

**IMPULSIVT**  
**AGGRESSIVT**  
**BETEENDE**

# CENTRALSTIMULERANDE

- Minskar aggression hos ungdomar med adhd (ES 0,69-0,84)
- MPH minskar emotionell impulsivitet + ökar emotionell själv-reglering hos 50% av patienter med adhd
- MPH minskar aggressivitet hos barn med CD (Klein et al. 1997)

Connor et al 2002  
Faraone et al 2019  
Jensen et al 2007

# ALFA-2 -AGONISTER

- Guanfacin
  - Minskar ODD-symptom
  - Aggressivitet ej studerat
- Klonidin som tillägg till MPH
  - Minskade aggressivitet hos barn med adhd+ CD/ODD

Kemph et al. 1993  
Hazell et al. 2003  
Connor et al. 2010

# NEUROLEPTIKA

- risperidon mest evidens för behandling av aggressivitet (Loy et al. 2017)
  - OBS! behöver inte betyda att det är bäst för det
- molindone vid adhd + impulsiv aggressivitet (Ceresoli-Borroni et al. 2020)
  - Minskade aggressivitet vid låg och medeldos
  - Skiljde sig **inte** från placebo i högdos!
- molindone vs thioridazine (fd Mallorol)
  - Minskade likvärdigt aggressivitet hos slutenvårdade barn (6-11 år, n=31) med CD (Greenhill et al. 1985)
  - Thiorodazin mest sederande
  - Molindone → dystoni hos 25%

## **What Does Risperidone Add to Parent Training and Stimulant for Severe Aggression in Child Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder?**

Michael G. Aman, PhD, Oscar G. Bukstein, MD, MPH, Kenneth D. Gadow, PhD,  
L. Eugene Arnold, MEd, MD, Brooke S.G. Molina, PhD, Nora K. McNamara, MD,  
E. Victoria Rundberg-Rivera, MD, Xiaobai Li, PhD, Heidi Kipp, MEd, LPC,  
Jayne Schneider, PhD, Eric M. Butter, PhD, Jennifer Baker, MA, Joyce Sprafkin, PhD,  
Robert R. Rice, Jr., PhD, Srihari S. Bangalore, MD, MPH, Cristan A. Farmer, PhD,  
Adrienne B. Austin, BA, Kristin A. Buchan-Page, BA, Nicole V. Brown, MS,  
Elizabeth A. Hurt, PhD, Sabrina N. Grondhuis, MA, Robert L. Findling, MD, MBA

- 4 studieställen RCT
- ADHD plus svår fysisk aggressivitet (ODD N = 124; CD N = 84)
- Basbehandling PT och stimulantia
- 9 veckors studie som jämför
  - PT + STIM + Placebo n= 84
  - PT + STIM + RIS n = 84
- Barn fick stimulantia (vanligtvis OROS metylfenidat) i tre veckor, titrerade för optimal effekt, medan föräldrar fick PT
- Om det fanns utrymme för förbättringar i slutet av vecka 3 tillsattes placebo eller risperidon
- Bedömningarna inkluderade föräldrars skattning på Nisonger Child Behavior Rating Form och Antisocial Behavior Scale, kliniker bedömde blint förändring i CGI

