



Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland e. V.

bkjpp

B K J P P

Bedrohte Kindheit –
Auftrag an die Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

BREMEN
DIE GLOCKE

15.–17. November 2007

Psychopharmakotherapie des Kindesalters

K.-U. Oehler

G.-E. Trott

17. November 2007

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte der letzten 5 Jahre
 Freiwillige Selbstverpflichtung entspr. den Empfehlungen der DGKJPP*

* Z Kinder Jugendpsychiat 34,4: 303-305 (2006)

In den letzten 5 Jahren hatte der Autor	ja <input checked="" type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>
Vortragshonorare	ja <input checked="" type="checkbox"/> Astra Zeneca, Janssen-Cilag, Medice, Novartis, Pfizer, ratiopharm, verschiedene Ministerien, verschiedene Universitäten	nein <input type="checkbox"/>
Industriegesponsorte Vortragsreihen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>
Klinische Prüfungen	ja <input checked="" type="checkbox"/> Janssen-Cilag, Lilly, Medice	nein <input type="checkbox"/>
Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Beiräten von pharmazeutischen Unternehmen	ja <input checked="" type="checkbox"/> Janssen-Cilag, Medice, Novartis	nein <input type="checkbox"/>
Aktienbesitz und Beteiligung an pharmazeutischen Unternehmen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input checked="" type="checkbox"/>

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



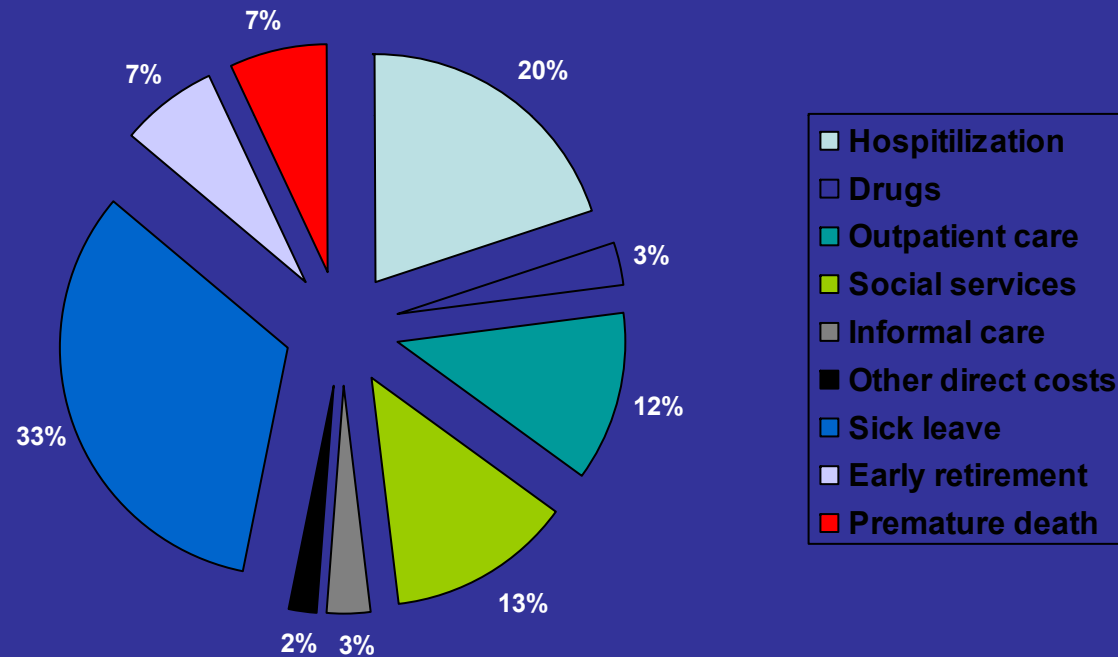
Im nervenheilkundlichen Fachgebiet (Neurologie, Psychiatrie, Nervenheilkunde, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatische Medizin und nichtärztliche Psychotherapie) werden 74 % der Mittel für die nichtärztliche Psychotherapie ausgegeben, die aber nur 2 % der Inanspruchnahmepopulation zugute kommen.

Meldinger et al. (2006): Ausgaben in der psychiatrischen Versorgung. Nervenarzt 77: 73-80

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Kosten von Erkrankungen des ZNS in Europa



Andlin-Sobocki P, Jönssin B, Wittchen H-V, Oleson J (2005):
Costs of Disorders of the Brain in Europe. Eur J Neurology 12;6 Suppl 1: 1-27

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Kostenaufwand für die verschiedenen Therapiesettings

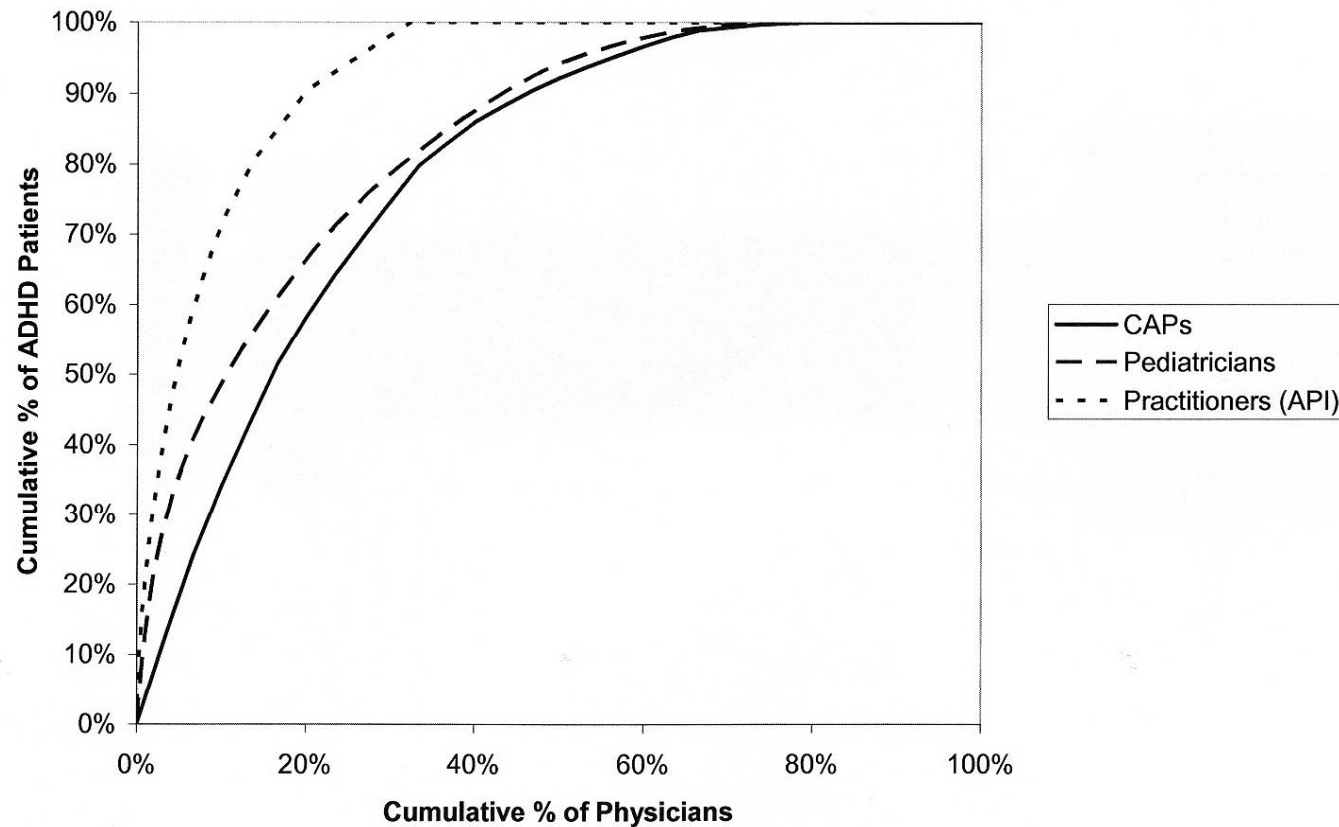
- Standardbehandlung	1071 \$
- Fachärztlich geleitete medikamentöse Behandlung	1180 \$
- Verhaltenstherapie	6988 \$
- Kombinationstherapie	7827 \$

