



Antipsychotika in der **Behandlung** **juveniler Psychosen**

Benno G. Schimmelmann

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie**

Universität Bern, Schweiz

Potentielle Interessenkonflikte

- **Forschungsunterstützung** von den folgenden Firmen:
 - *AstraZeneca*
 - *Eli Lilly*
 - *Sanofi Syntelabo*
- **Advisory Board** Teilnahme für folgende Firmen:
 - *BMS*
- **Vorträge** für von folgenden Firmen unterstützte Veranstaltungen:
 - *AstraZeneca*
 - *BMS*
 - *Eli Lilly*
 - *Janssen Cilag*
 - *Novartis*



Überblick Antipsychotika - Schizophrenie

- Rezeptorprofile und deren klinische Relevanz
- Leitlinien, Zulassungs- und Studienlage
- Ausgewählte unerwünschte Wirkungen
- Auf ein Wort....empfohlene Literatur



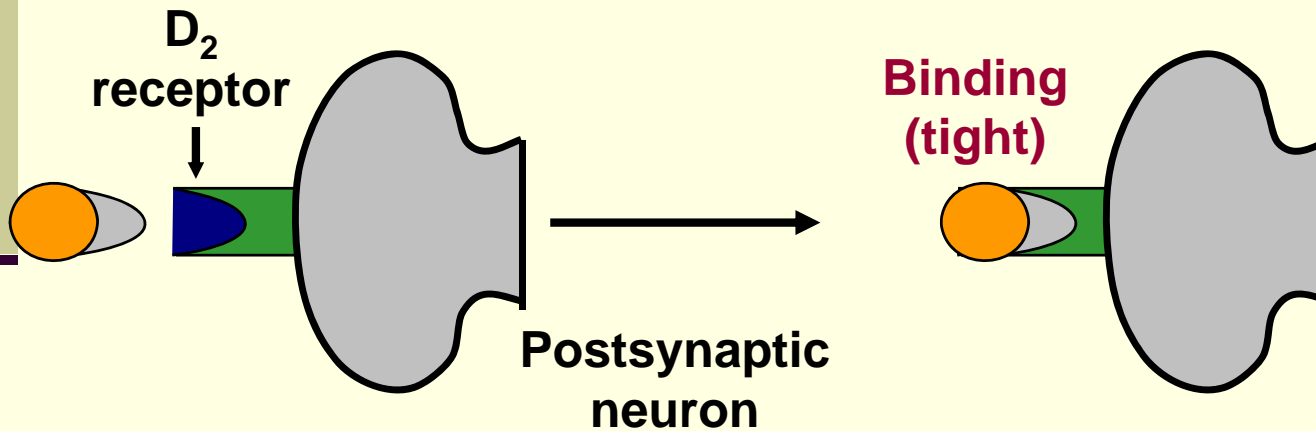
Rezeptorprofile und deren klinische Relevanz

Atypische Wirkung

1. Gleichzeitige Blockade von Serotonin-2A-Rezeptoren (5-HT_{2A}) mit erhöhter Ausschüttung von Dopamin und teilweiser Reversion von D_2 -Rezeptor Blockade
2. Schnelle Dissoziation vom D_2 -Rezeptor mit zeitlich ‚nicht‘ ausreichender Blockade zur Auslösung von EPS

