

# Neuroleptien käyttö lapsuusiässä

**20.3.2009**  
**Helsinki**

**Kari Moilanen**

lasten- ja nuorisopsykiatrian erikoislääkäri  
apulaisylilääkäri/

HYKS/ Psykiatrian tulosyksikkö/  
Nuorisopsykiatrian Helsingin alueyksikkö

# Kirjallisuutta

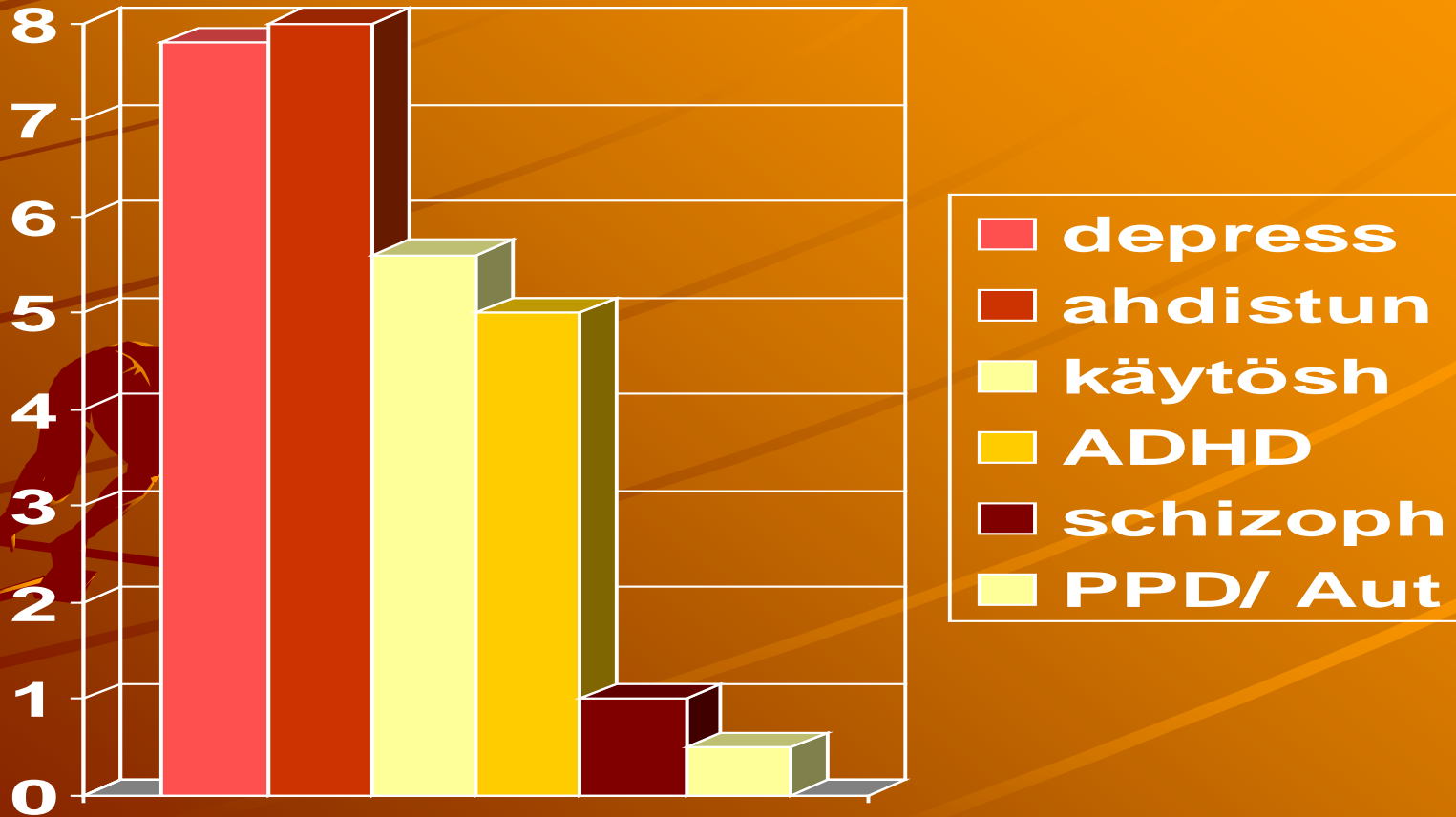
- ✦ Kutcher S. (Ed.): **Practical child and adolescent psychopharmacology** (Cambridge Univ Press)
- ✦ Connor D. & Meltzer B.: **Pediatric Psychopharmacology FAST FACTS** (Norton & co, 2006)
- ✦ Findling R.: **Clinical Manual of Child and Adolescent Psychopharmacology** (APA 2008)