(Schlander 2004)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Fig. 3: Physician involvement in diagnosis and treatment of ADHD in Nordbaden: concentration of patients among key physician groups (CAPs, child and adolescent psychiatrists)

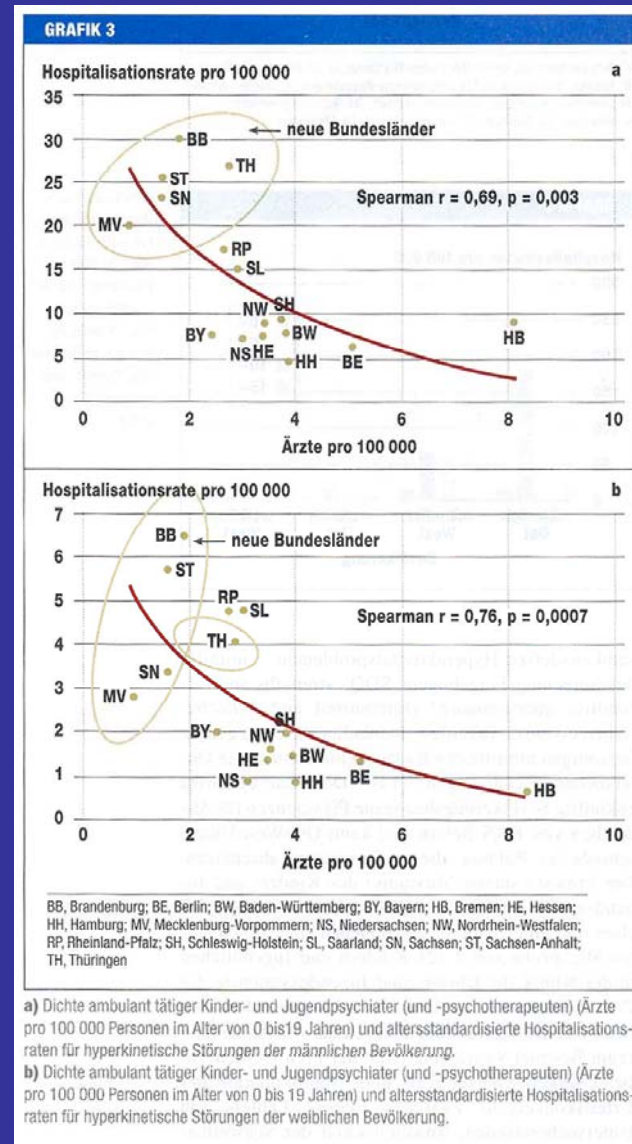


Psychopharmakotherapie des Kindesalters

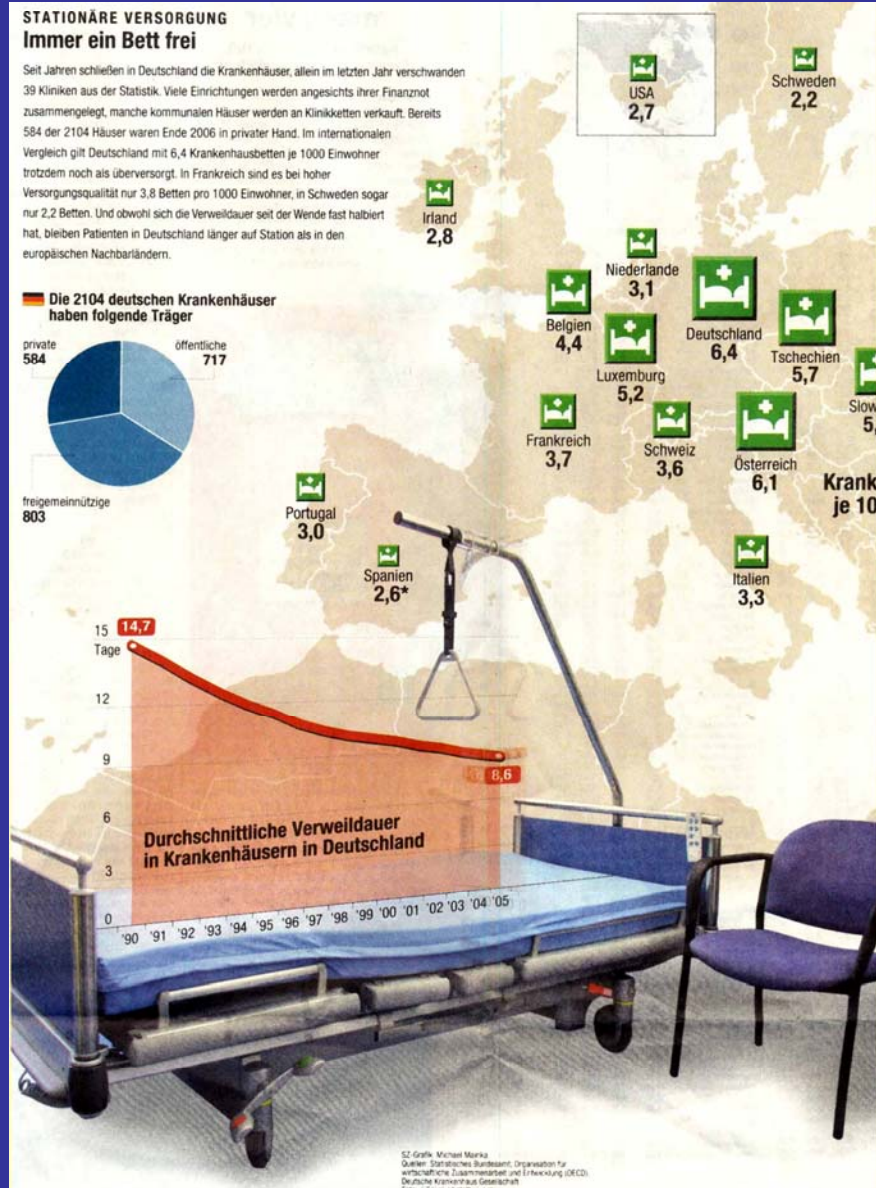


♂

♀



Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Besondere Probleme des Methylphenidats

- Bioverfügbarkeit extrem schlecht (D-MPh 17 %, L-MPh ca. 5 %)
- Bioverfügbarkeit kann interindividuell stark schwanken
- Keine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirkung
- Methylphenidat ist nur 1,5 Stunden im Plasma nachweisbar
- Die Pharmakologische Wirkung beruht zu 97 % auf D-MPh
- Die Wirkdauer unretardierten Methylphenidats ist sehr kurz (2-4 Stunden)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Vorteile langwirksamer Stimulanzien