'Fast-off' (Rapid Dissociation) Theory of D₂ Receptor Binding

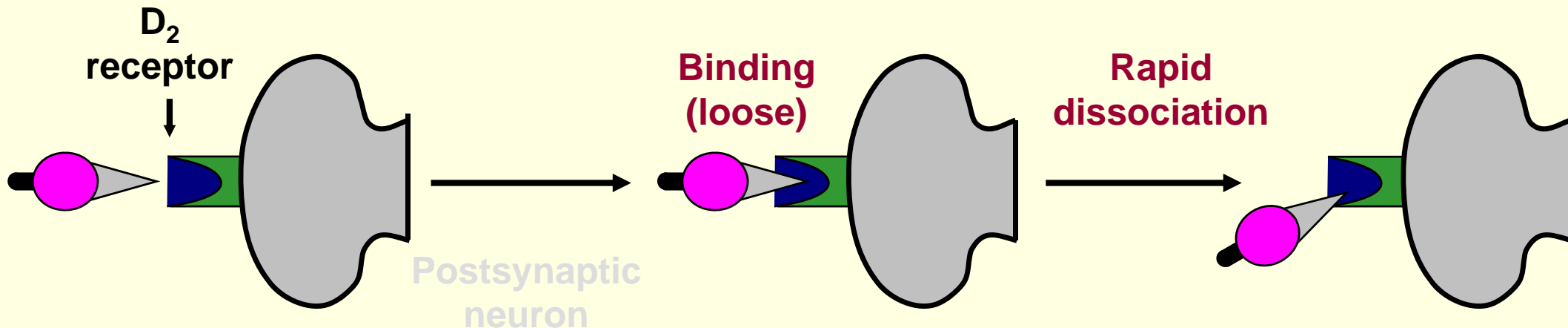
Konventionelles Antipsychotikum



Preferably, antipsychotic should bind to D₂ receptors

- Long enough to exert an antipsychotic effect
- Not long enough to induce side effects

