



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

Universitätsklinikum Ulm

Entwicklungspsychopharmakologie: Antipsychotika im Kindes- und Jugendalter

**Berlin DGPPN-workshop
2009**

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

Psychosen

Tic-Störungen

Persönlichkeitsstörungen

Essstörungen

affektive Störungen



Mögliche Indikationsgebiete:

Psychosen

Impulskontrollstörungen

Tic-Störungen

Persönlichkeitsstörungen

affektive Störungen

Essstörungen



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

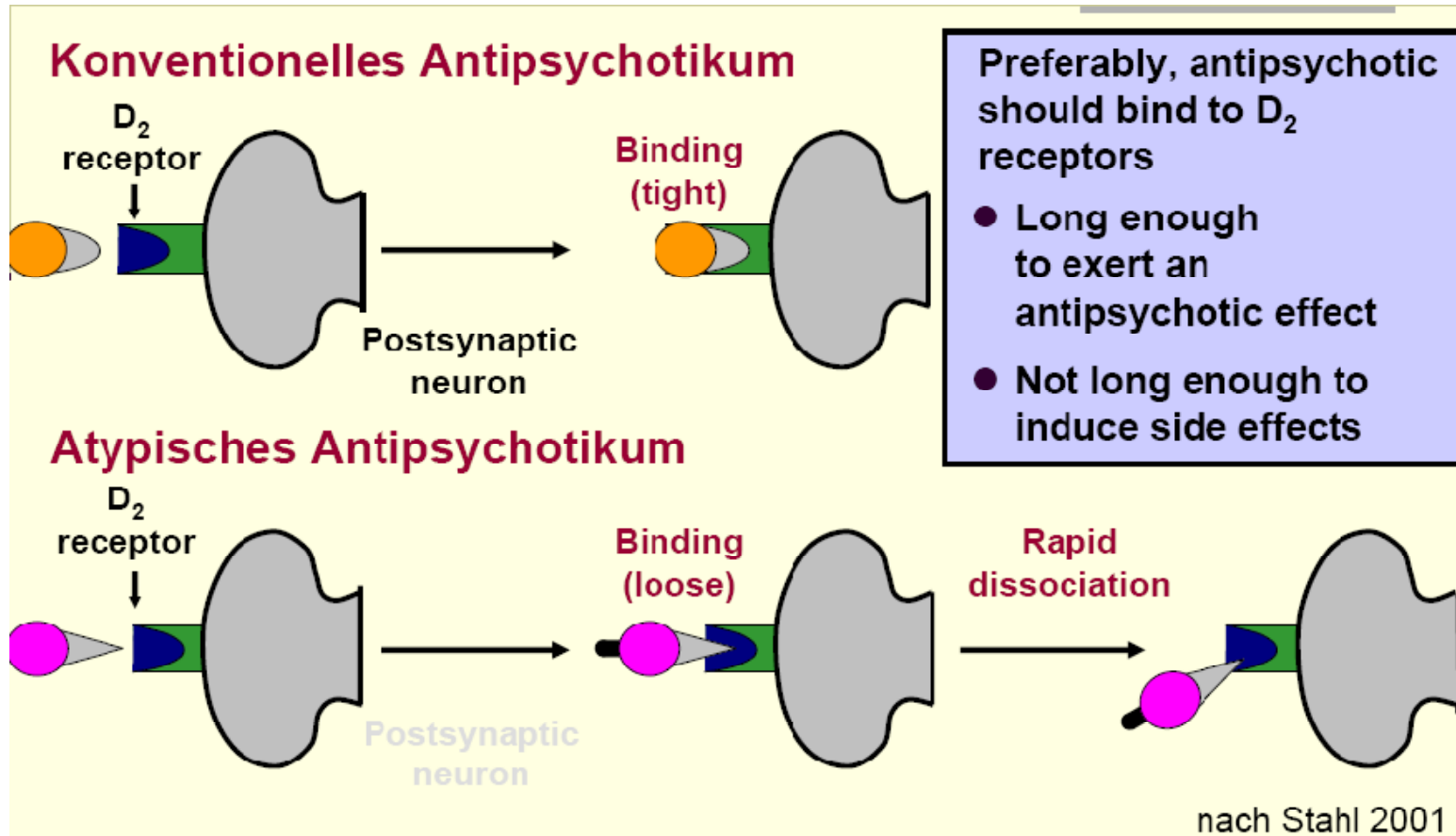
Schnelle Dissoziation vom D₂-Rezeptor mit zeitlich nicht ausreichender Blockade zur Auslösung von EPS