- bessere Compliance
- keine Stigmatisierung durch Medikamenteneinnahme während der Schulzeit
- meist stabilisierte Stimmungslage
- weniger Rebound-Phänomene



Verfügbare Langzeitpräparate

- Ritalin SR® 20 mg
- Ritalin LA® 20 mg / 30 mg / (40 mg)
- Concerta® 18 mg / 36 mg / 54 mg
- Medikinet retard® 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg
- Equasym ® retard Diffucaps 10mg / 20 mg / 30 mg
- (Focalin XR)
- Strattera® 10 mg / 18 mg / 25 mg / 40 mg / 60 mg

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



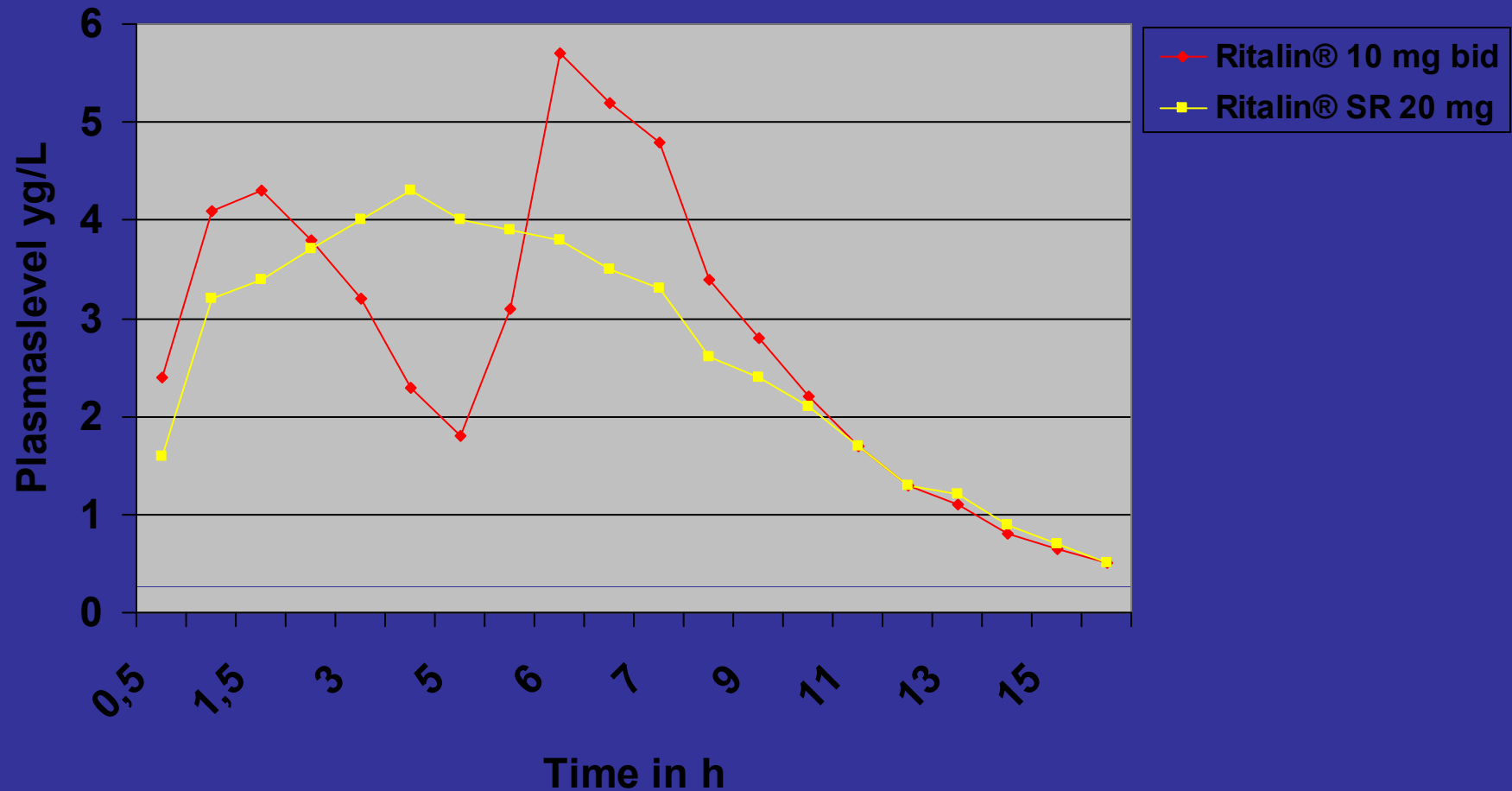
Ritalin SR®

- erhältlich als 20 mg-Tabletten
- in Deutschland Import aus der Schweiz
- Kosten für 100 Stück ca. 98.- €
- Wachsmatrix dient als Vehikel für verzögerte Freisetzung → fetthaltige Nahrungsaufnahme notwendig
- Wirkdauer ca. 6 bis 7 Stunden

