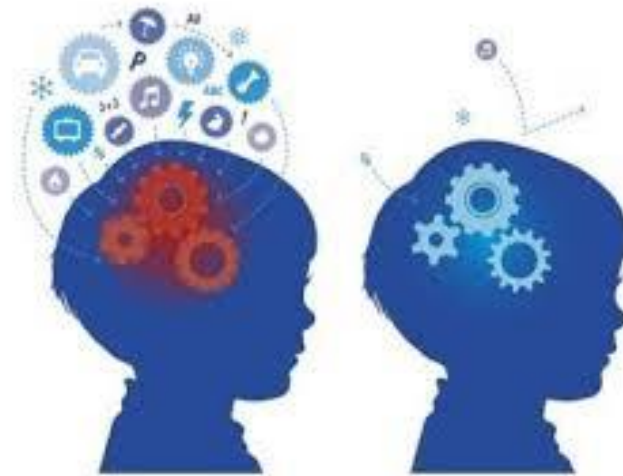


Medikamentell behandling av (tilleggs)symptomer/psykiske lidelser hos barn/ungdom/voksne med autisme spekter forstyrrelse



BILDE: UMC Utrecht, forskning Bumetanide

Oversikt av presentasjon

- Autisme Spekter Forstyrrelser
- Forekomst av co-morbide (psykiske) lidelser
- Behandling av symptomer/psykiske lidelser ved ASF
- Medikamentell behandling av symptomer/psykiske lidelser ved ASF
 - Barn og ungdom
 - Voksne
- Medikamentell behandling av kjernesymptomer ved autisme?
- Konklusjon

Autisme spekter forstyrrelser i DSM-5

- Kriteriene A, B og C må oppfylles:
- **A. Vedvarende kvalitativ avvik i sosial kommunikasjon og sosial samspill** som manifesteres ved alle de følgende:
 - 1. mangelfull sosial /emosjonell gjensidighet
 - 2. brist i nonverbal kommunikasjon brukt i sosial samspill
 - 3. manglende utvikling og vedlikehold av relasjoner med jevnaldrende
- **B. Begrensede, repetitive mønstre av atferd, interesser og aktiviteter,** som manifestert ved minst to av følgende
 - 1. stereotyp eller repeterende tale eller bevegelsesmønstre eller uvanlig bruk av gester
 - 2. Overdreven opptatthet til rutiner eller ritualisert språk/handlingsmønstre
 - 3. begrensede, overfokuserede interesser
 - 4. avvikende reaksjon på, eller uvanlig interesse for spesifikke sanse-stimuli
- **C. Symptomer må være tilstede i tidlig barndom** (av og til ikke manifeste før de sosiale kravene overstiger barnets begrensede kapasitet)

Utfordringer ved autisme spekter forstyrrelser

- ASF kjernesymptomer
 - Sosiale (emosjonelle) relasjoner og kommunikasjon
 - Repetitiv atferd og rigiditet i atferd/tanker
 - (DSM5: hyper/hyposensitivitet for (sensoriske) stimuli)
- 'Tilleggs' symptomer
 - Irritabilitet, økt distraherbare, affektreguleringsvansker (sinne), humørsvingninger, angst, hyperaktivitet, søvnvansker
- (Komorbide) Psykiske lidelser
 - Angstlidelse, tvangslidelse, depresjon, AD(H)D, ticsforstyrrelse, psykotisk lidelse

Autisme og co-morbiditet

- Studier viser at:
 - > 70% av unge med ASF har en eller flere co-morbide lidelser
 - 41% av unge med ASF har to eller flere co-morbide lidelser
 - (Matson & Nebel Schwalm 2007; Simonoff e.a. 2008)

- Studier viser at voksne med ASF ofte har co-morbide lidelser

Autisme og co-morbiditet

– Autisme og angstdiagnoser

- *Barn*: angstdiagnose er høyest forekommende co-morbide diagnose hos unge med ASF.
- Forskjellige tall fra ulike studier og i forhold til type angstlidelse:
 - 7% separasjonsangst
 - 24% generalisert angst
 - 59% spesifikk fobi
 - » (Weisbrot e.a. 2005)
- *Voksne*: 50% av voksne med ASF i løpet av livet angstlidelse (Hafvander e.a. 2009)

Autisme og co-morbiditet

– Autisme og depresjon

- *Barn*: ulike tall:
 - 12% av unge med autisme har depresjon (Ghaziuddin e.a. 1992)
 - 30% av unge med Asperger har depresjon (Ghaziuddin, e.a. 1992)
 - ikke forskjellige tall for autisme/Asperger (Kim e.a. 2000)
- *Voksne*:
 - Ca 38 – 53% av voksne med ASF har depresjon (Hofvander e.a. 2009; Matson & Nebel-Schwalm 2007)

