

Medikamentell behandling ved tics og Tourettes syndrom



Bernhard Weidle

Bernhard Weidle er dr.med. fra Universitetet i Tübingen, Tyskland og Ph.D. fra NTNU, Trondheim. Han er overlege og spesialist i barnesykdommer og barne- og ungdomspsykiatri med bred erfaring innenfor utredning og behandling av barn og unge med Tourettes syndrom. Han har i mange år vært leder av nevroteamet ved Barne- og ungdomspsykiatrisk klinikk ved St. Olavs Hospital i Trondheim.

Bernhard Weidle er også førsteamanuensis II i barne- og ungdomspsykiatri ved Regionalt kunnskaps-senter for barn og unge - psykisk helse og barnevern, Helse-region Midt-Norge. Han har mange undervisningsoppdrag innenfor nevropsykiatriske problemstillinger. Han har også deltatt i forskning, hovedsakelig om tvangslidelser (OCD) og autismespekterforstyrrelser hos barn og ungdom.

Av: Bernhard Weidle

Mildere former for tics krever sjelden medisinsk bistand utover diagnostikk og grundig informasjon til pasient og familie. Ved mer plagsomme tics bør tics-kontrollerende behandling (Habit Reversal Training) om mulig forsøkes først, dersom vedkommende er motivert for denne type behandling.

Legemiddelbehandling bør overveies når tics fører til funksjonsnedsettelse i skole-, arbeids- eller sosial fungering eller forårsaker smerte og når ikke-medikamentelle tiltak ikke har hjulpet eller var utilstrekkelige.

Valg av legemiddel avhenger først og fremst av hvilke symptomer som er mest fremtredende og plagsomme, og hva som er målet for behandlingen. Uansett medikamentvalg må man være klar over at medisiner ikke er en grunnleggende behandling for Tourettes syndrom, men fører kun til symptomatisk demping av tics (Scahill et al., 2006). Ingen medisin fjerner alle symptomene, og målet er å finne balansen mellom god nok effekt og eventuelle bivirkninger. Det kan være vanskelig å vurdere medikamenteffekt på grunn av store individuelle variasjoner og periodiske svingninger av tics. Det anbefales å behandle det mest plagsomme symptomet først, enten det er tics eller en sameksisterende tilstand. For eksempel kan effektiv behandling av ADHD ofte føre til samtidig bedring av tics, muligens fordi det kan minke stress som er en vanlig faktor for forverring av tics. Noen kan oppleve en økning av tics når de får medisiner for ADHD, hos andre minker tic-sene. Flere oppsummeringer av enkeltstudier (såkalte meta-analyser) har vist at metylfenidat (Ritalin) ikke forverrer tics (Bloch, Panza, Landeros-Weisenberger, & Leckman, 2009). Medikamentet utløser heller ikke tics hos barn som aldri har hatt tics før. Tics må ikke være til hinder for at barn med ADHD får

adekvat medikamentell behandling (Scahill et al., 2006). Oppfølging av tics under medisinutprøving er viktig, men økning av tics ved bruk av ADHD medisiner som Ritalin normaliseres ofte innen noen få uker.

Aktuelle Medikamenter:

Risperidon (Risperdal®)

I Norge er Risperidon det hyppigst brukte medikament for behandling av tics. Risperidon er et medikament for behandling av psykoselidelser. Man har funnet ut at disse medikamentene er effektiv for behandling av tics, men doseringen ligger betydelig lavere enn ved antipsykotisk behandling, dvs. i størrelsesorden på ca. 25 % av doseringen man bruker for å oppnå antipsykotisk effekt. Risperidon har også en dempende effekt på impulsive sinneutbrudd (tar toppene) som kan være nyttig for barn og ungdom som har hyppige utbrudd med eksplosivt sinne i tillegg til tics. På grunn av den lave doseringen er bivirkninger mindre uttalt enn ved de høyere dosene som man trenger for å oppnå antipsykotisk virkning. Imidlertid er noen bivirkninger hyppige også ved lav dosering, og da spesielt vektøkning og tretthet. Tretthet har en tendens til å bedre seg etter hvert, mens økt matlyst og vektøkning vedvarer hos

de som er disponert for det. Sjeldne bivirkninger ved denne lave dosering er økning av angst, irritabilitet, humørsvingninger, vekst i brystkjertelvev, såkalt gynekomasti på grunn av økt produksjon av prolaktinhormonet, EKG-forandringer (forlenget QT-tid) og såkalte ekstrapyramidale bivirkninger (blant annet treghet i bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og unormale bevegelser).

