



**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**
Universitätsklinikum Ulm





**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**

Universitätsklinikum Ulm

Entwicklungspsychopharmakologie

Antipsychotika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

DGKJP Hamburg
5.3.2008

Michael Kölch





Conflict of interest

Forschungsförderung:

BMFFSJ

Schweizer Bundesamt für Justiz

Eli Lilly International Foundation

Boehringer Ingelheim

Europäische Akademie

Ingrid-und-Frank-Stiftung

Mitarbeit in klinischen Studien

Eli Lilly

Astra Zeneca

Janssen-Cilag

Reisebeihilfen/Vortragshonorare:

Janssen-Cilag

Universität Rostock

DGKJPP

UCB

diverse gemeinnützige Organisationen





Übersicht Antipsychotika

Konventionelle

Atypika

First generation antipsychotics

Second generation antipsychotics

Hochpotente Neuroleptika

Niedrigpotente Neuroleptika

Mögliche Indikationsgebiete:

Impulskontrollstörungen

Tic-Störungen

Essstörungen

Psychosen

Persönlichkeitsstörungen

affektive Störungen





Definition

Neuroleptika/Antipsychotika: Medikamente, deren gemeinsames Merkmal eine Blockade von Dopamin-Rezeptoren ist

Je nach Profil der Substanz werden mitunter auch noch andere Rezeptoren blockiert: muscarinerge, adrenerge, histaminerge...

Dies hat Auswirkung auf spezifische Wirkung einer Substanz, andererseits jedoch auch - genauso wie die Blockade des Dopaminrezeptors - großen Einfluß auf die möglichen Nebenwirkungen.

Atypika:

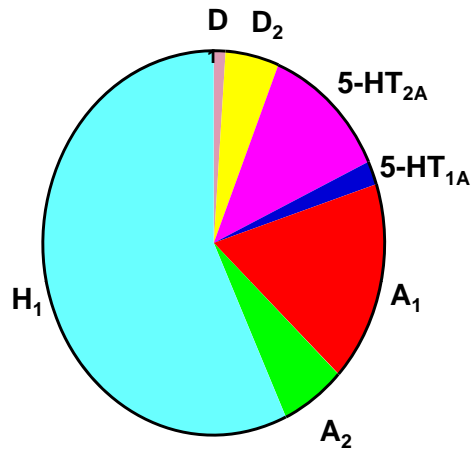
Gleichzeitige Blockade von Serotonin-2A-Rezeptoren (5-HT_{2A}) mit erhöhter Ausschüttung von Dopamin und teilweiser Reversion von D₂-Rezeptor Blockade

Schnelle Dissoziation vom D₂-Rezeptor mit zeitlich nicht ausreichender Blockade zur Auslösung von EPS

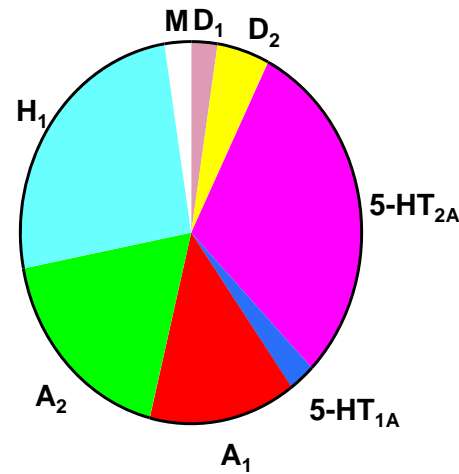


Rezeptor Bindungsprofile (nach Schimmelmann)