# Lasten- ja nuorten psykelääkehoito

- ◆ Depressio
- ◆ Bipolaari (kaksisuuntaiset) mielialahäiriöt
- ◆ Skitsofrenia ja muut psykoosit
- ◆ Ahdistuneisuushäiriöt
- ◆ Aktiivisuus- ja tarkkaavuushäiriöt (ADD)
- ◆ Laaja-alaiset (autismispektrin) kehityshäiriöt
- ◆ Aggressiivinen käyttäytyminen
- ◆ Päihteiden ja huumeiden käyttö
- ◆ Monimuotoinen äänellinen ja motorinen nykimishäiriö (Touretten oireyhtymä)
- ◆ Syömishäiriöt

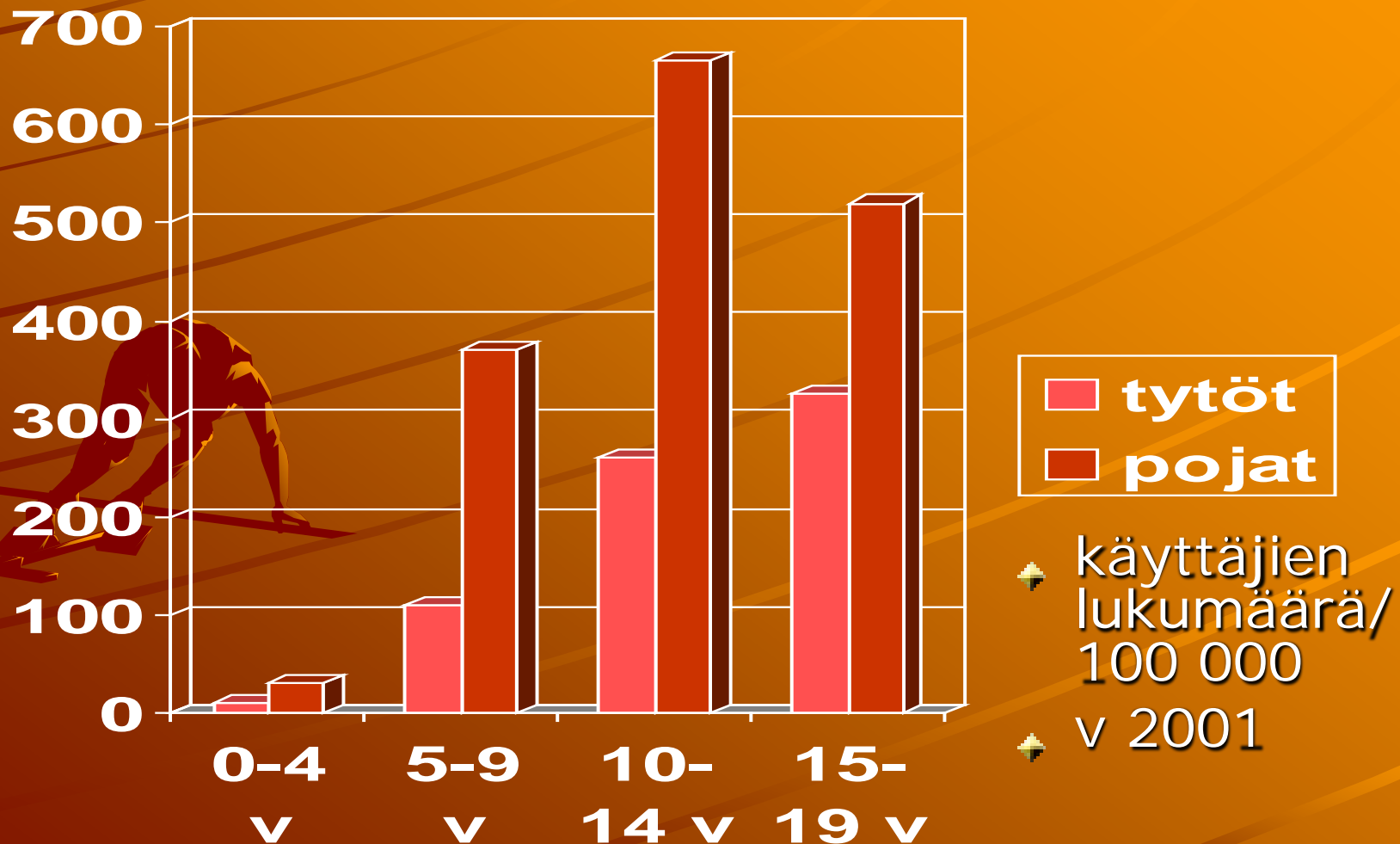
# Psykiatristen häiriöiden yleisyys Yhdysvalloissa lapsilla ja nuorilla