Fare for vektøkning krever nøye oppfølging, dersom man starter med Risperidon. Det anbefales at den forskrivende lege bruker et såkalt percentil-skjema for å følge med lengde og vekt-utvikling, i tillegg anbefales det kontroll av blodprøver og hjersteundersøkelse. Det kan også være nyttig å gå gjennom kosthold med tanke på hva som kan være lurt å passe på, for eksempel ha vann og ikke brus som tørstedrikke, å ikke ha snop, men heller frukt lett tilgjengelig i huset osv. Der vekten øker med flere kg i løpet av de første 4 - 6 måneder av behandlingen bør det overveies å avbryte behandlingen.

Dosering av Risperidon: Man starter ofte med en lav dose (0,5 mg eller hos mindre barn 0,25 mg) 1 gang daglig i 5-7 dager. Ved manglende eller utilstrekkelig effekt kan dosen økes til 1 eller gradvis til 2 mg daglig hos barn (og 3-4 mg/døgn hos voksne). Risperidon kan tas om morgenen eller kvelden, eller man kan dele opp den daglige dosen i to, spesielt ved bivirkninger eller dersom man bruker doser i overkant av anbefalingen. Dersom tretthet om morgenen eller dårlig søvn er et problem kan Risperidon med fordel tas om kvelden. Dersom en slutter brått med Risperidon opplever noen at det kommer til en økning av tics (såkalt rebound-effekt). Derfor er det en fordel å trappe ned Risperidon gradvis over noen dager via lave doser for eksempel 0,5 mg før man slutter helt. Dersom det skulle komme til en økning av tics like etter at man har sluttet med medisinen, er det viktig å ha litt is i magen, fordi «rebound-effekten» går over etter noen dager.

Aripiprazole (= Abilify®)

I de tilfellene der pasienten går markant opp i vekt ved bruk av risperidon eller opplever andre bivirkninger, kan aripiprazol være et alternativ. Flere studier beskriver god effekt mot tics (voksne og barn) og mot impulsivt sinne. Tidligere studier beskrev mindre problemer med vektøkning, men nyere undersøkelser finner ingen signifikant forskjell i vektøkning mellom risperidon og aripiprazol (Pozzi et al., 2019; Schoemakers et al., 2019). Aripiprazol fører ikke til bivirkningene med økt produksjon av prolaktinhormonet eller forlenget QT-tid i EKG og de fleste opplever ingen tretthet. Derimot kan noen oppleve akatisi, dvs. stor uro i bena og trang til å gå omkring, også i lavere doser, og da må de slutte med medikamentet.

Dosering av Aripiprazole hos barn: Det er viktig å start med laveste dose for å unngå kvalme (reseptorene for utløsning av kvalme nedreguleres da i løpet av 4 - 5 døgn) for eksempel 2,5 mg x 1 (= 1/2 tbl) i en uke (eller minst 5 dager), deretter 5 mg x 1 i en uke, ev. ved behov økning til 7,5 mg eller 10 mg 1 x daglig. Hos mindre barn er det en fordel å teste ut enda lavere doser, men da må man bruke mikstur (1 mg = 1 ml), dvs. at da kan man starte med 1 mg daglig med gradvis økning etter behov. Ved behandling av tics er det sjelden nødvendig å gå over 7,5 - 10 mg daglig, ofte er det nok med 2,5 til 5 mg eller mindre.

Klonidin (= Catapresan®)

Et annet alternativ kan være Klonidin, spesielt ved samtidig ADHD, fordi det kan hjelpe mot symptomer fra begge tilstander. Effekt kan ses på atferd som lav frustrasjonstoleranse, sinneutbrudd, mindre indre spenning og bedre oppmerksomhetsnivå. Effekt mot tics kommer ofte langsommere (etter 3 - 6 uker) enn effekt på konsentrasjon. Behovet for 3 til 4 daglige inntak er i praksis ofte vanskelig for mange pasienter. I USA har det kommet et depotpreparat på markedet, som trenger kun 1 - 2 daglige doseringer, se nedenfor.

