

# Bruk av legemidler ved AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi

Forelesning Solstrand, 15.11.11

Ebba Wannag

overlege



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Kjernesymptomer ved AD/HD

- ◆ oppmerksomhetssvikt og/eller
- ◆ hyperaktivitet + impulsivitet



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi  
Ullevål universitetssykehus HF

# AD/HD

- ◆ DSM -IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder
- ◆ ICD-10: "Hyperkinetisk forstyrrelse"



# AD/HD i DSM-IV

## ◆ Kriterier:

- Noen symptomer på tilstanden skal ha vist seg før 7 års alder og skal ha vart i minst 6 måneder
- Tilstanden skal skape betydelige problemer for personen og/eller omgivelsene på minst 2 ulike områder
- Betydelig avvik i sosial-, akademisk- eller arbeidsmessig funksjonsevne
- Symptomene kan ikke forklares bedre ut fra andre diagnoser



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# AD/HD i DSM-IV, forts.

- ◆ AD/HD består av tre undergrupper
  - Kombinert type - ca 50-75%
  - Hovedsakelig uoppmerksom type (tidligere kalt "ADD") - ca 20-30%
  - Hovedsakelig hyperaktiv-impulsiv type ca 10-15%



# Oppmerksomhetsproblemer

- ◆ Ikke nøye med detaljer
- ◆ Vanskeligheter med oppmerksomhet over tid
- ◆ Synes ikke å høre etter
- ◆ Får ikke med seg beskjeder/fullfører ikke arbeidsoppgaver
- ◆ Problemer med å organisere
- ◆ Unngår/misliker krevende konsentrasjonsoppgaver
- ◆ Mister ting som trengs til oppgaveløsning
- ◆ Lett å distrahere
- ◆ Glemsom

Minst 6 av 9 symptomer tilstede



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Hyperaktivitet/Impulsivitet

- ◆ Sitter urolig, problemer med å holde hender/føtter i ro
- ◆ Problemer med å holde plassen
- ◆ Problemer med å samarbeide adekvat med andre
- ◆ Problemer med å delta i aktiviteter og oppføre seg etter ”regler”
- ◆ Rastløshet eller uro
- ◆ Overdreven snakking
- ◆ Problemer med å vente på tur
- ◆ Vanskeligheter med å kommunisere adekvat
- ◆ Avbrytende og invaderende væremåte

Minst 6 av 9 symptomer tilstede



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# AD/HD

## Behandling med legemidler

- ◆ Medikamenter er hjørnesteinen i behandlingen
- ◆ Nyere studier viser at medisinerer spiller viktigste rolle for resultatet av multimodal behandling (MTA-studien, USA, 1999 - 2004)
- ◆ Sentralstimulerende legemidler har effekt hos ca 70% av barn med AD/HD