%





# Atyyppisten neuroleptien käyttö iän ja sukupuolen mukaan lapsilla ja nuorilla



# Psyykelääkehoito

- ◆ Tehokkuus (efficacy)
- ◆ Vaikuttavuus (effectiveness)
- ◆ Puoliintumisajat ( $t_{1/2}$ )
- ◆ Haittavaikutukset
- ◆ Lumelääke (placebo) kontrolloidut kaksoissokko (double-blind) - lääketutkimukset
- ◆ FDA/ EMEA-käyttölupamenettelytavat

# Psyykelääkehoito

- ◆ monoterapia
- ◆ polyfarmasia
- ◆ yhdistelmähoito
- ◆ yhdistelmähoidoista vain vähän perusteellisesti tutkittua ja kontrolloitua tutkimusnäyttöä

# Farmakokinetiikka

- ◆ serotonin levels from postnatal (3 mo-3 yrs) cortex twice than in adults, declining after 5 yrs
- ◆ D(opamine)1 receptor density decreases by 48 % between childhood and adulthood
- ◆ D(opamine)2 receptors decreased by 59 %
- ◆ D1 & D2 increased in **striatum for males**, D1 increased in **nucleus accumbens** at the onset of puberty, but almost not at all in girls, normal in the adulthood
- ◆ Kutcher (ed): Practical child and adolescent psychopharmacology, 2002

# Psyykelääkehoito

- ◆ perusteellinen somaattinen tutkimus
- ◆ EKG (sydänfilmi)-  
johtumisajan (QT-ajan) piteneminen
- ◆ sukuanamneesi
- metabolinen oireyhtymä/ diabetes
- äkkikuolemat/ äkkipyörtymiset–  
neuroleptit, metyylifenidaatti,  
trisykliset antidepressiivat (TCA)

# Psykoosien lääkehoito lapsilla ja nuorilla

- ◆ psykoosioireiden luokittelu: negatiiviset, positiiviset ja kognitiiviset oireet
- ◆ antipsykoottiset lääkkeet – vanhan polven neuroleptit: korkea- matala – potenssi -vaikutus ennen kaikkea positiivisiin oireisiin
- ◆ uuden polven neuroleptit – atyyppiset neuroleptit- vaikutus negatiivisiin ja kognitiivisiin oireisiin

# Atyyppiset neuroleptit lapsille ja nuorille

**Risperidoni**

**Paliperidoni (risperidonin aktiivinen  
metaboliitti- Invega) – III vaihe 12-17-v**

**Aripipratsoli**

**Olantsapiini**

**Ketiapiini**

**Tsiprasidoni**

-----

**Klotsapiini**



# Atyyppiset neuroleptit ja lääketutkimukset lapsilla

**Klotsapiini** (Frazier et 1994) 12-17-v, n=11, 6 w,  
hyvä teho kun kaikki muu lääkehoito oli kokeiltu  
annos 370 mg (12,5- 25 mg, lisäys 4 pv välein)