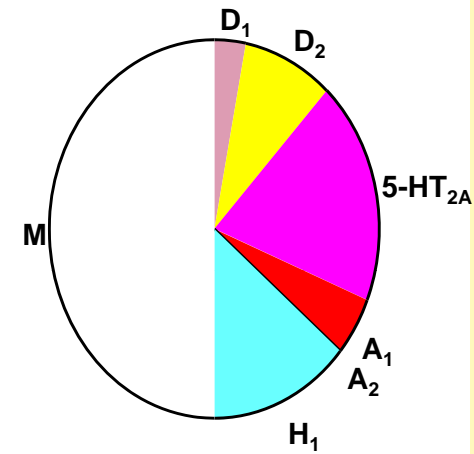
Quetiapin



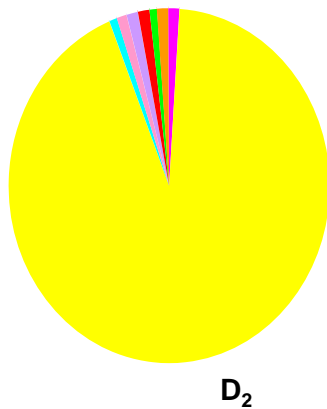
Clozapin



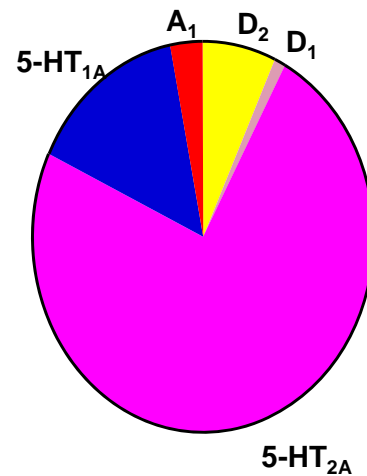
Olanzapin



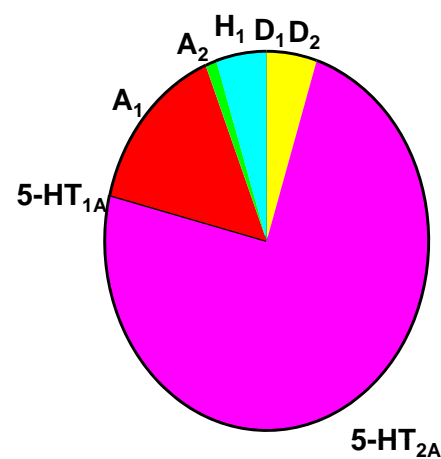
Amisulprid



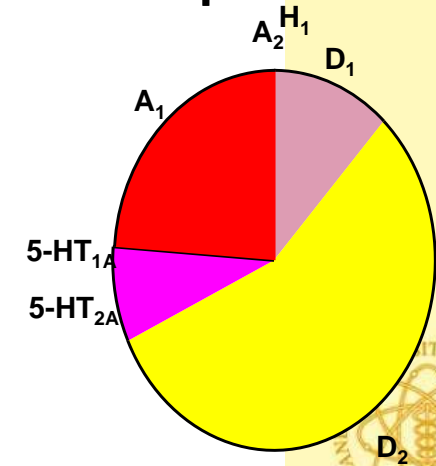
Ziprasidon



Risperidon



Haloperidol





Welche klinische Relevanz hat das Wissen um Rezeptorprofile?

Steigerung der Dosis bewirkt stärkere Bindung an bestimmte Rezeptoren und verändert das Nebenwirkungsprofil (Quetiapinbeispiel, α_2 Blockade ab 250-300mg/Tag)

Entzugs/Rebound Symptome können bei Absetzen aber auch Wechsel von Antipsychotika auftreten

- Pharmakodynamisch begründete Symptome (Umstellung von stark vs. schwach an $D_2/H_1/M_1$ Rezeptoren bindende Antipsychotika)
- Pharmakokinetisch begründbare Symptome
 - Umstellung von Antipsychotika mit kurzer auf lange Halbwertszeit (Aripipazol)
 - Langsame Titrierung erforderlich (Clozapin)
 - Resorption von Einnahme mit Nahrung notwendig (Ziprasidon)
 - Blut-Hirnschranken-Gängigkeit unterschiedlich (Paliperidon ↓)



Effekte einer Blockade und 'Entzug' an Rezeptoren - Beispiele

D2:

Blockade: Antipsychotisch, -manisch, -aggressiv, EPS, Dyskinesien, Prolaktin ↑

„Entzug“: Psychose, Manie, Agitation, Akathisie, Entzugsdyskinesien

5-HT1A

Blockade: Antidepressiv, -ängstlich, anti-EPS, -Akathisie

„Entzug“: EPS, Akathisie

5-HT2A

Blockade: Antipsychotisch (?), Anti-EPS, -Akathisie

„Entzug“: EPS, Akathisie, Psychose (?)