Autisme og co-morbiditet

– Autisme og ADHD

- *Barn*: ulike studier viser at mange barn med ASF har ulike ADHD symptomer:
 - 21 % – 50% (o.a. Gadow e.a 2006; Goldstein & Schwebach 2004; Leavalier 2006)
- *Voksne*:
 - 43 % av pasienter med ASF har ADHD-symptomer (Hofvander, e.a. 2009)

Intervensjoner (ved psykiske lidelser/plager) ved ASF

- **Miljøterapeutiske tiltak**
 - Øke forutsigbarhet, struktur, trygghet ift forståelse og kommunikasjon med andre -> redusere stress/angst
 - Redusere sensoriske stimuli (hypersensitivitet)
 - Regulere søvn/døgnrytme/kosthold og matinntak
- **Psykologiske intervensjoner**
 - Psyko-edukasjon (informasjon, akseptere, integrere, sorg)
 - Kognitiv atferdsterapeutisk behandling
 - Lære å identifisere triggere, øke egen mestring og emosjonsregulering
 - Evt andre spesifikke psykologiske behandlinger: traumebehandling/EMDR
- **Medikamentelle intervensjoner**
 - Ofte et supplement til miljøterapeutiske- og psykologiske intervensjoner

(@Sissel Berge Helverschou, NevSom)

Hva vet vi om medikamentelle intervensjoner hos barn med ASF?



Official reprint from UpToDate®
www.uptodate.com ©2020 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved.



Wolters Kluwer

Autism spectrum disorder in children and adolescents: Pharmacologic interventions

Author: [Laura Weissman, MD](#)

Section Editors: [Marilyn Augustyn, MD](#), [Marc C Patterson, MD, FRACP](#)

Deputy Editor: [Mary M Torchia, MD](#)

All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete.

Literature review current through: Apr 2020. | **This topic last updated:** Mar 07, 2020.

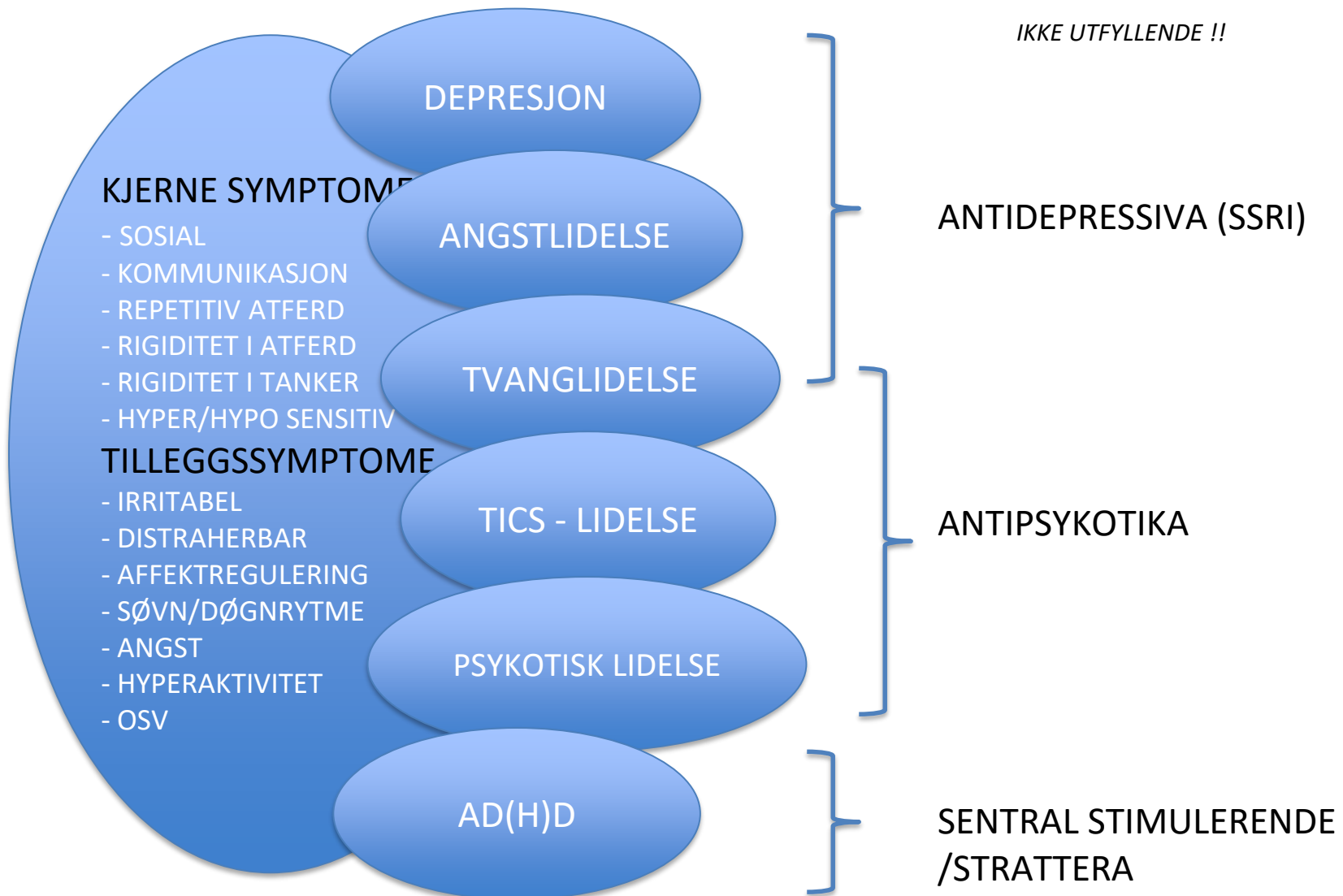
Hva vet vi om medikamentelle intervensjoner hos barn med ASF?