Atypisches Antipsychotikum



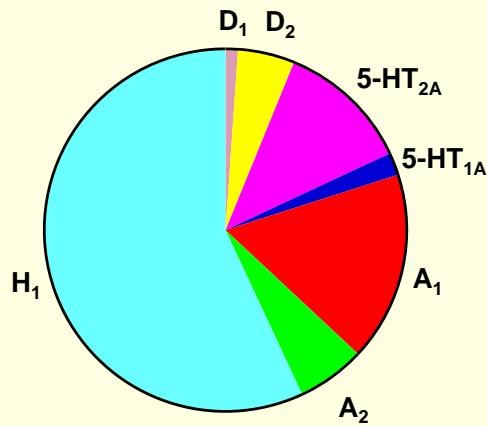
nach Stahl 2001

Rezeptor Bindungsprofile

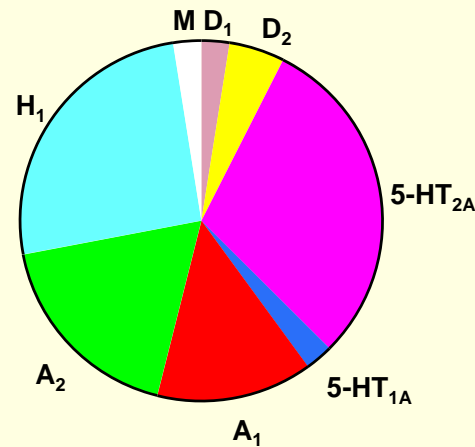


u^b
UNIVERSITÄT
BAYREUTH

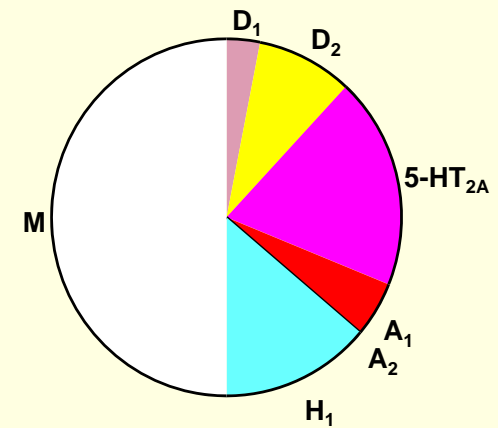
Quetiapine



Clozapine



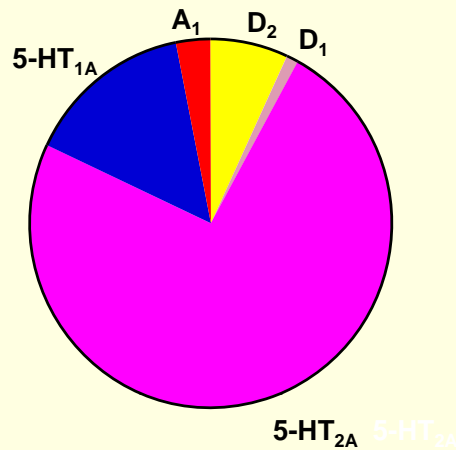
Olanzapine



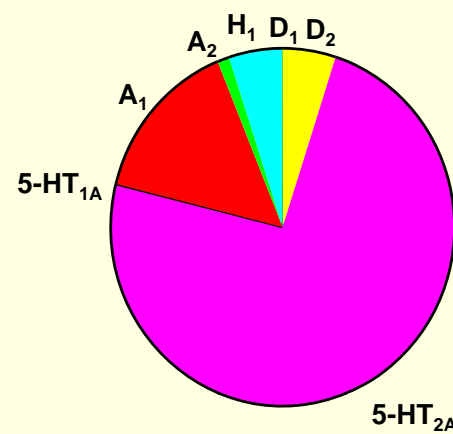
Amisulpride



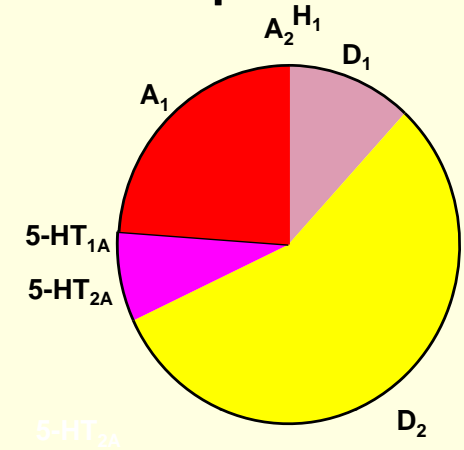
Ziprasidone



Risperidone



Haloperidol



Effekt von Neurotransmitter-Blockade und 'Entzug'

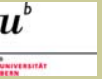


Rezeptor	Blockade	Entzug
D ₂	Antipsychotisch, -manisch, - aggressiv, EPS, Dyskinesien, Prolaktin ↑,	Psychose, Manie, Agitation, Akathisie, Entzugsdyskinesien
5-HT _{2A}	Antipsychotisch (?), Anti-EPS, -Akathisie	EPS, Akathisie, Psychose (?)
α ₁	Posturale Hypotonie, Schwindel, Synkope	Herzrasen, Blutdruck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

nach Correll et al. JAACAP 2008

Quetiapin, Serenierung zimmt mit höherer Dosis ab
Andere → Amisulprid, ziprasidon, Clozapin, Paliperidon

Effekt von Neurotransmitter-Blockade und 'Entzug'



Rezeptor	Blockade	Entzug
H ₁	Anxiolytisch, Sedation, Gewicht ↑, anti-EPS/Akathisie	Agitation, Angst, Insomnie, EPS
M ₁ (zentral)	Gedächtnis/ Kognition ↑, Mundtrockenheit, anti- EPS/Akathisie	Agitation, Verwirrtheit, Psychose, Angst, Insomnie, Speichelfluss, EPS/Akathisie
M ₂₋₄	Herzrasen, Blutdruck ↑, Harnverhalt, Obstipation, verschwommenes Sehen	Durchfälle, Übelkeit/Erbrechen, Blutdruck/Herzschlag ↓, Synkope

nach Correll et al. JAACAP 2008

Clozapin, Olanzapin, Quetiapin → Aripiprazol



Leitlinien, Zulassungs und Studienlage



Leitlinien und Zulassung

Leitlinien DGKJP: „Typische und atypische Antipsychotika sind
Medikamente der ersten Wahl“

Zugelassen für die Behandlung von Schizophrenie:

- Haloperidol ab 3 Jahren,
- Clozapin ab 16 Jahren,
- Aripiprazol ab 15 Jahren (**neu**)

Studienlage: Kontrollierte Studien Wirksamkeit

Haloperidol RPCT und RTC

Clozapin RCT vs. Haloperidol Kumra et al. 1996, vs. Olanzapin, Kumra et al. 2008, Shaw et al. 2006

Olanzapin RPCT Kryzhanovskaya et al. 2009 (n=72/35), Tohen et al. 2007 (bipolar; n=107/54),

Risperidon RPCT Haas et al. 2007 (Kongressbeitrag, n=55,51,15), RCT Haas et al. 2009 (n=125/132)
vs. Haloperidol, vs. Olanzapin/Haloperidol, Gothelf et al. 2003, Sikich et al. 2003;
vs. Olanzapin, Mozes et al. 2006, van Bruggen et al. 2003