α2

Blockade: Antidepressiv, Wachheit ↑, Blutdruck ↑

„Entzug“: Blutdruck ↓, Schwindel



Konventionelle Antipsychotika

konventionelle Neuroleptika: Gefahr der Entwicklung von extrapyramidal-motorischen Störungen (EPS)

Parkinsonismus (hierbei werden Symptome der Parkinsonschen Krankheit gezeigt, etwa: Mimikverlust, Ruhetremor, depressive apathische Antriebsminderung), Dystonie (unwillkürliche Verkrampfungen und Fehlhaltungen) und Akathisie (motorische Unruhe und Unfähigkeit still sitzen zu bleiben).

„Tardive Dyskinesie“: Bewegungsstörungen (etwa im Mundbereich), die in manchen Formen auch nach Absetzen der neuroleptischen Medikation auftreten und erhalten bleiben können.

Zusätzliche unerwünschte Wirkungen:

Herz-Kreislauf- System (Blutdrucksenkung, Erhöhung der Herzfrequenz, Schwindel),

Hormonsystems (Erhöhung des Hormons Prolactin)

Haut (erhöhte Lichtempfindlichkeit, Ausschläge, Pigmentbildung)

Durch Beeinflussung anderer Rezeptoren kann es vielfach auch zu Mundtrockenheit, verschwommener Sicht und Gewichtszunahme kommen.

Seltene Nebenwirkungen sind Blutbildveränderungen und Leberschäden





Wichtige NW bei Atypika

Clozapin:

Schwindel, Sedierung, Verstopfung, Gewichtszunahme,
Speichelfluß, Blutbildveränderungen, epileptische Anfälle,
Delir

Olanzapin:

Gewichtszunahme, Schläfrigkeit, Schwindelgefühl,
Mundtrockenheit

Quetiapin:

Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, erhöhte Herzfrequenz

Risperidon:

Schlaflosigkeit, Angstzustände, Kopfschmerzen

Ziprasidon:

Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Übelkeit



CATIE-Results (Liebermann et al. 2005)

74 % der Pat. Beendeten Medikation vor 18 Monaten („1061 of the 1432 patients who received at least one dose“):

64 % bei olanzapine,

75 % bei perphenazine,

82 % bei quetiapine,

74 % bei risperidone, and

79 % bei ziprasidone.

The time to the discontinuation of treatment for any cause was significantly longer in the olanzapine group than in the quetiapine ($P < 0.001$) or risperidone ($P = 0.002$) group, but not in the perphenazine ($P = 0.021$) or ziprasidone ($P = 0.028$) group.

The times to discontinuation because of intolerable side effects were similar among the groups, but the rates differed ($P = 0.04$); olanzapine was associated with more discontinuation for weight gain or metabolic effects, and perphenazine was associated with more discontinuation for extrapyramidal effects.





Zulassung

Keines der neueren atypischen Neuroleptika für den Einsatz bei schizophrenen Erkrankungen für Minderjährige zugelassen

Clozapin: Zulassung unter den bekannten strengen Indikationseinschränkungen ab 16 Jahren für PSFK

Risperidon: Zulassung für über Fünfjährige, jedoch nur in der Indikation Impulskontrollstörung bei – wie es in der Produktinformation unscharf definiert wurde – Intelligenzminderung oder einer Intelligenz im unteren Normbereich.

In USA gibt es mittlerweile eine FDA Zulassung für Risperidon zur Behandlung schizophrener Störungen bei Jugendlichen.





