

Farmakologisk behandling vid autism, tics, OCD, sömnstörning

Linda Halldner Henriksson

docent, överläkare

Umeå universitet, BUP Västerbotten

Autism

Symptom att behandla vid Autism

Kärnsymtom

Associerade symtom

Psykiatrisk samsjuklighet

Kärnsymtom vid autism

- Brister i social kommunikation och social interaktion:
 - oxytocin: ingen tydlig evidens för effekt på barn (Sikich et al. 2021) eller vuxna med ASD
 - memantine: ingen effekt (Aman et al. 2017)
 - bumetanid: blandade resultat (Wang et al. 2021)
- Begränsade, repetitiva mönster i beteende (stereotypier, fixeringar):
 - Antipsykotika: liten men bevisad effekt + mycket **biverkningar!**
 - SSRI: citalopram **ingen effekt** och mycket biverkningar; fluoxetin **ingen effekt** + mycket biverkningar

Associerade symtom vid autism

Irritabilitet: svåra utbrott, självskada, aggressivitet, agitation

1. Gör funktionell beteende-analys
 2. Se över somatiska orsaker
 3. Är irritabiliteten associerad med något annat tillstånd?
- antipsykotika
 - Risperidon och aripiprazol godkänt av FDA på indikation irritabilitet
 - Risperidon godkänt i Sv på indikation risperidon 6 veckors behandling för aggressivitet “vid uppförandestörning hos barn från 5 år och hos ungdomar med under genomsnittlig intellektuell funktion eller mental retardation”
 - dosering risperidon mot irritabilitet:
 - Startdos 0,25 mg x 1
 - Öka i 0,25 mg steg (kan ökas dagligen)
 - Om 3 mg ej har önskad effekt → ingen effekt
 - CBD ingen effekt jämfört med placebo (Aran et al 2021), men finns en pos studie med marijuana

Behandling av psykiatrisk samsjuklighet vid autism

- Generellt få RCT:er
- Små studier av antipsykotiska läkemedel **vid bipolär sjukdom** +/- asd: ingen skillnad mellan grupperna
- Två non-RCT studier (Santosh et al 2009; Lilja et al 2022) som jämfört effekt/biverkningar av **adhd-läkemedel** vid adhd +/- ASD: inga signifikanta skillnader mellan grupperna
- buspiron (5HT_{1A}-agonist) hade pos effekt vid **ångest**behandling av barn med ASD i en open-label-studie + i retrospektiva journalstudier. Endast negativa data från studier på normalutvecklade barn.
- I en liten RCT skiljde sig mirtazapin från placebo vid 6 v (**ångest**-behandling)

SAMMANFATTNINGSVIS ==> ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer för psykiatriska tillstånd skulle gälla vid samtidig autism!

Effect of Fluoxetine on Obsessive-Compulsive Behaviors in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders

A Randomized Clinical Trial

Dinah S. Reddihough, MD; Catherine Marraffa, FRACP; Anissa Mouti, MPsych; Molly O'Sullivan, MPH; Katherine J. Lee, PhD; Francesca Orsini, MSc; Philip Hazell, PhD; Joanna Granich, MPH; Andrew J. O. Whitehouse, PhD; John Wray, FRACP; David Dossetor, FRCPsych; Paramala Santosh, FRCPsych; Natalie Silove, FRACP; Michael Kohn, PhD

- 146 patienter med AST (7.5-18 år) randomiserades till placebo vs fluoxetine (start 4 el. 8 mg/d, titreras till 20-30 mg/d)
- 75% fullföljde studien i 16 veckor
- CYBOCS-PDD poäng var lägre i fluoxetin-gruppen jämfört med kontroller (-2.01, p=0.03)
- Begränsande faktorer: Högt bortfall och en **signifikant minskning av symtomen även i placebogruppern**

Mean score of aberrant behavioral checklist: irritability at end of treatment in RCTs of atypical antipsychotics for the treatment of irritability in autism spectrum disorder.

