	17,09	3,41	13,17	13,55
Rogaland	9,38	29,47	23,86	13,14	37,78	29,31
Hordaland	6,73	21,34	16,43	9,38	33,34	25,46
Sogn og Fjordane	6,88	21,33	15,14	9,01	20,53	16,36
Møre og Romsdal	7,44	27,03	20,99	15,24	36,41	24,63
Sør-Trøndelag	7,56	25,27	22,44	9,72	43,13	34,48
Nord-Trøndelag	6,40	24,55	18,95	9,07	31,06	27,05
Nordland	15,17	40,11	35,29	9,95	36,89	33,53
Troms	8,89	25,79	16,40	7,25	23,62	19,00
Finnmark	8,97	19,13	20,34	8,46	25,72	23,25

## Undersøkelser/vurderinger som bør være gjort før vurdering av oppstart av ADHD medisin

Behandlingen skal startes opp etter en omfattende utredning som har ledet fram til diagnosen AD/HD, og etter at en differensialdiagnostisk vurdering og en vurdering av eventuelle komorbide tilstander er gjennomført.

Behandling med legemidler til barn og unge skal være ett av flere tiltak i en

behandlingsplan, hvor andre tiltak kan være tilrettelegging i skole og utdanning, deltakelse i atferdsbaserte foreldretreningsprogrammer eller andre typer tiltak.

Viktige elementer før medisinerer:

- Anamnese med vekt på svangerskap og fødsel, utvikling, tidligere og nåværende sykdommer, sykdommer i familie (spesielt obs hjerterisiko både i familie og hos barnet), psykososiale forhold, kontakt med hjelpeapparatet og tiltak som er prøvd.
- Resultater av tidligere undersøkelser og utprøvde tiltak.
- Komorbide lidelser og differensialdiagnostikk.
- Høyde og vekt. (og om det har vært avvik tidligere)
- Blodtrykk og puls og vanlig medisinsk status. Vurdering av om EKG er nødvendig (ikke rutinemessig).
- Aktuelle blodprøver Hb, Hvite. Leukocytter. Trombocytter, B12, Folat ALAT, G GT. Stoffskiftestatus, Jernstatus, Gliadin/ tissue transglutaminase (i forhold til evt. coeliac). D-vitaminstatus
- De nye retningslinjene krever blodprøver på indikasjon. De er derfor ikke absolutt påkrevet hos barn hvor det ikke er mulig å få til samarbeid om dette, og det ikke er noen mistanke om underliggende lidelse.

### **Oppstart og oppfølging av medisinerer.**

Det er svært viktig å gjøre en god jobb i oppstartsfasen for å finne fram til beste preparat og beste mulige dosering for det enkelte barn.

*David Coghill 2015 Dundee ADHD clinical Care ADHD easy to treat, but hard to treat well.* Beskriver et prosjekt for å forsøke bedre både oppstarts og langtidsresultater. De så både på rutiner for initial opptrapping og dosemaksimering og på oppfølging over tid. Brukte i stor grad sykepleiere til kontrollene, men med lege hele tiden tilgjengelig.

De laget en protokoll for 4 ukers intensiv opptrapping og fulgte opp videre minimum hver 6 mnd, oftere ved behov. Vurderingene ble gjort ut fra SNAP skjema (vurderes fra 0-3 hvor over 2 er dårlig) Ved hver kontroll snakket de gjennom skjemaet muntlig med foreldrene og innhentet opplysninger også fra lærer. De tok høyde, vekt, puls og blodtrykk. Screenet for problemer hver gang ( skole, hjemme, fritid, mobbing, andre psykiske vansker, bivirkninger av medisiner).

Kartlegging viste i snitt 2,5 på SNAP før start av medisinerer. Før prosjektet gikk SNAP i snitt ned til 1,6 med medisinerer. I løpet av prosjektet fikk de resultat etter 4 uker ned fra 1,6 til 0,7.

10 års oppfølging nå viser SNAP mellom 0,8 og 1. Remisjonsrate er gått opp fra 44% til 67%. I MTA undersøkelsen i gruppen med community oppfølging var remisjonsrate 25%. De tar også inn til årlig kontroll de som ikke har fått medisinerer i utgangspunktet, for å vurdere om det f.eks oppstår behov i overgangsfaser og når kravene øker.

Peker på behovet for oppfølging i spesialisthelsetjenesten over tid..

### **ADHD studier**

Det har vært gjort svært mange studier på behandling av ADHD gjennom mange år. Den studien det refereres oftest til nå, er :

**MTA studien (The mulitmodale treatment study of children with ADHD)** fra 90 tallet. Deltagere har vært fulgt til voksen alder og det foreligger svært mange artikler med utgangspunkt i denne.

579 barn alder 7-10 år deltok i utgangspunktet. Det ble brukt korttids metylfenidat i 3 doser som ble titrert opp i løpet av fire uker. Rapportene fra den første delen på 14 mnd kom i 1999. Studien var i følge Peter Jensen (NK konf 2009) forberedt i lang tid. Tidligere hadde leirene som sverget til medikamentell behandling og psykososial behandling/ psykoterapi ved ADHD stått langt fra hverandre. Man ønsket å sammenligne disse tilnæringsmåtene på en skikkelig måte. Det var lange forhandlinger for å få til et design som begge grupper kunne godta. 7 steder i USA og Kanada deltok.

Barna ble randomisert til fire grupper:

1. Kun medisinerings N=144 (men tett oppfølging av dosetitrering, innhenting av rapporter fra foreldre og skole, først ukentlig i 4 uker, så månedlig til sammen 14 besøk a 1/2 time)
2. Kun psykososial behandling. N=144 Denne var svært intensiv. En consultant kom inn i klassen og hjalp lærer og barn der. Foreldrene fikk tett oppfølging. Barna deltok på en intensiv sommerleir i 8 uker. Det ble brukt belønningssystemer.
3. En gruppe fikk begge deler N=145
4. Den siste gruppen fikk vurdering, og ble så henvist til den vanlige behandlingen for ADHD der de bodde. En stor andel av disse fikk også medikamentell behandling N=146 (De fikk i gjennomsnitt to besøk a et kvarter i perioden). Det var ingen kontakt med skole. De som fikk medisin fikk i snitt 1/2 dose av de i studien, og medisinerings dekket en mye kortere del av dagen)

Resultatene etter 14 mnd viste at gruppe 1 og 3 hadde samme forbedring på kjernesymptomene ved ADHD. Gruppe 2 og gruppe 4 kom også ganske likt ut. Alle var bedret. (Det var altså ikke noen placebogruppe)

Konklusjonen etter første 14 mnd var at for barn 7-10 år med ADHD kan godt oppfulgt medisinering være nok. Psykososial behandling er akseptabel hos de som ikke ønsker medisinering. Kombinasjonsgruppen hadde imidlertid noe bedre resultat enn bare medisinering når familien var under stress eller barnet også hadde angst. Dette var også bedre når det var foreldre-barn konflikt, akademiske vansker, sosial ferdighetsvansker, opposisjonelle/ aggressive vansker. Psykososial behandling har også effekt, men mindre enn ved medisinering.

Etter de første 14 mnd gikk alle tilbake til vanlig oppfølging i området de bodde og resultatene i gruppene nærmet seg hverandre. Noen har begynt med medisin, andre har sluttet. Men alle er bedre enn ved starten av studien også etter 36 mnd. Siden det ikke finnes noen ubehandlet gruppe vet man ikke om dette er en effekt av behandling, eller om det har med bedring med alder.

Man ser at intensiv psykososial behandling kun gjør en forskjell så lenge den varer. Hvor lenge slik behandling er nødvendig vil avhenge av type tilleggsproblematikk, annen støtte rundt barnet og familien osv.

Etter 24 mnd ble det rekruttert en kontrollgruppe av 289 klassekamerater av samme kjønn og sosioøkonomisk status uten ADHD. Denne gruppen er også fulgt opp til voksen alder og gir et sammenligningsgrunnlag i senere oppfølgingsundersøkelser.