Was wissen wir bei Kindern und Jugendlichen?

Datenlage zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neueren „Atypischen Neuroleptika“ insgesamt unbefriedigend, aber Verschreibungsraten v.a. in den USA stark ansteigend (Aparasu & Bhatara 2007).

Datenlage für konventionellen Neuroleptika keineswegs sehr gesichert, wie dies der Umstand der Zulassung suggerieren könnte.

Armenteros und Davies (2006):

Datenlage für konventionelle Neuroleptika bezieht sich über alle bis in das Jahr 2003 publizierten Studien hinweg auf lediglich 209 minderjährige Patienten.

Nur zwei der insgesamt 13 Studien mit konventionellen Neuroleptika: randomisiertes Doppel-blind-Design

auch in diesen Studien bei bis zu 30% der Patienten keine ausreichende Symptomreduktion, jedoch starke NW





Klinische Studien zu Neuroleptika (Atypika) bei schizophrenen Psychosen bei Minderjährigen, nach Armenteros und Davies 2006

Studie Nummer	Publikation erschienen	AM	Arzneimitteltyp	n	Dichotomes Maß	Response Rate (%)	Std. Fehler	Qualitäts-score
8	1994	Clozapin	A	11	CGI	58.0	14.9	0
9	1995	Risperidon	A	4	CGI	75.0	21.7	0
10	1996	Clozapin	A	10	**	65.0	15.1	5
11	1997	Risperidon	A	10	CGI	60.0	15.5	1
13	1998	Olanzapin	A	8	CGI	37.5	17.1	1
14	2000	Olanzapin	A	15	Psychotic Improvement	66.7	12.2	1
15	2003	Olanzapin	A	16	CGI	68.8	11.6	1
12	1997	Clozapin	A	11	***	13.0	10.1	0
Gesamt/ Durchschnitt				85		55.7		1.1





TEOSS

Die Treatment of Early Onset Schizophrenia Spectrum Disorders (TEOSS) Studie (Registrierungsnummer bei ClinicalTrials.gov: NCT00053703) untersuchte

die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittel

Risperidon,

Olanzapin und

Molindon in der Behandlung

der Schizophrenie und der schizoaffektiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen.

Zahl der Minderjährigen, die in randomisierten doppel-blinden klinischen Studien mit atypischen Neuroleptika > die mit konventionellen Neuroleptika mit solchen Studiendesigns untersucht wurden.





TEOSS Methode

Dopple-blinde multizentrische Studie

119 minderjährige Patienten (8-19 Jahre) mit „early-onset schizophrenia“ und schizoaffektiver Störung

Behandlung mit:

Olanzapin (2.5–20 mg/day),

Risperidon (0.5–6 mg/day),

Molindone (10–140 mg/day, plus 1 mg/day of benztropine)

Dauer: 8 Wochen

Primary outcome:

„response to treatment“: CGI improvement score von 1/2 und $\geq 20\%$ Reduktion in PANSS Score nach 8 Wochen



TEOSS Ergebnisse

Keine signifikanten Unterschiede bei den Response Raten oder der Stärke der Symptomreduktion

Molindon : 50%; Olanzapin: 34%; Risperidon: 46%

Olanzapin & Risperidon signifikant größerer Gewichtszuwachs
Olanzapin hatte das größte Risiko für Gewichtszuwachs und Cholesterinerhöhung, LDL, Insulin und Transaminasen-Erhöhung

Molindon höhere Rate an Akathisie (im Selbstbericht)

Fazit:

