

Risperidon som hjelpemiddel ved vanskelig kontrollerbar aggresjon

Det kan være en utfordrende oppgave å hjelpe pasienter som har vansker med å kontrollere sin aggresjon. Stimulering av 5-HT_{1A}-reseptorer og blokade av 5-HT_{2A}-reseptorer har en kjent aggresjonsdempende effekt. Risperidon virker både som dopamin-antagonist og som 5-HT_{2A}-antagonist.

I artikkelen beskrives 11 pasienter i alderen 11–47 år med uro, konsentrasjonsvansker, tics og vanskelig kontrollerbar aggresjon. De ble behandlet med risperidon i doser på 0,25–1 mg. Alle fikk annen behandling i tillegg, for eksempel støttesamtaler, og ti av pasientene fikk også annen medikasjon.

Vel halvparten oppnådde mye bedre kontroll med sinnet. To seponerte risperidon etter kort tid pga. bivirkninger og manglende effekt.

Virkningen på aggresjon sammenfaller godt med beskrivelsene i den øvrige litteratur, men i mitt materiale hadde risperidon effekt i lavere doser enn det som ellers er rapportert. Risperidon virker derfor lovende som et hjelpemiddel ved behandling av vanskelig kontrollbar aggresjon, selv i svært lave doser, men det er behov for kontrollerte studier for å vurdere effekten nærmere.

Barn, ungdom og voksne som opplever at de ikke klarer å kontrollere sin aggresjon slik de ønsker, opplever dette som plagsomt og ofte skremmende. Behandlingsmessig kan slike problemer by på store utfordringer. På grunnlag av litteratur om effekt av antiaggressiv virkning av stimulering av 5-HT₁-reseptorer og blokade av 5-HT_{2A}-reseptorer (1, 2), og på grunnlag av risperidons 5-HT_{2A}-antagonistiske virkning (3), har jeg forsøkt risperidon som hjelpemiddel til å kontrollere aggresjon bedre.

Materiale og metode

I denne artikkelen presenteres erfaringer med bruk av risperidon overfor en pasientpopulasjon i en spesialistpraksis i psykiatri i Oslo, der det siden 1994 i all hovedsak er tatt imot personer med Tourettes syndrom, hyperkinesi, tvangslidelse og komorbide tilstander. Omtrent en tredel av pasientene har vært under 18 år. Noen av dem har aggressive impulser som de selv og/eller omgivel-

Odd Gunnar Heitun

oheitun@online.no

Dr. Heituns spesialistpraksis

Schultz gate 5

0365 Oslo

Heitun OG.

Risperidone as a tool in handling hard controllable aggression.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2265–7.

Background. It is a challenge to give adequate help to patients who have problems controlling their aggression. Stimulation of 5-HT_{1A} receptors and blockage of 5-HT_{2A} receptors is known to have antiaggressive effects. Risperidone is an antipsychotic drug with a combined effect as a dopamine antagonist and a 5-HT_{2A} receptor antagonist.

Material and methods. Risperidone in dosages from 0.25 to 1 mg daily was administered to 11 patients with restlessness, concentration problems, tics and aggression that was hard to control. The patients were 11 to 47 years of age, most of them were also taking other medications, and all received other kinds of treatment, e.g. psychotherapy. There was no control group.

Results. More than half of the patients gained far better control of their temper. Two of the patients were taken off risperidone treatment after a short period of time because of side effects and no effect on temper.

Interpretation. The observed effect of risperidone on aggression is in concordance with other reports, but in lower dosages than reported elsewhere. Risperidone therefore seems promising as an adjuvant in treating patients with hard controllable aggression, even in very low dosages, though there is a need for systematic studies to assess the effect.

sene har oppfattet som plagsomme og derfor har ønsket å få hjelp med.