*Pappadopulous et al 2009* tok spyttprøver for å se om barna virkelig tok medisinen. Hos de som sa ved kontrollen at de hadde tatt medisin den dagen, hadde ¼ ut fra konsentrasjon i spyttprøve ikke tatt. Halvparten hadde minst en kontroll hvor spyttprøve var negativ. Dette er viktig ved manglende behandlingsrespons, og lignede funn er gjort i flere undersøkelser.

*Owens et al 2003* så på prediktorer for god effekt av medisinerings i MTA studien. Hvis mor var deprimert og/eller far ruset seg, barnet hadde mye aggresjon, og IQ var under 100, hadde bare 10 % effekt av beste behandling (bare medisin eller kombinert behandling) Det viktigste da var å prøve å få foreldrene til behandling.

En artikkel av *Swanson et al fra 2007* har sett på 485 barn fra MTA studien som var fulgt i 3 år. De har delt dem i tre grupper etter forløp. Gruppe 1 (ca 1/3) hadde en gradvis moderat forbedring over tid. Gruppe 2 (ca halvparten) hadde en større initial forbedring som holdt seg gjennom alle tre år og den siste gruppen (ca 14 %) responderte godt de første 14 mnd, men det gikk dårligere etter at den tette oppfølgingen var over.

I følge Peter Jensen (NK konf 2009) er den første gruppen barn med utviklingsproblemer og sein modning. Gruppe to er barn med to foreldre, ikke fattige. Mor ikke deprimert. God støtte i omgivelsene. Mange av disse barna kunne slutte med medisinerings etter en periode og likevel klare seg godt. Den siste gruppen ble verre etter at den tette oppfølgingen sluttet, ble ikke justert på dose osv. De hadde flere risikofaktorer.

Etter 8 år har i underkant av 30 % i gruppe 1 og 2 fortsatt ADHD kriterier oppfylt mens ca 50 % i gruppe 3. Det er færrest med ODD/CD i gruppe 2 og flest i gruppe 3. De som var i gruppe 2 etter 3 år er de som til sammen har klart seg best etter 8 år. En undersøkelse om kjøreadferd viser at alle tre gruppene kommer like godt ut som en kontrollgruppe. (sett på ulykker osv)

*Molina et al mai 2009* artikkel om 8 års oppfølging av MTA. Konkluderer med at type behandling i 14 mnd ikke har betydning for fungering etter 8 år. Alle grupper bedret. Det er heller hva slags ADHD barn det var i utgangspunktet, (Alvorlighet av ADHD symptomer, adferdsvansker, intellekt, sosial kompetanse og forhold rundt barnet) og behandlingsrespons som har størst betydning for prognose. De som hadde sluttet med medisin fungerte ikke dårligere enn de som fortsatt brukte medisin. Kontrollgruppen uten ADHD fungerte bedre ved 8 år enn alle de fire MTA gruppene.

Peker på stort behov for å utvikle mer skreddersydde behandlingstilnæringer og behov for gode behandlingsformer for de som er i ungdomsalder.

*Hectman forelesning Vancouver 2017 og artikkel 2016* :Adult outcomes 16 år etter MTA 82% av MTA gruppen og 93% av kontrollene møtte til 16 år oppfølging (kontrollene ble lagt til ved 24 mnd oppfølging, 289 klassekamerater av samme kjønn, sosioøkonomisk status) 50% hadde fortsatt ADHD, (persistent gruppe) (rapport både fra foreldre og Ung voksen). Tidligere symptomer har innvirkning selv om de ikke lenger tilfredsstillt kriterier for ADHD: Dette gjaldt utdanning, jobb, inntekt, risikofylt seksuell adferd og det å være avhengig av offentlig hjelp. Skole (minst Bachelor) Kontrollgruppe 37,1%, Persistent 8% Ikke lenger ADHD 17,8%. Nåværende ADHD symptomer gir utslag på : Emosjonelle problemer som labilitet, angst , depresjon og rus. Ingen forskjell mellom de tre gruppene: Politikontakt, fengsel (sjelden i alle grupper) alkoholbruk (vanlig i alle grupper)

*LA Rhode forelesning Vancouver 2017*: 2,5% av kontrollgruppen (klassekamerater av den opprinnelige gruppen) tilfresstilte nå ADHD diagnose etter en nøye vurdering. Tror dette i utgangspunktet er personer med høy fungering som har kompensert lenge. De har hatt en subthreshold ADHD problematikk i barndommen.



## **Andre langsgående studier:**

*Biederman et al* har også fulgt en gruppe barn med ADHD til voksen alder. Det foreligger mange artikler også fra dette materialet. Biedermans tall er hentet fra 2947 pasienter i uselektert materiale som var henvist med adferds eller emosjonelle vansker. 242 Friske kontroller. 1931 fikk full ADHD diagnose. 140 (7% ) subthreshold (73 % for få symptomer og 52 % debut etter 7 år (snitt 9,5år) ) Flere jenter og høyere sosioøkonomisk status i denne gruppen. Ikke forskjeller i IQ i de to gruppene. Så også på komorbide lidelser, De med subthreshold ADHD hadde neste like mye som de med ADHD og skilte seg klart fra kontrollgruppen. CBCL var på samme nivå. Emosjonell dysregulering på samme nivå hos full og subthreshold. GAF nesten 70 i kontrollgruppe, 48 i begge ADHD grupper. Skole: begge ADHD grupper trengte mer oppfølging i skole, men de med full ADHD trengte mest. Så i gruppen med full ADHD mer svangerskaps og fødsels komplikasjoner, dårligere familieforhold med mer konflikter og dårligere kommunikasjon. Gruppen kontroller og subthreshold var mer like i disse forholdene. Konkluderer med at gruppen med subthreshold ADHD trenger samme hjelp og oppfølging som de med full ADHD

I en artikkel fra 2010 ser han på hvor vedvarende er ADHD diagnosen hos gutter. Disse var i utgangspunktet 6-17 år og er fulgt i gjennomsnitt 11 år til voksen alder. N=110 En kontrollgruppe på 105 gutter uten ADHD. De definerte tre grupper. Ikke lenger ADHD, subthreshold ADHD med fortsatt endel symptomer og full ADHD. 35% hadde fortsatt full ADHD, mens 65 % hadde enten full eller subthreshold ADHD. Begge disse gruppene hadde mer psykiatrisk komorbiditet, større vansker både familiært og jobb/ skolemessig.

*I Biederman 2012* ser han på utviklingen hos jenter i samme tidsperspektiv. N=96 med 91 kontroller. 33 % møtte fortsatt fulle kriterier, men 77% hadde enten full eller subthreshold ADHD. Jentene med persistent ADHD kom fra familier med mer problemer generelt og mer ADHD, mer angst. De hadde mer komorbiditet enn guttene og de hadde som voksne større vansker med impulsiv aggresjon.

*Biederman forelesning Vancouver 2017* har fulgt gruppen barn med subthreshold ADHD (enten litt for få kriterier eller sen debut) Arvelighet er den samme. Ser at særlig de med høy intelligens og de som lever i sterkt støttende omgivelser kan få fulle vansker senere.

## **Nyere review og metaanalyser:**

*Storebø et al 2015* Cochranerapport Benefits and harms of methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) Ser på 185 RCT studier. N=12245 Gjennomsnitt 75 dager ( 1-425), 40 % betalt av industrien.

Konkluderer med lav kvalitet av evidens. Lett å gjennomskue om de fikk aktivt medikament. Ikke komplett rapportering. Noe varierende resultater. Metylfenidat kan være nyttig for å redusere kjernesymptomer som hyperaktivitet og impulsivitet og hjelpe barn til å konsentrere seg. Kan også være til hjelp for generell adferd og livskvalitet. Men ut fra det vi nå vet kan vi ikke være sikre på at resultatene nøyaktig reflekterer størrelsen av benefit. Konkluderer med at det er sannsynlig at det ikke er økning i alvorlige bivirkninger (livstruende) ved bruk opp til 6 mnd. Økt risiko for andre bivirkninger som søvn og appetittvansker Etterlyser studier over lang tid og studier med bruk av placebo (kontroll mot preparat med lignende bivirkninger, men ingen positiv virkning.) Drøfter etiske dilemmaer i dette.