**Klotsapiini** (Remschmidt et 1994) 14- 22 v, n= 36,  
75 % hyötyi, haittavaikutuksina leukopenia,  
hypertension, takykardia, EKG-muutokset

**Risperidoni** (Fisman & Steele 1996)

0.75- 6 mg annosväli - laaja-alainen kehityshäiriö

**Olantsapiini** (Grothe et al 2000) n=8, 10-18-v  
annos 2,5- 20 mg/d - farmakokinetiikka

# Atyyppiset neuroleptit ja lääketutkimukset lapsilla

**Ketiapiini** (Mukkades & Abali 2003) n= 12, Tourette lapsille, annos 72.9 mg/day

**Ketiapiini** (McConville et al 2003) nuoruusikäisille psykoottisille

**Olantsapiini** (Kumra et al 1998) n= 8, alle 12-v skitsofrenia dg

**Aripipratsoli** (Findling & Blumer et al 2003), n= 23, 6–17 v, annos 1 mg lapsille ja 5 mg nuoruusikäisille käytöshäiriöisille

# Atyyppiset neuroleptit ja kontrolloidut lääketutkimukset

**kontrolloitujen (< 2006)  
tutkimuksien määrä**

◆ risperidoni	6 (aggr + kehityshäiriö)
◆ olantsapiini	0
◆ ketiapiini	1 (+ valproaatti/bip)
◆ aripipratsoli	0
◆ klotsapiini	1 (vs haloperidoli)
◆ tsiprasidoni	1 (tic)
◆ (paliperidoni	0)

# Atyyppiset vs konventionaaliset neuroleptit

◆ päiväannos mg      klooripromatsiini/100 mg  
annosekvivalentti

◆ risperidoni	0,25 -6	2
◆ olantsapiini	2,5-20	5
◆ ketiapiini	25-800	100
◆ aripipratsoli	1-30	7.5
◆ klotsapiini	25-900	100
◆ tsiprasidoni	20-160	20

# Atyyppisten neuroleptien farmakokinetiikkaa

	<b>annos</b>	<b>½ -aika</b>
◆ <b>risperidoni</b>	1 mg	20 h
◆ <b>olantsapiini</b>	15 mg	30 h
◆ <b>ketiapiini</b>	NR	6 h
◆ <b>klotsapiini</b>	200 mg	8 h
◆ <b>aripipratsoli</b>	15 mg	75 h
◆ <b>tsiprasidoni</b>	20 mg	7 h

# Atyyppisten neuroleptien plasma-pitoisuudet

**plasma-pitoisuus ng/mL**

✦ <b>risperidoni</b>	20 – 60
✦ <b>olantsapiini</b>	20 – 80
✦ <b>klotsapiini</b>	350- 600



# Adolescent schizophrenia & aripiprazole efficacy in improved PANSS scores

- ◆ More than 85% of the 302 randomized patients completed the study. At baseline, the patients' mean PANSS total score was 94.5. By 1 week, the patients who received the 30-mg dose of aripiprazole started to show improved PANSS total scores, which continued to 6 weeks. By week 6, patients who received either aripiprazole dose had significantly improved PANSS total scores compared with patients in the placebo group.



# Adolescent schizophrenia & aripiprazole efficacy outcome

<b>Study Group (aripiprazole)</b>	<b>Mean Change in PANSS Total Score From</b>	
<b>baseline</b>	<b>to 6 Weeks</b>	
<b>10-mg</b>	<b>-26.7</b>	<b>&lt; .05 *p</b>
<b>30-mg</b>	<b>-28.6</b>	<b>&lt; .05 *p</b>
<b>Placebo</b>	<b>21.2</b>	

\*Compared with placebo.