Det er i mitt materiale sju barn og ungdommer, alle gutter, som var i alderen 11–18 år, gjennomsnitt 13,6 år, ved start av risperidonbehandling. De har fått risperidon i daglige doser på 0,25 til 1 mg. Samtlige har hatt tilpasset skolegang, fått støttesamtaler eller terapeutiske samtaler omkring angst, mestring av livssituasjon eller kontroll av sinnet. Foreldrene har fått råd og veiledning, bl.a. i forhold til å gjeninnføre i autoritetsposisjon der dette har vært nødvendig. Seks av de unge pasientene har fått annen medikamentell behandling i tillegg til risperidon. Fire av disse har fått sentralstimulerende medikament, fire har fått selektive serotoninreopptakshemmere (fluoksetin, fluvoxamin, cita-

lopram, sertralin). For øvrig er det blitt gitt karbamazepin, pimizid, klomipramin, nefadonozon og haloperidol.

I tillegg er det fire voksne, derav tre menn, i alderen 22–47 år, gjennomsnitt 35,0 år, ved start av risperidonbehandling. De har fått risperidon i daglige doser på 0,25 til 1 mg. Samtlige har fått støttesamtaler, en er i yrkesrettet rehabilitering. Alle har fått annen medikamentell behandling i tillegg til risperidon: Tre har fått sentralstimulerende medikament, alle fire har fått mianserin. For øvrig er det blitt gitt litium, moklobemid, klomipramin, selektive serotoninreopptakshemmere (paroxetin, fluoxamin) og haloperidol.

Alle de 11 pasientene var plaget av konsentrasjonsvansker, uro og tics. En av guttene tilfredsstiller ikke de diagnostiske kriterier for hyperkinetisk forstyrrelse i ICD-10 og har fått diagnosen atferdsforstyrrelse, mens alle de andre har hyperkinetisk forstyrrelse med eller uten hyperaktivitet. Sju tilfredsstiller diagnostiske kriterier for Tourettes syndrom. Tre har tvangslidelse. Tre av de fire voksne har depressive lidelser.

Pasientene er fulgt fra et halvt til tre år med risperidonbehandling. Resultatene er presentert som kliniske observasjoner, supplert med pasienters og pårørendes egne beskrivelser. Det er blitt spurt aktivt om bivirkninger.

Litteratursøket er foretatt i Medline, med søkeordene «risperidone» og «aggression».

Resultater

Forløpet hos den første pasienten som ble behandlet med risperidon, var slik:

Pasienten. Gutt, henvist ti år gammel fra barne-nevrolog med diagnosen Tourettes syndrom og AD/HD. Gutten beskrev sitt største problem som ukontrollerbare raserianfall. Hans atferdsvansker ble uholdbare for skolen, og to år etter behandlingsstart ble han overført til en liten spesialskole. Gutten var pga. atferdsvanskene innlagt i barne-psykiatrisk akuttavdeling ca. ett år etter behandlingsstart, etterfulgt av et opphold på familieavdeling. Ca. to år etter behandlingsstart ble det etablert en fungerende avlastningsordning. Samtidig startet barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk med foreldresamtaler og tilbud om individual-samtaler med gutten, mens jeg fortsatt stod for medisineringen. Ca. to og et halvt år etter behandlingsstart ble det etablert faste samarbeidsmøter mellom skolen, barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk, barneverntjenesten, avlasterne, mor og meg, koordinert av sosialtjenesten i bydelen.