- Generelle utgangspunkter:
 - Barn med ASF er mer sensitiv for effekt og bivirkninger av psykotrope medisin.
 - ‘Start low, go slow’
 - På grunn av vansker med kommunikasjon i kombinasjon med større utfordringer i å gjenkjenne, differensiere og formidle følelser kan det bli vanskelig å definere hovedmål for medikamentell intervensjon.
 - Når medisin har god effekt bør det vurderes etter 6 – 12 måneder om pasient fremdeles trenger medikament.

 - Viktig å definere mål med medikamentell behandling og bruk av baseline registrering samt registrering under utprøving av medisin.
 - Grundig evaluering av miljøterapeutiske/psykologiske intervensjoner må være på plass. Funksjonell analyse av atferd kan være del av den. Har en prøvd best mulig tiltak?

 - Fyller pasientens symptomer kriterier for en co-morbid (nevro)psykiatrisk lidelse som f.e. ADHD, depresjon, angstdiagnose?

Medikamentell behandling av co-morbide psykiske lidelser hos barn med ASF



Medikamentell behandling av tilleggssymptomer hos barn med ASF

KJERNE SYMPTOMER

- SOSIAL
- KOMMUNIKASJON
- REPETITIV ATFERD
- RIGIDITET I ATFERD
- RIGIDITET I TANKER
- HYPER/HYPO SENSITIVITET

TILLEGGSSYMPTOMER

- IRRITABEL
- DISTRAHERBAR
- AFFEKTREGULERING
- SØVN/DØGNRYTME
- ANGST
- HYPERAKTIVITET
- OSV



ANTIDEPRESSIVA (SSRI)

ANTIPSYKOTIKA

SENTRAL STIMULERENDE
/STRATTERA



Hva vet vi om medikamentelle intervensjoner til barn med ASF?

- Hyperaktivitet og oppmerksomhetsvansker
 - Hyperaktivitet og oppmerksomhetsvansker kan ha ulike grunner:
 - Oversensitivitet for sanseinntrykk?
 - Angst?
 - Forståelsvansker/kommunikasjonsvansker?
 - For lite oversikt eller struktur?
 - ADHD?
 - Få studier, men største holdepunkt for at metylfenidat eller risperidon kan ha positiv resultat på hyperaktivitet.
 - Et systematic review av noen trials viste at ca 50% av barn med ASF og hyperaktivitet (som ikke hadde ADHD diagnose som tilleggsdiagnose) fikk mer eller mindre respons på metylfenidat (målt med Aberrant Behavior Checklist ABC).
 - Men et høyere antall av barn sluttet på medisin pga bivirkninger (18%) i motsetning til 3,5% av barn som fikk metylfenidat pga diagnose ADHD (uten ASF).
 - Dersom metylfenidat ikke tåles kan en vurdere f.e. atomoksetin (Strattera) eller klonidin/guafacin.
 - Risperidon kan være et alternativ dersom atferdsvansker (disruptive behaviors) også er tilstede med bakgrunn i økt irritabilitet.
 - *Utfordring: metylfenidat/atomoksetin/risperidon ikke registrert til behandling av hyperaktivitet/oppmerksomhetsvansker hos pasienter med ASF. Praksis....??*

Hva vet vi om medikamentelle intervensjoner til barn med ASF?

- Utfordrende atferd (agresjon, økt irritabilitet, sinne-utbrudd, selvskading)
 - Særlig disse symptomene kan ha ulike bakgrunn
 - Frustrasjon (plutselige endringer, brudd i rutiner, miskommunikasjon, osv)
 - Angst
 - Affektreguleringsvansker
 - 'overload' av sensoriske stimuli
 - Mangel på oversikt
 - Medikamentell behandling som et supplement til miljø- og psykologiske tiltak er beskrevet og det finnes noen studier i verden.
 - I USA er atypiske antipsykotika Risperidon og Aripiprazol registrert for behandling av økt irritabilitet, selvskading og aggressiv atferd hos barn f.o.m 5 år med ASF.
 - Multicenter placebo kontrollert trial med 101 barn (ASF + utford atferd). 8 ukers behandling:
 - Bedre effekt enn placebo på reduksjon av irritabilitet, selvskading (og repetitiv atferd) :
 - Norge, bare Risperidon:
 - *Symptomatisk korttidsbehandling (opptil 6 uker) av vedvarende agresjon ved utagerende atferd (conduct disorder) hos barn fra 5 år og ungdom med under middels intellektuell funksjon eller mental retardasjon diagnostisert iht DSM-IV kriterier, hvor alvorlet av aggressiv eller annen destruktiv atferd krever farmakologisk behandling. >> (PU + ASF)*

Hva vet vi om medikamentelle intervensjoner til barn med ASF?