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Pharmakokinetik IR vs. SR



Modified from Markowitz J, et al. *Clin Pharmacokinet* (2003) 42(4) 393-401

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



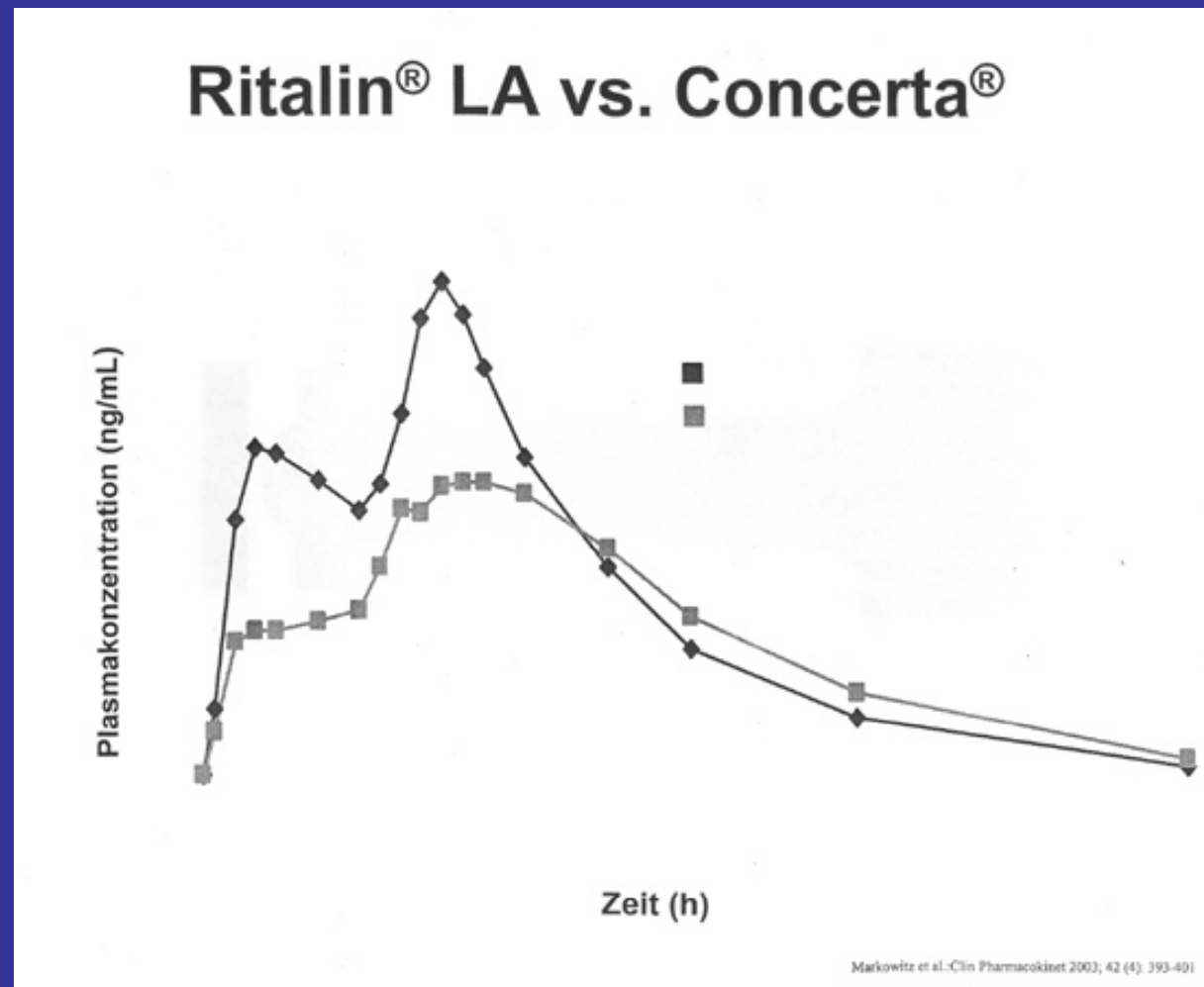
Ritalin LA®

- erhältlich als 20 mg- und 30 mg-Kapseln (können geöffnet werden)
- in Deutschland Import aus der Schweiz
- Kosten für 30 Stück 60,45.- € (20 mg) / 73,45.-€ (30 mg)
- Wirkstoff-Freisetzung nach dem SODAS® (= spheroidal oral drug absorption system)
Prinzip (Polymer-Überzug)
- Initialdosis : Verzögerungsdosis : 50 : 50
- Wirkdauer ca. 8 Stunden

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Plasmakonzentrationen Ritalin LA® vs. Concerta®