Lurasidone for Irritability in Autistic Disorder



- Multicenter trial
- 6-week randomized, double-blinded trial: lurasidone 20 mg (N=50), lurasidone 60 mg (N=49), or placebo (N=51)
- DSM-IV-TR diagnosis of autistic disorder
- Ages 6-17 years
- Primary outcome measure ABC-I
- No statistically significant lurasidone vs placebo difference

Lawrence K. Fung et al. Pediatrics 2016;137:S124-S135

Take home message Farmakologisk behandling Autism

Symtomatisk behandling

+Bipolär sjukdom

- ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer skulle gälla vid samtidig autism

+Sömnsvärigheter

- ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer skulle gälla vid samtidig autism

+Depression (Setralin, Fluoxetin eller Cipramil)

- ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer skulle gälla vid samtidig autism

+ Fixeringar

- **Neuroleptika (Risperidone eller Aripirazole)**

+TVÅNG

- ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer skulle gälla vid samtidig autism

+ Irritabilitet

- **Neuroleptika (Risperidone eller Aripirazole)**

+ Ångest

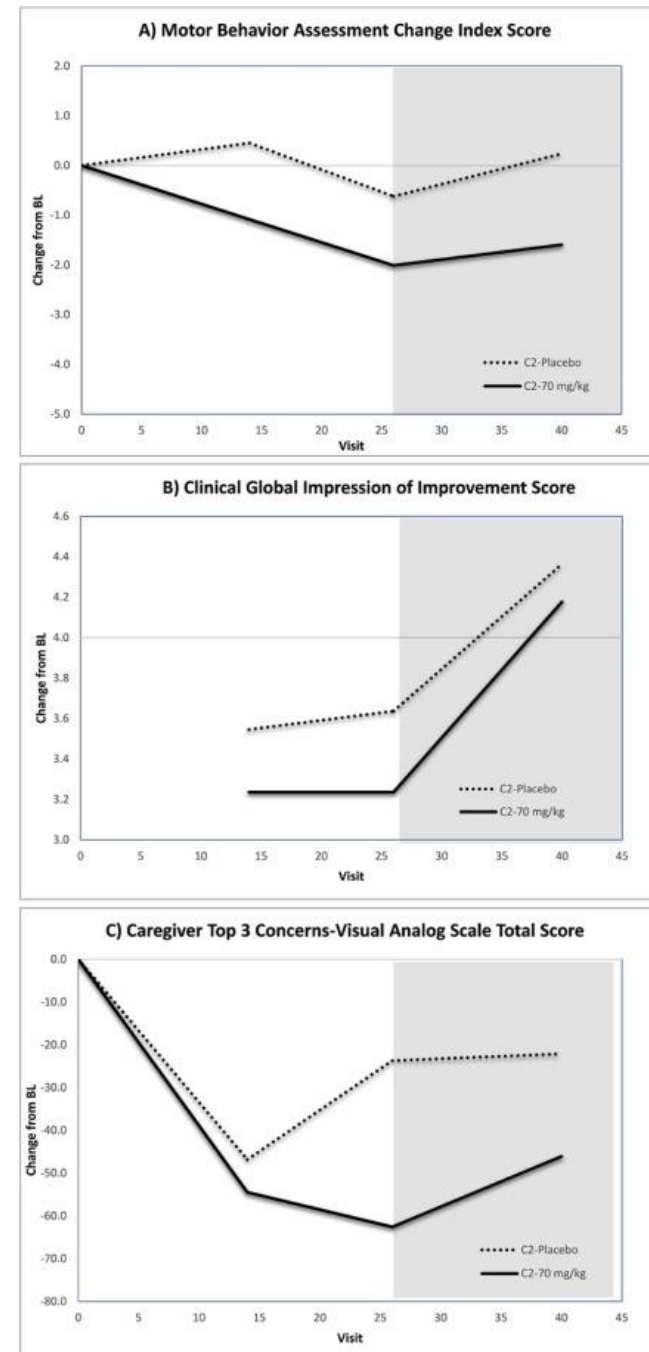
- ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer skulle gälla vid samtidig autism

+ ADHD

- ingen evidens för att andra behandlingsalgoritmer skulle gälla vid samtidig autism