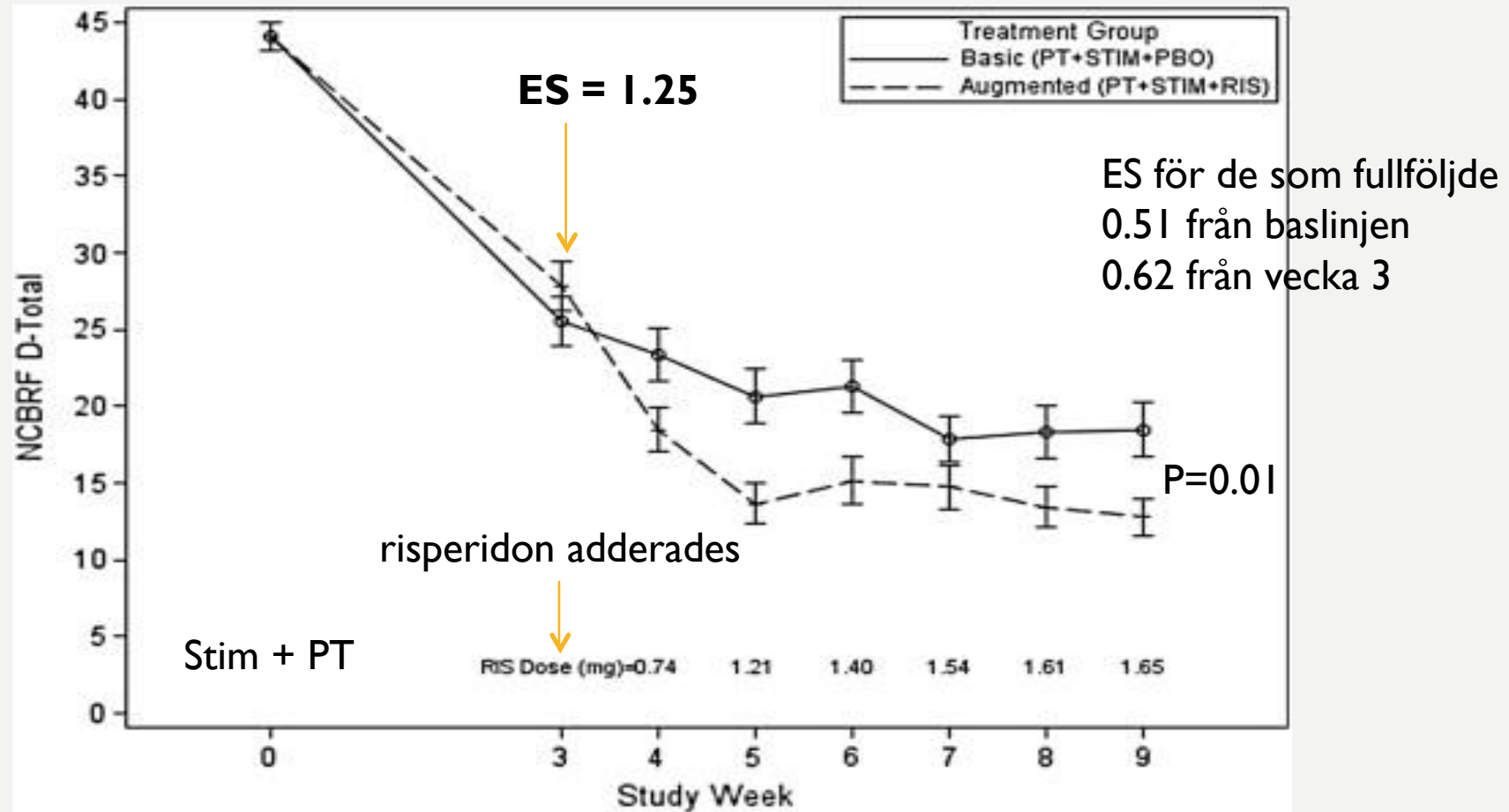


Figure 2. Nisonger Child Behavior Rating Form Disruptive Behavior Total score as a function of treatment condition and study visit. Note: Mean doses for risperidone are provided above the x axis. Solid line = parent training + stimulant + placebo; Dashed line ...

