

Medisinering ved stamming

Av Kirsten Howells

Medisinering ved stamming er nok upløyd mark for mange logopeder. Likevel vil spørsmålet om det finnes medisiner som fungerer mot stamming kunne dukke opp for alle logopeder som jobber med stamming. Hva bør vi svare?

Innledning

Som logoped som jobber med personer som stammer, kan man fra tid til annen oppleve å bli spurt hvorvidt det finnes medisiner som hjelper mot stamming. Dette skrives det sjelden om i logopediske tidsskrifter og omtales i liten grad på de ulike utdanningsinstitusjonene. Finnes det legemidler rettet mot stamming? Hvis det finnes, hjelper det? Er det trygt? Og kanskje viktigst av alt, kan medisinering anbefales som en mulig tilnærming eller ledd i oppfølgingen?

Denne artikkelen har som formål å belyse forskning på medisinering ved stamming, og slik prøve å besvare spørsmålene ovenfor. Den retter også fokus mot noen av utfordringene i forskningen og hva man bør ha et kritisk blikk på. Innledningsvis beskrives faktorer som er relevante for legemidlers innvirkning på stamming. Nåværende status i forskningen oppsummeres, og det drøftes hvorvidt funnene skaper grunnlag for å ta i bruk medikamenter som et ledd i oppfølgingen av stamming. Avslutningsvis drøftes det hva som bør tas i betraktning hvis utprøving med legemidler vurderes, og hvordan en kan gå frem i de sjeldne tilfellene hvor det kan være aktuelt.

Hva sier forskningen?

Det finnes ingen legemidler som er utviklet spesifikt for stammebehandling. Det har imidlertid lenge vært interesse for hvordan ulike medikamenter kan virke inn på stamming, da som bivirkning av medikamentets primære funksjon.

Kasusstudier har vist at legemidler ser ut til å kunne både utløse, (Grover, Verma & Nebhinani, 2012; Margetić, Aukst-Margetić & Krajinović, 2009; Lebrun, 1991, s. 438-439), forsterke (Donaher, Healey & Zobell, 2009) og lette stamming (Hoang, Patel & Maguire, 2015; Mozos-Ansorena, Pérez-Garcia, Portela-Traba, Tabernero-Lado & Pérez- Pérez, 2012; Maguire, Franklin and Kirsten, 2011; Tavano, Busan, Borelli & Pelamatti, 2011). Det må understrekes at funnene i kasusstudiene ikke kan generaliseres

til en større populasjon, fordi reaksjonen på et stimuli kan variere fra person til person. I tillegg er kasusbeskrivelser ikke alltid kontrollert for alle variabler, som for eksempel stammingens naturlige variasjon. Dermed er det vanskelig å vurdere hvorvidt legemidlet alene har forårsaket endring i stammingen. Mulder & Spierings (2003) og Aukst-Margetić & Margetić (2008) fant for eksempel motsatte resultater i hver sin kasusstudie, ved bruk av legemiddelet divalproex sodium.

Det er også gjort større studier på medisinerer ved taleflytvansker. Disse studiene kan hjelpe oss å forstå hvordan et medikament virker inn på stamming hos flere personer. Imidlertid, som Boyd, Dworzinski & Howell (2011) og Bothe, Davidow, Bramlett, Franic & Ingham (2006b) oppdaget i sine litteraturgjennomganger, fantes det ikke studier med både robust metodikk, tydelig rapportering, og ukompliserte positive funn av effekt av medisinerer. Bothe et al. (2006b) hevder at den eneste fornuftige konklusjonen er at ingen av legemidlene som er undersøkt hittil kan anbefales. I motsetning til manglende evidens om medisinerer ved taleflytvansker, finnes det en del evidens for at andre tilnærminger er effektive (Bothe, Davidow, Bramlett & Ingham, 2006a) og kan ha positiv innvirkning på flere aspekter ved stamming. Da det i ettertid ikke er kommet ny informasjon som utfordrer denne konklusjonen, oppfattes den som fortsatt gjeldende.