Casey.J ClinPsychiatry 2004;65(suppl.9):25-29





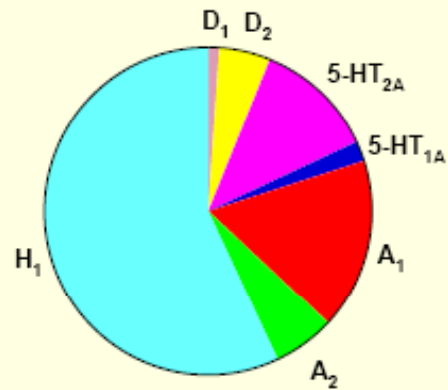
Rapid dissociation of D₂ receptors



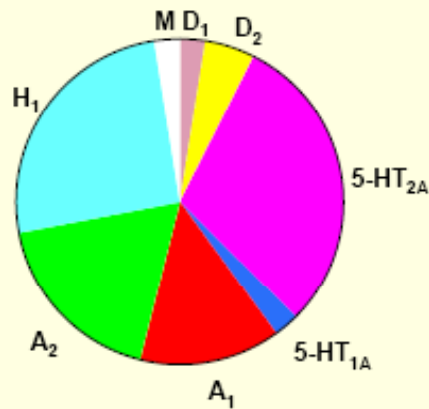


Rezeptorbindungsprofile (nach Schimmelmann)

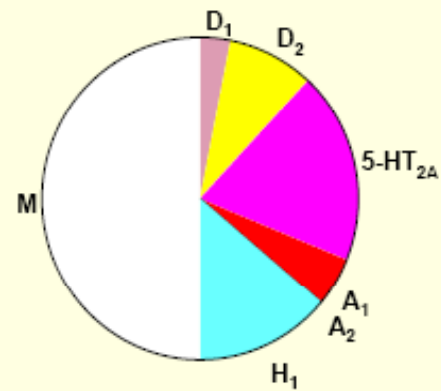
Quetiapine



Clozapine



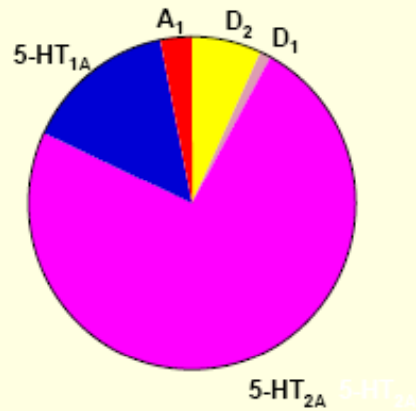
Olanzapine



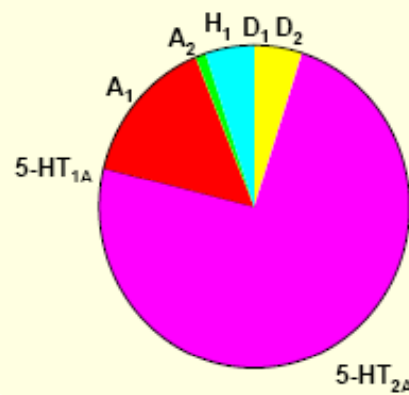
Amisulpride



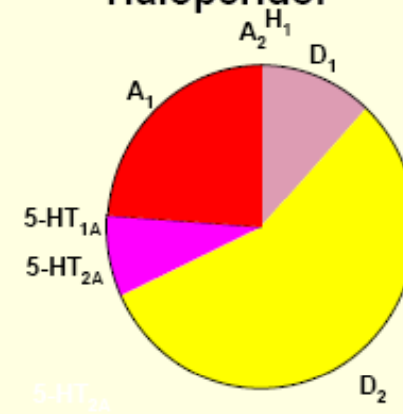
Ziprasidone



Risperidone



Haloperidol



Goldstein, Int J of Neuropsychopharm 3:339-349, 2000





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 (Aripripazol)
 - Langsame Titrierung erforderlich (Clozapin)
 - Resorption von Einnahme mit Nahrung notwendig (Ziprasidon)
 - Blut-Hirnschranken-Gängigkeit unterschiedlich (Paliperidon ↓)