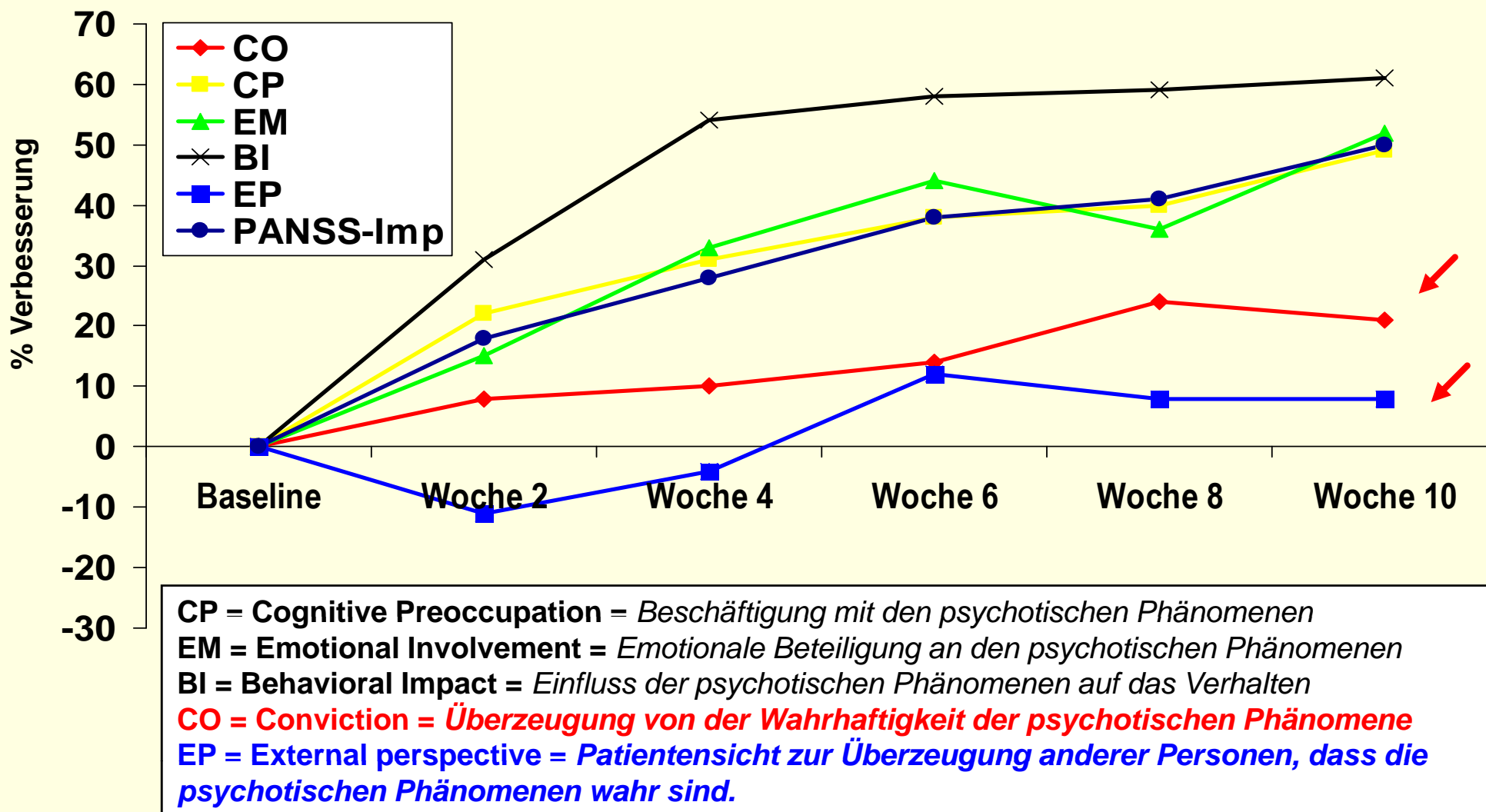
Aripiprazol RPCT Findling et al. 2008 (N=302, 10mg/30mg), Tramontina et al. 2009 (bipolar/ADHD
N=18/25)

Quetiapin RTC DelBello et al. 2002 (bipolar, adjunct)

Studienlage Wirksamkeit: Schlussfolgerungen

- Plazebokontrollierte Studien liegen für Haloperidol, Aripiprazol, Olanzapin und Risperidon vor, alle sind wirksamer als Plazebo
- Clozapin wirksamer gegenüber Haloperidol (Positiv&Negativsympt.) Olanzapin (nur Negativsympt.)