Personer som stammer og/eller deres nærpåersoner kan ha tilegnet seg informasjon om medisinerer fra internett, bekjente eller andre kilder, informasjon som kan gi mange spørsmål som de ønsker å drøfte med en logoped. Det er derfor nyttig at en som logoped har kjennskap til litteratur og forskning, slik at en kan være en støtte i å forstå og navigere i informasjonen. Når man vurderer forskning, er det viktig å lese grundig og ta flere faktorer i betraktning. Det er blant annet viktig å vurdere metodikk; om eventuelle forandringer er betydningsfulle i hverdagslivet; hvorvidt funnene kan generaliseres; og art og omfang av eventuelle bivirkninger. Nedenfor blir dette diskutert.



Metodikk

Det er helt nødvendig at forskningsstudier relatert til medisinerer ved stamming inkluderer placebo-gruppe og dobbelt-blindet (hvor verken deltagerne eller forskerteamet vet hvilke personer som får legemiddelet og hvilke som får placebo). Dette for å begrense innvirkning av deltagerne og forskerteamets forventninger, håp, oppfatninger og holdninger knyttet til funnene. Uten dette er funnene lite troverdige. Viktigheten av dette kan vi se i studien om methylphenidate av Rabaey, Bijleveld og Devroey (2015). Methylphenidate er en stimulerende medisin som ofte brukes i behandlingen av ADHD, men i denne studien ble legemiddelets virkning på stammesymptomer undersøkt. Da deltagerne fikk methylphenidate rapporterte 9 av 15 selvopplevd forbedring på stammesymptomer, men like mange rapporterte akkurat det samme da de fikk placebo. Derfor var det ingen forskjell mellom methylphenidate og placebo når det gjaldt deltagerne subjektive opplevelse.

Hvordan stammesymptomene og eventuelle forandringer evalueres er også et viktig ledd i forskningsmetodikk. For eksempel vet vi at identifisering og telling av stavelser og stammeøyeblikk ikke er nøyaktig eller konsekvent med mindre man har gjennomgått omfattende opplæring og øving (Cordes & Ingham, 1994). Flere svakheter relatert til dette finnes i en studie om formoterol, et legemiddel som ble utviklet for behandling av astma og kronisk obstruktiv lungesykdom. Pesak, Zapletavola og Grezl (2009) undersøkte formoterols effekt på stammesymptomer, men i forskningsartikkelen er det ingen omtale om opplæring, vurderingskontroll, eller vurderingsnøyaktighet når det gjelder evaluering av stamming. I bunn og grunn, vet vi ikke hvor kompetent personen som vurderte deltagerne talemønstre er til å vurdere stamming, om vurderingene er nøyaktige og i hvor stor grad vurderingene påvirkes av personens håp for utfallet av studien. Samtidig har studien en «open-label design», hvor det ikke finnes placebo-gruppe, og både deltagerne og forskerne vet at medikamentet tas av alle. Derfor er det mange spørsmålsteget ved studiens positive funn.

I hvilken grad er forandringene betydningsfulle i hverdagslivet?

Det finnes noen studier hvor det observeres reduksjon i stammefrekvens og/eller forbedring i sosiale eller emosjonelle faktorer ved medisinerings, men ofte virker omfanget av disse forandringene å være ganske begrenset. Risperidone er et antipsykotisk legemiddel som brukes til behandling av schizofreni og andre psykiske lidelser. I en studie av risperidones effekt på stammesymptomer (Maguire, Riley, Franklin & Gottschalk, 2000), rapporterte forfatterne en statistisk signifikant forskjell i stammefrekvens mellom placebo- og legemiddelgrupper, til fordel for deltagerne som fikk risperidone. Allikevel stammet deltagerne som fikk risperidone på 4,7 % av stavelsene under behandlingsperioden, mens deltagerne som fikk placebo stammet på 5,1 % av stavelsene. En kan godt spørre om forskjellen mellom 4,7 % og 5,1 % er betydningsfull i hverdagslivet. I deres litteraturgjennomgang identifiserte Bothe et al. (2006b) ingen studier med solid metodikk som viste reduksjon i stammefrekvens ned til under 5 %, eller som viste stammefrekvens redusert med 50 % eller mer ved medisineringsstudier. I tillegg er medisineringsstudier som setter søkelys på talesymptomene ofte basert på observasjoner tatt kun i kliniske miljøer, f.eks. på logopedkontor (Bothe et al., 2006b). Dette er en svakhet, da det kan være at mengde eller hardhetsgrad av stamming i strukturerte miljø ikke gjenspeiler stamming i hverdagsmiljøer.