*Ferrán Catalá López et al i en internasjonalt forskergruppe har I 2017* foretatt en systematisk review og nettverks metaanalyse av randomiserte studier både i forhold til

farmakologiske og ikke farmakologiske behandlinger ved ADHD. Fastslår at det er mye usikkerhet pga små studier, kort oppfølgingstid og mangel på evidens av høy kvalitet og etterlyser nye høykvalitetsstudier. De finner at både adferdsterapi og medikamentell behandling er bedre enn placebo. Metylfenidat og amfetamin har større effekt enn atomoxetin og guanfacin. Det mangler evidens for kognitiv trening, nevrofeedback, antidepressiva, antipsykotika, dietter, fettsyrer og alternativ medisin. De fleste effektive behandlinger hadde også bivirkninger, men ikke alvorlige.

*Daley et al 2014* har sett på adferdsintervensjoner i ADHD i en metaanalyse. Man fant ikke evidens for mindre ADHD symptomer, men positive effekter på foreldreferdigheter og mindre adferdsproblemer

## **Barn under 6 år?**

En undersøkelse (*PATS 2007*) 144 barn 3-6 år på sentralstimulerende medisin. Først 4 uker dobbelt blind, så 10 mnd åpen studie. (Startet helt ned på 1,75mg dose metylfenidat) Konklusjon: mindre sjanse for effekt og effektgrad mindre enn hos eldre barn når det virker. Samtidig større fare for bivirkninger. Foreldre så dystymi. De som hadde virkning de første fire uker fikk fortsatt bedring over tid, størst utenfor hjemmet. Mulig å prøve forsiktig hos de aller mest affiserte når all annen tilrettelegging ikke fører fram. (*Abikoff et al 2007, Vitiello et al 2007*)

*Riddle et al 2014*. 6 års oppfølging etter PATS studien. De konkluderer med at ADHD i 3-6 års alder er relativt stabil og alvorlig. 89% hadde fortsatt diagnosen etter 6 år. De med ODD og CD komorbiditet hadde aller høyest risiko for fortsatt ADHD. Mange hadde alvorlige symptomer fortsatt til tross for medisiner. De fant ikke statistisk signifikant forskjell på de som stod på sentralstimulerende medisin fortsatt og de som ikke gjorde det. Alle har vært fulgt opp i førstelinje og de stiller spørsmål om medisinverdier har vært gode nok underveis.

## **ADHD med komorbiditet**

*Clemow et al 2017* går gjennom det man vet om Atomoxetin og komorbide lidelser. De konkluderer med at Atomoxetin fungerer for ADHD også ved komorbiditet og ikke har negativ innvirkning på komorbide lidelser verken hos barn eller voksne. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC5304987/>

## **ADHD og psykose.**

*Man et al 2016* Pediatrisk befolkningsstudie Hong Kong (2001 til 2014). Viser ikke sammenheng mellom medisiner med metylfenidat og utvikling av psykose, men viser at det er økt risiko for psykosesyntomer i tiden før medisiner. Mener at dette kan være resultat av adferds og oppmerksomhetssyntomer som er felles og har ledet til vurdering av medisiner med metylfenidat.

## **ADHD og Bipolar lidelse**

Det har vært mye diskusjon om mani vs ADHD hos barn. I følge Peter Jensen (NK konf 2009) hadde en gruppe barn i MTA studien også maniske symptomer (ikke fulle kriterier for bipolar lidelse). Disse var i utgangspunktet sykere enn snittet, ”stormy” og irritable. Disse ble behandlet som de andre og hadde god effekt av medisiner med metylfenidat. Det så ut som barna med mye sinnetokter trengte høyere dose med medisin. Ved 20 års alder har disse barna fortsatt ADHD diagnose og ikke bipolar.

Jensen viser til en undersøkelse av *Hazell et al fra 2003*. 20 % av et ADHD materiale hadde maniske symptomer i 9-13 års alder. 6 år senere hadde bare 1,25 % slike symptomer.

### **ADHD og alvorlig dysregulering av humør. SMD og DMDD**

*Benarous et al 2017*. Severe Mood Dysregulation ( SMD) og Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD) Har funnet 8 studier og 7 som er pågående. Små, korte og begrenset kvalitet, få med placebo. Peger mot at terapier utviklet for internaliserende og eksterne lidelser kan brukes. Ser ut som stimulant kan brukes alene eller sammen med f.eks risperidon. En studie ser på tillegg av SSRI.

### **ADHD komorbid med ODD/CD/Aggresjon**

*Dittmann et al 2011* og *Wehmeier 2015* viste at Atomoxetin kunne ha en egen positive effekt på adferd ved komorbid ODD eller CD

#### **TOSCA study.**

Adferdslidelse med alvorlig aggresjon komorbid med ADHD N= 168 6-12 år. NMIH funded multisenterstudie (4 universitet). Randomisert til enten metylfenidat + foreldretrening (9 uker) + risperidon, eller metylfenidat + foreldretrening + placebo. Først 3 uker opptrapping metylfenidat til rett dose, så opptrapping risperidon/ placebo over 6 uker. Begge grupper fikk foreldretrening. Begge ga gode resultater.

*Aman et al 2014* Hva gir risperidon i tillegg til foreldretrening og metylfenidat. Risperidon ga moderat men variabel bedring hos aggressive eller alvorlig disruptive barn når det ble lagt til foreldretrening og metylfenidat

Prolaktin forhøyet og gastrointestinale plager i risperidongruppen . Minimal vektøkning.

*Finding et al 2017* ser på resultatene etter 12 uker videre behandling fortsatt blindet i forhold til risperidon/ placebo. ( Dette var deltagere som hadde reagert positivt på 9 ukers behandling) Begge grupper hadde fortsatt god respons etter ytterligere 12 uker

*Barterian et al des 2017* JAACAP ser på hva TOSCA studien vil gi av kliniske implikasjoner videre. Ser på 4 kriterier som kan hjelpe i beslutninger om behandling. Bedring i gruppen som fikk metylfenidat og placebo fortsatt også utover 3 uker, og det konkluderes med at man ikke må gi risperidon for tidlig, men det kan være en mulighet når metylfenidat og foreldretrening ikke har gitt ønsket resultat..

### **ADHD komorbid med angst/ depresjon.**

*Abikoff et al 2005* ADHD og angst. Først Stimulant stabilisert så randomisert til Fluvoksamin eller placebo. Bedring i ADHD var over 80 % men fant ingen forskjell i angstsymptomer hos de som fikk SSRI i forhold til placebo.

*Liu et al 2014* ser på bruk av medikamenter ved ADHD med komorbid angst. Blant 61000 barn i USA i 2007 hadde 2% angst, mens av de som hadde ADHD hadde 18% også angst. I andre studier har opptil 30% hatt angst.

*Coughin et al 2015* Metaanalyse om risiko for angst ved behandling med stimulanter.

Gjennomgang av studier med til sammen ca 3000 barn. Viser at risikoen for angst er betydelig mindre ved behandling med stimulanter enn ved placebo. Det utelukker ikke at enkelte barn kan få økt angst, men mange flere får redusert sin angst ved stimulantbehandling. Oppfordrer også til å vurdere nyoppstått angst ved stimulantbehandling som en uavhengig oppstått lidelse heller enn en bivirkning til stimulant.

### **ADHD komorbid med alt mulig på en gang.**

*Spaniard Alma forelesning AACAP 2017* ADHD, angst og OCD. Mange utfordringer, hva er komorbid og hva er årsak til hva. Overlappende symptomer. Den ene kan maskere den andre.