Rett's syndrom

- trofinetide (Daybue, oral solution)
- Syntetisk glycin-prolin-glutamat tripeptid (analog med bättre stabilitet och längre $T_{1/2}$)
- FDA approved
- Från 2 år
- Biv: **diarré**, kräkning, irritabilitet, somnolens
- Verkningsmekanism: oklar
- Har studerats även vid Fragilt X med positiva resultat (Berry-Kravis *Pediatr Neurol* 2020)



1. Glaze et al *Pediatr Neurol* 2017
2. Glaze et al *Neurology* 2019
3. FDA.gov 2023

Sömnstörningar hos barn och ungdomar

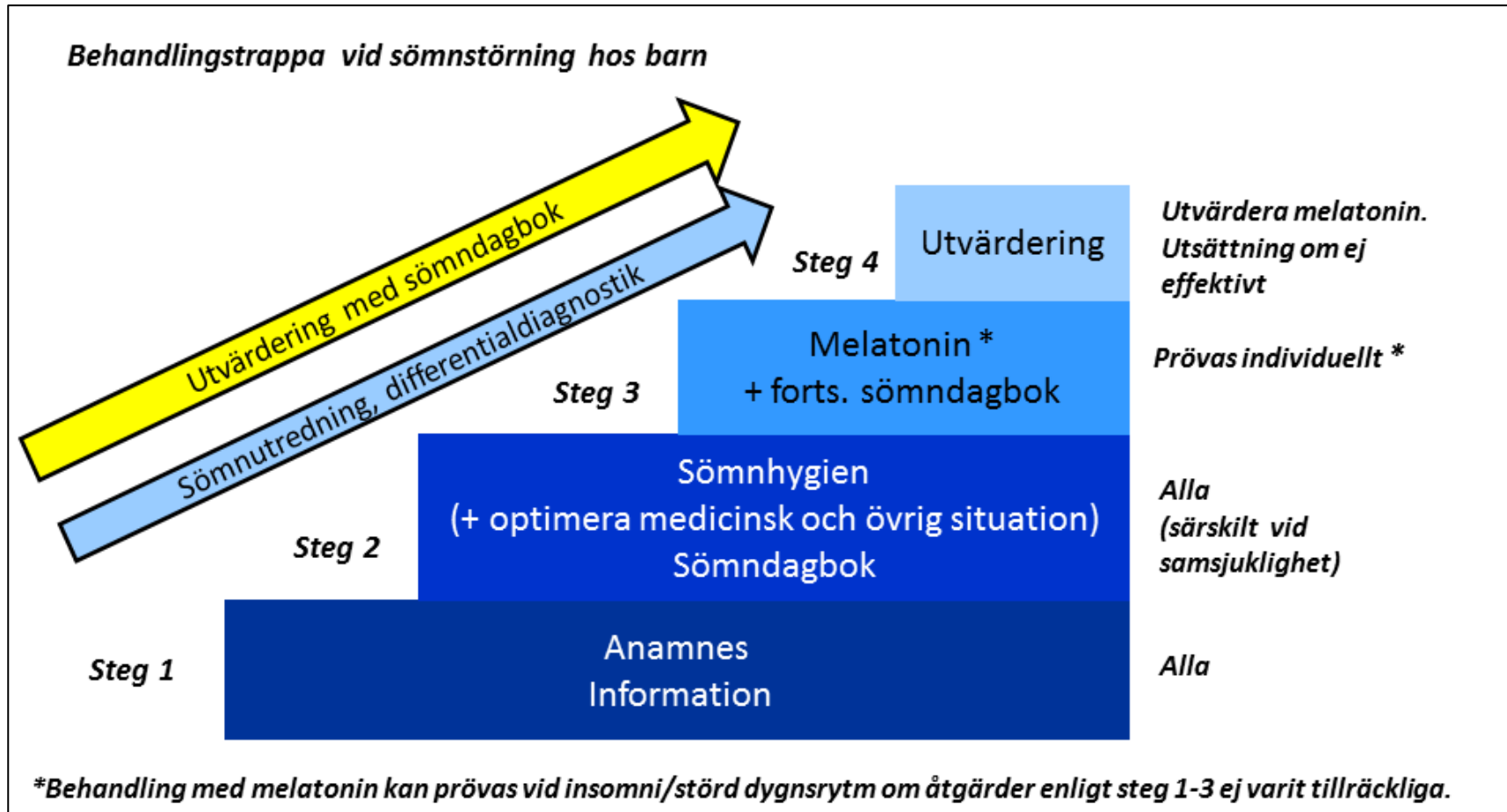
Sömnstörning - det uppenbara

- Bra diagnostik viktigt
- Först sömnhygieniska åtgärder, psykoedukation om sömn, och psykologiska behandlingsmetoder.
- Läkemedel **inte** förstahandsval.