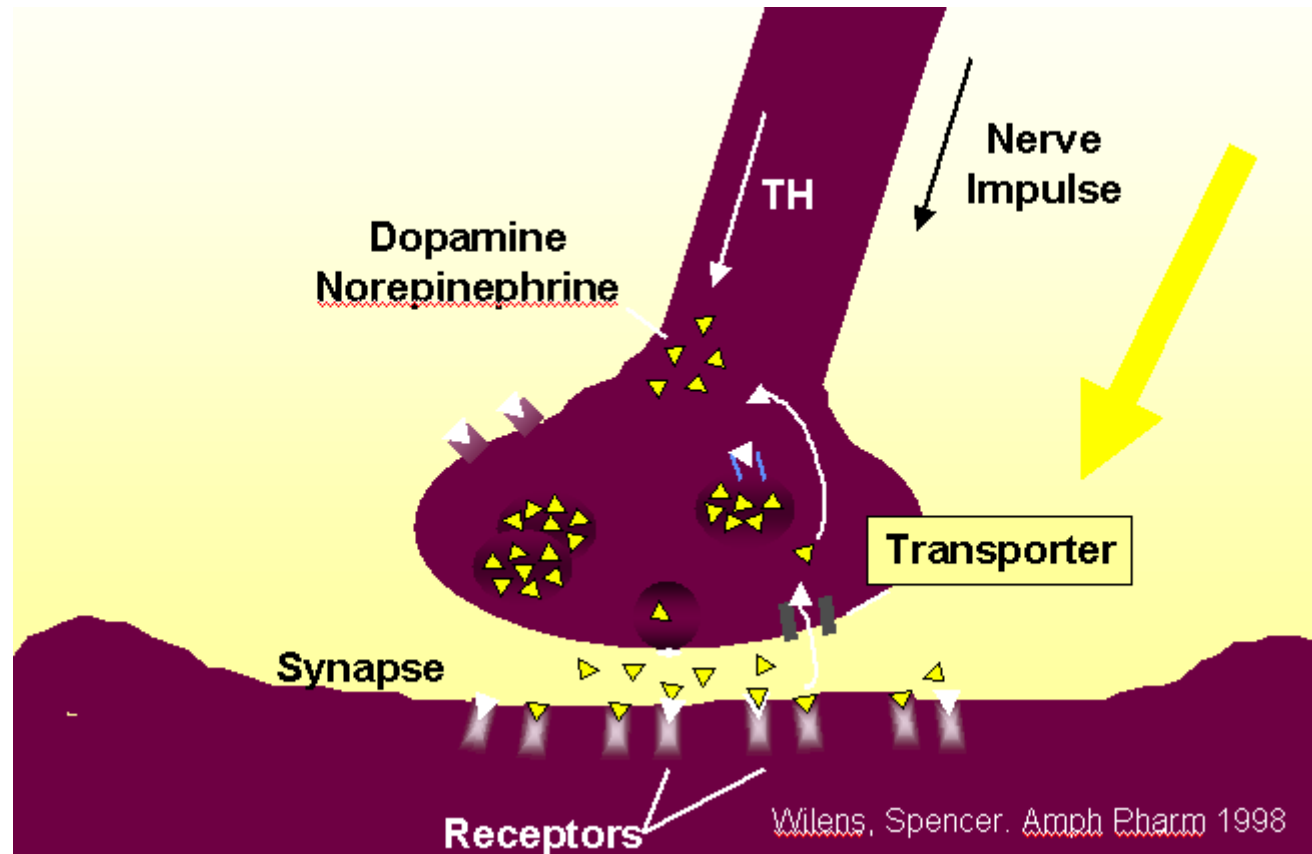


# Oversikt over medikament- behandling ved AD/HD

- ◆ Sentralstimulerende legemidler
- ◆ Noradrenerge reopptakshemmere - atomoksetin
- ◆ Alfa-2 adrenerge agonister - klonidin



# Dopamin og noradrenalin's rolle for impulsoverføringen mellom nervecellene



# Sentralstimulantia

- ◆ Metylfenidat er førstevalg ved AD/HD
  - Ritalin tabl.® , Equasym tabl.® , Medikinet tabl.®
  - Concerta depottabletter®
  - Ritalin kapsler® , Equasym Depot kapsler® , Medikinet kapsler®



# Retningslinjer for refusjon av metylfenidat tabl./depottabl.

- ◆ A-preparat – autorisert reseptblankett + blå resept
- ◆ Resept krever generell eller spesiell rekvireringsrett
- ◆ Forhåndsgodkjent refusjon - § 2 ved hyperkinetisk forstyrrelse hos barn og ungdom (6-17 år) som del av et behandlingsopplegg når støttetiltak alene ikke er tilstrekkelig



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Sentralstimulantia, forts

- ◆ Dextroamfetamin kan forsøkes ved manglende effekt av metylfenidat
- ◆ Metamina®, Dexedrine®, Dexamin®
  - Større misbrukspotensiale enn metylfenidat



# Sentralstimulantia

## Bivirkninger

- ◆ Vanlige
  - Nedsatt matlyst
  - Innsovningsproblemer
  - Apati, tristhet
  - Magesmerter
  - Hodepine
  - Lett økning av puls og BT
- ◆ Mindre vanlige
  - Tics
  - Vekttap
  - Noe redusert høydetilvekst (?)