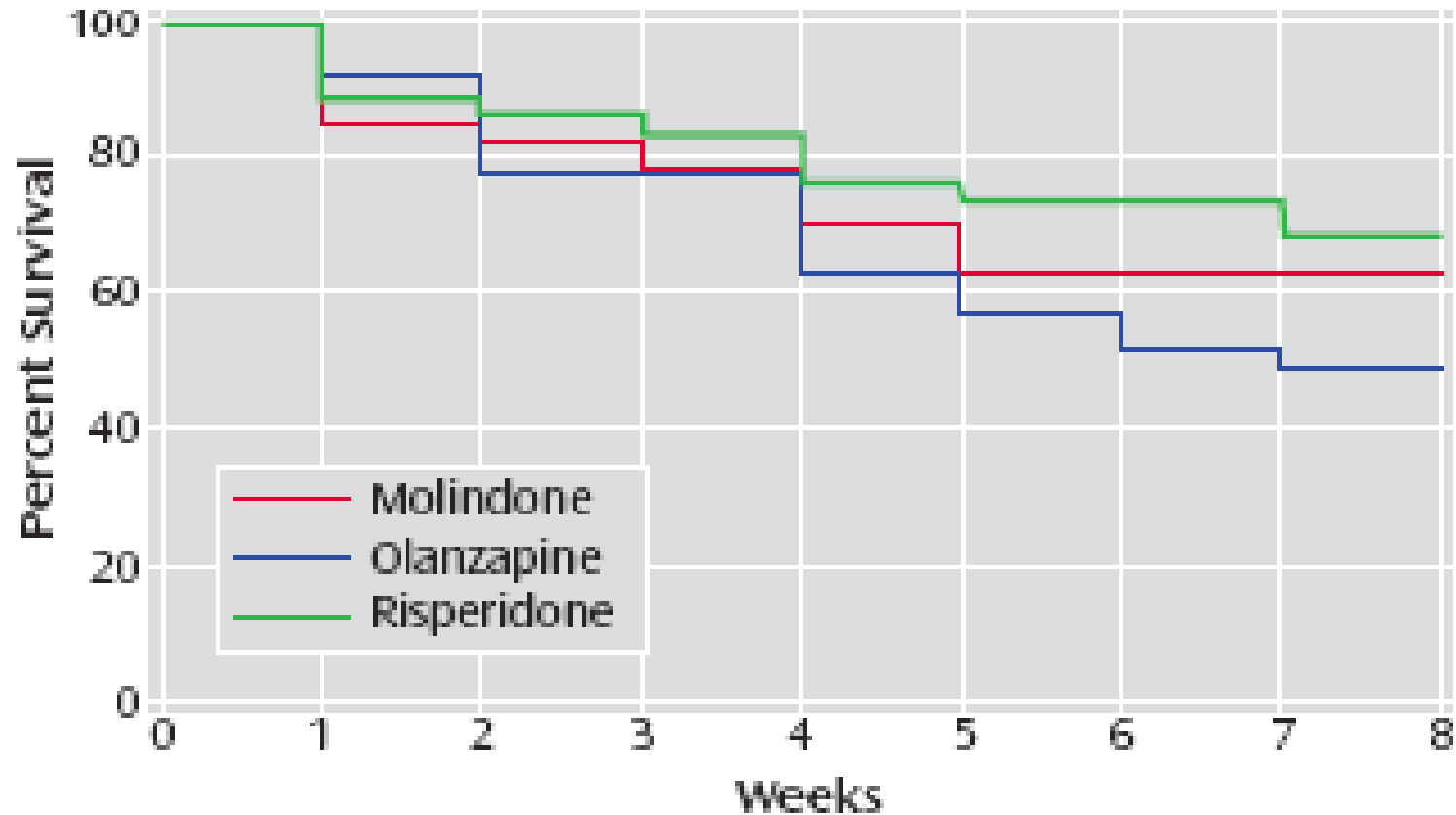
„Risperidone and olanzapine did not demonstrate superior efficacy over molindone for treating earlyonset schizophrenia and schizoaffective disorder.“