Effekt von Neurotransmitter-Blockade und 'Entzug' Beispiele

Rezeptor	Blockade	Entzug
D ₂	Antipsychotisch, -manisch, -aggressiv, EPS, Dyskinesien, Prolaktin ↑,	Psychose, Manie, Agitation, Akathisie, Entzugsdyskinesien
5-HT _{1A}	Antidepressiv, -ängstlich, anti-EPS, -Akathisie	EPS, Akathisie
5-HT _{2A}	Antipsychotisch (?), Anti-EPS, -Akathisie	EPS, Akathisie, Psychose (?)
5-HT _{2C}	Appetit ↑, Gewicht ↑ (?)	Appetit ↓
α ₁	Posturale Hypotonie, Schwindel, Synkope	Herzrasen, Blutdruck ↑
α ₂	Antidepressiv, Wachheit ↑, Blutdruck ↑	Blutdruck ↓, Schwindel

nach Correll et al. JAACAP 2008





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.



Konventionelle Antipsychotika

- 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.



Leitlinie DGKJP: „Typische und atypische Antipsychotika sind Medikamente der ersten Wahl“ , aber: Zulassung

- Haldol ab 3 Jahren zugelassen
- Keines der neueren atypischen Neuroleptika war bisher 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 und Aripiprazol 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 (konventionell) bei schizophrenen Psychosen bei Minderjährigen, nach Armenteros & Davies

1	1967	Thiothixen	T	8	Global Improvement	50.0	17.7	3
1	1967	Trifluoperazin	T	8	Global Improvement	37.5	17.1	3
2	1972	Thiothixen	T	18	CGI	83.3	8.8	1
3	1973	Fluphenazin	T	15	CGI	93.1	6.5	3
3	1973	Haloperidol	T	15	CGI	87.0	8.7	3
4	1976	Loxapin	T	26	CGI	87.5	6.5	3
4	1976	Haloperidol	T	25	CGI	70.0	9.2	3
5	1978	Loxapin	T	25	CGI	64.0	9.6	3
5	1978	Haloperidol	T	25	CGI	76.0	8.5	3
6	1984	Thiothixen	T	13	CGI	57.1	13.7	2
6	1984	Thioridazin	T	8	CGI	57.1	17.5	2
7	1992	Haloperidol	T	12	Global Clinical Judgment	91.7	8.0	2
10	1996	Haloperidol	T	11	**	35.0	14.4	5
Gesamt/ Durchschnitt				209		72.3		2.8





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

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 doppelblinden 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