Dosering av Klonidin: Klonidin-dosering hos barn er 25 mikrogram = 0,025 mg 2 x daglig, som kan økes gradvis avhengig av effekt og bivirkninger (spesielt tretthet kan begrense doseøkning) opptil 100 – 150 mikrogram. Ofte er dosering 3 eller 4 x daglig nødvendig. Maksimal effekt ses noen ganger først etter noen måneder, virkning kan avta etter ca. 9 måneder.

I praksis kan man starte tilvenning med 1 tbl a 25 mikrogram om kvelden i 3 – 5 dager, deretter 1 tbl morgen + kveld, deretter 1 tbl 3 x daglig, deretter ved behov 1 tbl 4 x daglig (hos barn før puberteten er som regel 3 – 4 x daglig nødvendig, etter puberteten kan 2 x daglig være nok.). Avhengig av effekt kan dosen økes til 2 tbl = 0,050 mg først om kvelden, deretter med samme intervall til de øvrige doseringer.

Klonidin Transdermal-plaster (Catapres-TTS®)

For å unngå 3 – 4 daglige doseringer kan man bruke Transdermal-plaster som finnes i 3 styrker (hhv. 0,1 til 0,2 til 0,3 mg = 100 – 200 – 300 mikrogram). Plasteret limes på huden og leverer den angitte dosen klonidin gjennom huden per dag i 7 dager. Riktig styrke avgjøres etter utprøving med tabletter. Det må søkes om registreringsfritak og individuell refusjon etter søknad. Det godkjennes dersom tabletter er prøvd og ikke kunne anvendes. Plaster må skiftes ukentlig og hos noen kan det føre til utslett der plasteret ble satt (kontaktdermatitt).

Vanlige bivirkninger er tretthet, og av og til irritabilitet. Humørsvingninger, tørr munn, tørre øyne, nattlig uro, søvnløshet og hodepine kan forekomme. Klondin er også et medikament for høyt blodtrykk, derfor kan det gi en tendens til blodtrykksfall hos ca 5 %. Derfor bør det trappes gradvis ned over minst 2 uker når man skal slutte med det på grunn av mulig blodtrykkstigning. Kontroll av puls, blodtrykk og EKG anbefales.

Klonidin Depotpreparatet (Kapvay®)

Klonidin Depot (dosering 2 x dgl) er godkjent i USA til behandling av ADHD. Kapvay kan skaffes fra USA, dvs. må bestilles via apotek,

forventet leveringstid er ca. 3 uker (krav om registreringsfritak).

Kapvay tablettstyrker er 0,1 mg og 0,2 mg og kommer i esker a 60 tabletter. Startdose er 0,1 mg om kvelden, doseøkning med 0,1 mg/ dag i ukentlige intervaller inntil oppnådd effekt. Vanlig dosering er 2 x daglig, maks. 0,4 mg/d (= 0,2 mg x 2). Det anbefales ikke å gå over fra andre klonidinpreparater på mg-per-mg basis pga. forskjellig farmakokinetisk profil.

Haloperidol (Haldol) og Pimozid (Orap®)

Førstegenerasjons-antipsykotika som Haloperidol og Pimozid har god effekt på tics, men en ugunstig bivirkningsprofil. Bivirkninger er hovedgrunnen til at kun en mindre andel, kanskje 20–30 % av voksne fortsetter behandlingen over lengre tid. Hos barn brukes Haldol kun unntaksvis på grunn av bivirkninger som uttalt tretthet og såkalte ekstrapyramidale bivirkninger (blant annet treghet i bevegelser, skjelvninger, muskelstivhet og unormale bevegelser).

Pimozid har samme effekt på tics som haloperidol, og har vært foretrukket av mange pga. mindre ekstrapyramidale bivirkninger og tretthet. På grunn av rapporter om alvorlige hjerterytmeforstyrrelser (forlenget QT-tid i EKG), må det tas EKG-registrering før behandlingsstart og i løpet av opptrappingsperioden for å utelukke forandringer. På grunn av den ugunstige bivirkningsprofilen, anbefales Haloperidol og Pimozid ikke hos barn.