Psychopharmakotherapie des Kindesalters



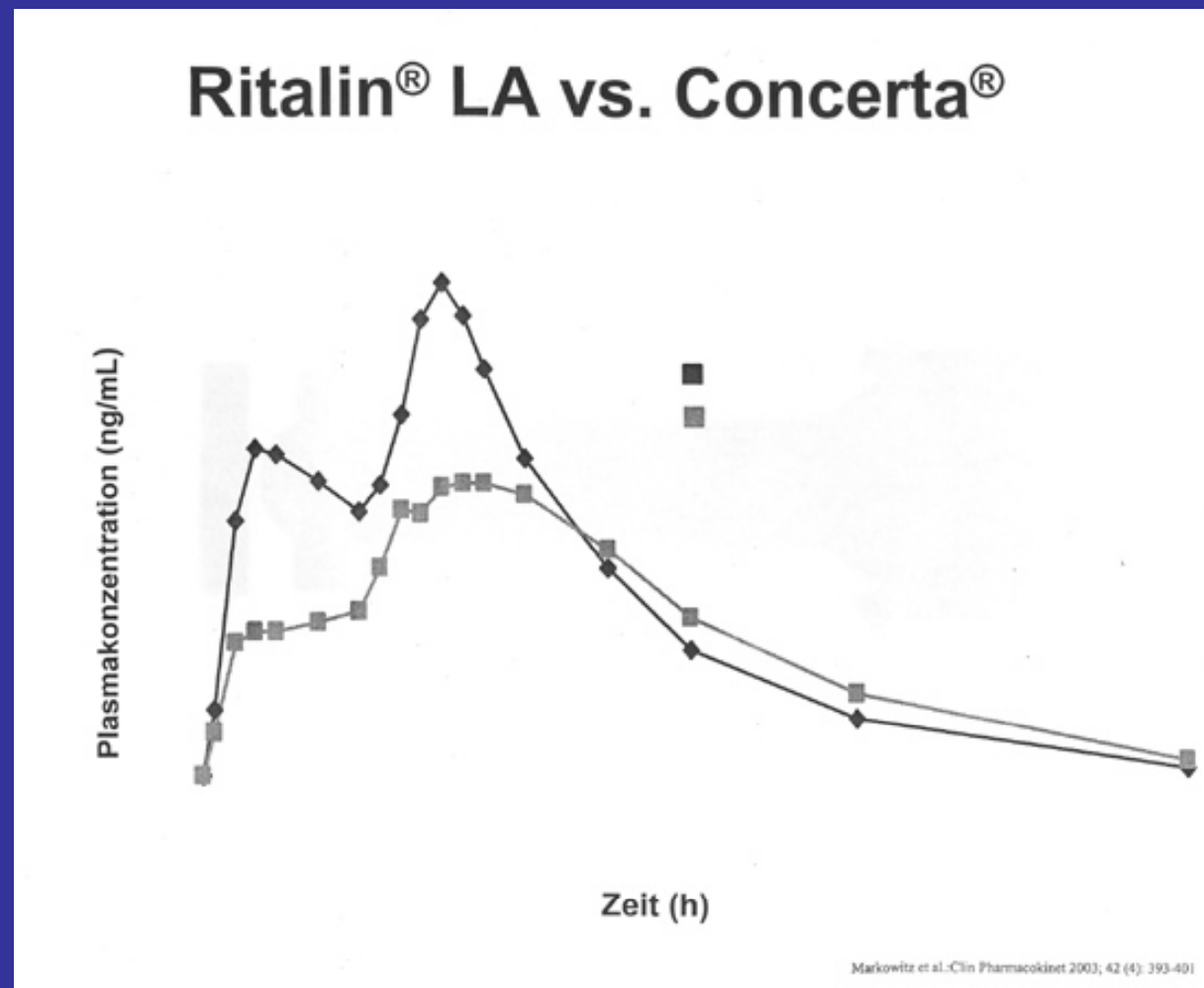
Concerta®

- erhältlich als 18 mg-, 36 mg- und 54 mg-Kapseln
- Kosten für 30 Stück 81,85.- € (36 mg)
- Wirkstoff-Freisetzung nach dem OROS® (= osmotic release oral system)-Prinzip
- Initialdosis : Verzögerungsdosis : 22 : 78
- Wirkdauer ca. 10 Stunden

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Plasmakonzentrationen Ritalin LA® vs. Concerta®



Psychopharmakotherapie des Kindesalters



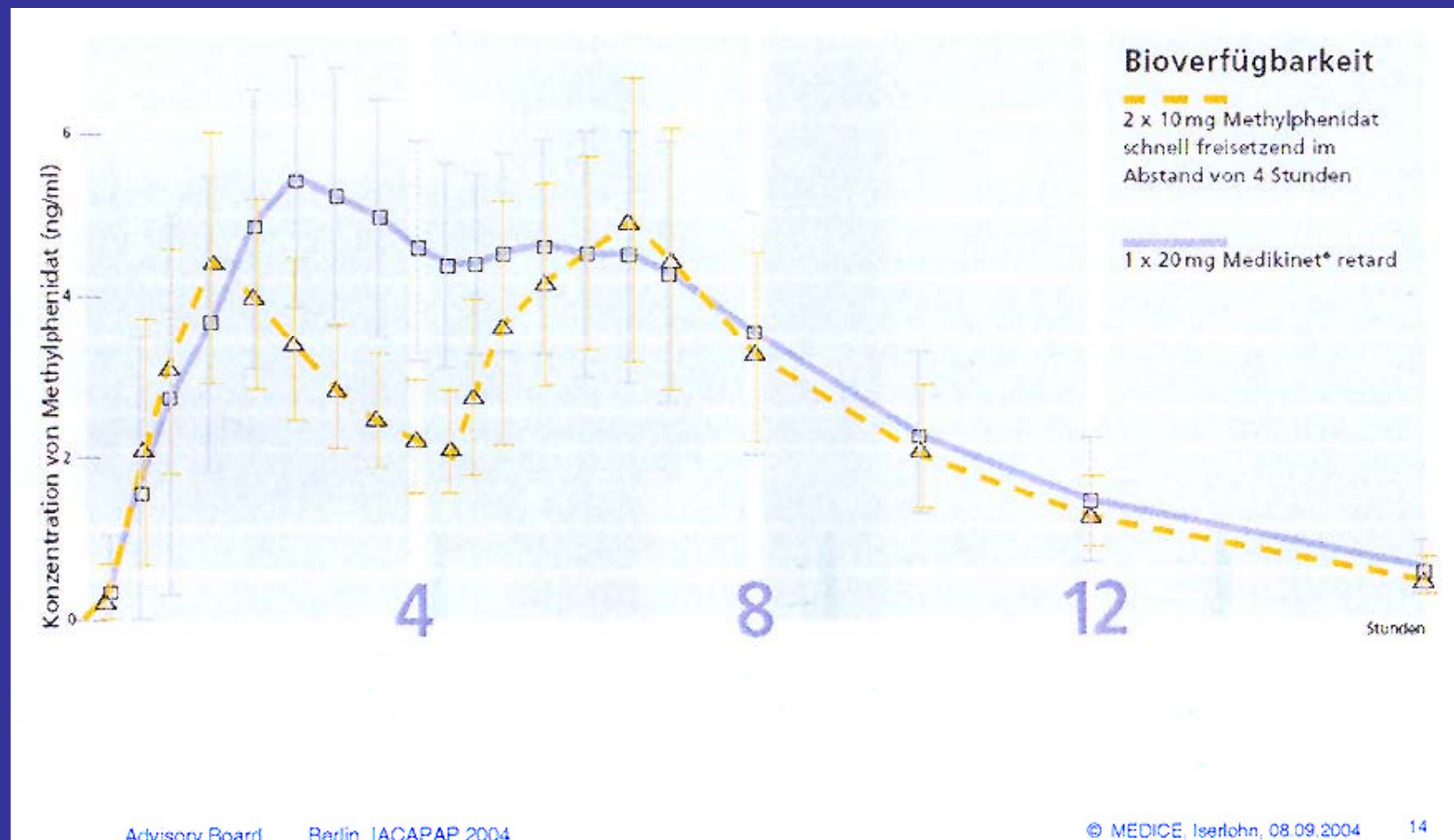
Medikinet retard®

- Ist als 10 mg / 20 mg / 30 mg / 40 mg -Kapseln verfügbar
- Wirkstoff-Freisetzung in 2 Stufen: 50 % schnell, 50 % verzögert nach 3 bis 4 Stunden
- verzögerte Freisetzung durch lackierte magensaftresistente Pellets
(Löslichkeit des Lacks pH-abhängig; > pH 5,5)
 - Bioverfügbarkeit abhängig von einer Nahrungsaufnahme (feste Nahrung), um ausreichend lange Verweildauer im sauren Milieu des Magens zu gewährleisten
- Wirkdauer ca. 8 Stunden