Sömnbehov medelvärde

Ålder	Sömnbehov i timmar	Antal Naps
Nyfödda	16	Varierar
4 veckor	14	Varierar
12 veckor	13	3 - 4
6 månader	12	2 - 3
1 år	11,75	1 - 2
3 år	11	0 - 1
6 år	10,5	0
10 år	10	0
Tonåringar	9	0

Behandlingstrappa vid insomni och störd dygnsrytm



Sömnpblem hos barn/unga - "orsaker"

- 25% av all barn har sömnstörningar någon gång
- Parasomnier:
 - Nattskräck (pavor nocturnus)
 - Vanligast 3-12 åå, ett par procent
 - Kortvariga episoder av uttryck för intensiv skräck
 - Patienten okontaktbar, amnesi för episoden
 - Vanligen 1-2 h efter insomning
 - Helt ofarligt
- Insomni (att sova för litet)
- Sömnapné
- "Napping"
- Dygnsrytmstörningar
- Depression
- Ångest
- Adhd
 - Struktur-problem, kommer inte i säng
 - PLMD/RLS
 - centralstimulantia
- Autism
 - Vanligt med sömnsvårigheter
 - Sömnen förefaller mer fragmenterad hos barn med ASD
 - Oro
 - Struktur-problem, kommer inte i säng

Utredning sömnstörning

- *Sömndiagnostik*

- Sömnanamnes (medfödda/förvärvade, övergående, kroniska sömnbesvär).
- Samsjuklighet (psykisk, somatisk)
- Alkohol/droger (inklusive koffein)
- Sömnrelaterade andningsstörningar.
- Psykosocial miljö/trauma.
- Restless legs syndrom (RLS)

- *Läkemedelsanamnes*

- Observera speciellt om medicinering med stimulantia påverkar sömnen negativt eller om det finns polyfarmaci som ger oönskade effekter på sömn-/vakenhetsmönstret.

Sömnstörning farmakologisk behandling

- Melatonin är godkänt för behandling av barn och ungdomar förstahandspreparat
 - Med insomni från 6 år 1 – 5 mg
 - Sömlöshet från 2 år med autismspektrumstörning och/eller Smith Magenis syndrom där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga
- De flesta studier av melatonin-effekt på sömn är gjorda på barn med adhd eller autism

Sömnstörning farmakologisk behandling

- Alimemazin och prometazin - godkända till barn >2år men:
 - alimemazin indikation premedicinering, klåda, för vuxna även korttidsbeh av sömnstörning
 - prometazin indikation korttidsbehandling av sömnrubbning och ångest, premedicinering mm
 - Toleransutveckling vid längre tids behandling
 - Uppehåll var- 3:e -4:e natt
 - Mer långvarig sedering, extrapyramidala symtom och risk för förlängd QT-tid
 - Rekommenderas **ej**

Övriga läkemedel

- Alfa –agonister (klonidin, guanfacin)
 - Kan användas för insomningsbesvär
 - Inga RCT:er
 - kan inducera uppvakningar och parasomnier
 - Risk blodtrycksbiverkan + rebound
- Antidepressiva läkemedel
 - SSRI möjligen vid depression/ångest/OCD
 - Påverkar sönmönstret och därmed risk parasomnier
 - Mirtazapin i lågdos användes mer tidigare i Sv
 - 7,5–15 mg till natten
 - Risk för viktuppgång och sedering dagtid
- Neuroleptika
 - Utnyttjar sedering (clozapine > olanzapine = quetiapine > risperidone)
 - Ingen indikation för sömnbehandling
 - Inte försvarbara biverkningar
- Z-drugs (ex zolpidem, zopiklon)
 - Zolpidem och Eszopiclone **skiljde sig ej från placebo** avseende insomningstid (Blumer et al 2009, Sangal et al. 2014)
 - Risk för beroende

