

## Neuroleptien käyttö lapsuusiässä

20.3.2009  
Helsinki

### Kari Moilanen

lasten- ja nuorisopsykiatrian erikoislääkäri  
apulaisylilääkäri/  
HYKS/ Psykiatrian tulosyksikkö/  
Nuorisopsykiatrian Helsingin alueyksikkö

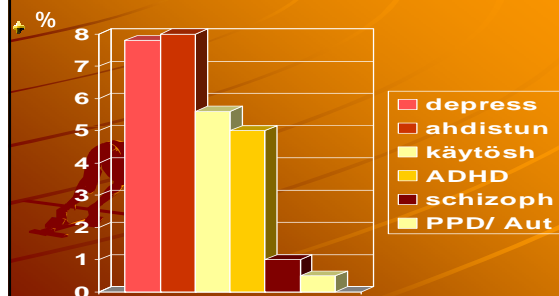
## Kirjallisuutta

- ✦ 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)

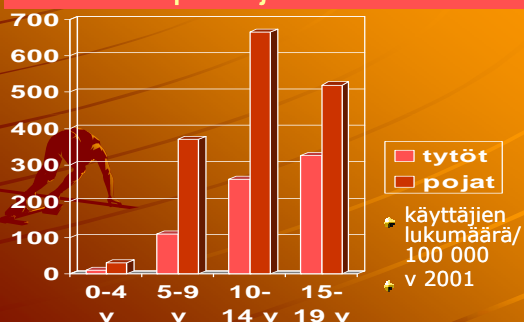
## Lasten- ja nuorten psykiatriset häiriöt

- ✦ 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



## Psykiatriset häiriöt

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

## Psykelääkehoito

- 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

## Psykelääkehoito

- perusteellinen somaattinen tutkimus
- EKG (sydänfilmi)-johtumisajan (QT-ajan) piteneminen
- sukuanamneesi
- metabolinen oireyhtymä/ diabetes
- äkkikuolemat/ äkkipyörtymiset-
- neuroleptit, metyyliifenidaatti, 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** (Mukkaades & 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 farmakokinetikkaa

	annos	½ -aika
✦ risperidoni	1 mg	20 h
✦ olantsapiini	15 mg	30 h
✦ ketiapiini	NR	6 h
✦ klotsapiini	200 mg	8 h
✦ aripipratsoli	15 mg	75 h
✦ tsiprasidoni	20 mg	7 h

### Atyyppisten neuroleptien plasmapitoisuudet

	plasmapitoisuus ng/mL
✦ risperidoni	20 - 60
✦ olantsapiini	20 - 80
✦ klotsapiini	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

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

\*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 varoituimenpiteet

- 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 varoituimenpiteet

- 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

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

YouTube - Abnormal Involuntary Movement Scale - Scoring (AIMSDVDL.com) .htm

## 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 %- verenkuvaseuranta (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
- sympatolyttisiä aineita kuten beetasalpaajia (propanololi) käytetty kehitysvammaisilla- vakavat haitat
- stimulanteista käytetty metyyliifenidaattia
- 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 reseptoriagonisteilla tulevaisuudessa

### Aggressiivisen käyttäytymisen lääkehoito lapsilla ja nuorilla

- bentsodiatsepaami lisää aggressiivisuutta, agitoitumista, unettomuutta, paradoksaalinen vaikutus
- antikonvulsanteista (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 metyyliifenidaatti) käyttö vähentää merkittävästi aggressiivista käyttäytymistä



### Monimuotoinen äänellinen ja motorinen nykimishäiriö (Tourette)

- ✦ neuropsykiatrinen häiriö, komorbiditeetti: ADD, ADHD, OCD, autismispektrin häiriö, käytöshäiriö, impulssi-kontrollin häiriö, oppimis-vaikkeudet
- ✦ yhteys beetta hemolyyttisen streptokokki infektiin
- ✦ 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
- ✦ nondopamiinergiset aineet kuten klonidiini ja guanfasiini
- ✦ bentsodiatsepaamit korkeina annoksina (6mg/ vrk) - ahdistuksen lievittäminen