Forskningsfunn kan ikke alltid generaliseres til hverdagslivet, noe som bør fremheves for personer som uttrykker interesse for medisinerings ved stamming. Drøfting rundt dette kan føre til gode samtaler om mål, forventninger, hva som kan utgjøre en meningsfylt forandring og i hvilke miljøer man kan forvente at forandring vil skje. Kanskje er en liten økning i selvtillit eller en liten reduksjon i angst, eller en 10 % reduksjon i stammefrekvens eller hardhetsgrad tilfredsstillende for noen, mens det for andre ikke er tilstrekkelig før angst nesten forsvinner eller at stammefrekvens reduseres med 50 eller 90 %.

Hvor gyldige er funnene?

Det finnes flere begrensninger som vil si at funnene fra enkelte studier ikke kan generaliseres bredt. Disse kan drøftes med personen som stammer, for å hjelpe han eller hun med å forstå betydningen av forskningen. Slike begrensninger kan være:

- For få deltagere; Mange studier om medisinerings ved taleflytvansker har færre enn 20 deltagere tilfeldig fordelt over to grupper (legemiddelet og placebo). Ifølge Meline og Harn (2008) trengs det nærmere 100 deltagere delt over to grupper, for å sikre at gruppene er likeverdige i utgangspunkt.
- Kjønn og alder; Kvinner er ofte, generelt sett, dårlig representert i studier av legemidler (Freakonomics, 2017), noe som forverres ytterligere innen stammeforskning da det finnes flere menn enn kvinner som stammer i voksen alder. Variasjon i alder er også dårlig representert i forskning, da det nesten ikke finnes forskning om medisinerings ved stamming hos barn.
- Manglende oppfølging over tid; Mange studier følger deltagerne i bare noen få uker, slik at en ikke vet om eventuelle effekter varer, utvikler seg eller forsvinner over lengre tid.



Legemidlers bivirkninger og interaksjoner

Det kan være komplisert, og til og med farlig, å introdusere et legemiddel. Legemidler kan interagere, det vil si reagere med andre legemidler eller med øvrig helsetilstand, og føre til uønskede eller uforutsigbare effekter (National Institute for Health and Care Excellence, 2019; US Food & Drug Administration, 2018; General Medical Council, 2013). I en studie av methylphenidate (Rabaeys et al., 2015) måtte 97 % av personer som hadde interesse for deltagelse i studien utelukkes, flesteparten med tanke på kontraindikasjoner knyttet til pre-eksisterende faktorer. Faktorene inkluderte blant annet daglig bruk av andre medisiner, høyt blodtrykk, psykiske sykdommer, ADHD, epilepsi, alkoholisme og hjerneslag.

Et av de mest problematiske aspektene ved medisinerer er bivirkninger. Dette kommer tydelig frem i flere studier om medisinerer ved taleflytvansker, f.eks. alvorlige psykiatriske bivirkninger relatert til seponering (avslutning) av det antidepressive legemiddelet paroxetine (Stager et al., 2005); dystoni, parkinsonisme og andre uutholdelige bivirkninger tilknyttet det antipsykotiske legemiddelet haloperidol (Bothe et al., 2006b); og vektøkning og en lett sløvende effekt ved bruk av et annet antipsykotisk legemiddel, olanzapine (Maguire, Riley, Franklin, Maguire, Nguyen & Brojeni, 2004).

Det er viktig at interaksjoner og bivirkninger tas med i eventuell drøfting om forskning relatert til medisinerer, da det er et alvorlig tema som må tas i betraktning.

Pagoclonestudiene

Legemiddelet pagoclone fikk en del oppmerksomhet på nettet for noen år siden da to relativt store studier ble satt i gang for å undersøke legemiddelets virkning på stammesymptomer. Pagoclonestudiene er et nyttig eksempel på måten overfladiske funn ikke nødvendigvis speiler hele historien og kan skape urealistiske håp og forventninger. Da denne studien er ganske velkjent, er det ikke uvanlig at logopeder får spørsmål om den. Derfor beskrives den her i detalj, slik at en har anledning til å hjelpe andre å tolke den.