Typer av Melatoninläkemedel

- Direktverkande
 - Tablett Melatonin
- Depotablett
 - Cirkadin – ej indikation för ungdomar
 - Slenyto – tillhandahålls ej

Melatonin inom begränsad förmån

- Ca 30 st melatoninpreparat, t ex:
 - Melatonin Orifarm, oral lösning, tablett 2mg , 3 mg
 - Melatonin Unimedica Pharma, oral lösning
 - Melatonin Evolan, oral lösning
 - Melatonin AGB, tablett 1,2,3,4,5mg
 - Melatonin, Orion Pharma tablett 3mg, 5mg
 - Mellozzan, tablett 0.5,1,2,3,4,5 mg
 - Melatan, tablett 3mg, 5 mg
 - **Aritonin** tablett 2,3,4,5, mg
- Begränsad subvention: Insomni hos barn och ungdomar 6–17 år med ADHD där sömnhygienåtgärder har varit otillräckliga.
- Kortverkande melatonin finns inte med på Läkemedelsverkets lista över utbytbara läkemedel.
- Det innebär att kunden inte kommer att erbjudas utbyte på apotek. T.ex. kan inte recept på Mellozzan 3 mg, bytas mot Aritonin 3 mg
 - Tips skriv i ordinationsrutan att det kan bytas ut mot det billigaste Melatoninpreparatet

Metaanalys RCT melatonin barn/ungdomar 2020

- Inklusionskriterier :
 - randomiserade kontrollerade prövningar (RCTs), inklusive parallella och crossover-designer
 - barn (i åldern 6–12 år) och/eller ungdomar (i åldern 13–18 år) som uppgett tydliga symtom på sömnlöshet, inklusive svårigheter att inleda sömn och trötthet på morgonen
 - studier som jämför melatonin och placebo
 - studier som presenterar tillgängliga data om de förväntade resultaten.
- Studieurval 550 studier; totalt 7 studier möte studiens kriterier
- Kvalitén av studier var låg till medelhög
- Primär utfall var insomningstid, och avbrutet behandling med anledning av biverkningar av medicinering
- Melatonin var ett effektivt och tolererbart läkemedel vid korttidsbehandling av sömnlöshet hos barn och ungdomar.

Biverkningar

- Melatonin är ett hormon som produceras av kroppen och synkroniserar kroppens dygnsrytm ≠ biverkningsfritt
- Trötthet, huvudvärk, GI-biv mm
- Saknas studier av säkerhet långtidsanvändning (>3-5år)
- Pubertets/hormonpåverkan?, men saknas evidens

Melatonin –doser?

TAJMING!!!

- För hypnotisk-sedativ effekt:
 - högre doser (3-5 mg)
 - 30-60 min före sänggående
- För kronobiotisk effekt (tidigarelägga den cirkadianska rytmen):
 - 0.1-0.5 mg
 - flera timmar före önskad insomning (el 4-7h före aktuell insomningstid)
- effekten avhängig koncentrations-förändringar av melatonin
- polymorfism i CYP1A2 kan medföra stor variation i metabolismen av melatonin
- långsamma metaboliserare kan få en försämrad effekt vid kontinuerlig behandling:
 - Höj **inte** dosen ytterligare!
 - Prova utsättningsperiod om två veckor; återinsättning i betydligt lägre dos

Dr Anna Ivanenko, AACAP 2023

Sletten TL, et al. PLoS Med. 2018 Jun 18;15(6):e1002587.

Braam W, et al. J Intellect Disabil Res 2010;54(6):547–55.