Guanfacin (Intuniv®)

Guanfacin er i samme medikamentgruppe som Klondin, men tretthet som bivirkning er mindre uttalt og den har lengre virkningstid enn Klondin. I Norge er Guanfacin godkjent for behandling av ADHD hos barn og ungdom (6-17 år) hvor bruk av stimulantia (= medikamenter av typen Ritalin o.l.) ikke har vist seg egnet pga. bivirkninger eller manglende effekt. I internasjonale retningslinjer for eksempel fra USA og Canada (Tanya K. Murphy, Lewin, Storch, & Stock, 2013) er Guanfacin anført for behandling av tics, men

anbefalingene er basert på noen få og små studier og dermed svak. En relativt ny randomisert og kontrollert studie (T. K. Murphy et al., 2017) sammenliknet 16 barn og unge med tics som brukte Guanfacin med 18 barn i kontrollgruppen som brukte placebo, fant ingen forskjell mellom gruppene. Forfatterne konkludert med at deres resultater ga ikke grunnlag for å gå videre med større undersøkelser. Som Klonidin synes Guanfacin å virke hovedsakelig ved samtidig forekomst av tics og ADHD.

Andre medikamenter

Det er en lang rekke andre medikamenter som anvendes mot tics, blant annet Tiaprid, andre antipsykotika (Olanzapin, Ziprasidon, Kvetiapin), antiepileptika (Topiramet og Levetiracetam) m.m. Imidlertid brukes de enten sjeldent i Norge eller har foreløpig utilstrekkelig dokumentasjon av effekt slik at vi har valgt å begrense vår omtale her til de mest anvendte medikamentene.

Refusjonsregler

For tiden er det ingen medikamenter som er oppført i refusjonslisten under F95 «Tics» i Norge utenom Haldol. Det betyr at det må søkes om individuell refusjon for alle medikamenter etter § 3a. Risperidon blir ofte foreskrevet på blå resept med indikasjon «betydelige atferdsproblemer som krever behandling» (refusjonskode -70). HELFO har nå endret praksis og godkjenner søknader om individuell refusjon på Abilify for barn, men ikke ennå for voksne.

Generelle råd ved behandling med medikamenter for tics:

Medisiner må prøves ut, det er oftest en balansegang mellom virkning og bivirkninger. Det er tryggest å starte forsiktig med lavest mulig dosering. Langsom doseøkning gir minst bivirkninger. Deretter øker man gradvis til den dosen som er nødvendig for å gi effekt, men ingen medisin fjerner alle symptomer. Har man oppnådd effekt kan

man etter en tid forsøke å redusere gradvis til minste effektive dose. Dosering av medikamenter kan variere på bakgrunn av hva som er hensiktsmessig for den enkelte og i ulike situasjoner. Derfor kan det hende at det benyttes lavere eller høyere doser enn eksemplene i denne artikkelen.

Ved behov for medisinerendring bør kun en medisinforandring gjennomføres om gangen. Man må huske at tics blir bedre og verre i perioder helt uavhengig av medikasjon, derfor er det lurt å se an effekt av medikasjon over tid før man gjør endringer. Generelt gjelder at man bør bruke færrest mulig medikamenter.

Referanser:

- Bloch, M. H., Panza, K. E., Landeros-Weisenberger, A., & Leckman, J. F. (2009). Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(9), 884-893. doi:10.1097/CHI.0b013e3181b26e9f
- Murphy, T. K., Fernandez, T. V., Coffey, B. J., Rahman, O., Gavaletz, A., Hanks, C. E., . . . Scahill, L. (2017). Extended-Release Guanfacine Does Not Show a Large Effect on Tic Severity in Children with Chronic Tic Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27(9), 762-770. doi:10.1089/cap.2017.0024
- Murphy, T. K., Lewin, A. B., Storch, E. A., & Stock, S. (2013). Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Tic Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(12), 1341-1359. doi:10.1016/j.jaac.2013.09.015
- Pozzi, M., Pisano, S., Marano, G., Carnovale, C., Bravaccio, C., Rafaniello, C., . . . Radice, S. (2019). Weight-Change Trajectories of Pediatric Outpatients Treated with Risperidone or Aripiprazole in a Naturalistic Setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 29(2), 133-140. doi:10.1089/cap.2018.0092
- Scahill, L., Erenberg, G., Berlin, C. M., Jr., Budman, C., Coffey, B. J., Jankovic, J., . . . Walkup, J. (2006). Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*, 3(2), 192-206. doi:10.1016/j.nurx.2006.01.009
- Schoemakers, R. J., van Kesteren, C., van Rosmalen, J., Eussen, M., Dieleman, H. G., & Beex-Oosterhuis, M. M. (2019). No Differences in Weight Gain Between Risperidone and Aripiprazole in Children and Adolescents After 12 Months. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 29(3), 192-196. doi:10.1089/cap.2018.0111
-