- Utfordrende atferd (aggresjon, økt irritabilitet, sinne-utbrudd, selvskading)
 - Hvorfor bør en være tilbakeholdende med bruk av antipsykotisk medisin (hos barn)?
 - Bivirkninger:
 - Økt matlyst
 - Vektøkning
 - Trøtthet
 - Hodepine, vondt i magen
 - Svimmelhet
 - Forstyrrelse av kolesterol/triglyserider
 - Risiko på økt glukose sekundær til insulin resistens > diabetes
 - Risiko på forstyrrelse av leverfunksjon
 - Økt prolaktin > bla gynecomasti
 - Ekstrapyramidale bivirkninger
 - Viktig med evaluering og sikte på gradvis nedtrapping/seponering

Medikamentell behandling av tilleggssymptomer hos barn med ASF

KJERNE SYMPTOMER

- SOSIAL
- KOMMUNIKASJON
- REPETITIV ATFERD
- RIGIDITET I ATFERD
- RIGIDITET I TANKER
- HYPER/HYPO SENSITIVITET

TILLEGGSSYMPTOMER

- IRRITABEL
- DISTRAHERBAR
- AFFEKTREGULERING
- SØVN/DØGNRYTME
- ANGST
- HYPERAKTIVITET
- OSV



ANTIDEPRESSIVA (SSRI)