Sammanfattning 1

- Det finns visst stöd för att melatoninbehandling är en effektiv behandling för i övrigt friska barn i tonåren med dygnsrytmstörning
- Det finns stöd för melatoninbehandling av kronisk insomni hos barn som har neuropsykiatriska funktionshinder

Sammanfattning 2

- Behandlingen med melatonin är symptomatisk och när det hjälper mot svåra sömnproblem kan det leda till en flerårig behandling eftersom sömnproblemen ofta återkommer när man avslutar medicineringen
- Ytterligare information behövs om optimal dosering och tidpunkt man ska ge melatonin.
- Korttidsbehandling med melatonin tolereras väl men eventuella långtidseffekter är sparsamt studerade

Sömnrelaterad andningsstörning (SRA)

- Behandlingen måste anpassas till den bakomliggande sjukdom som orsakar andningsstörningen
- ***Vid alla typer av sömnrelaterade andningsstörningar är sederande sömnläkemedel(hypnotika) kontraindicerade***

Läkemedelsbehandling sömnstörning och ADHD

- **Sömnstörning som inte beror på läkemedelsbehandlingen av ADHD:**
 - Behandlingsstrategi (som sköts av specialist inom området):
 - Behandling av ADHD kan i sig förbättra sömnproblem
 - Atomoxetin har ibland en mer gynnsam effekt på sömnen jämfört CS och kan övervägas vid sömnbesvär.
 - Guanfacin kan ge trötthet som biverkan och kan övervägas
- Behandling av ADHD kräver uppföljning och eventuell dosjustering och om detta inte har tillfredställande effekt på sömnstörningen kan läkemedelsbehandling för sömn bli aktuell.

Nyttillkommen sömnstörning under behandling med centralstimulantia eller atomoxetin

- Utred med förnyad sömndiagnostik
- *Läkemedelsbehandling:*
 - Om sömnstörningen misstänks vara en biverkan av CS eller atomoxetin bör dosjustering/utsättning, ändrat doseringsintervall, byte till annan beredningsform eller preparatbyte övervägas.
 - Atomoxetin har ibland en gynnsam effekt på sömnen och byte till atomoxetin kan övervägas om patienten behandlas med CS.
 - Guanfacine kan övervägas
- Överväg samsjuklighet, till exempel samtidig depression/ångest

Behandling av sömnstörningar vid depression hos ungdomar

- *Sömnhygien och behandling av depressionen* dvs KBT, ev antidepressiv läkemedelsbehandling.
- *Melatonin* kan övervägas
- *Byte av antidepressivum* från fluoxetin till annat SSRI (sertralin/escitalopram) vid sömnstörning som förvärrats av eller inte förbättrats med fluoxetin
- **Där ovanstående behandling provats och allvarliga symptom/sömnstörning ändå kvarstår, kan dessa läkemedel övervägas**
 - ***Mirtazapin*** som tillägg till annan antidepressiv behandling, 7,5–15 mg till natten. Risk för viktuppgång och sederig dagtid.
 - ***Zopiklon*** Endast efter pubertet. Aldrig vid misstanke om missbruksproblematik. Endast kort tid (< 1 vecka). 5 mg till natten. Risk för beroende. Halveringstid 5–7 timmar = risk för sederig dagtid
 - ***Propiomazin*** Endast kort tid vid långvarig insomni där inga andra medel fungerat. 25 -50 mg 30-60 minuter före sänggåendet. Risk för motoriska biverkningar, sederig dagtid