Like mye angst hos barn med full ADHD som hos de med bare ADD. Finnes ingen evidensbasert behandling for kombinasjonen. Uansett først psykoedukasjon, CBT osv. Men husk, ADHD ubehandlet kan hindre effekt av CBT. ADHD og OCD gir dårligere behandlingsresultat og mer relaps. Hyperaktivitet og impulsivitet kan vanskeliggjøre eksponeringsbehandling.

Viser til *Coughin 2015*. Stimulanter øker ikke angst, men beh av ADHD kan hjelpe på angst. Beh. av OCD kan hjelpe på ADHD.

Guanfacine og Atomoxetin kan også bedre både ADHD og angst, men ikke OCD. SNRI ikke evidensbasert, men kan ha effekt på alle, evt i høyere doser. Hvis OCD og ADHD begynn med å behandle det som er verst. Hvis stimulanter førere til forverring, prøve evt guanfacin.

**ADHD og tilknytningsforstyrrelse.** Hvis først oppfyller kriteriene for ADHD er ikke behandlingsrespons på medisinering noe dårligere selv om barnet kan ha en veldig vanskelig bakgrunn. Noen ADHD barn er på grunn av lidelsen så desorganisert at de kan få en type D tilknytningsforstyrrelse i følge Eric Taylor (psykofarmakologikurs jan 2012)

*Mark Kennedy et al 2016* Artikkel om Romaniaadopterte barn, oppfølging til voksen alder. Mer enn 6 mnd i institusjon, 4 ganger økt sjanse for ADHD. 19% ved 15 år, 29% ung voksen. Like vanlig gutter og jenter, mest innattentiv, ikke adferd. Ser ut til at spesielt utplukkede adopsjonsfamilier og tilpasset skoleopplegg har kompensert i grunnskolealder. 40% var medisinert.

**ADHD og depresjon** *Huges et al 2007* fra konsensuskonferanse i Texas om barn og medisinering. Hvis ADHD vurderes som det største problemet foreslår de å starte med sentralstimulerende medisin. Hvis både ADHD og depresjonssymptomer likevel opprettholdes, foreslås å bytte til SSRI. Hvis ADHD symptomer bedres, men ikke depresjon, foreslås å legge til SSRI.

Hvis depresjon er det største problemet foreslås å prøve ut to SSRI først, bupropion som tredje valg og evt. TCA. Evt. legge til Stimulant ved bedring av depresjon.

**ADHD og Omega 3 tilskudd.**

*Gillies et al 2012* en reviewartikkel om Polyumettete fettsyrer og ADHD. Konkluderer med at selv om det er noen begrensede data som støtter slik behandling, viser majoriteten av data foreløpig ikke effekt. Trengs nye større undersøkelser. Stor variasjon i dose, type fettsyrer og ofte få deltagere, men stor variabilitet i utvelgelseskriterier.

Judeson Joseph med flere, BUP Tromsø starter RCT med omega 3 (Calanus) høsten 2017. 6-16 år 6 mnd calanus eller placebo. 4 studieoppfølginger, den siste etter 12 mnd. De første 6 mnd skal det ikke brukes andre ADHD medisiner.

## C 9.Søvn

Ulike søvnvansker er vanlig forekommende ved de fleste barnepsykiatriske tilstandene, og vi møter det svært ofte i klinikken. Det er viktig å kartlegge søvnvanskene og se på ulike tiltak. Psykoedukasjon og bedret søvnhygiene er første tiltak. Kognitive tilnærminger kan også være effektive. Det finnes svært mye god informasjon og mange gode kartleggingsinstrumenter på <https://helse-bergen.no/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno>

Nye retningslinjer BMJ best practis juli 2017 Dyssomnias in children  
<http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/781/pdf/781.pdf>

## Hvorfor er kartlegging og behandling av søvn viktig

Barn i Bergen undersøkelsen *Sivertsen et al 2017* har sett på søvn hos 2026 barn fra 7-9 år og opp til 16-19 år. De finner at ca 1/3 av barna med søvnvansker i 7-9 års alder ( 8,5% av alle) fortsatt sliter med søvn i ungdomsalder. Samtidig er søvnvansker veldig vanlig selvrapporert i 16-19 års alder ( 32,8%). I dette materialet er det ikke gjort noen kobling opp mot psykiske vansker. Den samme gruppen, *Hysing et al 2016* har sett på søvn opp mot skooeprestasjoner hos 7798 16-19 åringer og finner sammenheng mellom lite søvn og dårlige skoleprestasjoner.

«Alle» psykiatriske tilstander og utviklingsforstyrrelser i BUP er assosiert med søvnvansker eller søvn sykdommer *Dahl & Harvey 2007*

Søvn har viktige funksjoner i regulering av hjernens affektive nettverk, og i prosessering og konsolidering av emosjonelle minner. Søvn er essensielt for læring og hukommelse. *Walker MP & van der Helm 2009*

Søvndeprivasjon/restriksjon/for lite søvn gir kognitiv svikt, f.eks oppmerksomhet og atferdsvansker *Beebe 2011, Lange-Nielsen 2010, Astill 2012*

Søvnproblemer hos barn/ungdom er assosiert med økt risiko for ulykker, somatiske helseproblemer, suicidalitet, skolefravær *Sung 2008, Owens 2005, Roberts 2008, Lee 2012*

Søvnproblemer hos barna er assosiert med søvnproblemer hos foreldrene, stress og økt sykefravær *Sung 2008, Melzer 2011*

Søvnproblemer er assosiert med mer angstsymptomer hos barn med angstlidelse, og større oppmerksomhetsvansker hos barn med ADHD *Alfano 2007, Gruber 2012*

Rapporterte søvnvansker i bup: uro ved leggetid, innsovningsvansker, nattlige oppvåkninger, parasomnier, redusert søvntid, tretthet på dagtid *Ivanenko 2006, Alfano 2009*

*Paul Gringras 2008* reviewartikkel i Archives of Disease in Childhood (BMJ) tilgjengelig i fulltekst via helsebiblioteket) ”When to use drugs to help sleep.” Denne oppsummerer både viten om søvnproblematikk hos barn og viten om bruk av medikamenter.

Han slår fast at mange ”voksne” søvn lidelser begynner i barndommen. Innvirkningen av søvn mangel på hjernens plastisitet tyder på at de kognitive effektene av søvn mangel er enda viktigere i tidlig liv enn noen annen periode av livet. Fysisk helse affiseres også av søvn mangel og det er viktige linker mellom lite søvn og fedme i barndommen. Barn som sover for lite viser dette oftere ved å være irritable, hyperaktive, med dårlig hukommelse og dårlige kreative ferdigheter i løpet av dagen.

## Hvor lenge sover barn i ulike alder.

*Blair et al 2012* refererer til en stor engelsk populasjonsstudie (ALSPAC) hvor de har fulgt 11500 barn født i 1991 og 1992 fra ½ år til 11 år og foreldrene med jevne mellomrom har svart på spørreskjema. De finner at de minste varierer mest i søvntid fra 10 til 17 timer daglig, mens 11 åringer sover fra 8,5-11 timer. Barn fra fattige familier la seg senere og stod opp senere, men sov like mye i snitt. Barn av yngre mødre under 21 år, sov signifikant mer enn barn av mødre over 35 år. (ca ½ time) Dette var likt ved alle aldre.

Fra 1 ½ år til 6 ½ år var sovetid på natt i snitt litt over 11 timer hele perioden, men det var større variasjon i tid hos de yngste. Fra 1 ½ år til 3 ½ år våknet ca 50 % av barna i løpet av natta, de fleste 1-2 ganger.

## Hvor vanlig er søvnproblemer hos barn?

John Campo i Robert Findlings bok viser til at 1-6 % av normale barn har søvnproblemer (30 % hvis en tar med de som nekter å legge seg og søvngjengeri), mens 75 % av barn med nevroutviklingslidelser har disse vanskene.

*Berit Hjelde Hansen 2011 og 2012* Spørreskjemaundersøkelse om søvnvansker i norsk BUP. Til sammen 151 barn.