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

In addition, at 6 weeks, compared with patients in the placebo group, those in the aripiprazole groups had significantly better PANSS positive scores and CGI-I scores; patients who received the 10-mg dose also had better PANSS negative scores.

# Aripiprazole & minimal weight gain and decreased prolactin levels

- ◆ The overall rate of study discontinuation due to adverse events was 4.3%.
- ◆ The most common adverse events associated with aripiprazole were **extrapyramidal disorder, somnolence, and tremor.**
- ◆ There were no significant differences between aripiprazole and placebo in measures of akathisia (restlessness) or tardive dyskinesia.

# Aripiprazole & minimal weight gain and decreased prolactin levels

- ◆ At 6 weeks, the mean change in weight from baseline was a loss of 0.8 kg (1.8 pounds) in the placebo group, no change in weight in the 10-mg aripiprazole group, and a gain of 0.2 kg (0.4 pounds) in the 30-mg aripiprazole group.

Among all patients, the average prolactin levels decreased relative to baseline.

- ◆ **"It seems to be a safer medication."**

# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- ◆ The FDA approval is based on results from a 4-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients (N = 296) aged 10 to 17 years with bipolar I disorder.
- ◆ Patients with manic or mixed episodes, **with or without psychotic features**, were included.
- ◆ The primary efficacy endpoint was mean change **from baseline to week 4** on the Young-Mania Rating Scale (Y-MRS) total score.



# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- After a screening period of up to 4 weeks, paediatric patients who scored  $\geq 20$  on the Y-MRS were randomly assigned to receive 1 of 2 fixed doses of aripiprazole (**10 mg/d** [n = 98] or **30 mg/d** [n = 99]) or placebo (n = 99).
- Aripiprazole was initiated at a starting dose of 2 mg/d and titrated to the target dose of 10 or 30 mg/d. Y-MRS total scores range from 0 (no manic symptoms) to 60 (severe mania).

# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- Both doses of aripiprazole demonstrated statistically significant improvement in symptoms when compared with placebo ( $P < .0001$ ) as measured by the mean change from baseline to endpoint (week 4) on the Y-MRS total score.

# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- ◆ Approximately 80% of patients completed the 4-week study (aripiprazole 10 mg: 86%; aripiprazole 30 mg: 78%; placebo: 77%). At week 4, the rate of discontinuation due to adverse reactions was low (aripiprazole: 7%; placebo: 2%).
- ◆ The most commonly observed adverse reactions associated with aripiprazole were **somnolence, extrapyramidal disorder, fatigue, nausea, akathisia, blurred vision, salivary hypersecretion, and dizziness.**



# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- Four common adverse reactions had a possible dose-response relationship at week 4:

	aripiprazole 10 mg	aripiprazole 30 mg	placebo
extrapyramidal disorder	12.2%	27.3%	3.1%
somnolence	19.4%	26.3%	3.1%
akathisia	8.2%	11.1%	2.1%
salivary hypersecretion	3.1%	8.1%	0%

Children and adolescents might be more sensitive than adults in developing antipsychotic-related adverse events.

# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- ◆ In the study, **weight gain**  $\geq 7\%$  change from baseline was seen in 3.2% of the aripiprazole 10 mg group versus 9.4% for aripiprazole 30 mg and 3.3% for placebo. The mean change from baseline to week 4 in body weight was 0.6 kg for aripiprazole 10 mg, 0.9 kg for aripiprazole 30 mg, and 0.5 kg for plc.

# Pediatric maniac and mixed episode bipolar I disorder

- ◆ In this study, aripiprazole demonstrated **no clinically important differences on prolactin** and the following metabolic parameters: triglyceride, HDL-C, LDL-C, and total cholesterol.
- ◆ All treatment groups showed a reduction in mean serum prolactin levels at last visit relative to baseline.