## Acute Risperidone Trial: RUPP in Children and Adolescents

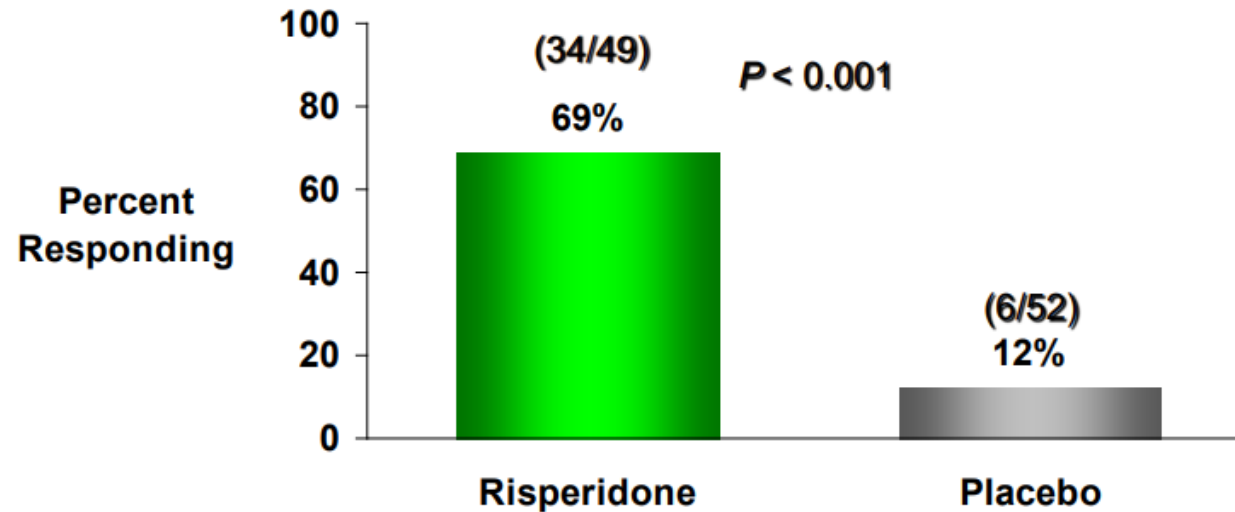
LURIE CENTER FOR AUTISM



- 101 subjects (82 boys, 19 girls)
- Diagnosis: autistic disorder
- Significant irritability (ABC Irritability  $\geq 18$ )
- 8 weeks, double-blind, placebo-controlled, parallel groups
- Mean age =  $8.8 \pm 2.7$  y; range = 5–17 y
- Risperidone 1.8 mg/d; range = 0.5–3.5 mg/d



## Acute Risperidone Trial: RUPP



Response criteria:  $\geq 25\%$  improvement in the ABC-I score, and a rating of “much improved” or “very much improved” on the CGI-I

ABC-I = Aberrant Behavior Checklist–Irritability.

CGI-I = Clinical Global Impressions–Improvement.

RUPP Autism Network. *N Engl J Med.* 2002;347:314-321

# Acute Risperidone Trial: RUPP

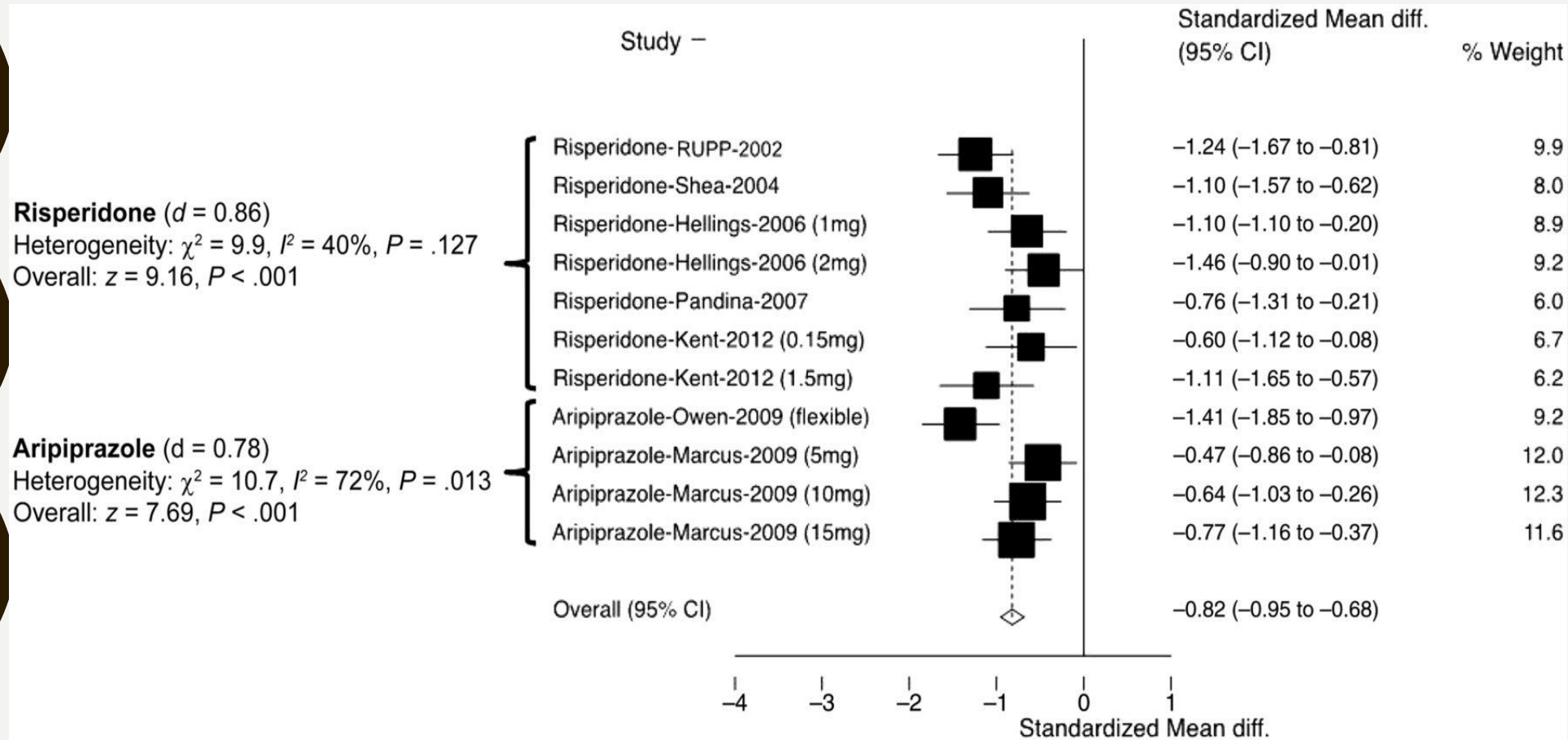
- Adverse effects
- Mean increase in weight
  - Risperidone,  $2.7 \pm 2.9$  kg
  - Placebo,  $0.8 \pm 2.2$  kg;  $P < 0.001$
- Increased appetite, fatigue, drowsiness, dizziness, and drooling were more common in the risperidone group; all  $P < 0.05$
- AIMS and Simpson-Angus: no EPS