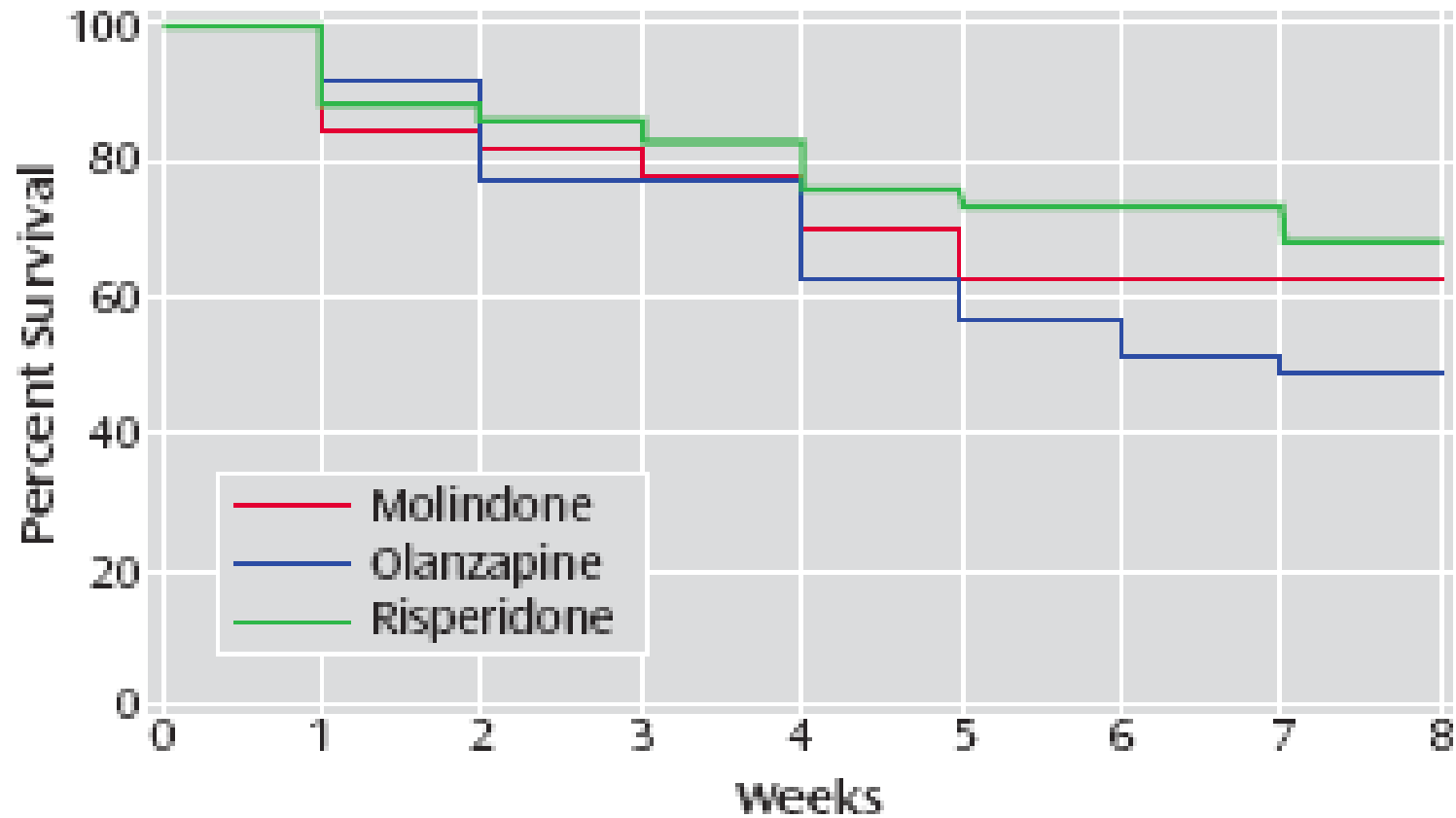
TEOSS Ergebnisse

- 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