# Aripipratsolin

## FDA-indikaatiot ja käyttö

- ◆ Adolescent (13 -17 years) Schizophrenia /2008
- ◆ Pediatric (10 - 17 years) Patients with Bipolar Mania
- ◆ Pediatric (10 - 17 years) Bipolar Mania 2008
- ◆ Adjunctive Treatment in Adults with MDD 2007
- ◆ Adjunctive Therapy (Lithium or Valproate) in Adult 2008
- ◆ Adjunctive Treatment in Adults with MDD 2007
- ◆ Warnings and Precautions, Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk 2007

# Aripipratsoli

## ◆ **BLACK BOX WARNING:**

- ◆ • **Children, adolescents, and young adults taking antidepressants for Major Depressive Disorder (MDD) and other psychiatric disorders are at increased risk of suicidal thinking and behavior.**



# Aripipratsolin haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

- ◆ Commonly observed adverse reactions (incidence  $\geq 5\%$  and at least twice that for placebo) were :
- ◆ **Pediatric patients** (13 to 17 years) with Schizophrenia: extrapyramidal disorder, somnolence, and tremor
- ◆ **Pediatric patients** (10 to 17 years) with Bipolar Mania: somnolence, extrapyramidal disorder, fatigue, nausea, akathisia, blurred vision, salivary hyper-secretion and dizziness

# Aripipratsolin haittavaikutukset aikuisilla

- ◆ Adult patients with Schizophrenia: akathisia
- ◆ Adult patients (monotherapy) with Bipolar Mania: akathisia, sedation, restlessness, tremor, and extrapyramidal disorder
- ◆ Adult patients (adjunctive therapy with lithium or valproate) with Bipolar Mania: akathisia, insomnia, and extrapyramidal disorder
- ◆ Adult patients with Major Depressive Disorder (adjunctive treatment to antidepressant therapy): akathisia, restlessness, insomnia, constipation, fatigue, and blurred vision
- ◆ Adult patients with agitation associated with Schizophrenia or Bipolar Mania: Nausea



# Aripipratsalin käyttöön liittyvät muut varatoimenpiteet

- ✦ Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis: Increased incidence of cerebrovascular adverse events (eg, stroke, transient ischemic attack, including fatalities)
- ✦ **Suicidality and Antidepressants:** Increased risk of suicidality in children, adolescents, and young adults with MDDisorder
- ✦ **Neuroleptic Malignant Syndrome:** Manage with immediate discontinuation and close monitoring
- ✦ **Tardive Dyskinesia:** Discontinue if clinically appropriate

# Aripipratsolin käyttöön liittyvät muut varatoimenpiteet

- ◆ Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: Monitor glucose regularly in patients with and at risk for diabetes
- ◆ Orthostatic Hypotension: Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease
- ◆ Seizures/Convulsions: Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold
- ◆ Potential for Cognitive and Motor Impairment: Use caution when operating machinery
- ◆ Suicide: The possibility of a suicide attempt is inherent in Schizophrenia and
- ◆ Bipolar Disorder. Closely supervise high-risk patients

# Aripipratsolin

## FDA-indikaatiot ja käyttö

- ◆ Adolescent (13 to 17 years) Schizophrenia /2008
- ◆ Pediatric (10 to 17 years) Patients with Bipolar Mania 2008
- ◆ Adjunctive Therapy (Lithium or Valproate) in Adults 2008
- ◆ (Adjunctive Treatment in Adults with MDD (1.3) 2007
- ◆ Adjunctive Therapy (Lithium or Valproate) in Adult 2008
- ◆ Adjunctive Therapy (Lithium or Valproate) in Adult 2008
- ◆ Adjunctive Treatment in Adults with MDD 2007
- ◆ Warnings and Precautions, Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk 2007

# Konventionaaliset neuroleptit

- ◆ klooripromatsiini
- ◆ tioridatsiini
- ◆ haloperidoli
- ◆ pimotsidi
- ◆ flufenatsiini
- ◆ molindoni (Moban)