Maguire og hans kollegaers (2010a) forskning om pagoclone er også kjent som EXPRESS-studien. Det var 132 deltagere i studien: 88 personer i pagoclone-gruppen og 44 i placebo-gruppen. Den første fasen varte i åtte uker og var en dobbelt-blindet studie hvor verken deltagerne eller forsker-teamet visste hvilke personer som fikk pagoclone og hvilke som fikk placebo.

Selv om forfatterne rapporterte positive funn med signifikante forskjeller i stammefrekvens mellom gruppene etter 4 uker, fantes det ikke signifikante forskjeller etter 8 uker. Uansett gikk studien videre og den neste fasen var en «open-label» fase (hvor alle deltagerne tok pagoclone og ingen tok placebo, og både deltagerne og forskere visste det) som varte i 12 måneder. Funnene fra open-label fasen er mindre troverdige enn funnene fra den dobbel-blindede fasen, da det ikke lenger kontrolleres for placeboeffekt eller subjektive forventninger av både deltagerne og forskerne. De fleste deltagerne (119 av 132) var fortsatt med i fasens oppstart, men færre enn 56 av dem gjennomførte hele fasen. For de 56 deltagerne som fullførte, rapporteres 40 % reduksjon i stammefrekvens etter 12 måneder, en mye større reduksjon enn det som ble observert under den dobbelt-blindede fasen. Hvordan tolker vi denne studien? Til tross for at studiens forfattere er entusiastiske om funnene etter 12 måneder, anerkjenner de selv at funnene spriker (Maguire et al., 2010a, s.55). Og hva med de 63 deltagerne (over 50 %) som ikke gjennomførte hele open-label fasen? Var det bare at de ikke var tilgjengelige for oppfølging? Eller opplevde de bivirkninger eller manglende effekt? Valgte de å seponere pagoclone? Studien gir ingen informasjon om det, og uten å vite er det vanskelig å få hele bildet, og dermed vanskelig å tolke resultatene.

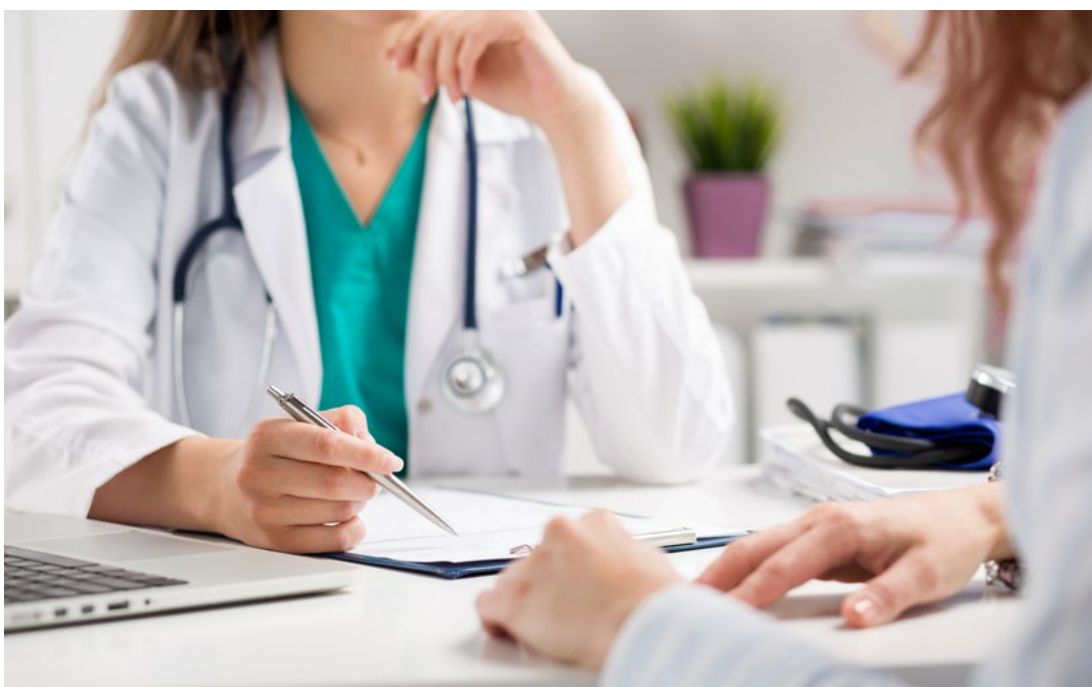
Historien stopper ikke her. Pagoclones ferd fortsatte med en enda større dobbelt-blindet studie som varte i 8 måneder og hadde over 300 deltagere (US National Library of Medicine, 2012). Plutselig ble studien stanset uten noen som helst form for rapportering. Det kom aldri en publisering tilknyttet studien og pressemeldinger samt alle referanser til pagoclone er slettet fra legemiddelfirmaets nettside. Pagoclone er ikke tilgjengelig på resept eller for privat kjøp.