Angst 80 % over cut off, ADHD (umedisinert) 55 % over cut off, Angst + ADHD 85 % over cut off, Kontrollbarn 20 % over cut off. Oppfølgingsundersøkelse av 76 barn i 18 mnd viste persisterende søvnvansker hos 72 %.

*Hysing et al 2016* har sett på søvn hos 2014 2 åringer i Akershus Birth Cohort study.

(Spørreskjema til mødre, dette var 4 runde) Mean søvntid hos 2 åringer var 12 timer og 27 minutter. De fleste barna (54%) våknet 1-2 ganger pr natt. 10% av barna hadde sleep onset latency mer enn 30 minutter. Alle søvnvansker inkludert kort total søvntid, nattlige oppvåkninger og innsovningvansker var signifikant assosiert med sosioemosjonelle vansker. F.eks var søvntid under 11 timer assosiert med 5 ganger økt risiko for sosioemosjonelle vansker sammenlignet med 13-14 timers søvntid.

*Alfano 2010* fant at 85 % av barn med angst 7-14 år hadde søvnvansker rapportert av foreldre. Færre rapporterte selv søvnvansker.

I en oversiktsartikkel fra 2009 går han gjennom kunnskap om søvnproblemer i forhold til ulike psykiske lidelser hos barn. Konkluderer med at det er komplekse sammenhenger men at a) psykiske lidelser i barndom kan føre til eller forsterke søvnproblemer, b) for lite eller forstyrret søvn kan interferere med barnets evne til å regulere følelser og adferd og dermed til mentale lidelser, c) Disse problemene kan persistere i sykler for lengre perioder og forstyrre barnets fungering på mange områder. Det er vanlig med søvnproblemer i kortere perioder i barndom, men vedvarende problemer bør oppfattes som et "rødt flagg" for å gå inn med nærmere vurdering. Det er en sterk prediktor for emosjonelle og adferdsvansker opp i ungdom og voksenalder. Man må vurdere både biologiske og omgivelsesfaktorer og bruke et bredt spekter av informanter og vurderingsinstrumenter.

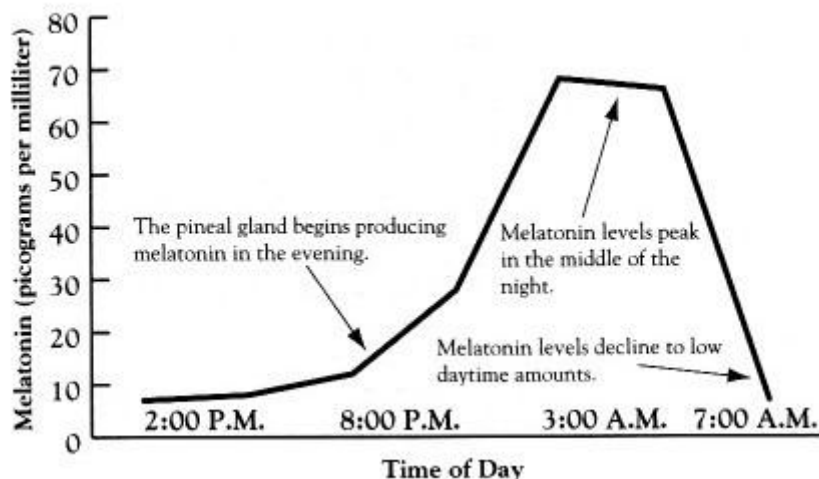
Man ser at i noen tilfeller bedres søvn når psykisk lidelse bedres, men hos andre persisterer søvnvanskene og øker da risiko for tilbakefall.

ASD: 40 % av barn med autismespekterproblemer hadde kroniske søvnvansker *Sivertsen 2011*

## Hva regulerer søvnen?

Søvnrytmen påvirkes av biologiske klokke. Disse reguleres blant annet av lys De fleste har en biologisk klokke som er innstilt noe over 24 timer. Kroppstemperaturen varierer også i løpet av døgnet.

Bunnpunktet i kroppstemperaturen (nadir) er vanligvis lokalisert til ca kl 0500, og søvnen er normalt plassert fra omtrent seks timer før nadir til to timer etter nadir. En annen objektiv indikator på døgnrytme er nivået av melatonin, som normalt stiger om kvelden og når maksimum i 3-4 tiden om natten. Melatonin dannes i epifysen fra tryptofan via serotonin og virker på M1 og M2 reseptorer i nucleus suprachiasmaticus som er involvert i å regulere søvn våkenhets syklus.



Effekten av lys (det vil si graden av døgnrytmeforskyving), er større jo nærmere nadir lyseksposeringen finner sted. Lyseksposering før nadir (dvs. om kvelden og tidlig natt) vil forskyve døgnrytmen og søvnfasen til et senere tidspunkt, mens lyseksposering etter nadir (normalt om morgenen) har motsatt effekt på døgnrytmen. Effekten av melatonin på døgnrytmen er 12 timer faseforskjøvet i forhold til lysbehandling. Det vil si at melatonin gitt før nadir fasefremskynder den cirkadiane rytmen, og melatonin gitt etter nadir faseforsinker rytmen. I tilfeller der lysbehandling anbefales etter oppvåkning, anbefales da melatonin om kvelden.

## Ulike søvnforstyrrelser

*Gringras 2008* deler søvnlidelser opp i fire hovedgrupper hos barn og ungdom. Det er viktig å gjøre en god kartlegging for å skille disse.

### 1. Problemer med å sovne til rett tid

#### Sleep onset insomnia.

Når dette blir et problem avhenger også av kulturelle og familiære forventninger som varierer mye, og om det går ut over barnets fungering på dagtid.

Det er viktig å vurdere fysisk komorbiditet slik som gastroøsofageal refluks, melkeallergi, smerte og psykiske lidelser som stemningslidelser hos de litt eldre.

Det finnes flere undersøkelser fra de siste årene som viser at *Melatonin* kan være til god hjelp både hos normale barn og barn med utviklingsforstyrrelser. (se i medikamentdelen under Melatonin)

*Antihistaminer* har tidligere vært mye brukt. Kan være til hjelp i en kort periode. Noen utvikler toleranse raskt og andre får en paradoks overarousal.

*Merenstein et al 2006* fant at *diphenhydramin* (ikke registrert i Norge) ikke var mer effektiv enn placebo

*Clonidin* brukes en del av amerikanske pediatere også ved søvnproblemer.

Benzodiazepiner kan forkorte søvnlatens og minske oppvåkninger også hos tenåringer, men forandrer også søvnarkitektur. Barn ser ut til å være svært sensitive for bivirkninger.

Nyere sovemedisiner (*zolpidem*, *zolicleone*, *zalepon*) Finnes en placebokontrollert studie på *zolpidem* hos ADHD barn 6-17 år med søvnproblemer. 6 uker. N=201. Viste ingen forskjell fra placebo bortsett fra mer bivirkninger (dizieness, headaches, hallusinasjoner) *Blumer et al 2009*

*Urtepreparater.* En liten us (*Francisa et al 2002*) viser noe effekt hos barn med intellektuelle funksjonshemninger.

### **Forsinket søvnfasesyndrom**

Problemer med å sovne om kvelden og komme seg opp om morgenen pga forsinket søvnfase. Søvnkvaliteten er normal. Beskrives som permanent jetlag. Tenåringer har utviklingsmessig større tendens til dette, i tillegg spiller genetiske faktorer og press fra omgivelser inn.

*Saxvig et al 2009 Bergen spørreundersøkelse* hos 1285 norske ungdommer. Resultatene viste at 8,4 % av ungdommene rapporterte en forsinket søvnfase, og at en slik forsinket søvnfase var assosiert med lavere karakterer, røyking, alkoholbruk, og økt symptomnivå på angst og depresjon.

Man må først snu døgnet rett. Dette kan gjøres ved Chronoterapi: Man forsinker innsovning med 3 timer hver natt til man når rett leggetid (altså en ungdom som ikke sovner før kl 04, får beskjed om å holde seg våken til 07 neste natt, så til kl 10 osv) Når man har oppnådd å sovne til rett tid er det viktig å holde på dette mønsteret. Døgning ei helg vil ødelegge det man har fått til.