ANTIPSYKOTIKA

SENTRAL STIMULERENDE
/STRATTERA

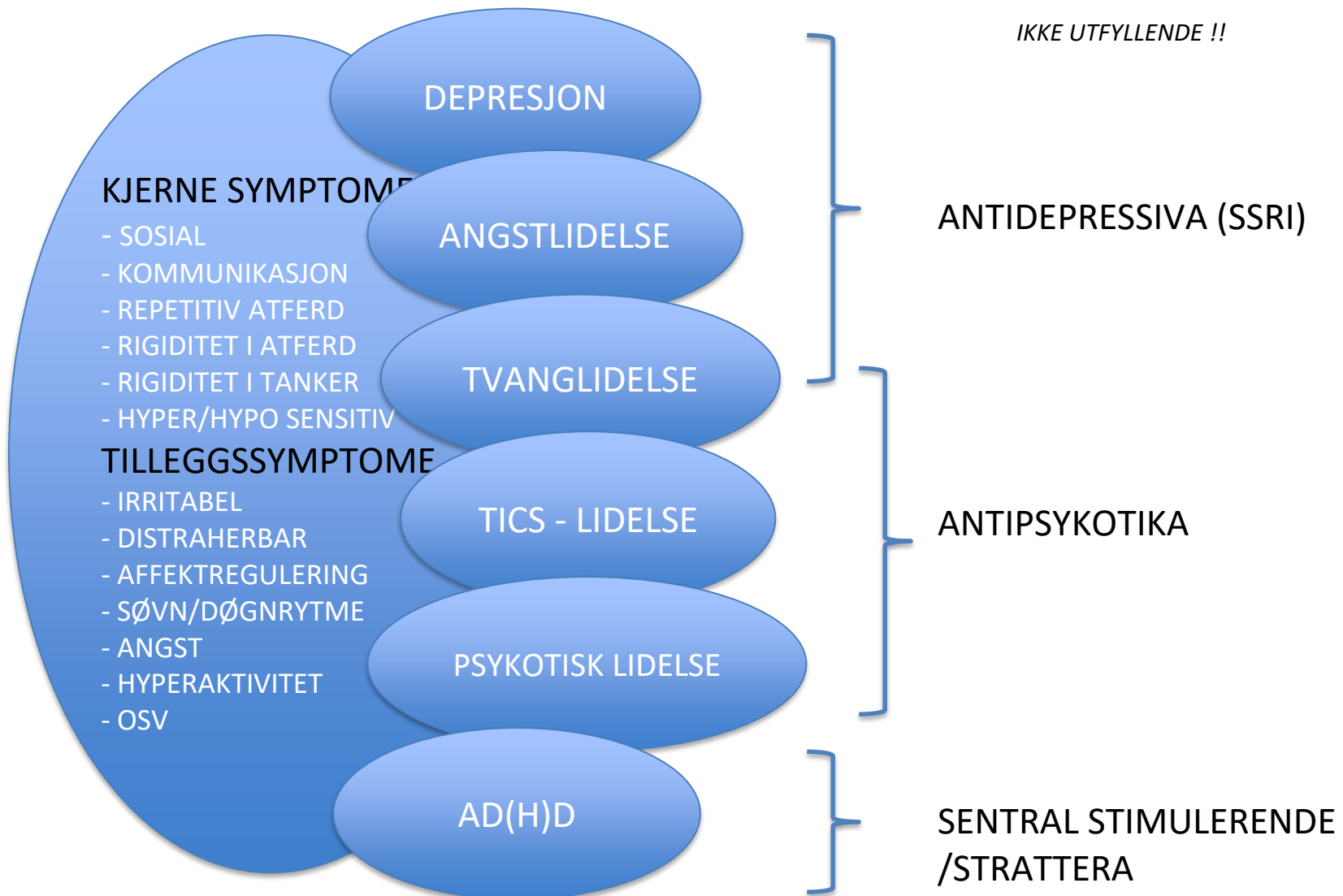


Hva vet vi om medikamentelle intervensjoner til barn med ASF?

- Repetitiv atferd og rigiditet
 - Tilhører kjernesymptomer men kan bli mer fremtredende pga angst.
 - Hva er årsaken til angst?
 - Kan tilrettelegging eller/og psykologisk behandling redusere angst?
 - Økt rigiditet + repetitiv atferd som 'varsel lampe'
 - På bakgrunn av sammenheng angst og repetitiv atferd/rigiditet og effekt av SSRI på tvang (OCD) viser klinisk praksis at SSRI indirekte kan bidra til reduksjon av repetitiv atferd og rigiditet på grunn av reduksjon av angst.
 - Men blandet resultat av Fluoksetin på multicenter studier med 146 barn på 7,5 – 18 år med diagnose ASF og forhøyet score på Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS). (Reddihough DS et al, JAMA, 2019).
 - Preparat: Fluoksetin, Sertralin er anbefalt men andre SSRI kan også brukes.
 - Norge: Fluoksetin, Sertralin og andre SSRI ikke registrert for behandling av repetitiv atferd/rigiditet hos barn men kan brukes for behandling av angstlidelser og tvang (Felleskatalogen)
 - Risperidon kan i noen tilfeller også bidra til reduksjon av rigiditet og repetitiv atferd
 - OBS bivirkninger



Medikamentell behandling av co-morbide psykiske lidelser hos voksne med ASF



Medikamentell behandling av tilleggssymptomer hos voksne med ASF

KJERNE SYMPTOMER

- SOSIAL
- KOMMUNIKASJON
- REPETITIV ATFERD
- RIGIDITET I ATFERD
- RIGIDITET I TANKER
- HYPER/HYPO SENSITIVITET

TILLEGGSSYMPTOMER

- IRRITABEL
- DISTRAHERBAR
- AFFEKTREGULERING
- SØVN/DØGNRYTME
- ANGST
- HYPERAKTIVITET
- OSV



ANTIDEPRESSIVA (SSRI)

ANTIPSYKOTIKA

SENTRAL STIMULERENDE
/STRATTERA



Medikamentell behandling av psykiske lidelser/plager hos voksne med autisme spekter lidelser

- Økning av bruk av psykotrope medisin
 - I USA og England bruker 75% av voksne med ASS 1 eller flere psykotrope medisin
- Lite forskning, en del kliniske observasjoner er beskrevet.
- Ingen av medikamenter som brukes til *symptomreduksjon* hos pasienter med ASS har *godkjent indikasjon: 'Off-label'*
- ***'Start low, go slow'***