Ut i fra den begrensede informasjonen som finnes kan vi anta at pagoclone sannsynligvis enten ikke hadde effekt, ikke hadde tilstrekkelig effekt, eller ikke hadde tilstrekkelig effekt på et tilstrekkelig høyt antall deltagere for at selskapet kunne fortsette utprøvingen etter den siste studien. Uten tydelig rapportering blir dette bare spekulering. Studien er uansett et nyttig eksempel på publiseringskjevhet. De mer positive, tidlige resultatene fikk mye oppmerksomhet, ble publisert og er lett tilgjengelig på nett, mens senere mer negative funn aldri ble publisert.

Oppsummering av nåværende status i forskningen

Noen forskere hevder at andre tilnærminger kan ha mye større effekt på stammesyntomene enn selv de mest lovende legemidler (Ingham, 2010). Til tross for at noen poengterer at endringer tilknyttet andre tilnærminger ikke alltid er varige (Maguire, Riley & Franklin, 2010b), kan medisinerung ved stamming uansett ikke anbefales basert på nåværende forskning. Samtidig er det kanskje ikke lurt å lukke døren helt til medisinerung ved taleflytvansker. Det kan finnes unntak. Mange studier ser på gjennomsnittseffekt på hele grupper i stedet for effekt på den enkelte. Det er, for eksempel, mulig at det finnes subtyper av stamming, og at det derfor er mulig at noen få individer kan oppleve fordeler ved bruk av legemidler.

En pilotstudie med legemiddelet ecopipam, publisert i 2019, rapporterer om reduksjon av noen stammesyntomer for noen deltakere mens de tok legemiddelet og at det ble godt tolerert (Maguire et al., 2019). Dessverre har studien flere svakheter. Blant annet foreligger det data på kun fem deltakere og studien er en "open-label design", hvor det ikke finnes en placebogruppe og både deltakere og forskere vet at medikamentet tas av alle. Det er i tillegg manglende oppfølging over tid. Uansett kan resultatet forhåpentligvis føre til en større studie med solid metodikk, slik at vi bedre kan vurdere om ecopipam har noe å bidra med i en holistisk tilnærming for stamming.



I hvilke situasjoner er det forsvarlig å vurdere utprøving med legemidler?

Basert på forskningen som er presentert over er det ikke i mange situasjoner vi logopedier har faglig belegg for å gå inn i en utprøving av legemidler. Ellers, med tanke på risikoene og manglende evidens, og denne forfatterens litteratursøk og kliniske erfaring, bør utprøving med legemidler ikke anbefales.

Hvis du skulle komme i en situasjon der personen selv ønsker medikamentell behandling, er det muligens forsvarlig å støtte personens ønsker, med tanke på følgende retningslinjer:

- Vedkommende er voksen eller eldre tenåring som har stammet i minst fire år.
Dette fordi forskning indikerer at de fleste barn som stammer opplever opphør av stamming innen 4 år etter stammingens start (Yairi & Ambrose, 1999). Derfor er det ikke forsvarlig å introdusere legemidler, som virker inn på hele kroppen og muligens på barnets fysiske utvikling, når det fortsatt er sannsynlig at stammingen vil opphøre.
- Vedkommende har ikke historie med rus- eller legemiddelmisbruk.
Dette for å redusere risikoen for avhengighet eller misbruk.
- Vedkommende strever med store negative emosjoner og begrensinger i hverdagsliv tilknyttet stamming.
Det er viktig at det finnes gode grunner til å introdusere et legemiddel som virker inn på hele kroppen og muligens kan ha negative eller farlige konsekvenser, eller bare fører til skuffelse. Husk den latinske frasen «Primum non nocere» som brukes i helsemiljøer – Først og fremst, gjør ingen skade.
- Det er blitt gjort solide forsøk med andre veldokumenterte tilnærminger i minst to år.
I følge Guitar (1998) kan tradisjonell, en-gang-per-uke oppfølging for voksne som stammer ta opptil to år for å oppnå betydningsfulle forandringer i hverdagslivet. Derfor finnes det ikke støtte for utprøving med legemidler som har svak faglig begrunnelse, før det er jobbet fokusert med andre tilnærminger som har påvist effekt.