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale.

EPS = extrapyramidal symptoms.

RUPP Autism Network. *N Engl J Med.* 2002;347:314-321.

**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.**



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



# ARIPIPRAZOLE VID AUTISM OCH IRRITABILITET

## Flexibel dos studie

- 98 barn och ungdomar med autism (6 – 17 år)
- 8 veckor dubbel blind placebo kontrollerad studie parallella grupper flexibel dos (2 – 15 mg/dag)
- Aripiprazole 8.5 mg/dag mer effektivt än placebo

Owen et al. *Pediatrics*. 2009;124(6):1533-1540

## Fast dos studie

- 218 barn och ungdomar med autism (6 – 17 år) med signifikant irritabilitet
- 8 veckor dubbel blind placebo kontrollerad studie parallella grupper fast dos (5 mg, 10 mg, 15 mg)
- Aripiprazole (5 mg, 10 mg, 15 mg) mer effektivt än placebo för ABC-I  $p < 0.05$  för alla

Marcus et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1110-1119

# ARIPIIPRAZOLE VID AUTISM OCH IRRITABILITET



## Öppen studie

52 veckor öppen studie flexibel dos 2 – 15 mg/dag (n=330)

199 (60,3 %) individer fullföljde behandlingen i 52 veckor

Medeldos 9,6 mg/dag

Majoriteten av individerna svarade på CGI-I 1 eller 2 genom hela perioden



## Biverkningar

Viktökning

## Atypiska neuroleptika (aripiprazol, risperidon)

- Sverige 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”
- FDA-godkänt för att behandla irritabilitet vid AST (risperidon 5-16 år och aripiprazol 6-17 år)

# STÄMNINGSSSTABILISERARE

- Divalproex (natriumvalproat + valproinsyra)
  - Minskade aggressivitet som tillägg (till CS + beteendeterapi) vid behandling av barn (6-13 år, n=27) med adhd + DBD + aggression (Blader et al 2009)
  - Högre doser var bättre än lägre doser för att minska CD hos barn/ungdomar med CD + conviction (Steiner et al. 2003)
  - 12/15 barn (10-18 år) med ODD/CD + explosive temper + mood lability svarade på Divalporex i en placebokontrollerad cross-over-studie (Donovan et al. 2000)

# OPTIMERA, OPTIMERA, OPTIMERA

- Dubbelblind RCT: ripseridon vs divalproex sodium vs placebo
- Behandling av aggressivitet hos 6-12 -åringar med adhd + ODD/CD med tidigare CS-beh (n=175)
- 8-veckors open-label optimeringsfas (optimering av CS+ family-based BT) (n=151 slutförde)
- Efter optimeringsfasen uppfyllde 63,6%(!) remissionskriterier avseende aggressivitet →
- Dubbel-blind-fasen n=45