Medikamentell behandling av tilleggssymptomer hos voksne med ASF

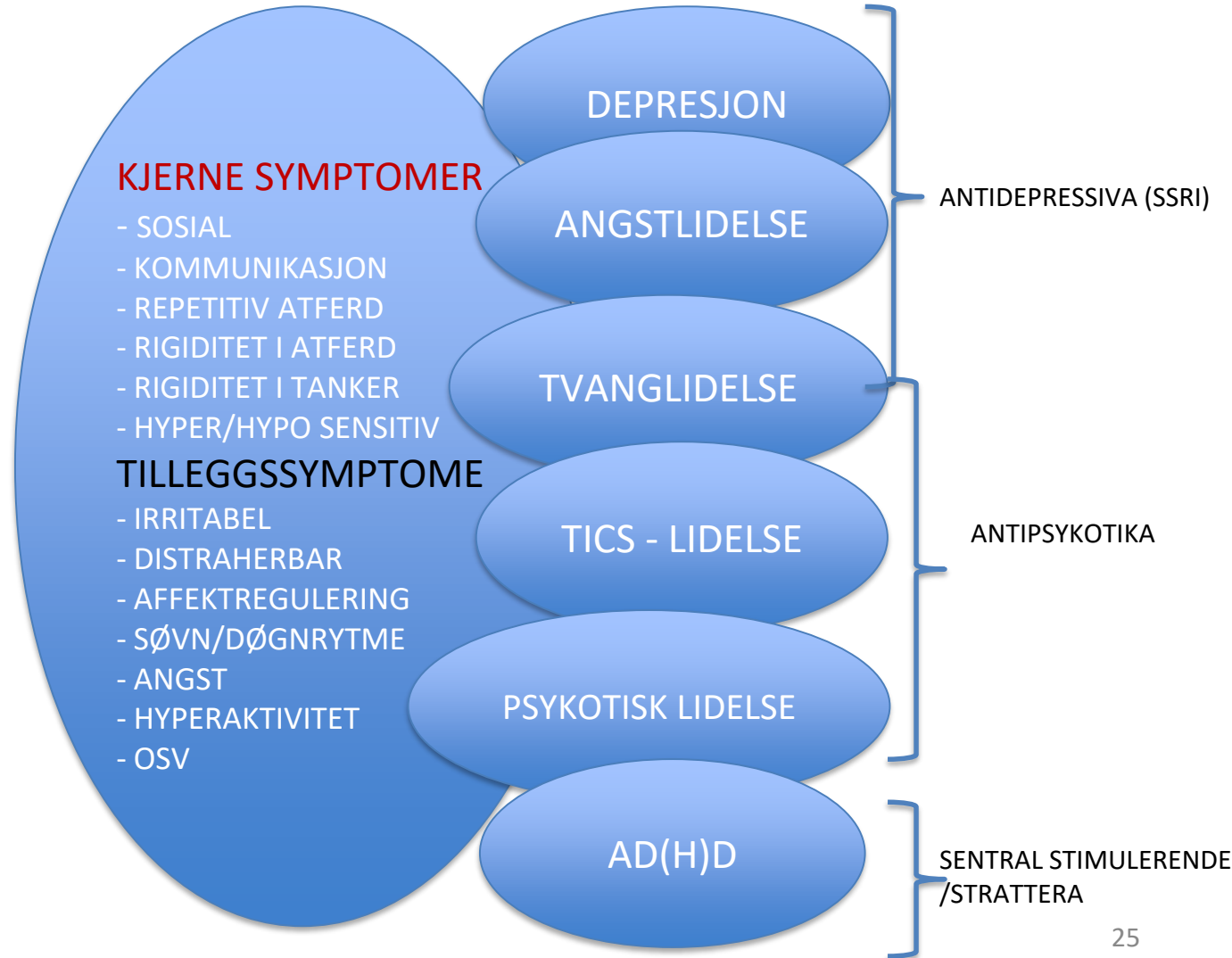
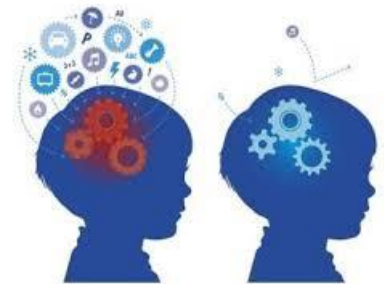
– Antipsykotisk medisin

- For eksempel: risperidon, aripiprazol (Abilify), haloperidol
- I praksis kan antipsykotika brukes til reduksjon av alvorlig irritabilitet som fører til mye aggresjon, selvskading, sinne-utbrudd hos personer med ASF
- Obs bivirkninger!
- *Men: kan en finne årsaken til økt irritabilitet først og gjøre noe i forhold til det?.....miljø?, KAT for å styrke affektregulering.....? Medisin i en kort periode....?*

– Antidepressiv medisin

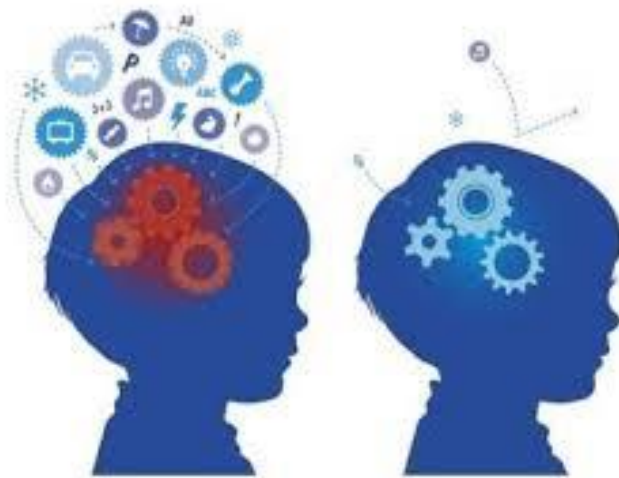
- Av psykofarmaka brukes antidepressiv medisin mest ved ASF (USA: 21,4%)
- Behandling av angstlidelser, depresjon, tvangslidelser hos personer med ASF kan forbedre sosial fungering (som det ofte også gjøres til pasienter uten ASS).
- Lite forskning som støtter bruk av SSRI ... men i praksis har antidepressiv medisin en beskjeden rolle i reduksjon av symptomer på irritabilitet, aggresjon, repetitiv atferd.