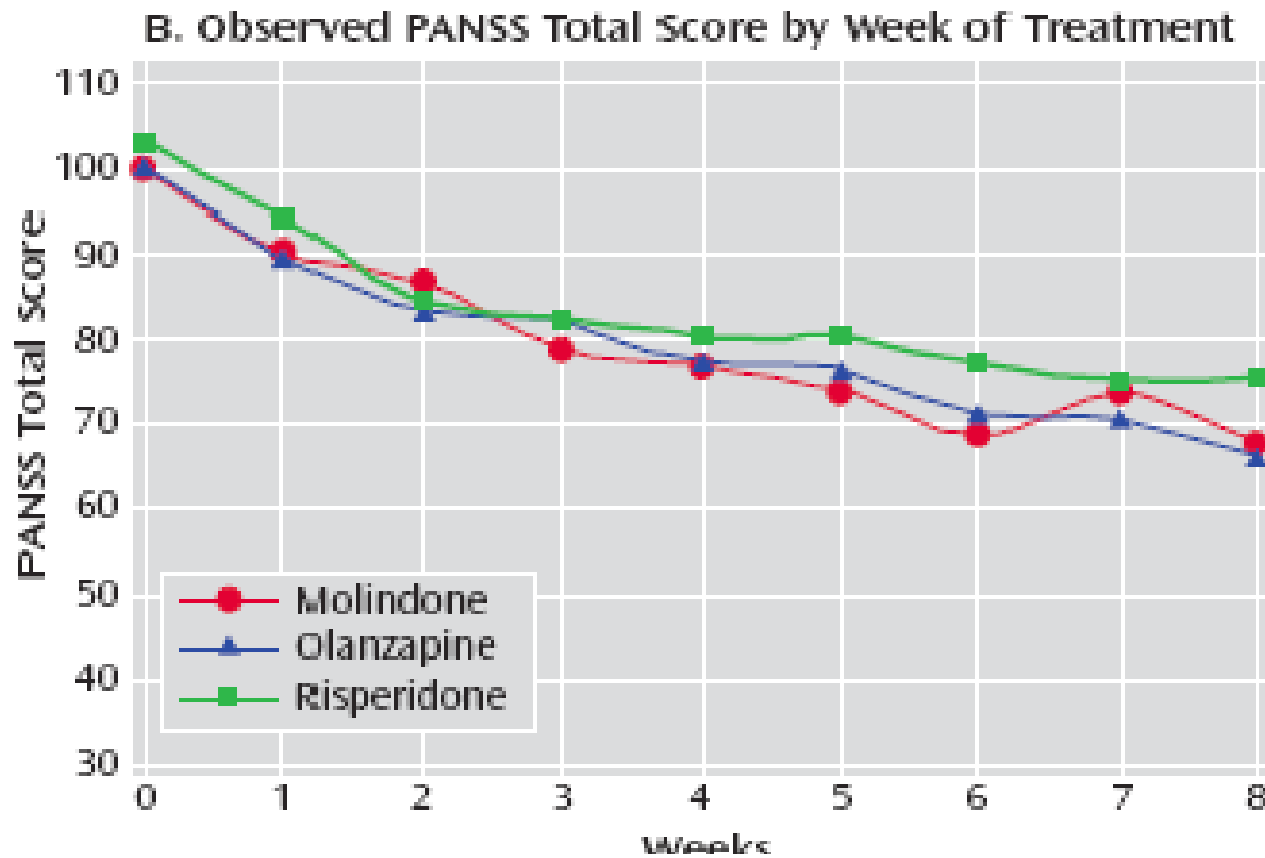
Beendigung Medikation TEOSS (Sikich et al. AmJPsychiatry 165:11, November 2008)