Tvångssyndrom hos barn och ungdomar

Farmakologisk behandling av tvångssyndrom

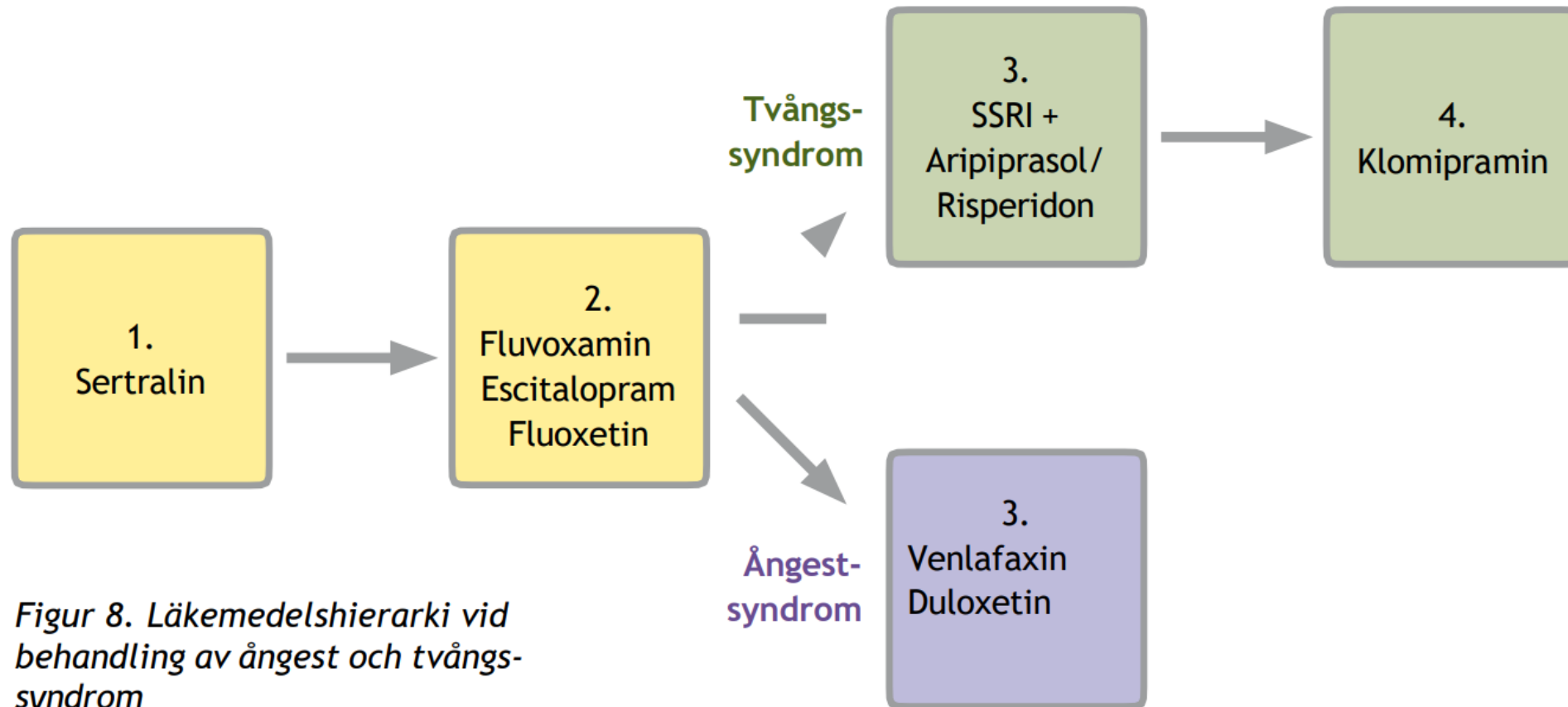
- ALDRIG förstahands-behandling
- KBT vid OCD har ofta effekt även på ev sömnproblem
- Fluvoxamin (från 8 års ålder) och sertralin (från 6 års ålder) är godkända läkemedel för behandling av OCD
 - kan ha positiv effekt även på ev sömnstörning
- Finns även evidens för behandling fluoxetin, escitalopram och klomipramin
- Sertralin rekommenderas som förstahandsval
 - måldos sertralin 75–100 mg (högre doser än vid ångest)
 - startdos: 12,5 mg/d hos barn under 13 år; övriga med 25 mg/d.
 - kan ökas 12,5–25 mg var tredje– sjunde dag utifrån effekt och biverkningar
- När varken KBT eller SSRI-behandling fungerar vid ångest- eller tvångssyndrom är det viktigt att bedöma om det föreligger samsjuklighet med till exempel AST, ADHD eller depression och i så fall anpassa behandlingen därefter.