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Sentralstimulantia

## Bivirkninger

- ◆ Sjeldne
  - Økt hyperaktivitet og aggressivitet
  - Depresjon
  - Angst
  - Psykotiske symptomer
  - Utslett
  - Senket krampeterskel(?)



# Noradrenerge reopptakshemmere

- ◆ Atomoksetin kapsler(Strattera®)
- ◆ Selektiv hemmer av reopptaket av **noradrenalin**
- ◆ Har litt mindre effektstørrelse enn metylfenidat,
- ◆ Effekten inntreer senere
- ◆ Virkningstid - 24 t
- ◆ Relativt beskjedne bivirkninger





# Atomoksetin – studier hos barn

- ◆ I alt 13 RCT-studier har vist god sikkerhet og tolerabilitet etter 3-4 års behandling med atomoksetin

Donnelly C et al.(2009). *JAACAP*; 48(2):176-185.



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi  
Ullevål universitetssykehus HF

# Retningslinjer for refusjon av atomoksetin ved AD/HD

- ◆ C-preparat – vanlig resept, forskrives av spesialist eller i samråd med spesialist
- ◆ Refusjonsberettiget bruk: Hyperkinetisk forstyrrelse hos barn og ungdom (6-17 år) som del av et omfattende behandlingsprogram
- ◆ Merknad: Refusjon ytes kun når tungtveiende medisinske grunner tilsier at metylfenidat ikke kan benyttes.



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Alfa-2 adrenerge agonister

Ved Tourettes syndrom med komorbid  
AD/HD

- ◆ klonidin (Catapresan®)
- ◆ Forskrives utenom indikasjon

Tourette Syndrome Study Group (2002) *Neurology*,  
58:527-536.



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi  
Ullevål universitetssykehus HF

# Tourettes syndrom (TS)

- ◆ Arvelig, nevrobiologisk tilstand
- ◆ Forekomst - ca 1 % av skolebarn
- ◆ Kriterier for diagnosen
  - Motoriske tics (multiple)
  - Vokale tics (minst ett)
  - Tics`ene har vart i mer enn ett år og uten opphold i mer enn 2-3 måneder
  - Debut før 18 års alder

(ICD-10 1996; DSM-IV-TR 2000)



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Medikamentbehandling ved TS

- ◆ Tics
  - klonidin
  - antipsykotiske legemidler
- ◆ AD/HD
  - klonidin
  - sentralstimulerende legemidler
  - atomoksetin
- ◆ Tvang
  - SSRI-preparater
- ◆ Søvnforstyrrelser
  - melatonin



# Legemidler brukt ved TS og ledsagertilstander

- ◆ 1937 - benzedrin
- ◆ 1951 - klorpromazin(Nozinan)
- ◆ 1957 - haloperidol (Haldol)
- ◆ 1958 - imipramin (Tofranil)
- ◆ 1955 - metylfenidat (Ritalin)
- ◆ 1980 - klonidin (Catapresan)
- ◆ 1983 - pimozid (Orap)
- ◆ 1988 - fluoksetin (Fontex)
- ◆ 1994 - risperidon (Risperdal)
- ◆ 2004 - aripiprazol (Abilify)
- ◆ 2005 - atomoksetin(Strattera)



# Medisinering mot tics ved TS

- ◆ Kun hvis
  - Symptomene er funksjonshindrende
  - Redusert fungering opptrer på to eller flere områder (f.eks. hjem og skole)
  - Tics-kontrollerende trening (HRT/CBIT) ikke er aktuelt /ikke tilgjengelig tilbud
- ◆ Start med lav dose, øk langsomt
- ◆ Kontroller for bivirkninger underveis