Wie wirken Antipsychotika auf verschiedene psychologische Psychosebereiche ¹





Ausgewählte unerwünschte Wirkungen von Antipsychotika

EPS bei Kindern und Jugendlichen

- Prävalenz: Parkinsonismus und Dystonie \uparrow , Akathisie \downarrow (?), Spätdyskinesien \downarrow (?) gegenüber Erwachsenen
- Akathisie:
 - NNH=14,7 für Aripripazol (30mg/Tag), 11,8% vs. 2,1%
 - NNH=25 für Risperidon (4-6mg/Tag), 10% vs. 6%
- Spätdyskinesien:
 - 0,4% jährliche Rate,
 - cave Prävalenz 5% ohne Antipsychotika
 - scheint häufiger zu verschwinden nach Absetzen

Prolaktinerhöhung bei Kindern und Jugendlichen

■ Prävalenz:

- höher als bei Erwachsenen
- Erwachsene: Quetiapin, Clozapin, Aripripazol < Olanzapin, Ziprasidon < Risperidon (Amisulprid?)

■ Olanzapinstudie:

- NNH=3,9 bei Mädchen, 25,7% vs. 0% unter Plazebo
- NNH=1,7 bei Jungen, 62,5% vs. 5% unter Plazebo

- vermutlich sinkt der erhöhte Prolaktinspiegel im Laufe der Behandlung wieder

Sexuelle Funktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen

- Prolactin $\uparrow \rightarrow$
 - Galaktorrhoe, Amenorrhoe,
 - erektile Dysfunktionen, Ejakulationsstörungen (retrograde Ejakulation)
- Cave:
 - Vorschulkinder zeigen Sexuelle Funktionsstörungen nicht, möglicherweise aber neg. Einfluss von Prolaktin \uparrow auf Knochendichte, Pubertätsentwicklung, ggf. Risiko für Brustkrebs erhöht?