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Kinetikkurve Medikinet retard®





Strattera® (Atomoxetin)

- selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
- unterliegt nicht der BTMV
- Cytochrom P2 D6-System abhängig → erforderliche Dosis kann sehr unterschiedlich sein
- empfohlene Zieldosis 1,2 mg / kg KG / Tag
- Wirksamkeit auch bei Methylphenidat-Nonrespondern erwiesen (Michelsen 2004)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Tägliche Therapiekosten

- 30 mg Medikinet®	1,25 €
- 30 mg Methylphenidat Genericum	1.02€
- 30 mg Medikinet retard®	2,46 €
- 30 mg Ritalin LA®	2,72 €
- 36 mg Concerta®	2,84 €
- 20 mg Ritalin SR® + 10 mg Medikinet®	1,39 €
- Strattera®	3,69 €



PRESCHOOL ADHD TREATMENT STUDY (PATS) 1

Umfassende, mehrschichtige randomisierte Studie mit crossover-Design

303 Kinder zwischen 3 und 5;5 Jahren wurden erfasst

Ziel: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methylphenidat IR
UAW, Pharmakogenetik, Wachstum

In der Studie wurden 165 Kinder (74% Jungen, Alter im Durchschnitt 4;74 Jahre)
10 Monate lang behandelt



PRESCHOOL ADHD TREATMENT STUDY (PATS) 2

Dosisfindung

4 %	Non-Responder	
8 %	Placebo-Responder	
15 %	1,25mg	2 x tgl.
16 %	2,5mg	2 x tgl.
18 %	5mg	2 x tgl.
36 %	7,5mg	2 x tgl.
4 %	10mg	2 x tgl.

Die durchschnittliche optimale Dosis betrug 0,7mg/Kg/Tag, geteilt in 2 Dosen, lineare Dosis-Wirkungsbeziehung



PRESCHOOL ADHD TREATMENT STUDY (PATS) 3

Verträglichkeit 92% gute Verträglichkeit

UAW: Appetitminderung
 Schlafstörungen
 Bauchschmerzen
 sozialer Rückzug
 periorale Tics
 Die Erhöhung von Herzfrequenz und Blutdruck war klinisch nicht
 signifikant

Abbruch: 11% der Teilnehmer
 meist wegen Reizbarkeit und emotionaler Störung

Die Rate der unerwünschten Wirkungen nahmen im Laufe der Studie deutlich ab



PRESCHOOL ADHD TREATMENT STUDY (PATS) 4

Längenwachstum

Zu Beginn der Studie war die Mehrzahl der Probanden größer (63 Perzentile) und schwerer (72 Perzentile) als der Durchschnitt

Am Ende der Studie lag das Längenwachstum um 20%, das Körpergewicht um 55% unter dem erwarteten Wert

Je höher das Gewicht zu Beginn der Studie, desto größer die Veränderung

Veränderungen des Längenwachstums waren nicht mit Alter, Geschlecht, oder Dosis korreliert



PRESCHOOL ADHD TREATMENT STUDY (PATS) 5

Pharmakogenetik

Es konnten keine Assoziationen zwischen dem klinischen Bild und dem Genotyp gefunden werden.

Bei den unerwünschten Wirkungen wie Reizbarkeit, Tics und Nägelkauen waren Assoziationen feststellbar.

Bei den Phänomenen zunehmende Reizbarkeit bei höheren Dosen und sozialem Rückzug bei höheren Dosen fanden sich Beziehungen zu Besonderheiten des Dopamin-Rezeptor-Gens.



PRESCHOOL ADHD TREATMENT STUDY (PATS) 6

Klinische Empfehlung

Die Effektstärke des MPh ist bei Vorschulkindern geringer als bei Schulkindern

UAW treten häufiger auf, die emotionale Störung nimmt während der Behandlung ab, Appetitminderung und Einlafstörung blieb bestehen

Individuelle Dosisfindung

“start low and go slow”: Beginn mit 2,5mg 2x tgl., Steigerung auf 7,5mg 2x tgl.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen waren nicht zu beobachten

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Statistisches Bundesamt 2007

- Die Zahl der Suizide ist so niedrig wie noch nie zuvor
- Die Suizidrate betrug 1982 32,9 auf 100.000 Einwohner, 2006 11,9 auf 100.000 Einwohner
- Ältere Menschen sind besonders gefährdet, zwischen 60 und 90 Jahren steigt das Risiko stark an

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Treatment for Adolescents with Depressions Study (TATS)

Auch unter Medikation traten keine vollendeten Suizide auf.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen war es nicht möglich, suizidale Ereignisse einer statistischen Analyse zu unterziehen.

Der Einsatz von SSRI's zur Behandlung depressiver Syndrome wird befürwortet.

Jick H et al. (2004): Antidepressants and the risks of suicidal behaviors. JAMA 292: 338-343

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Antidepressants and Youth Suicide in New York City

Von 1999-2002 begannen 41 Menschen in New York City unter 18 Jahren Suizid, bei 36 wurde eine toxikologische Untersuchung auf Antidepressiva durchgeführt.

Nur bei einer Person wurden bei der toxikologischen Untersuchung Antidepressiva gefunden (Bupropion und Sertralin).

Leon et al. (2006): Antidepressants and Youth Suicide in New York City, 1999-2002. *J Am Acad Child Adolescent Psychiatry* 45, 9: 1054-1058

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



UK General Practice Research Database (GPRD)

Es besteht kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Gebrauch moderner Antidepressiva und suizidalem Verhalten bei Erwachsenen.

Bei den 15 Suiziden von Jugendlichen wurde kein einziger Patient in den letzten 50 Tagen zuvor mit Antidepressiva behandelt.

Allerdings war das Risiko selbstschädigenden Verhaltens bei Patienten unter 18 Jahren erhöht.

Martinez et al. (2005): Antidepressant treatment and the risk of fatal and nonfatal self harm in first episode depression. *BMJ* 330: 389-395

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



UK General Practice Research Database (GPRD)

Die Autoren schließen die Möglichkeit nicht aus, dass gerade an suizidgefährdete Patienten bevorzugt die weniger toxischen SSRI's verordnet werden.