A. Time Course of Treatment Discontinuation





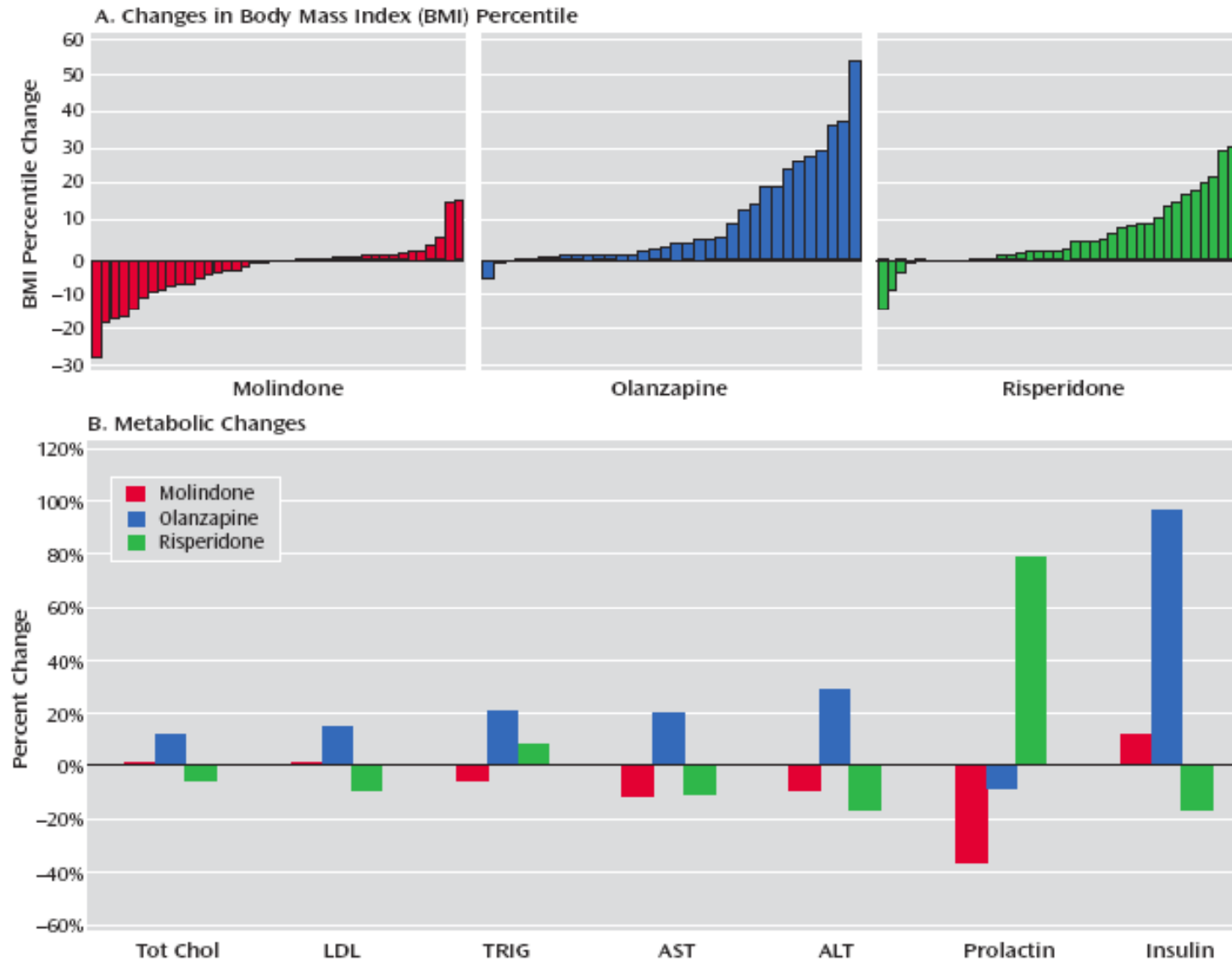
PANSS TEOSS (Sikich et al. AmJPsychiatry 165:11, November 2008)





TEOSS (Sikich et al. AmJPsychiatry 165:11, November 2008)

FIGURE 3. Adverse Effects of Antipsychotic Treatment Experienced in Subjects With Early-Onset Schizophrenia and Schizoaffective Disorder





Time to discontinuation

Ascher-Svanum et al. BMC Psychiatry 2006

Schizophrenie:

Mit Atypika wird länger behandelt als mit konventionellen AP
v.a. Olanzapin, Clozapin, Risperidon