# Neuroleptilääkehoidon haittavaikutukset

- ◆ lyhytaikaisessa ja pitkäaikaiskäytössä
- ◆ akuutti dystonia- lihasspasmit nielemisessä, silmien liikkumisessa, niskan ja koko vartalon asennossa- hoidetaan antiparkinson- lääkkeillä tai bentsodiatsepiineilla
- ◆ parkinsonismi/ ekstrapyramidaali haitat: kehon ja kasvojen liikkeiden väheneminen, epäselvä puhe, liiallinen syljeneritys, levottomuus – hoito antiparkinson lääkkeillä
- ◆ levottomat jalat (akatisia)- vaikeasti hoidettavissa



# Neuroleptilääkehoidon haittavaikutukset

- ◆ antikolinergiset haitat: hämäränäköisyys, pahoinvointi, ummetus, heikentynyt virtsaaminen, vähentynyt hikoilu ja impotenssi
- ◆ painon nousu- vaikutus D2 5-HT eston kautta- vaikutus prolaktiinin ja kortisolin tuotantoon
- ◆ suun kuivuminen- lisääntynyt juominen
- ◆ hyperprolaktinemia- rintojen kasvu ja kuukautisten poisjääminen, maidon erittyminen, seksuaalisia toimintahäiriöitä



# Neurologisten haittavaikutusten arviointimenetelmät

- ◆ AIMS (epänormaalien tahattomien liikkeiden asteikkoa) –tardiivi dyskinesia
- ◆ Simpson Angus (parkinsonismiasteikko)
- ◆ Barnes (akatisia-asteikko)

# AIMS

- A. Facial and oral movements (facial expression, lips and perioral area, jaw, tongue)
- B. Extremity movements (upper and lower)
- C. Trunk movements (neck, shoulders, hips)
- D. Global judgements (severity and incapacitation and awareness)



# Simpson-Angus- scale (SAS)

SIMPSON-ANGUS SCALE (SAS)

SIMPSON-ANGUS SCALE  
(SAS)



# Neuroleptilääkehoidon vakavat haittavaikutukset

- ✦ tardiivi dyskinesia – tahdottomia imemisliikkeitä suussa ja kielessä, joskus kaulassa, vartalolla ja raajoissa
- ✦ **maligni neuroleptioireyhtymä** - kaikilla neurolepteillä korkea kuolleisuusriski, alkaa yleensä 1-2 viikkoa lääkityksestä :  
lihasjännityksen kasvaminen, pulssin ja verenpaineen epätasaisuus, kuumeilu

# Skitsofrenian ja muiden psykoosien klotsapiini-lääkehoito lapsilla ja nuorilla

- ✦ **klotsapiinilla** (Leponex) hyvä hoitovaste  
annostelu- aloitetaan pienillä annoksilla (25- 50 mg/ vrk) ja nostetaan annosta 1-2 päivän välein hoitotasolle 300 mg/ vrk- tarv ad 600-800 mg/vrk
- ✦ **agranulosytoosiriski** 1 %- verenkuva-seuranta (valkosolujen ja eosinofiilien määrä) aluksi 2 x viikossa ja 8 viikon jälkeen viikoittain
- ✦ **kouristusriski** 1-2 %- EEG tutkimus, tarvittaessa suojalääkitys
- ✦ muut haitat: ortostaattinen hypotonia (verenpaineen lasku) ja siihen liittyen pyörtyily, kuolaaminen, ummetus

# Lääkehoito laaja-alaisissa kehityshäiriöissä lapsilla ja nuorilla

- ◆ neurolepteistä haloperidolia käytetty pitkään – pitkäaikaiskäytön vaarana tardiivi dyskinesia tai lopetusvaiheeseen liittyvä pitkäaikainen dyskinesia
- ◆ risperidonista vahvaa näyttöä; annostelu 0,5- 4 mg/ vrk, sivuvaikutuksena pahoinvointi, kastelu, maidoneritys, kiihtyneisyys, unettomuus ja huimaus
- ◆ haittana kuvattu myös ortostaattinen hypotensio, takykardia, maksaentsyymien nousu
- ◆ nuorilla riittää kerran vuorokaudessa annostelu mutta lasten annostelu 2:sti päivässä