Medikamentell behandling av kjerne symptomer hos personer med ASF??



Kan vi behandle på bakgrunn hypotese om etiologi?

(i stedet for å dempe symptomer)



- En av mange hypoteser om ASS og ADHD:

- Forstyrrelse i prosessering av ulike (sensoriske) stimuli. Både lyder, lys, tekst, blikkkontakt, mange personer i samme rom, tekst/kunnskap, osv.
- Dette kan føre til vansker med å sile stimuli, vansker med konsentrasjon, vansker ift (sosial) forståelse av stimuli som f.e. blikk-kontakt, osv som da kan forstyrre både utvikling av språk, sosiale ferdigheter, eksekutive funksjoner og affektregulering . Men også føre til økt irritabilitet, angst.
- Hver person har egen 'profil'

- BILDE: UMC Utrecht, forskning Bumetanide

- Bruining et al i Balans, 2018.

Hva kan være årsaken til forstyrrelse i prosessering?

hypotese

- **Overgang fra umodne hjerneceller til modne hjerneceller (fra før til etter fødselen):**
 - Samme type neurotransmitter (GABA) *aktiverer* nerveceller/system *før* fødselen og *inhiberer* (får roe ned) nerveceller/system *etter* fødselen slik at hjernen finner en bedre balanse mellom aktivitet versus ro når alle (sensoriske) stimuli skal tas imot etter fødselen.
 - En bedre balanse mellom aktivering/inhibering kan føre til bedre prosessering av ulike stimuli som skaper bedre forutsetning til utvikling enn en kontinuerlig overaktivering av hjernen gjør.
 - **Hypotese:** hos personer med Autisme (ADHD) mangler modning av (en del av) nerveceller/nettverk slik at det fører det til for mye *yrrelser* av prosessering av stimuli.



Kan vi behandle på bakgrunn av **hypotese** om etiologi?

- **Hypotese:** hos personer med Autisme (ADHD) mangler modning av (en del av) nerveceller/nettverk slik at det fører det til for mye aktivering = forstyrrelser av prosessering av stimuli.
- **Problemstilling:** finnes det et medikament som kan føre til bedre prosessering av (sensoriske) stimuli når modningen ikke har foregått godt nok (med andre ord: medikament som kan føre til at neurotransmitter GABA fører til mer inhibering i stedet for aktivering?).
- **Svar:** forskning viser at medikament Bumetanide (diuretikum brukes til behandling av ødemer, også ved nedsatt nyrefunksjon) hjelper til å finne tilbake balanse mellom aktivering og inhibering av nerveceller via neurotransmitter GABA på hjernenivå.



Medikamentell behandling av kjerne symptomer hos personer med ASF??

Bumetanide?



KJERNE SYMPTOMER

- SOSIAL
- KOMMUNIKASJON
- REPETITIV ATFERD
- RIGIDITET I ATFERD
- RIGIDITET I TANKER
- HYPER/HYPO SENSITIV

TILLEGGSSYMPTOME

- IRRITABEL
- DISTRAHERBAR
- AFFEKTREGULERING
- SØVN/DØGNRYTME
- ANGST
- HYPERAKTIVITET
- OSV

DEPRESJON

ANGSTLIDELSE

TVANGLIDELSE

TICS - LIDELSE

PSYKOTISK LIDELSE

AD(H)D

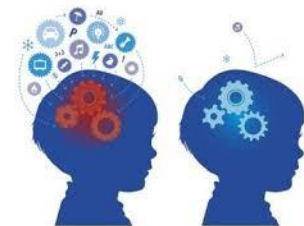
ANTIDEPRESSIVA (SSRI)

ANTIPSYKOTIKA

SENTRAL STIMULERENDE
/STRATTERA

Kan vi behandle på bakgrunn av denne **hypotesen** om etiologi av (kjerne)symptomer ved ASF?

- *Forskning på effekt av bumetanide;*
- Lemonnier E., Villeneuve N., Sonie S., et al. (2017) (medikament studie fase 2B)
 - 88 barn med diagnose ASS mellom 2 – 18 år
 - Placebo versus medisin i ulik dose
 - CARS = childhood autism rating scale, SRS = Social responsive scale, CGI = clinical global impression
 - Resultat: på CARS bedring, på SRS + CGI signifikant bedring av resultat.
 - Andre som stiller spørsmål ved antall pasienter og resultat.
- Nouchine Hadjikhani et al (bla Gillberg) (2018)
 - Bruk av bumetanide gir økt spontan blikkkontakt mellom barn og et ansikt i eksperimentell situasjon.
 - Bruk av bumetanide normaliserer amygdala (følelser, angst) aktivering når person med autisme blir tvunget til blikk-kontakt med et ansikt i testsituasjon. Noe som indirekte kan bidra til bedre modning av 'sosial brain'.
- James BJ et al (2019) Bumetanide for Autism Spectrum Disorder in Children, review of randomized Controlled Trials
 - 3 trials; 208 barn 2 – 18 år. Effekt etter 90 dager. CARS: 1/3 signific effekt. CGIS: 2/3 signific effekt: ABC og SRS i 2/2 signific effekt. Mest på sosial kommunikasjon og samspill og begrenset interesse. Dose på 0,5 mg x 2 oftest brukt og best tålt av barna. Men er første erfaringer og få studier