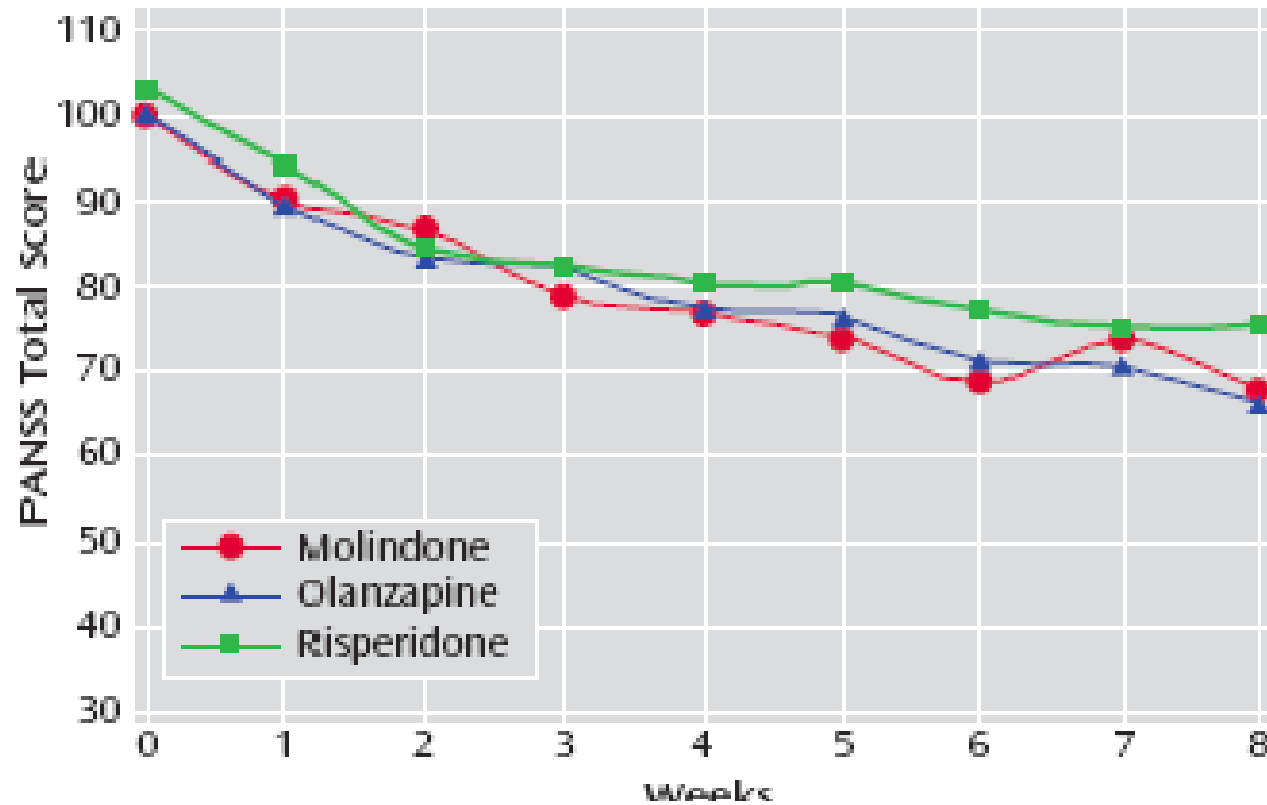
A. Time Course of Treatment Discontinuation