# Lääkehoito laaja-alaisissa kehityshäiriöissä lapsilla ja nuorilla

- ◆ SSRI-lääkkeistä näyttöä sertraliinista ja fluoksetiinista
- ◆ sympatolyttisia aineita kuten beetta-salpaajia (propanololi) käytetty kehitysvammaisilla- vakavat haitat
- ◆ stimulanteista käytetty metyyllifenidaattia
- ◆ naltreksooni autistisilla lapsilla vähentää levottomuutta ja ylivilkkautta

# Aggressiivisen käyttäytyminen lapsilla ja nuorilla

- ◆ luokitus: RADI- HOT ja PIP – COLD
- ◆ **RADI**: r=reactive, a=affective, d=defensive, i=impulsive
- ◆ **PIP**: p=proactive, i=instrumental, p=planned
- ◆ paljon tutkittu minkä pohjalta lääkehoito 5-HT-1A reseptori-agonisteilla tulevaisuudessa

# Aggressiivisen käyttäytymisen lääkehoito lapsilla ja nuorilla

- ◆ bentsodiatsepaami lisää aggressiivisuutta, agitoitumista, unettomuutta, paradoksaalinen vaikutus
- ◆ antikongvulsanteista (antiepileptiset) käytetään karbamatsepiinia-hankalakäyttöinen
- ◆ klonidiinista näyttöä-haittavaikutukset vakavia
- ◆ tutkimusasteella buspironi ja SSRI

# Aggressiivisen käyttäytymisen lääkehoito lapsilla ja nuorilla

- ♦ antipsykooteista käytetään haloperidolia, risperidonia, olantsapiinia ja klotsapiinia erityisesti jos mukana laaja-alainen kehityshäiriö
- ♦ psykostimulanttien (nuorilla metyyli-fenidaatti) käyttö vähentää merkittävästi aggressiivista käyttäytymistä

# Monimuotoinen äänellinen ja motorinen nykimishäiriö (Tourette)

- ◆ neuropsykiatrinen häiriö, komorbiditeetti: ADD, ADHD, OCD, autismispektrin häiriö, käytöshäiriö, impulssi-kontrollin häiriö, oppimis-vaikeudet
- ◆ yhteys beetta hemolyyttisen streptokokkiinfektioon
- ◆ alkaa lapsuudessa, pahenee nuoruusvuosina ja helpottaa aikuisena
- ◆ esiintyvyys 5-10/ 10000
- ◆ perimällä merkittävä osuus
- ◆ poikkeavuudet yhteyksissä basaali-gangliosta frontaalialueelle ja limbiseen järjestelmään tai thalamo-kortikaalinen poikkeavuus



# Monimuotoisen äänellisen ja motorisen nykimishäiriön (Tourette) lääkehoito lapsilla ja nuorilla

- D2 reseptorin antagonisti (dopamiini) kuten haloperidoli ja pimotsidi estävät sekä äänellisiä että motorisia tiksejä (tic)
- dopaminergiset aineet kuten amfetamiini taas pahentavat tiksejä



# Monimuotoisen äänellisen ja motorisen nykimishäiriön (Tourette) haloperidolilääkehoito

- lääkitys vähentää tiksejä, ei aina poista
- annostelu 0,5- 3.0 mg/vrk, aloitusannos 0.25- 0.5 mg/vrk ja annosta nostetaan 0.25 mg/vrk 5 -7 päivän välein
- haittavaikutuksia sedaatio, akuutti dystoninen reaktio, extrapyramidaalioireet kuten akatisia, painon lisäys, kognitiivinen tylsistyminen, antikolinergisiä haittoja

# Monimuotoisen äänellisen ja motorisen nykimishäiriön (Tourette) lääkehoito

- peruslääkitys dopamiinia salpaavat aineet kuten neurolepteistä haloperidoli
- risperidonista lupaavia tutkimustuloksia
- samoin bentsamidit tiapridi ja sulpiridi
- neuroleptien sivuvaikutukset erilaisia
- nondopamiiniergiset aineet kuten klonidiini ja guanfasiini
- bentsodiatsepaamit korkeina annoksina (6mg/ vrk) - ahdistuksen lievittäminen