For å holde mønsteret videre kan man bruke lysterapi om morgenen og melatonin om kvelden (4-6 timer før dim light melatonin onset time, det tidspunktet melatonin begynner å stige om kvelden). Det ser ut til at lysbehandling om morgenen har sterkere effekt enn Melatonin om kvelden når de undersøkes hver for seg.

I følge Bjørn Bjorvatn ved Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer ([www.sovno.no](http://www.sovno.no)) anbefaler de nå en annen metode. Ungdommen sover første morgen til de våkner av seg selv. Lysbehandling ½ time 10 000 lux når de våkner. (Hvis 2500 lux er 2 timer nødvendig) Vekkes så en time tidligere hver dag og får lysbehandling med en gang. Hvis de forsover seg en dag, lys med en gang de våkner og så 1 time tidligere igjen. Kan kombineres med Melatonin ca 12 timer før lys.

Hvis man starter plutselig med å vekke ungdommen som over tid har sovet til langt på dag tidlig på morgenen, og så gi lys med en gang, kan en oppnå motsatt effekt fordi nadir (se nedenfor) kan være forskyvet. Lysbehandling før nadir forskyver motsatt vei.

## **2. Uvanlig adferd i løpet av natta**

Parasomnier som oppstår i overgangen mellom dyp non REM søvn og våkenhet er ufullstendig oppvåkning med forvirring (confusional arousal), nattlige skrekkanfall (pavor nocturnus) og søvngjengeri. Oppstår første 1/3 av natta. Viktigste behandling er å berolige foreldre, barnet husker ikke noe. Barna vokser det oftest av seg.

Mareritt oppstår fra REM søvn og huskes oftest. Skjer vanligvis sent på natta. Ingen evidens for at medikamenter hjelper, men mareritt kan derimot utløses av eks betablokkere og withdrawal av medikamenter som undertrykker REM søvn.

Det er nå noe evidens for at mareritt ved PTSD kan ha effekt av alfablokker som prazosin. (se under PTSD i angstkapittel og i medikamentkapittel)

## **3. Problemer med å holde seg sovende**

### **Restless leg syndrom /RLS) og periodic limb movement disorder (PLMD)**



Påpekses at dette sannsynligvis er ganske hyppig hos barn, men at de kan ha vansker med å beskrive symptomer ( *Simakajornboon et al 2009*). Pokes på at lidelsene ubehandlet gir risiko både cardiocvaskulært og nevrokognitivt. *Cielo et al 2017* påpeker at prematurt fødte har høyere prevalens. Jernmangel bidrar sannsynligvis til dette og det anbefales å sjekke ferritinnivå. *Rulong et al 2017* påpeker også at jerntilskudd er første intervensjon. Ellers lite evidens for andre medikamenter. Det brukes dopaminerge medikamenter, clonidin og benzodiazepiner uten at disse er undersøkt adekvat hos barn og unge. *Dye et al 2017* beskriver en retrospektiv studie med jerntilskudd over en toårsperiode for å opprettholde ferritinnivå. N= 105. Serumjern endret seg ikke. Signifikant forbedring i RLS/PLMD ratings.

**Obstruktiv søvnapnoe** er viktig å utelukke da dette kan være årsak til søvnproblemer spesielt i 3-5 års alder og kan helbredes ved å fjerne tonsiller og adenoider.

#### 4. Økt søvnighet på dagtid

Narkolepsi. Denne lidelsen starter ofte med økt søvnighet på dagtid. Det vil si at de bare sovner av uten å oppleve seg trøtte. I tillegg kan det oppstå hypnagogiske hallusinasjoner (lyder og bilder i overgangen våkenhet søvn) og katapleksi (plutselig tap av muskeltonus utløst av latter eller overraskelse/ spenning) og søvnparalyse. En tredel av voksne med denne lidelsen har begynt i barndom før 15 år. De fleste har lave nivåer av hormonet hypocretin. Søvnproblemene behandles med metylfenidat eller modafinil.

### Søvn og ADHD

*Stein et al 2007* påpeker flere sammenhenger. Søvnproblemer kan ligge under ADHD symptomer og være en bidragende årsak (eks søvnapnoe ved store mandler, Delayed sleep phase syndrom)

Oftest er søvnproblemene koeksisterende med ADHD. De kan også være resultat av, eller utløses av sentralstimulerende medisin. (Foreløpig ukjent om det er en direkte medisineffekt eller et reboundfenomen pga synkende plasmanivå av medikament)

Det er viktig å evaluere søvnproblematikk i utredningen av ADHD.

Uavhengig av primærårsak utvikler disse barna ofte kroniske søvnproblemer. De får ikke sove om kvelden, kommer seg ikke opp på morgenen og er trøtt om dagen.

Normalt sovner barn på 15-20 minutter. I studier på sentralstimulerende vil 20-30 % av barna bruke med enn 30 minutter på å sovne.

Ulike undersøkelser viser store forskjeller i hvor mange som har søvnproblemer. Ulike kriterier brukt?

I en undersøkelse hvor Metylfenidat var sammenlignet med Atomoxetin fant man søvnproblemer hos 27 % på Metylfenidat og 6 % på atomoxetin.

Det er viktig med søvnhygiene. Fast leggetid, stå opp til fast tid, selv i helger, ikke sove på dagtid. Forsøke seg fram med ulike preparater og tidspunkt for medikasjon av ADHD.

Hvis ikke dette fører fram peker de på at melatonin har god evidens og god bivirkningsprofil. (*van der Heijden et al 2007, Weiss et al 2006* kontrollerte studier og *Carr et al* åpen oppfølgingsstudie)

•Hvert fjerde barn under 11 år som bruker ADHD medisin bruker melatonin

•Oftest er ADHD medisin utskrevet først

- Sentralstimulerende medikasjon assosiert med økt innsovningstid. Risikofaktorer var forutgående søvnvansker, yngre alder, høy dose, komorbid angst *Stein 2012*
- 50 % av barn med ADHD (7-13år) hadde betydelige søvnvansker før oppstart av medisiner *Berit Hjelde Hansen 2011*
- Søvnvansker hos barn med ADHD er ikke bare bivirkninger av medisin: reguleringsvansker, angstsymptomer, forsinket søvnfase *van der Heijden 2007*
- Sentralstimulerende medisiners effekt på søvn er ikke entydig negativ: ingen effekt eller også bedret søvnkvalitet (roligere søvn) er også rapportert *Stein 2012*

*Bendz et al 2010* går gjennom tilgjengelige studier og artikler om melatoninbehandling ved søvnvansker og ADHD.

Påpeker at søvnvansker er vanlig ved ADHD og at etter at andre faktorer er behandlet kan melatonin være en mulighet som ofte brukes. Fire studier har vist effekt både på innsovning og søvnlatens hos barn 6-14 år med ADHD. Doser 3-6 mg. I alle studier var bivirkninger forbigående og milde. Etterlyses større studier med bedre beskrevne kriterier og regulerte melatoninprodukter.

*Van der Heijden et al 2007* 105 medisinfriske barn 6-12 år med ADHD og kroniske innsovningsvansker. RCT placebo og melatonin i 4 uker. Sovnet mye raskere med melatonin og total søvn lengde økte. Ingen forskjell i adferdsproblemer, kognitiv fungering eller livskvalitet rapportert. Ved oppfølging av 24 etter 2 år brukte fortsatt 19 melatonin. Han har i en artikkel i 2005 sett på circadianrytme hos ADHD barn med og uten innsovningsvansker. Brukt actigrafi og målinger av melatonin. Finner at det ser ut til at barna med innsovningsvansker har forsinket søvnfase i forhold til de uten problemer.

*Mohammadi et al 2012* Iransk RCT undersøkelse i forhold til barn med ADHD og søvnvansker. N=50 7-12 år Melatonin 3 mg, 6 mg eller placebo i tillegg til ritalin 1 mg / kg. Søvnlatens og total søvnforstyrrelser ble redusert i begge Melatoningrupper men økte i placebo gruppe.