Tao et al. J Psychiatr. Res. 2022

Strawn et al. J Clin Psychiatry 2020

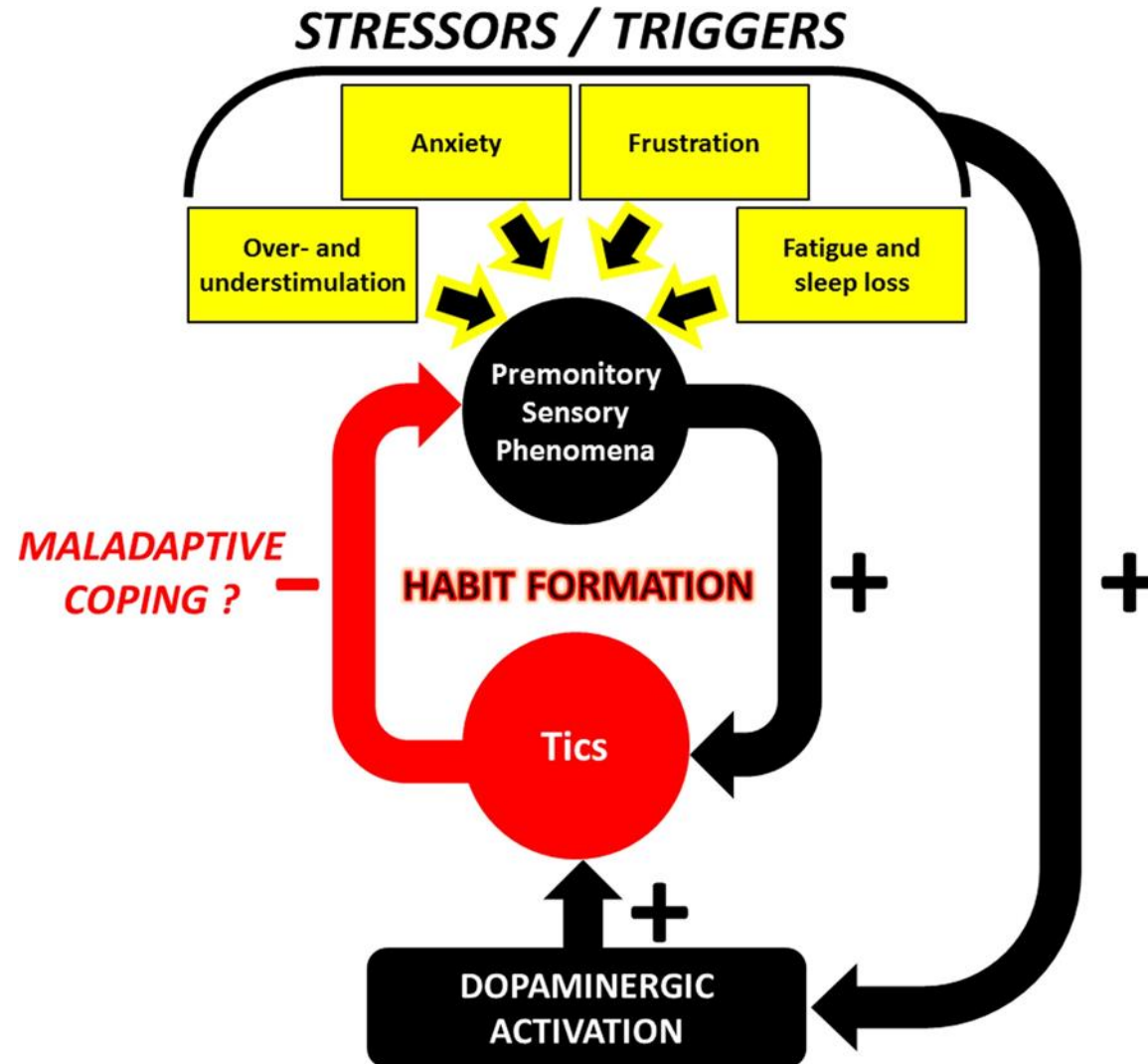
Wang et al. JAMA Pediatr. 2017

SFBUP, Riktlinje ångest och tvång 2024-remissversion



Figur 8. Läkemedelshierarki vid behandling av ångest och tvångs-syndrom

Tics hos barn och ungdomar



Farmakologisk behandling av tics

- Formellt godkända av FDA för beh av Tourettes och tics:
 - Haloperidol
 - Pimozide
 - Aripiprazole
- Dopamin D₂ blockad
- Behandlingsalgoritm
 1. CBIT
 2. alfa-2-agonister (klonidin, guanfacin)
 3. neurologiska preprat (topiramat, deutetrabenazine, tetrabenazine, baclofen)
 4. neuroleptika (aripiprazol, risperidone, oolanzapine, ziprasidone, quetiapine)

Dr Barbara J Coffey AACAP 2023

Quezada 2018 Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome



Tack för uppmärksamheten