Martinez et al. (2005): Antidepressant treatment and the risk of fatal and nonfatal self harm in first episode depression. *BMJ* 330: 389-395

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Das Risiko für Suizidversuche während der Behandlung liegt bei Kindern und Jugendlichen bei 314 auf 100.000, bei Erwachsenen 78 auf 100.000. Dieses Risiko ist im ersten Behandlungsmonat nicht erhöht...

Am höchsten ist das Risiko im Monat vor Therapiebeginn...

Ein erhöhtes Suizidrisiko ist nur bei älteren Antidepressiva zu sehen

Simon et al. (2006): Suicide Risk during Antidepressant Treatment. *Am J Psychiatry* 163: 41-47

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Bei Jugendlichen unter kommt es unter psychotherapeutischer Behandlung zu einer erhöhten Suizidalität

Bridge et al. (2005): Emergent Suicidality in a Clinical Psychotherapy Trial for Adolescent Depression.
Am J Psychiatry 162, 2: 2173-2175

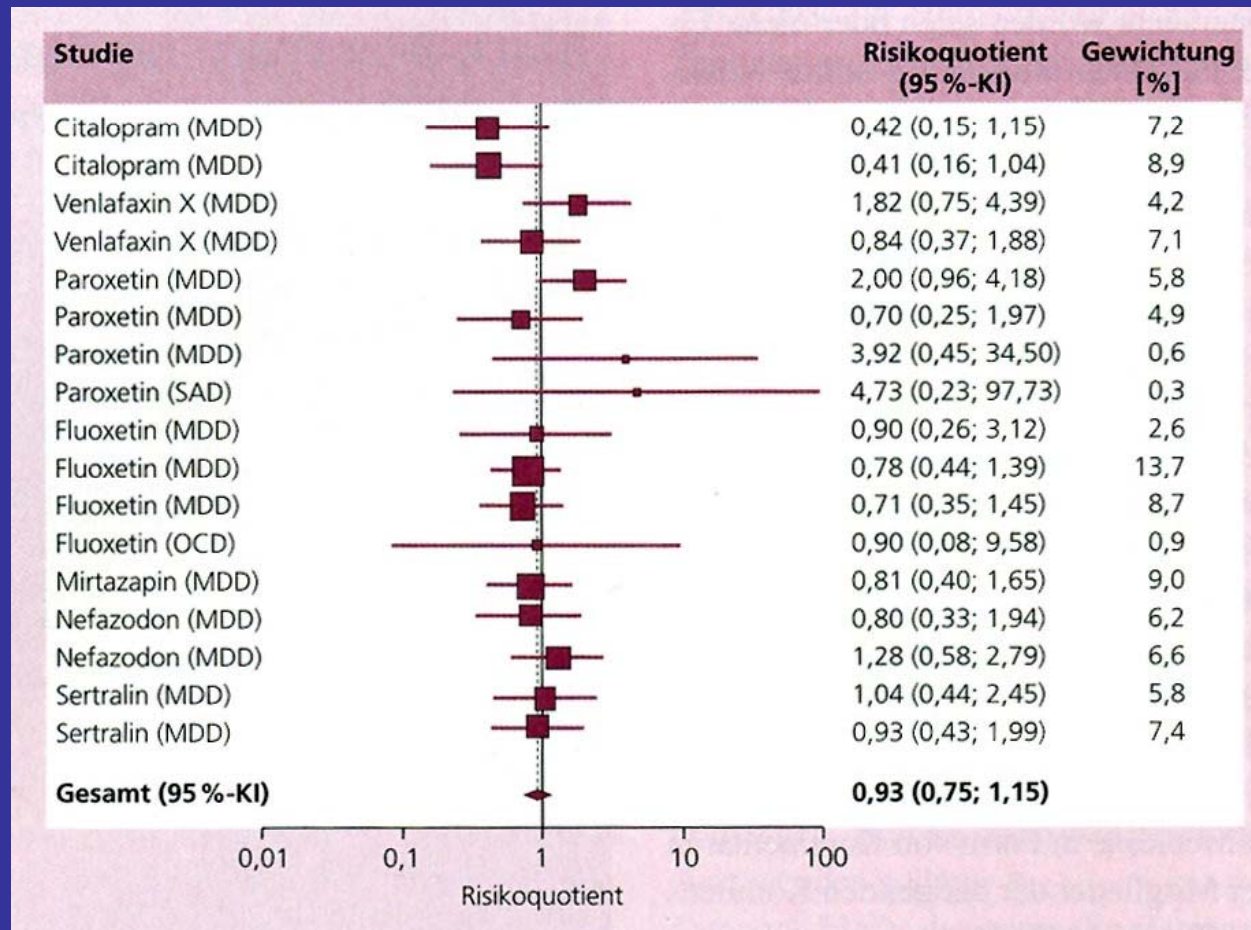
Psychopharmakotherapie des Kindesalters



In Regionen, in denen häufiger SSRI's an junge Patienten verordnet werden, ist die Suizidrate bei Kindern und Jugendlichen geringer.

Gibbons et al. (2006): *Am J Psychiatry* 163, 11: 1898-1904

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Hammad et al. (2006): Suicidality in Pediatric Patients Treated with Antidepressant Drugs.

Arch Gen Psychiatry 63;3: 332-339



Die meistverordneten Antidepressiva in Deutschland 2003

1.	Johanniskrautpräparate	40,38 %
2.	Opipramol	10,72 %
3.	Imipramin	8,71 %
4.	Doxepin	7,94 %
5.	Amitryptilin	7,66 %
6.	Citalopram	6,22 %
7.	Fluoxetin	4,88 %
8.	Sertralin	4,21 %
9.	Paroxetin	4,02 %
10.	Mirtazepin	2,87 %



Hatrick et al. 2007: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) for Depressive Disorders in Children and Adolescents

- Kinder und Jugendliche sprechen auf die Behandlung mit SSRIs an
- Ein erhöhtes Risiko für suizidale Gedanken war zu beobachten
- Fluoxetin zeigte die eindeutigsten Wirksamkeitsnachweise
- Der Befund, dass suizidale Gedanken häufiger auftreten, muss nach Ansicht der Autoren mit großer Vorsicht interpretiert werden, da erhebliche methodische Probleme zu berücksichtigen sind und die Studienpopulation nicht die Alltagspraxis widerspiegelt

(Cochrane Database Syst Rev Jul 18,3: CD004851)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Pharmakotherapie der Enuresis nocturna 1