*Chaste et al 2011*, svensk undersøkelse som har sett på genetiske varianter i forhold til melatoninomsetning. N=321 hvorav 101 med ADHD lidelser. Undersøkelsen antyder signalfeil i melatoninomsetning ved ADHD.

*Sangal et al 2014* har gjort en undersøkelse med Eszopiclone og placebo til barn 6-17 år med ADHD og søvnvansker. 12 uker dobbelt blind med høy eller lav dose . Gitt hver kveld N= 486. Studien ble forlenget til et år i forhold til sikkerhet N= 304  
Man fant ingen forskjell fra placebo i forhold til innsovningstid målt med polysomnografi. Medisinen var vel tolerert over et år. 11,2% seponerte pga bivirkning. Spørsmål om tilvenning ser ikke ut til å være diskutert.

*Cortese og Angriman 2017* ekspertreview søvnvansker ved ADHD. 50-70% av barn med ADHD har søvnvansker av flere ulike slag. Det er evidens for at ulike adferdstilnæringer har effekt (*Corkum et al 2016, Hiscock et al 2015, og Keshavarzi et al 2014*) To ikke randomiserte studier som støtter tonsillektomi ved pusterelaterte søvnvansker.  
Få studier på medikamenter ved ADHD og søvnvansker. Noe på melatonin som ikke var forårsaket av stimulanter. En studie hos barn som også brukte stimulanter og en slik pågående studie på ungdom (*Punja et al*). En RCT som viser at det ikke er effekt av eszopiclone *Sangal 2014*, en på L-dopa ved leg movement. *Ferri et al 2013* Noe redusert innsovningstid men ellers ingen forskjell på noen parameter.

Etterlyser mer pragmatiske praktiske studier på adferdstilnærminger via internett, telemedisin osv også hos barn og ungdom.

*Hysing et al 2016* har sett på sammenheng mellom selvrapporterte søvnvansker og ADHD symptomer hos 9846 16-19 åringer i Barn i Bergensundersøkelsen. De finner sammenheng mellom ADHD symptomer og kortere total søvnvarighet, lenger søvnlatens og mer nattlig våkenhet og større risiko for forsinket søvnfasesyndrom.

## Søvn og autismespekterlidelser

Sammensatte årsaker. Forstyrrelser i melatoninsekresjon (økt melatonin på dagtid, manglende eller redusert DLMO), Forstyrrelse i den homeostatiske søvnreguleringen, Komorbid angst Subklinisk epilepsi, Søvnhygiene og atferdsproblemer, Hypersensitivitet for lys, lyd, taktile stimuli.

*Rossignol et al 2011* reviewartikkel og metaanalyse ved melatonin ved autismespekterlidelser. 35 studier inkludert. Flere studier rapporterte anormalitet i circadianrytmer eller lave serumnivåer eller genetiske endringer som kunne bidra. Konkluderer med at melatoninbehandling ved autismespekterlidelser har effekt på søvnparametere, bedrer adferd på dagtid og gir minimale bivirkninger.

*Malow et al 2012* som del av søvnkomiteen i Autismebehandlingsnettverk, har utviklet et forslag til hvordan praktisk identifisere, evaluere og behandle søvnvansker ved autismespekterlidelser hos barn og ungdom. Alle barn med ASD må screenes i forhold til søvnvansker og bidragene faktorer til dette. Terapeutisk intervensjon starter med psykoedukasjon til foreldre og adferdstiltak. Farmakologisk behandling kan være riktig i noen tilfeller, All behandling må evalueres. De peker på at ingen medikamenter er godkjent ved søvnproblemer hos barn men at Melatonin har mest evidens.

*Cortesi et al 2012* sett på melatonin og CBT (4 ganger) alene eller i kombinasjon, og placebo ved persisterende søvnvansker hos barn med autismespekterlidelse. Det ble brukt control releasepreparat. RCT. N=160 4-10 år 12 uker. Alle aktive behandlinger viste effekt i forhold til placebogruppen. Melatonin var spesielt effektivt i forhold til å redusere insomni mens CBT virket noe på søvnlatens. Kombinasjonsgruppen viste tendens til bedre effekt og mindre dropout enn de to hver for seg.

*Angriman et al 2015* går grundig gjennom søvn hos barn med nevroutviklingsansker og går inn på de spesifikke søvnutfordringer ved ulike syndromer. Det er også en svært fyldig referanseliste hvis man ønsker mer kunnskap om ulike syndromer. Den samme gruppen går i en artikkel *Bruni et al 2017* enda mer inn på behandling av disse søvnlidelsene. De konkluderer med at søvnvansker av flere ulike slag er mye vanligere hos disse barna enn hos andre barn. Kronisk søvmangel går ut over barnets utvikling og familiens liv. Det er svært viktig å spørre spesifikt om og kartlegge søvn. Det dreier seg både om innsovningsvansker, hyppige oppvåkninger, lite REM søvn og for lite total søvn. Obstruktiv søvnapnoe er vanligere og kan behandles. Det er viktig med søvnhygiene adferdstilnærming men mange kan også ha nytte av melatonin og det er økende evidens for at det er det sikreste valget. Antihistaminer er det mest foreskrevet, men har lite evidens.

Benzodiazepiner anbefales ikke annet enn helt forbigående. De undersøkelser som er gjort er veldig sprikende. Noe evidens til støtte for for clonidin spesielt ved samtidig ADHD. TCA anbefales ikke pga sikkerhetsproblemer

Trazodone og Mortazapin anses som lovende, men det trengs mer forskning.

*Angriman et al 2015* viser til at 50-80% av barn med autismedlidelse har søvnvansker. Angst, alvorlighet av autisme og GI symptomer var sterkeste risikofaktorer for søvnvansker. Det er påvist lavere nivå av melatonin om natten og en forsinket sekresjon. Det er derfor vanskelig for mange barn med autisme å sovne før sent og de kan derfor også lett sovne på dagtid.

Viktig å legge til rette for søvn i forhold til å redusere bråk og å få til faste rutiner og faste soveomgivelser. Minimere stimulerende aktiviteter den siste tiden før leggetid. Ekstinksjonsteknikker. Melatonin ofte til hjelp. Hos noen ½ time før sengetid hos andre 5-6 timer før

*Blackmer og Feinstein 2016 Søvnvansker ved nevroutviklingsvansker.*

80% regnes å ha søvnvansker og dermed påvirkning også på dagtid både i forhold til adferd, kognitivt, vekst og utvikling. Går gjennom søvnvansker ved autisemespekterlidelser, Cerebral parese, Rett syndrom, Angelmann syndrom, William syndrom og Smith Mangeni syndrom. Søvnhygiene anbefales, men hvis det ikke går, må man ofte ty til medikamenter De går gjennom de ulike mulighetene. Etterlyser mer forskning. (Se ellers syndrome under autisemespekterlidelser)

*Schwichtenberg og Malow 2015 Melatoninbehandling hos barn med utviklingsvansker* Korte studier gir støtte bortsett ved tuberøs sclerose. Bivirkninger er uvanlig

## **Behandling av søvnvansker hos barn og ungdom:**

- Man bør begynne med psykoedukasjon og søvnhygienetiltak. Kognitive teknikker har vist god effekt og bør forsøkes.
- Stimuluskontroll er viktig. Pc, mobiltelefon og TV skal vekk fra senga. Ekstra lys fra skjermer på sen kveld og natt forstyrrer melatoninsyklus og det tar lang tid å få nivået på plass igjen.
- Det finnes apper som kan lastes ned som gi et mindre intenst lys på skjermen når det ikke er dagslys, dette kan være til hjelp tidligere på kvelden.
- Mange trenger en periode på kvelden med faste ritualer og rolig aktivitet for å få til å sovne.
- Fysisk aktivitet på dagtid hjelper
- Søvnrestriksjon
- Ekstinksjon (evt gradvis) (overse eller avvise ved negativ adferd)
- Avspenningsteknikker

### **Lysbehandling:**

Lengden på eksponeringstiden avhenger blant annet av lysintensiteten, som bestemmes av avstanden fra øynene til lyskilden. Man regner at 30 minutters lyseksponering i 10 000 lux tilsvarer to timers eksponering i 2 500 lux. De fleste kan behandles med 10 000 lux i 30 minutter. Noen personer vil kreve lengre eksponeringstid, mens andre vil kunne klare seg med kortere.