# Medikamenter mot lette/moderate tics

- ◆ klonidin tabl. - Catapresan®
- ◆ Stimulerer alfa-2 adrenerge reseptorer
- ◆ Virker blodtrykkssenkende
- ◆ Kan redusere både vokale og motoriske tics og ADHD-symptomer, særlig hyperaktivitet og impulsivitet
- ◆ God effekt mot tics hos ca 40%





# klonidin, forts

- ◆ **Dosering:** 0,025 – 0,30mg/dag, høyst 8 mikrogram/kg/dag, gis inntil 8-12 uker
- ◆ **Bivirkninger**
  - tretthet
  - hodepine
  - irritabilitet
  - munntørrhet
  - søvnproblemer



# Medikamenter mot hyppige/ kraftige tics

- ◆ Atypiske antipsykotiske midler
  - risperidon – Risperdal<sup>®</sup>
  - aripiprazole - Abilify<sup>®</sup>
- ◆ Klassiske antipsykotiske legemidler
  - pimozid Orap<sup>®</sup>
  - haloperidol<sup>®</sup>



# risperidon – Risperdal®

- ◆ Vanlig dosering:
  - 0.25 – 2,5 mg/døgn
- ◆ Vanlige bivirkninger:
  - tretthet
  - vektøkning
  - irritabilitet, humørsvingninger, angst
  - gynekomasti



# risperidon – Risperdal®

- ◆ 34 pasienter med Tourettes syndrom
- ◆ 26 barn 6-17 år, 8 voksne 18-62 år
- ◆ risperidon/placebo i 8 uker
- ◆ Resultater:
  - Klar reduksjon av tics i risperidon-gruppen sammenlignet med placebo
  - 9 av 12 barn på risperidon var ”respondere”
  - Bivirkninger: vektøkning, gjennomsnittlig 2,8 kg, sosial fobi hos 2 barn

Scahill et al.: Neurology, 2003



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# aripiprazol - Abilify®

- ◆ Registert i Norge i 2004
- ◆ Dopamin- og serotonin-stabiliserende effekt
- ◆ Vist å kunne dempe tics i flere åpne studier, men kontrollerte, randomiserte studier mangler
- ◆ Også rapportert å kunne dempe tvang
- ◆ Dosering barn – starte lavt: 1,25-2,5 mg/døgn, langsom økning til høyst 10-20 mg/døgn
- ◆ Bivirkninger
  - spesielt tretthet og ”uro” i bena
  - liten risiko for ekstrapyramidale bivirkninger



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Medikamenter mot hyppige og kraftige tics, forts.

- ◆ Atypiske antipsykotiske legemidler
  - risperidon - Risperdal<sup>®</sup>
  - aripiprazol - Abilify<sup>®</sup>
- ◆ Klassiske antipsykotiske legemidler
  - pimozid – Orap<sup>®</sup>
  - haloperidol - Haldol<sup>®</sup>



# Typiske antipsykotiske legemidler

- ◆ pimozid - Orap<sup>®</sup> - skaffes på godkjenningsfritak
  - Demper tics hos ca 70%, gir færre bivirkninger enn haloperidol. EKG må kontrolleres
- ◆ haloperidol - Haldol<sup>®</sup>
  - ca 80% får generende bivirkninger
  - medikamentet anbefales ikke lenger brukt ved TS



# Hva skal man passe på ved behandling med antipsykotiske legemidler?

- ◆ Risiko for interaksjoner, særlig overfor SSRI-preparater
- ◆ CYP genotyping kan være aktuelt ved langvarig medisinerings





# AD/HD ved Tourettes syndrom (TS)

## Behandling med sentralstimulantia

- ◆ Dersom klonidin har mangelfull effekt, kan metylfenidat gis, ev i kombinasjon med klonidin
- ◆ Nyere studier tyder på at langvarig behandling med metylfenidat ikke forverrer tics hos barn med AD/HD og TS/kroniske tic-tilstander <sup>(1)</sup>
- ◆ Atomoksetin forverrer ikke tics