Hvordan gjennomføre utprøving med medisinerer ved stamming

Det er tre elementer som går inn i utprøving med legemidler ved stamming: samarbeid med andre fagpersoner; mål og forventninger til personen som stammer; og evaluering.

Samarbeid med lege:

Samarbeid med lege er helt nødvendig. Både du og personen som stammer må akseptere at dere ikke kan gå videre uten samarbeid med villige fagpersoner som er åpne for å støtte prosessen. Legens rolle er å delta i drøftinger og velge hvilke legemidler som kan være mål for utprøving, ta beslutninger angående dosering, skrive resept, tilby tett oppfølging for å justere dosering og overvåke mulige bivirkninger, samt evaluere i hvor stor grad vedkommende klarer å holde seg til medisineringsregimet. Ifølge Maguire, Yeh og Ito (2012) kan medikamentets effekt utvikle seg over tid. De anbefaler derfor at et legemiddel prøves i minst 3 måneder, med mindre det oppleves uakseptable bivirkninger. Det er lite sannsynlig at slike utprøvinger kan være blindet, men det er mulig å vurdere enn A-B-A utprøving, med tre måneder «på» medikamentet, fulgt av tre måneder «av» og så tre måneder på igjen, for å sikre en viss grad av kontroll.

Mål og forventninger:

En del av logopedens rolle i utprøving av medisinerer er å hjelpe personen som stammer til å sette ord på sine personlige mål og forventninger. Identifisering av mål letter evalueringprosessen, da det kan vurderes om legemidlet bidrar til fremgang eller oppnåelse av disse målene. Med bakgrunn i forskningen kan logopeden bidra til å skape realistiske forventninger, blant annet ved å referere til manglende evidens på effekt, men at det finnes noen få individer som rapporterer om mild til moderat forbedring i ulike stammesymptomer ved medisinerer. Det er også viktig å informere om muligheten for at eventuelle positive effekter kan reduseres over tid på grunn av placebo-effekten, eller at kroppen venner seg til medikamentet.

Evalueringer:

Etter denne forfatterens mening er logopedens største rolle i utprøvingen å støtte personen i vurderingen av om legemidlet virker inn på stamming eller ikke, om den eventuelle innvirkningen er i positiv eller negativ retning, og om eventuelle forandringer er betydningsfulle eller ikke. Akkurat hva som evalueres kan tilpasses målene for behandling. Evalueringer og evidens kan blant annet inkludere dagbok for å notere atferd relatert til målene, samt observasjoner om subjektiv opplevelse av effekt av medikamentet. Tilbakemeldinger og observasjoner fra nærpåersoner kan gi meningsfull informasjon. Spørreskjema om angst eller deltagelse i ulike aktiviteter kan også være relevante, samt filmopptak som tas både hos logoped og i hverdagssituasjoner. Dere kan, for eksempel, regne ut prosent stammede stavelser, bruke vurderingskalaer eller beskrivelser for å vurdere og sammenligne opptak. Da stammingsens fysiske, psykologiske og kognitive aspekter vokser og avtar over tid, er det viktig at evalueringene tas i flere uker før legemidlet introduseres, samt underveis. Dette gir et utgangspunkt som kan sammenlignes med senere evalueringer. Som nevnt tidligere, må det aksepteres at slike utprøvinger ikke er blindet, og at placebo-effekten og forventninger derfor kan spille inn. Til slutt kan hele teamet (personen, legen, logopeden og andre involverte nær- og fagpersoner) sammenligne og drøfte «evidensen», inkludert i hvor stor grad personen holder seg til medisineringsregimet, for å konkludere om medikamentet har noe å bidra med for vedkommende eller ikke.