PANSS TEOSS

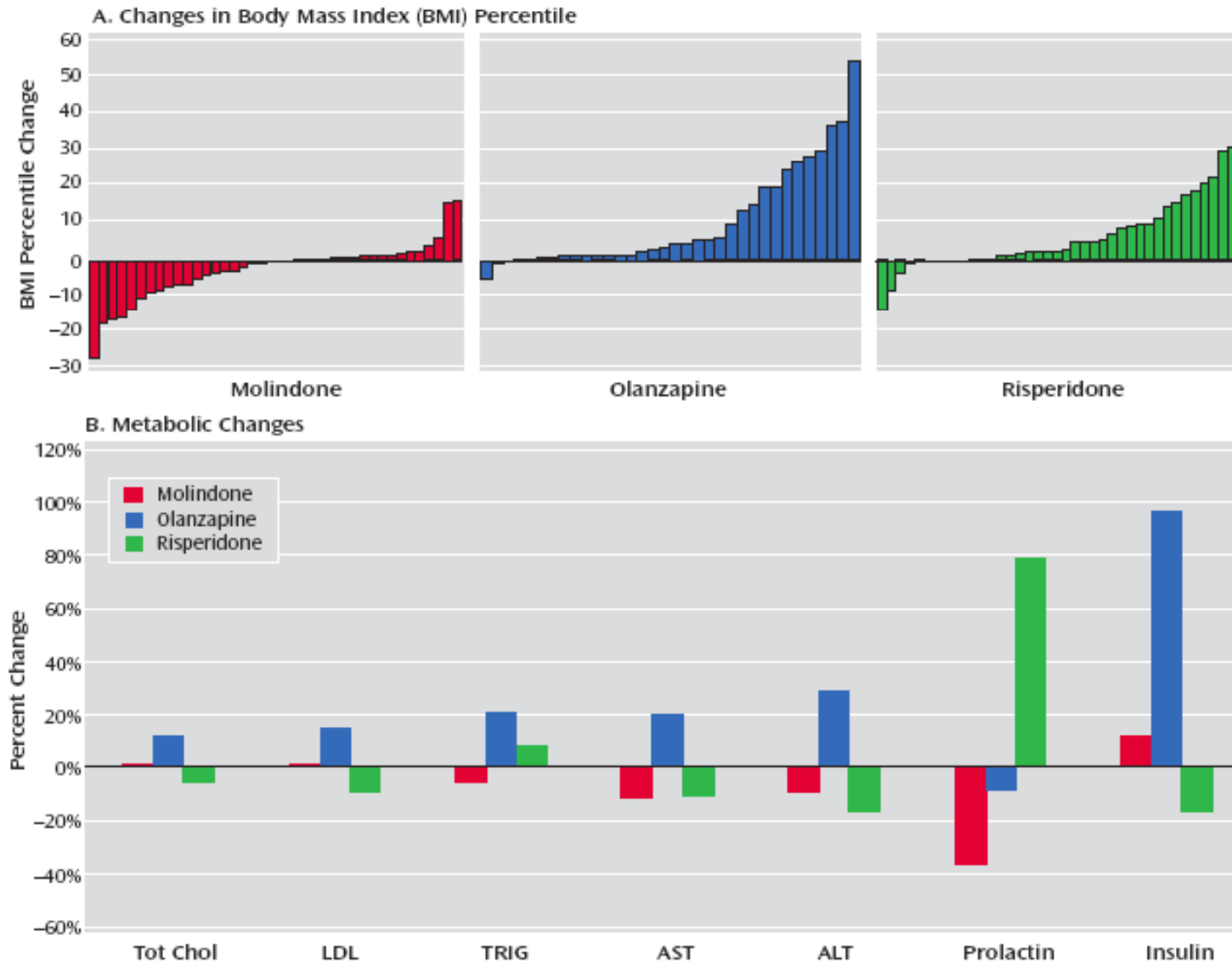
B. Observed PANSS Total Score by Week of Treatment





TEOSS

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



Nebenwirkungen bei Minderjährigen

- Im Vergleich zu Erwachsenen Prävalenz: Parkinsonismus und Dystonie↑, Akathisie und Spätdyskinesien↓
- Akathisie:
 - NNH=14,7 für Aripirazol 12%vs. 2%
 - NNH025 für Risperidon 10% vs. 6%
- Spätdyskinesien
 - 0,4% jährliche Rate
 - 5% der Spätdyskinesien treten ohne Psychotika auf!
 - U.U. verschwinden diese bei Gabe im Jugendalter häufiger nach Absetzen



Nebenwirkungen bei Minderjährigen: Prolaktinerhöhung

- **Prävalenz** höher als bei Erwachsenen
- Am wenigsten häufig bei: Quetiapin, Clozapin und Aripiprazol
- **Olanzapin:**
 - Mädchen NNH=3,9 25,7% vs. 0% Pbo
 - Jungen NNH=1,7 62,5% vs. 5% Pbo
- **Symptome**
 - Galaktorrhoe, Amenorrhoe
 - Erektile Dysfunktionen, retrograde Ejakulation
 - Bei kleineren Kindern fehlen diese Symptome, unklar ob negativer Einfluss auf Knochendichte und Pubertätsentwicklung