Antall dager med lysbehandling vil avhenge av lidelsen. Vinterdepresjoner behandles ofte i 1-2 uker med godt resultat. Jet lag krever ofte bare få dagers behandling (1-4 dager). Andre tilstander (f.eks. forsinket søvnfasesyndrom) kan kreve regelmessig og langvarig bruk av lys. Noen barn og unge syns lyset blir ubehagelig sterkt. Lyset må skinne på ansiktet og man kan ikke bruke solbriller. Det er ok å lese.

**Søvn selvhjelp:** Søvnssenteret har laget en selvhjelpsbok, Bedre søvn. De har gjort en undersøkelse som viste at mange pasienter (voksne) hadde neste like god effekt av å lese boken alene, som annen behandling. (Bjørn Bjorvatn)

På hjemmesiden til søvnssenteret [www.sovno.no](http://www.sovno.no) finnes mye informasjon, skjemaer for søvnregistrering og andre spørreskjemaer rundt søvnproblemer.

## Medikamentell behandling:

Søvnvansker følger mange av de barnepsykiatriske lidelsene og kan ofte være vanskelig å behandle. Det finnes ingen medikamenter spesielt godkjent for søvnbehandling av barn og ungdom. Ikkemedikamentelle tiltak skal alltid prøves først.

Melatonin er nok det medikamentet som brukes mest ved søvnvansker, effekt både ved søvnreguleringsvansker og ved vansker med innsovning. Barn med ulike nevroutviklingsvansker kan ha god effekt. Se under Melatonin i medikamentdelen.

Selv om *Alimemazin* (Vallergan) ikke er anbefalt ved søvnproblemer hos barn (ref artikkel legetidsskriftet) brukes det fortsatt en del. Liten dose 10-30 mg. Ved samtidig rus, kan større doser Vallergan fungere. Brukes også på barneavdeling før undersøkelser. Gir hangover hos mange hvis det gis for sent på kvelden. Selv om det ikke har vært anbefalt, brukes det fortsatt ganske mye også til små barn. Tidligere ble andre antihistaminer med mye søvn bivirkninger også brukt, men disse er avregistrert ( polaramin, phenamin)

Flere bruker også *Zopiklon* (Imovane) og *zolpidem* (Stilnoct) hos ungdom med søvnvansker i en akutt fase, 1-2 uker. Problemer med noe reboundeffekt når slutter. Har sett at noen har fått hallusinasjonsfenomener i det de skal sovne og har opplevd dette ubehagelig. Det er gjort et par undersøkelser på barn med samtidig ADHD, det er ikke vist effekt utover placebo.

I avdeling brukes også *diazepam* (valium, stesoid, vival inntil 5 mg x4) for å roe ned og få søvn i den akutte fasen hvis man ikke får nok effekt av antipsykotikum som Zyprexa eller Seroquel. Andre bruker *oksazepam* (Alopam, Sobril) 15 mg dag, 15-30 mg kveld.

*Hydroxyzin* (Atarax) har vært brukt noe hos autister.

Noen bruker førstegenerasjonsantipsykotikumet *Levomepromazin* (Nozinan) 5-100 mg ved svært urolige og kaotiske pasienter for å roe ned. Brukes også ved svært skadede pasienter ved somatisk avdelinger. Gir mye hangover og noen ungdommer kaller det ”apedop”

Antidepressiva:

Ved depresjoner med søvnproblemer bruker noen *Mianserin*, (Tolvon) i lav dose i startfasen før annet antidepressivum begynner å virke og trappes så ned. Noen bruker dette også intermitterende. *Mirtrazepin* (Remeron) kan ha samme effekt, (inntil 30 mg) problemet er vektøkning. Ingen av disse har noen dokumentasjon i forhold til slik virkning hos barn og unge.

Antipsykotika:

*Quetiapin* ( Seroquel ) brukes også mye i lav dose ved søvnproblemer ( 25-50 mg) . Selv om dosen er lav bør man ikke bruke dette over lang tid. Fare for metabolske bivirkninger er til stede også ved lave doser. (se mer i medikamentkapitlet under Quetiapin)

*Truxal* brukes også for å bedre søvn ved uro og angst og ved hypomani. 15 mg.

*Hartz et al 2012* ved høyskolen i Hedemark har kartlagt bruk av sovemedler til barn i Norge 2004-2011. Forskerne fant at bruken av sovemedisin blant 0-17 åringer økte fra 8,9 til 12,3

per 1000 i perioden. Økningen var for det meste relatert til ei tredobling i bruken av melatonin. I 2011 var 55 % av all sovemedisin brukt i aldersgruppa melatonin, mens bruken av antihistaminer ble redusert med 20 %. Bruken av bezodiazepiner og benzodiazepin-lignende sovemedisiner økte, men var likevel lav gjennom perioden.

Totalt sett var bruken av sovemedisiner størst i aldersgruppa 1-2 år, der guttar oftere fikk sovemedisin (15 per 1000) enn jenter (11 per 1000). Her var dei vanligste medikamentene i gruppa Phenotiaziner (antihistamin). I eldre grupper var antihistaminbruk låg.

Bruken av melatonin viser en jevn økning i aldersgruppa 6-12 år, mest tydelig hos gutter. Hos jenter tredobler bruken av sovemedisin seg mellom 13 og 17 år. Melatonin var den hyppigst brukte sovemedisinen totalt sett, med opp til 360 døgndoser hos 9-13 år gamle gutter. 62 % av guttene og 52 % av jentene som brukte sovemedisin brukte også medikament på blå resept for kroniske sykdommer.

Mirtazapine ( Remeron) Quetiapine ( seroquel). Lavdose for forbigående søvnvansker *Karstens et al 2017*. Nederlansk undersøkelse på frivillige friske menn uten søvnvansker 18-35 år. Alle var gjennom 3 x3 dager med medisinerings under søvn i laboratorium med utvaskingsperiode i mellom. I hver runde en tilvenningsnatt, en vanlig natt og en med mye trafikkstøy. En runde placebo, en runde mirtazapin 7,5 mg og en runde quetiapine 50 mg i dobbeltblind design. Begge medikamenter ga bedret søvn både subjektivt og ved objektive mål under støy. Lengre søvnvarighet og færre oppvåkninger under akustisk stress. Begge ga tretthet formiddagen etter og noe redusert vedvarende oppmerksomhet målt kl 10 neste formiddag.

Begge medikamenter er kjent for å kunne gi vektøkning i vanlig dosering. Usikkert om det også gjelder så lave doser. Quetiapin og muligens også mirtazapin kan gi metabolske effekter over tid. Lave doser quetiapin er kjent for å kunne utløse periodic leg movements. Noen case studier har pekt på at mirtazapin kan utløse mareritt.

Pekes på at man vet lite om langtidsvirkninger og virkning på mennesker med ulike lidelser. *Chow et al 2016* Ontario Kanada så på bruk av quetiapin lavdose for søvn i en avdeling for ungdom i løpet av et år. 6,5% av alle som ble innlagt fikk quetiapin kun for søvn, mens 2,95% i tillegg fikk medikamentet også med en annen begrunnelse. De fleste var jenter med angst, spiseforstyrrelser, borderline og depressive lidelser. Det fremgikk av journal at mange fikk resept for videre bruk ved utskriving. Det advares mot dette da selv lavdose quetiapin kan gi alvorlige bivirkninger over tid og det anbefales å jobbe med ungdommene og familiene i forhold til andre søvnstrategier.