Kasus: Utprøving med medisinerig

Forfatteren har tidligere hatt samarbeid med en voksen som tok medikament for angst, og samtidig opplevde subjektiv reduksjon i stammefrekvens som uforventet bivirkning av legemidlet. Etter en stund måtte legemidlet seponeres på grunn av negative sosiale og psykologiske bivirkninger. Vedkommende savnet effekten legemidlet hadde på stammesymptomene og søkte derfor et alternativt legemiddel. Vedkommende hadde stammet siden hen var barn, det var ikke evidens for misbruk av legemidler eller andre stoffer, og ettersom personen kun ønsket et nytt medikament, var det vanskelig for hen å vurdere andre tilnærminger. Det ble følgelig opprettet et samarbeid mellom personen, logoped og fastlege, som støttet utprøving med ulike medikamenter. Det var fastlegen som bestemte hvilke legemidler og dosering som ble prøvd, mens logopeden drøftet mål og forventninger og hjalp personen med å evaluere effekten av medikamentet. Til slutt anerkjente personen at det ikke hadde blitt funnet et akseptabelt alternativ, og ble deretter mer mottakelig for ikke-medikamentelle tilnærminger.

Konklusjon

Denne artikkelen har oppsummert nåværende status i forskning om medisinerer ved stamming. Viktige elementer som bør tas i betraktning når man vurderer funn i forskningen er blitt skissert, med eksempler fra spesifikke forskningsstudier. Videre er det beskrevet «retningslinjer» som kan hjelpe logopeden å vurdere i hvilke situasjoner det kan være forsvarlig å støtte en person som ønsker å prøve ut medisinerer ved stamming, samt nødvendige elementer i en eventuell utprøving.

Konklusjonen er at evidensgrunnlaget for bruk av medisinerer som et ledd i oppfølging for personer som stammer per i dag er svakt. Som omtalt i artikler som omhandler tiltak i denne artikkelsamlingen, finnes det mange andre tilnærminger med solid bakgrunn i forskning og klinisk erfaring som kan være fordelaktige for personer som stammer. Likevel er det mulig, etter at ytterligere forskning om både ulike medikamenter og ulike subgrupper blant personer som stammer er gjennomført, at medisinerer i fremtiden kan komme til å bli et supplement til andre tilnærminger for enkelte personer som stammer.



Litteraturliste

- Aukst-Margetić, B., & Margetić, B. (2008). Stuttering as a side-effect of divalproex sodium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62(6), 748.
- Bothe, A.K., Davidow, J.H., Bramlett, R.E. & Ingham, R.J. (2006a). Stuttering Treatment Research 1970-2005: I. Systematic Review Incorporating Trial Quality Assessment of Behavioral, Cognitive, and Related Approaches. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 15, 321-341.
- Bothe, A.K., Davidow, J.H., Bramlett, R.E., Franic, D.M. & Ingham, R.J. (2006b). Stuttering Treatment Research 1970-2005: II. Systematic Review Incorporating Trial Quality Assessment of Pharmacological Approaches. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 15, 342-352.
- Boyd, A., Dworzynski, K. & Howell, P. (2011). Pharmacological Agents for Developmental Stuttering in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(6), 740-744.
- Cordes, A.K. & Ingham, R.J. (1994). The Reliability of Observational Data: II. Issues in the Identification and Measurement of Stuttering Events. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 37, 279:294.
- Donaher, J., Healey, E.C. & Zobell, A. (2009). The Effects of ADHD Medication Changes on a Child who Stutters. *ASHA SIG 4 Perspectives on Fluency and Fluency Disorders*, 19, 95-98.
- Freakonomics (2. mars 2017). Bad Medicine, Part I: (Drug) Trials and Tribulations. <http://freakonomics.com/podcast/bad-medicine-part-1-drug-trials-tribulations/>
- General Medical Council. (2013). Good practice in prescribing and managing medicines and devices.
- Grover, S., Verma, A.K. & Nebhinani, N. (2012). Clozapine-induced stuttering: a case report and analysis of similar case reports in the literature. *General Hospital Psychiatry*, 34, 703.e1-703.e3.
- Guitar, B. (1998). Stuttering: an integrated approach to its nature and treatment, 2nd utg. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
- Hoang, J.L., Patel, S. & Maguire, G.A. (2015). Case report of aripiprazole in the treatment of adolescent stuttering. *Annals of Clinical Psychiatry*, 27(4), e1-e2.
- Ingham, R.J. (2010). Comments on Article by Maguire et al: Pagoclone Trial: Questionable Findings for Stuttering Treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 649-650.
- Lebrun, Y. (1991). Stuttering and Epilepsy. *Journal of Neurolinguistics*, 6(4), 433-444.