Medikamentell behandling av (tilleggs) symptomer/psykiske lidelser hos personer med ASF

Konklusjon:

- Som det gjelder for alle mennesker kan medisin bety noe i behandling av psykiske **lidelser** hos personer med ASS.
- Selv om psykotrope medisin har begrenset effekt på ASS kjerne symptomer kan medisin (direkte eller indirekte) bidra som en del av en helhetlig behandling (**dempe symptomer**).
- Utgangspunkt er '**start low, go slow**' i kombinasjon med god medisinoppfølging.
- Nye **hypoteser** er grunnlag for ny forskning om andre type medikamenter kan bidra til effektiv behandling av bla kjernesymptomer. Enda lang vei til klinisk praksis.
- Medikamentell behandling skal være et ledd i en **helhetlig behandling** med bruk av miljøterapeutiske og psykologiske tiltak.

Medikamentell behandling av kjerne symptomer hos personer med ASF??

Oxytocin?



KJERNE SYMPTOMER

- SOSIAL
- KOMMUNIKASJON
- REPETITIV ATFERD
- RIGIDITET I ATFERD
- RIGIDITET I TANKER
- HYPER/HYPO SENSITIV

TILLEGGSSYMPTOME

- IRRITABEL
- DISTRAHERBAR
- AFFEKTREGULERING
- SØVN/DØGNRYTME
- ANGST
- HYPERAKTIVITET
- OSV

DEPRESJON

ANGSTLIDELSE

TVANGLIDELSE

TICS - LIDELSE

PSYKOTISK LIDELSE

AD(H)D

ANTIDEPRESSIVA (SSRI)

ANTIPSYKOTIKA

SENTRAL STIMULERENDE
/STRATTERA

Kan vi behandle på bakgrunn av hypotese om etiologi?

Oxytocin

Oxytocin er kjent som et hormon som er viktig under fødsel, og for å skape et bånd mellom mor og barn rett etter fødsel. Oxytocin er også kjent som «velvære-hormonet» fordi det også er assosiert med kjærlighet og sosiale interaksjoner: i hjernen fungerer det som neurotransmitter.

Roman Tyzio et al (Science 15 dec 2006):

In immature neurons, γ -aminobutyric acid (GABA) is the primary excitatory neurotransmitter. We found that, *shortly before delivery*, there is a transient reduction in the intracellular chloride concentration and an *excitatory-to-inhibitory switch* of GABA actions. *These events were triggered by oxytocin, an essential maternal hormone for labor (mice).*

Kan vi behandle på bakgrunn av hypotese om etiologi?

Forskning med bruk av oxytocin nese-spray:

- Økning av blikk-kontakt, bedre vurdering av sosial situasjon/ansiktsuttrykk og sosial fungering, redusere repetitiv atferd sammenlignende med placebo.
- Anbefales å ikke bruke i klinisk praksis enda: lite kjent ang bivirkninger og interaksjoner med andre medisiner

Litteratur

- *W.J.C. Verbeeck, C.C. Kan; De medicamenteuze behandeling av ASS bij volwassenen; Psyfar, juni 2015, nummer 2*
- Plaspil bij prikkelproblemen; BM01 febr 2018. Intervju med Hilgo Bruining, barne- og ungdomspsykiater UMC- Utrecht
- *E.Lemonnier et al; Effects of bumetanide on neurobehavioral function in children and adolescents with autism spectrum disorders. Translational Psychiatry 2017, 1 – 9*
- *Nouchine Hadjikhani et al; Bumetanide for autisme: more eye contact, less amygdala activation; Scientific Reports (2018) 8:3602*
- *Roman Tyzio et al; Maternal oxytocin triggers a transient inhibitory switch in GABA signaling in the Fetal brain during delivery; Science, 15 dec 2016*
- *Weissman L et al; Autism spectrum disorder in children and adolescents: pharmacologic interventions. UpToDate April 2020*
- *James B.J et al; Bumetanide for autism spectrum disorder in children: a review of randomized controlled trials; Annals of Pharmacotherapy 2019, Vol 53(5) 537 – 544*
- *Williamson E, et al; Medical therapies for children with autism spectrum disorder – an update: Comparative Effectiveness Review, number 189, May 2017.*