(1) Castellanos et al., 1997, Tourette`s Syndrome Study Group, 2002



# KONKLUSJON

- ◆ Det mangler tilstrekkelig dokumentasjon av effekten av mange typer legemidler i kontrollerte, randomiserte studier
- ◆ Forskning for å avdekke nevrobiologiske mekanismer ved TS, kan føre til utvikling av nye, effektive medikamenter



# Hva er narkolepsi?

- ◆ Livsvarig, nevrologisk betinget søvnsykdom
- ◆ Forstyrrelse av mekanismer i hjernestammen som regulerer overgangen våkenhet - søvn
- ◆ Kan være arvelig, men de fleste tilfeller er sporadiske



# Narkolepsi - forekomst

- ◆ Ca 0,05% - 1 av 2000 personer
- ◆ Bare ca 400 tilfeller er kjent
- ◆ Barn under 15 år med symptomer på narkolepsi: ca 50-100?



# Narkolepsi - hovedsymptomer

- ◆ Ekstrem søvntrang og søvnanfall på dagtid
- ◆ Katapleksi
- ◆ Hallusinasjoner ved innsovning og oppvåkning
- ◆ Søvnparalyse



# Narkolepsi - tilleggssymptomer

- ◆ Oppstykket nattesøvn
- ◆ Adferdsendringer (innadvendthet, følelsesmessig labilitet, irritabilitet, aggressivitet)
- ◆ Kraftig vektøkning ved symptomdebut
- ◆ Tidlig pubertet - korrelert til graden av vektøkning
- ◆ Andre søvnforstyrrelser
  - Adferdsforstyrrelse relatert til drømmesøvnen
  - Episodisk pustestopp under søvn
  - Periodiske benbevegelser



Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF

# Narkolepsi - 3 undergrupper (ICSD, II utgave, 2005)

- ◆ Narkolepsi med katapleksi (ca 80 % av idiopatiske tilfeller)
- ◆ Narkolepsi uten katapleksi (ca 20 %)
- ◆ Narkolepsi som følge av medisinsk sykdom (utgjør opptil 20-30 % av barn med narkolepsi)