Aber mittelpotente AP werden ebenfalls langfristiger verabreicht

Alaqua et al. Pharm World Sci 2008:

in der klinischen Praxis werden auch Atypika wegen NW häufig
bei Jugendlichen abgesetzt

68% berichteten über 108 NW in den ersten 3 Monaten

31% setzten das AM ab

19% zeigten keine klinische Besserung

Die meisten erhielten Risperidon





Impulskontrollstörungen

Chronisch:

Risperidon zugelassen (Einschränkungen!):

Dosisbereich: 0,25mg-4mg/d

Gewichtszunahme!

Alternative: Aripiprazol?

Akut:

Neurocil? Truxal?

Letztlich entscheidet das prä-akute Management!



Augmentierung

The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

[Marcus RN](#), [McQuade RD](#), [Carson WH](#), [Hennicken D](#), [Fava M](#), [Simon JS](#), [Trivedi MH](#), [Thase ME](#), [Berman RM](#). J Clin Psychopharmacol. 2008 28(2):156-65.

Remission rates were significantly greater with adjunctive aripiprazole than placebo (25.4% vs 15.2%; $P = 0.016$) as were response rates (32.4% vs 17.4%; $P < 0.001$).

Adverse events occurring in 10% of patients or more with adjunctive placebo or aripiprazole were akathisia (4.2% vs 25.9%), headache (10.5% vs 9.0%), and fatigue (3.7% vs 10.1%).

Incidence of adverse events leading to discontinuation was low (adjunctive placebo [1.1%] vs adjunctive aripiprazole [3.7%]).

Aripiprazole is an effective and safe adjunctive therapy as demonstrated in this short-term study for patients who are nonresponsive to standard ADT.





Anorexia nervosa

RPCT Olanzapin vs Risperidon

(Olanzapin mehr Gesichtszunahme, Roerig et al., 2005)

offene Studien zu Olanzapin erfolgreich,

einzelne erfolgreiche Fallberichte zu Quetiapin;

Risperidon- und Amisulprid-Wirksamkeit fraglich; Mitchel et al.
2003; Ruggiero et al. 2001



Bissada et al. Am J Psychiatry 2008; 165:1281–1288

The study was a double-blind, placebo-controlled, 10-week flexible dose trial in which patients with anorexia nervosa (N=34) were randomly assigned to either olanzapine plus day hospital treatment or placebo plus day hospital treatment.

Results: Compared with placebo, olanzapine resulted in a greater rate of increase in weight, earlier achievement of target body mass index, and a greater rate of decrease in obsessive symptoms. No differences in adverse effects were observed between the two treatment conditions.

Conclusions: These preliminary results suggest that olanzapine may be safely used in achieving more rapid weight gain and improvement in obsessive symptoms among women with anorexia nervosa.





Aussicht

Die second-generation Antipsychotika (SGA), wie Quetiapin oder Aripiprazol werden in den USA teilweise schneller die Zulassung für die „childhood bipolar“ Störung erhalten, die hierfür notwendigen Studien werden in der Regel nur in USA und Kanada, aufgrund der dort häufig gestellten „childhood bipolar“ Diagnose durchgeführt

die Studien zum relativ seltenen Krankheitsbild Schizophrenie werden bei Jugendlichen in der Regel weltweit durchgeführt

In Bezug auf Aripiprazol liegen hinreichende Zulassungsdaten sowohl für Schizophrenie, wie auch für „childhood bipolar“ vor.

Für weitere Substanzen wie z. B. Quetiapin, Ziprasidon etc. sind die Studien zur bipolaren Indikation schon abgeschlossen, während die weltweiten Schizophreniestudien noch laufen.



**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**

Universitätsklinikum Ulm

- **Dr. Michael Kölch**

**Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie /
Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm**

Steinhövelstraße 5

89075 Ulm

www.uniklinik-ulm.de/kjpp



Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Jörg M. Fegert