- Trizyklische Antidepressiva (Imipramin, Clomipramin, Desipramin)

22 kontrollierte Studien, 1100 Kinder, unterschiedliche Qualität der Studien
Wirksamkeit erwiesen

(Glazener CMA, Evans JHC 2002)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Pharmakotherapie der Enuresis nocturna 2

- Atropin (z.B. Dysurgal ®)
- Atropin + Ephedrin (z.B. Noxenur ®)

wenige kontrollierte Studien, geringe Qualität, Placebo überlegen, aber schlechter als TCA

(Glazener CMA, Evans JHC 2002)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Pharmakotherapie der Enuresis nocturna 3

- Desmopressin (z.B. Minirin ®)
 - 41 kontrollierte Studien, 2760 Kinder,
 - meist geringe Qualität der Studien
 - signifikante Wirkung, aber nicht zeitüberdauernd
 - keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung,
 - nicht besser als TCA
 - ob die intranasale Applikation besser als die perorale wirkt, ist nicht erwiesen
 - Gefahr der Wasserintoxikation, Reduktion der Trinkmenge nötig

NB: Minirin Nasenspray ist seit Mai 2007 wegen der Gefahr der Hyponatriämie und der Wasserintoxikation nicht mehr zur Behandlung der Enuresis zugelassen!

(Glazener CMA, Evans JHC 2002)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Tagestherapiekosten

Präparat	Tagesdosis	Tageskosten €
Imipramin	25 mg	0,22
Clomipramin	25 mg	0,22
Propiverin	10 mg	0,80
Atropin	0,25 mg	0,64
Oxybutinin	10 mg	0,58
ADH		
Tabletten	0,2 - 0,4 mg	2,37 - 4,74
Spray	0,1 - 0,4 ml	2,31 - 9,2
apparative VT	(z.B. Alarmgerät Schienagel)	110,43

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Lithium 1

- Verträglichkeit ist auch bei sehr jungen Patienten belegt (Hagino et al. 1995)
- von der FDA zur Behandlung bipolarer Störungen ab 12 Jahren zugelassen, wenngleich die Datenlage dünn ist (Gerlach, Baving, Fegert 2006)
- Verteilung und Elimination ähnlich wie bei Erwachsenen (Malone et al. 1995)
- effektiv bei der Behandlung aggressiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen (Vetro et al. 1985; Campbell et al. 1995; Ipser und Stein 2006)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Lithium 2

- Lithium entfaltet vielfältige Wirkungen, z.B. Förderung der serotonergen Neurotransmission, Herabregulierung der 5HT₂-Rezeptoren, Hemmung der Adenylatzyklen etc.
- Die Wirkung beruht vermutlich auf der Wiederherstellung verschiedener Signaltransduktionen bei chronischer Applikation
- Ausscheidung zu 95 % über die Niere

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Lithium 3

- Unerwünschte Wirkungen können Müdigkeit und allgemeine Schwäche sein, Müdigkeit und Schwindel, Koordinationsstörungen und Tremor
- Retardpräparate werden besser vertragen
- Max. Plasmaspiegel nach 4 h, $t_{1/2}$ 17,9 h bei Erwachsenen
- Die Dosierung orientiert sich am Plasmaspiegel (0,6 - 1,0 mmol/l)

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



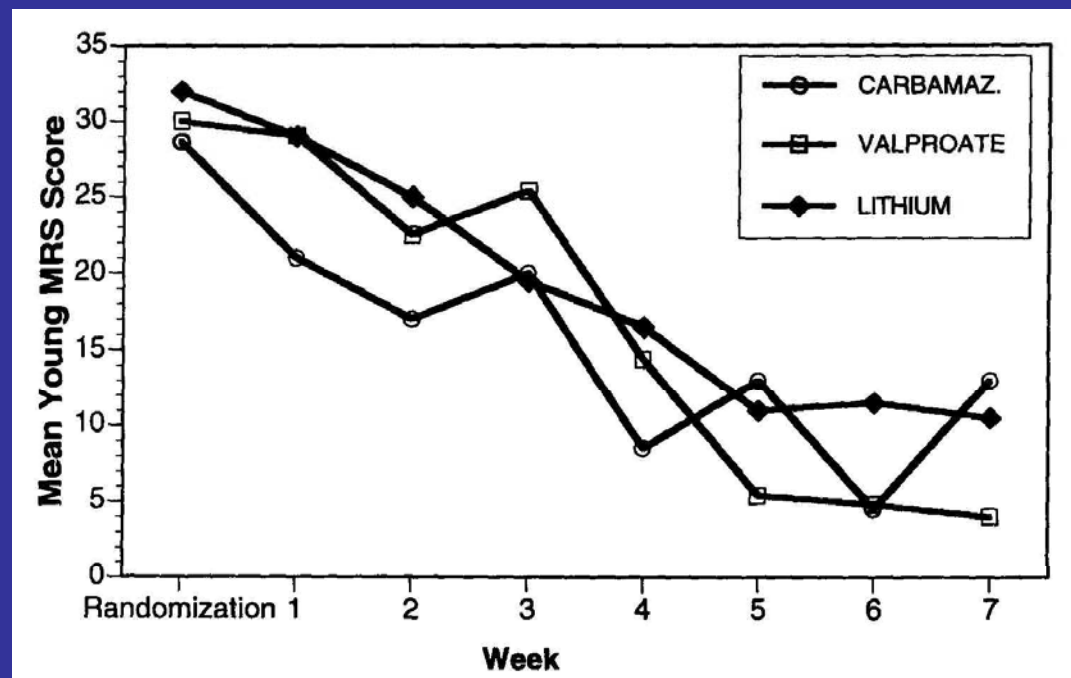
Lithium 4

- Langsame Eindosierung, beginnend mit 225 mg abends (½ Tablette Quilonum retard®)
- innerhalb von 2-3 Wochen Aufdosierung auf 2 x 1 Tablette
- Plasmaspiegelkontrolle, Anpassung der Dosis nach Plasmaspiegel
- Vor Beginn der Behandlung Blutbild, Laborwerte, Kreatinin und Clearance, Schilddrüsenwerte, Halsumfang messen
- Nach 5 Tagen Spiegelkontrolle
- Nach Steady-State monatliche Kontrollen von Plasmaspiegel (12 h nach letzter Einnahme) und Kreatinin ausreichend, dann vierteljährliche Kontrollen

Psychopharmakotherapie des Kindesalters



Vergleich der Wirkstärke von Lithium, Valproat und Carbamazepin bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren Störungen



Kowatch et al. (2000)