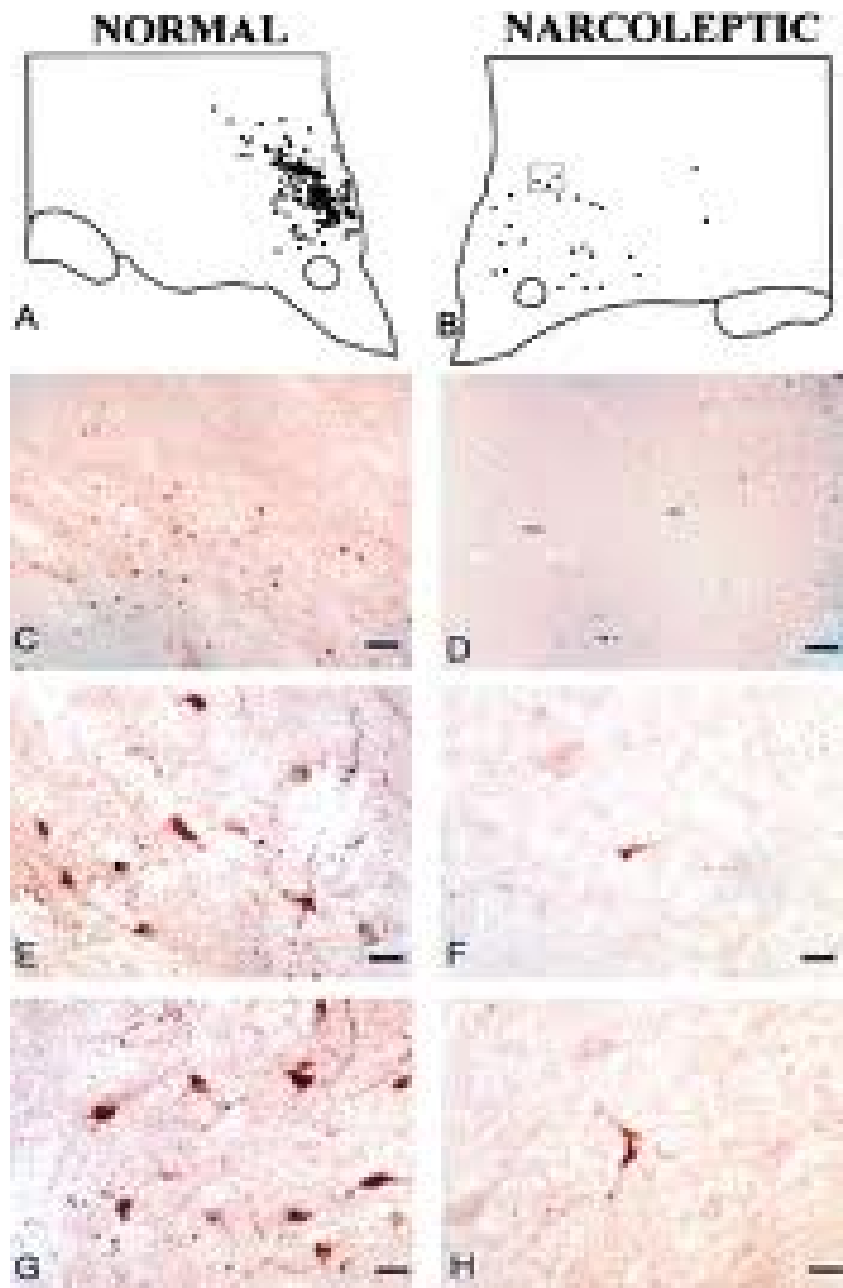


# Hva er årsaker til narkolepsi?

- ◆ De fleste tilfeller av narkolepsi skyldes tap av hypokretinholdige nerveceller i de laterale deler av hypothalamus
- ◆ Celletapet kan tenkes å være forårsaket av en immunologisk prosess, som kan oppstå som følge av en infeksjon, f.eks influensa eller svineinfluensavaksine







Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi  
 Ullevål universitetssykehus HF

# Medikamentbehandling ved narkolepsi

## Mot hypersomni

- sentralstimulerende legemidler
  - metylfenidat
  - dextroamfetamin
- modafinil – (Modiodal®)



# Medikamentbehandling, forts.

## Mot katapleksi

- klomipramin (Anafranil®)
- venlafaxin (Efexor®)

## Mot katapleksi, fragmentert nattesøvn og hypersomni på dagtid

- natriumoksybat (Xyrem®)
- ev immunglobulin i.v. i enkelte tilfeller



# Litteratur

- ◆ "AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi – en grunnbok", Red. Gerd Strand. Fagbokforlaget, 2. utg. 2009
- ◆ Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi, [www.nasjkomp.no](http://www.nasjkomp.no)
- ◆ "Veileder i diagnostikk og behandling av AD/HD", Sosial- og helsedirektoratet, 2007. (Ny, revidert utgave kommer i 2012)
- ◆ NICE clinical guidelines 72 Attention Deficit Hyperactivity Disorder, [www.nice.org.uk/CG072](http://www.nice.org.uk/CG072)
- ◆ "Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder", *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46(7):894-921.



# Litteratur, forts.

- ◆ Roessner V et al.: European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011;20:173-196.
- ◆ Aran A et al.: "Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: A retrospective study of 51 children" *Sleep*, 2010; 33 (11):1457-1464.
- ◆ Nishino S & Okuro M: "Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders". *Expert Opin. Emerging Drugs* 2010;15(1):139-158.
- ◆ Boken "Søvn og søvnforstyrrelser" av Mona S. Heier og Anne Wolland, 396 s., Cappelen forlag 2005
- ◆ Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer, Bergen –



[www.sovno.no](http://www.sovno.no)

Nasjonalt Kompetansesenter for AD/HD, Tourettes Syndrom og Narkolepsi

Ullevål universitetssykehus HF