Gutten brukte sentralstimulerende medikament (15 mg amfetamin) ved behandlingsstart. Han fikk 20 mg fluoksetin i tillegg, med initial bedring, men dette ble redusert og seponert etter et halvt år pga. bivirkninger. Pga. tvangstrekk ble

Tabell 1 Bedring av aggresjonskontroll etter medikasjon med 0,25–1 mg risperidon

	Barn/ungdom	Voksne	Totalt
Ingen merkbar bedring, seponert	2	1	3
Noe bedring, men ikke tilfredsstillende	2	0	2
Bedring eller betydelig bedring	3	3	6
Sum	7	4	11

han behandlet med klomipramin opptil 125 mg daglig, og pga. svingende stemningsleie litium, senere karbamazepin, opptil 150 mg daglig. Han brukte i ca. ett år klomipramin, karbamazepin og amfetamin, fortsatt med vekslende atferd og noen raserianfall. Dette ble endret til citalopram 40 mg og amfetamin, som han brukte i ca. et halvt år, uten store endringer i atferdsbildet. Risperidon 0,5 mg ble introdusert i tillegg. Det var fortsatt mye som skjedde i hans liv, og han hadde vekslende atferd og var plaget av tretthet. Risperidon og citalopram ble derfor erstattet med nefazodon, som gav kvalme, og han gikk tilbake til risperidon og citalopram igjen. Ca. et halvt år etter dette ble det oppsummert at han hadde færre og ikke så alvorlige raseriutbrudd. Pga. tretthet ble risperidon-dosen, som var blitt økt, redusert fra 0,75 mg til 0,5 mg, men aggresjonen økte merkbart, og han gikk tilbake til 0,75 mg igjen.

3 ½ år etter behandlingsstart var situasjonen bedret, men fortsatt ikke tilfredsstillende. Barne- og ungdomspsykiatrisk poliklinikk overtok medisineren.

5 ½ år etter behandlingsstart, dvs. ca. tre år etter oppstart med risperidon, ble jeg kontaktet igjen. Gutten hadde vært innlagt i en ungdomspsykiatrisk langtidsavdeling. Der stilte man seg tvilende til de diagnosene han hadde fått tidligere, og seponerte medisinene. En tid etter dette økte hans aggressive atferd, og han ble på grunn av denne atferden skrevet ut. Han bad selv om medikamentell støtte fordi han ikke klarte å kontrollere sinnet. Barnenevrologen som i sin tid hadde henvist ham, skrev ut amfetamin, og jeg gav ham 1 mg risperidon i tillegg. Ca. en måned senere, mens han var på en institusjon i en annen del av landet, fikk jeg tilbakemelding om at han følte at denne medikasjonen var nyttig og at han klarte å kontrollere sinnet bedre.

Det er registrert lite bivirkninger. To pasienter seponerte risperidon etter kort tid pga. dårlig virkning og plagsomme bivirkninger, den ene fikk vektøkning, den andre motoriske vansker (merkbar dårligere som fotball-spiller). Alle har registrert søvnighet, men ikke som noe problem.

Den pasienten som er presentert i kasuistikken ovenfor, er i tabell 1 registrert i kategorien «noe bedring, men ikke tilfredsstillende». De som er registrert under «bedring eller betydelig bedring», har enten rapportert at sinnet og aggresjonen ikke lenger er noe problem, eller at dette er redusert fra 5–6 raserianfall hver dag til opptil to måneder mellom hvert raserianfall, eller at det er betydelig lettere å kontrollere sinnet.

Flere av de øvrige preparatene pasientene har fått forskrevet, særlig selektive serotoninreopptakshemmere, kan ha positiv effekt på aggresjon. Blant de fem pasientene som fikk selektive serotoninreopptakshemmere,

er de tre som ikke fikk merkbar bedring etter introduksjon av risperidon, og bare én er blant dem som fikk bedring eller betydelig bedring.

Diskusjon

Det er betydelig belegg for at det serotonerge transmittersystemet er av betydning for modifisering av aggressiv atferd, ved at stimulering av 5-HT_{1A}-reseptorer demper aggressiv atferd, mens blokade av 5-HT_{2A}-reseptorer har samme virkning. I dyrestudier der den funksjonelle aktiviteten til det serotonerge systemet er blitt senket, enten ved å begrense mengden på forstadier, blokkere syntese eller ved å lage lesjoner i serotoninrike raphekjerner, er resultater blitt en økning i aggressiv atferd. Omvendt, å bedre den funksjonelle aktiviteten til det serotonerge systemet demper aggressiv atferd. Liknende studier er ikke utført på mennesker, men det er mange rapporter om indikasjon på sammenheng mellom redusert synaptisk serotoninaktivitet og aggresjon (1, 2).