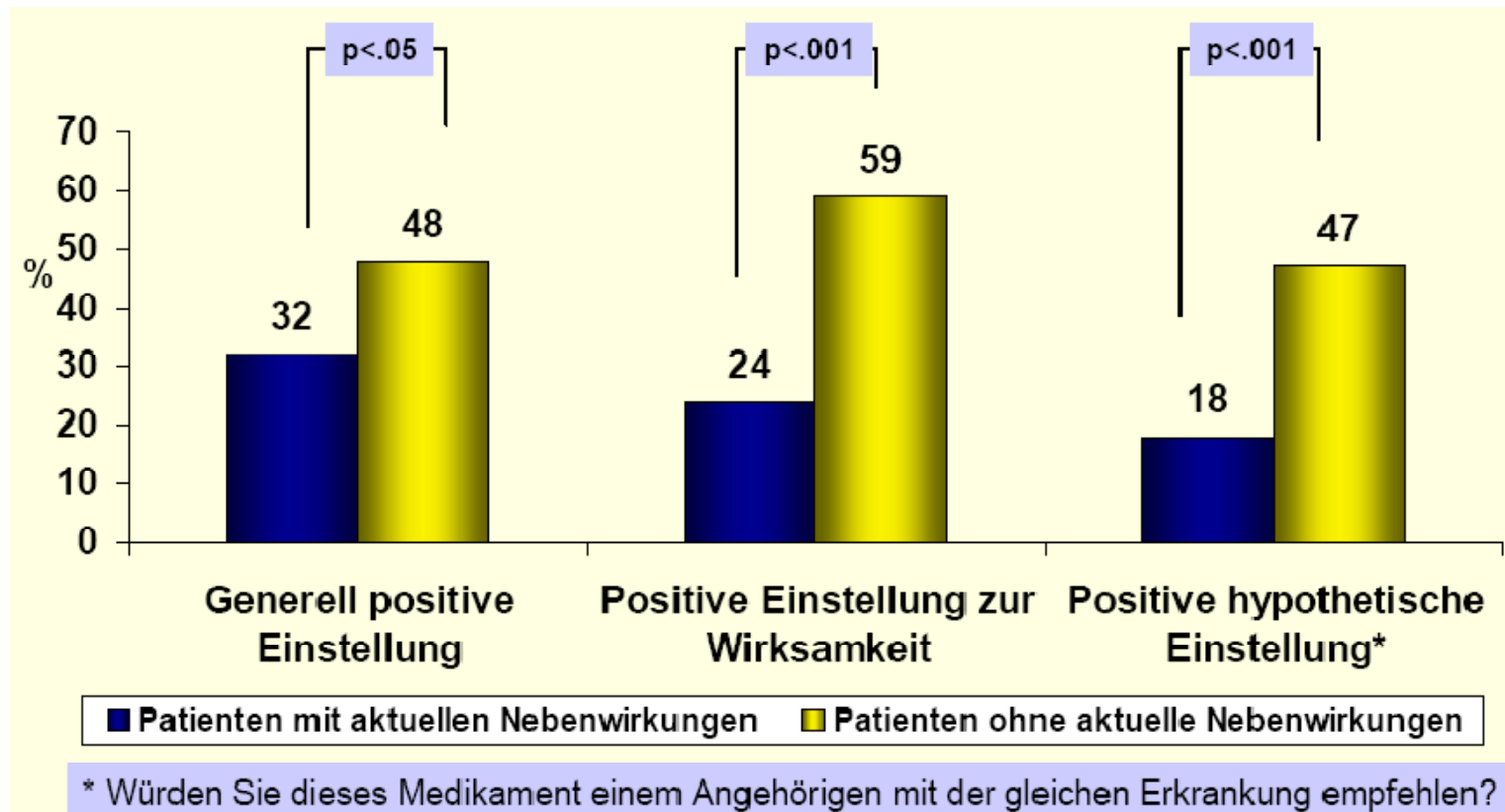


Gewichtszunahme

- Stärker ausgeprägt gegenüber Erwachsenen
- Olanzapin > Risperidon, Quetiapin > Ziprasidon, Arpiprazol
- Komedikation (Stimmungsstabilisatoren)
- Bester Prädiktor für Gewichtszunahme ist Binge-eating und frühe Gewichtszunahme in den ersten Behandlungswochen (2-3 Wochen)



Einstellungen zur Medikation



1. Lambert et al. Eur Psychiatry 2004; 19: 415-422





Reduktion der Gewichtszunahme (nach Correll et al. 2008)

- Kleine Mahlzeiten mehrfach am Tag (4-6)
- Langsam essen und Nachschlag nur nach Pause
- Keine Snacks zusätzlich
- Fast Food max. 1/Woche
- Soft drinks meiden

- Viel Aktivität, wenig sitzen



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.



Diskussion und Fragen





**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