- Maguire, G.A., Franklin, D.L. & Kirsten, J. (2011). Asenapine for the Treatment of Stuttering: An Analysis of Three Cases. *American Journal of Psychiatry*, 168(6), 651-652.
- Maguire, G.A., Riley, G., Franklin, D.L. & Gottschalk, L.A. (2000). Risperidone for the Treatment of Stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(4), 479-482.
- Maguire, G., Franklin, D, Vatakis, N.G., Morgenshtern, E., Denko, T, Yaruss, J.S., Spotts, C., Davis, L., Davis, A., Fox, P., Soni, P., Blomgren, M., Silverman, A. & Riley, G (2010a). Exploratory Randomized Clinical Study of Pagoclone in Persistent Developmental Stuttering. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(1), 48-56.
- Maguire, G.A., Riley, G.D. & Franklin, D.L. (2010b). Reply to Comments by Dr Ingham Regarding Maguire et al (J Clin Psychopharmacol. 2010; 30:48-56). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30(5), 650-651.
- Maguire, G.A., Riley, G.D., Franklin, D.L., Maguire, M.E., Nguyen, C.T. & Brojeni, P.H. (2004). Olanzapine in the Treatment of Developmental Stuttering: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Clinical Psychiatry*, 16, 63-67.
- Maguire, G.A., Ye, C.Y. & Ito, B.S. (2012). Overview of the Diagnosis and Treatment of Stuttering. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 4(2), 92-97.
- Maguire, G. A., LaSalle, L., Hoffmeyer, D., Nelson, M., Lochhead, J. D., Davis, K., Burris, A. & Yaruss, J. S. (2019). Ecopipam as a pharmacologic treatment of stuttering. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 31(3), 164-168.
- Margetić, B., Aukst-Margetić, B. & Krajinović, B. (2009). A Case of Stuttering During Treatment with Levomepromazine. *Psychopharmacology Bulletin*, 42(1), 8-10.
- Meline, T. & Harn, W.E. (2008). Comments on Bothe, Davidow, Bramlett, Franic, og Ingham (2006). *American Journal of Speech-Language Pathology*, 17, 93-97.
- Mozos-Ansorena, M., Pérez-Garcia, M., Portela-Traba, B., Taberbero-Lado, Á. & Pérez-Pérez, J. (2012). Stuttering treated with olanzapine: A case report. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40(4): 231-233.
- Mulder, L.J.M.M. & Spierings, E.L.H. (2003). Stuttering relieved by divalproex sodium. *Neurology*, 61(5), 714.
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Guidance on prescribing. Retrieved from <https://bnf.nice.org.uk/guidance/guidance-on-prescribing.html> 13.02.19.

Pesak, J., Zapletalova, J. & Grezl, T. (2009). Use of formoterol in the treatment of stuttering: A pilot study. Biomedical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 153(3), 199-203.

Rabaeyns, H., Bijleveld, H-A. & Devroey, D. (2015). The Influence of Methylphenidate on the Frequency of Stuttering: A Randomized Controlled Trial. Annals of Pharmacotherapy, 1-9.

Stager, S.V., Calis, K., Grothe., D., Bloch, M., Berensen, N.M., Smith, P.J. & Braun, A. (2005). Treatment with medications affecting dopaminergic and serotonergic mechanisms: Effects on fluency and anxiety in persons who stutter. Journal of Fluency Disorders, 30(4), 319-335.

Tavano, A., Busan, P., Borelli, M. & Pelamatti, G. (2011). Risperidone Reduces Tic-Like Motor Behaviors and Linguistic Dysfluencies in Severe Persistent Developmental Stuttering. Journal of Clinical Psychopharmacology, 31(1), 131-4.

US Food & Drug Administration. (2018). Think It Through: Managing the Benefits and Risks of Medicines. Retrieved from: <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/ucm143558.htm> 13.02.19.

US National Library of Medicine. (2012). A Study to Assess the Efficacy and Safety of Pagoclone for Adults With Stuttering. Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00830154> 13.02.19.

Yairi, E. & Ambrose, N.G. (1999). Early Childhood Stuttering 1: Persistence and Recovery Rates. Journal of Speech, Language and Hearing Research, 42, 1097-1112.