Risperidon er en kombinert dopamin 2 (D₂)-antagonist og serotonin 2A (5-HT_{2A})-reseptorantagonist (3). Risperidon ser ut til å være en mer virksom 5-HT_{2A}-antagonist enn D₂-antagonist ved lavere doser. Fordi risperidon er en 5-HT_{2A}-antagonist, kan den indirekte føre til stimulering av 5-HT_{1A}-reseptorer (3, 4).

Andre annengenerasjons nevroleptika, særlig klozapin og olanzapin, er også virksomme 5-HT_{2A}-antagonister. Det er også beskrevet effekt av disse medikamentene på aggresjon (5), men jeg har i min praksis gjort erfaringer med risperidon.

Dette er en presentasjon av kliniske erfaringer. Bare én av de 11 pasientene i materialet har fått risperidon som eneste medikament, alle har også fått ikke-medikamentell behandling, og de fleste har fått tilrettelagt skolegang og liknende. Pasientene i materialet representerer et lite utvalg hoveddiagnoser som antakelig har en viss genetisk sammenheng (6). Ved disse tilstandene er det vanlig at mer enn ett medikament blir brukt, med forsøk på å påvirke spesifikke symptomer med hvert av medikamentene. Det å finne den optimale kombinasjonen som minimaliserer aggressive tanker og handlinger og som samtidig tillater og helst bedrer læring, uten store bivirkninger, kan

være en arbeidskrevende prosess. Man bør introdusere ett medikament om gangen, med adekvate utprøvningsperioder på 4–6 uker, og nøyaktig observasjon er viktig. Med sammensatte symptombilder og flere diagnoser kan dette gjerne ta 1–1 ½ år (7).

Det er nødvendig med nøyaktig diagnostikk, fordi aggresjons- og voldsproblematikk kan være et symptom og en tilleggsplage ved en rekke tilstander, som Tourettes syndrom, psykoser og hyperkinetisk forstyrrelse, og det kan derfor ofte ha en aggresjonsdempende effekt å behandle de grunnliggende tilstandene adekvat. Generelt har medikamenter som valproat, karbamazepin og litium vist seg å være effektive i å dempe følelseslabilitet og aggressive impulser (8).

Villani & Sharfstein (7) har ved litteraturogngang av terapeutisk intervensjon overfor voldelige og aggressive barn og ungdommer funnet at enkelte typer intervensjon peker seg ut som bredt anerkjent. Det kan være individualbehandling, gruppebehandling, familiebehandling, biologisk intervensjon, kognitive atferdstilnæringer, trening i sosiale ferdigheter, problemløsningsfokuset behandling, og særlig multi-systemisk behandling.

Det er gjort flere åpne studier, med få pasienter, med bruk av risperidon overfor voldelige og aggressive barn og ungdommer med alvorlige utviklingsforstyrrelser. Det er funnet at risperidon er nyttig både i forhold til positive symptomer (hyperaktivitet, perseptuell sensitivitet, angst/agitasjon og aggresjon) og negative symptomer (sosiale relasjoner, stereotyp språk, kommunikasjonsvansker og affektive forstyrrelser). Det er registrert effekt i doser fra 0,5 til ca. 4 mg hos pasienter i alder helt ned til 5,5 år (9–13).

Det er gjort flere erfaringer med bruk av risperidon mot aggresjon og selvskadende atferd hos voksne autister med mental retardasjon. Det er erfart signifikant reduksjon i aggresjon og selvskadende atferd med effektive doser på 0,5–6 mg daglig (12, 14, 15).

Etter hva jeg har funnet, har Katz og medarbeidere (16) gjennomført den eneste større placebokontrollerte studien av risperidons effekt på atferdsforstyrrelser. Deres pasientgruppe er demente, psykotiske pasienter med en gjennomsnittsalder på 82,7 år. Forfatterne konkluderer med at risperidon signifikant demper psykotiske og aggressive symptomer hos pasienter med alvorlig demens, og at 1 mg daglig ser ut til å være en adekvat dosering.

Det beskrives av flere at betydelig vektøkning (inntil ½ kg per uke) er et problem for enkelte pasienter som får risperidonbehandling, og at dette er den viktigste grunnen til seponering ved de lave dosene som brukes ved atferdskontroll (12, 15). Intakt serotoninfunksjon i hypothalamus spiller en viktig rolle for metthetsfølelsen når man spiser, og det er mulig at risperidon, som en følge av dets blokade av 5-HT_{2A}-reseptorer,

uønsket kan ha skrudd av denne metthetsbryteren. Alternativt kan D₂-reseptorblokkade ha spilt en viktig rolle (17, 18).

Vel halvparten av pasientene i mitt materiale har hatt god effekt på aggresjonskontroll ved bruk av risperidon i doser fra 0,25 til 1 mg daglig. Det er ikke mulig å se at det noen sammenheng mellom bruk av selektive serotoninreopptakshemmere og demping av aggresjon. Den øvrige litteraturen beskriver virkning på aggresjon av risperidon i doser fra 0,5 til 6 mg daglig. Jeg har dermed observert aggresjonskontroll med lavere doser, og dermed med lavere bivirkningsrisiko, enn det som vanligvis rapporteres. Risperidon virker lovende som et hjelpemiddel ved behandling av vanskelig kontrollerbar aggresjon, men det er nødvendig med kontrollerte studier for å kunne vurdere effekten nærmere.

Ingen kommersielle egeninteresser eller andre interessekonflikter er knyttet til manuskriptet.

Litteratur

1. Blumensohn R, Ratzoni G, Weizman A, Israeli M, Greuner N, Apter A et al. Reduction in serotonin 5HT₂ receptor binding on platelets of delin-

quent adolescents. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 118: 354–6.

2. McMillen BA, Chamberlain JK, DaVanzo JP. Effects of housing and muricidal behavior on serotonergic receptors and interactions with novel anxiolytic drugs. *J Neural Transm* 1988; 71: 123–32.

3. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl): 5–12.

4. Hamilton S, Malone K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 103–5.

5. Buckley PF. The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 10): 52–60.

6. Comings DE, Gonzales N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 1999; 88: 358–68.

7. Villani S, Sharfstein SS. Evaluating and treating violent adolescents in the managed care era. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 458–64.

8. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 427–51.

9. McDougle CJ, Holmes JP, Bronson MR, Anderson GM, Volkmar FR, Price LH et al. Risperidone treatment of children and adolescents with pervasive developmental disorders: a prospect-

ive, open-label study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 685–93.

10. Fisman S, Steele M, Pipher B. Risperidone in PDD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 15–6.

11. Hardan A, Johnson KM, Johnson C, Hecznj B. Case study: risperidone treatment of children and adolescents with developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1551–6.

12. Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 313–24.

13. Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998; 8: 49–59.

14. Cohen SA, Ihrig K, Lott RS, Kerrick JM. Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 229–33.

15. Dartnall NA, Holmes JP, Morgan SN, McDougle CJ. Brief report: two-year control of behavioral symptoms with risperidone in two profoundly retarded adults with autism. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 87–91.

16. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107–15.

17. Chance WT, Fischer JE. Neurotransmitters and food intake. *Nutrition* 1993; 9: 470–1.

18. Ferrari F, Giuliani D. Effect on rat feeding behavior of two selective D₂ dopamine agonists. *Physiol Behav* 1994; 56: 921–6. ○

Annonse