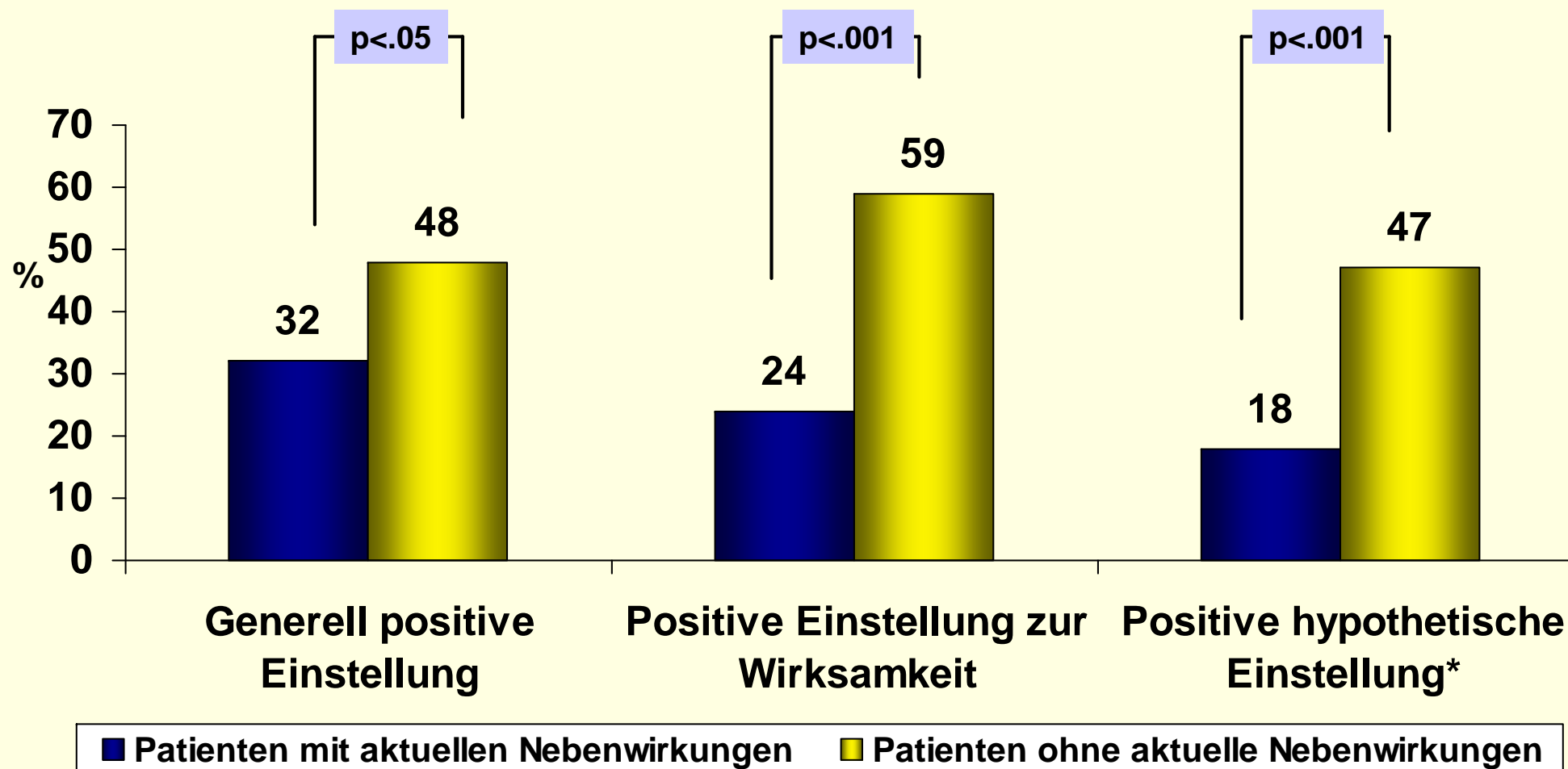
Sedierung bei Kindern und Jugendlichen

- Zunehmend mit steigender Dosis (ausser Quetiapin)
- NNH
 - =4,8 für Olanzapin
 - =5-12,5 für Risperidon
 - =6,4-20 für Aripiprazol
- Komedikation kann Sedierung verstärken oder abschwächen (Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren, Stimulanzen)

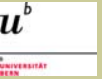
Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen

- Stärker ausgeprägt gegenüber Erwachsenen
- Olanzapin, Clozapin > Risperidon, Quetiapin > Ziprasidon und Aripiprazol
- Komedikation mit Stimmungsstabilisatoren verstärkt Gewichtszunahme
- Bester Prädiktor für langfristige Gewichtszunahme ist Binge-Eating und frühe Gewichtszunahme in den ersten 2-3 Wochen (meist schon innerhalb der ersten Woche zu sehen)

Einstellung der Patienten zur antipsychotischen Medikation in Abhängigkeit von Nebenwirkungen ¹



Monitoring von Nebenwirkungen



- Patienten sollten vor Behandlungsbeginn gut aufgeklärt werden über Wirkung, Wirkungsgeschwindigkeit, potentielle Nebenwirkungen, deren Häufigkeit und Zeitverlauf und mögliche Behandlung
- Bei jeder Visite nach Befindlichkeit und Verträglichkeit des Antipsychotikums fragen,
- Sexuelle Funktionsstörungen sollten explizit abgefragt werden

Monitoring von Nebenwirkungen



- Zu jeder Nebenwirkung (ob subjektiv oder objektiv) sollte
 - die Beziehung zum Antipsychotikum diskutiert werden
 - der objektive Schweregrad erfasst werden
 - die subjektive Beeinträchtigung (Ranking!) erfragt werden

- Es sollte aufgeklärt werden, dass Nebenwirkungen ggf.
 - vorübergehend sein können
 - durch Dosisveränderung besser werden können
 - behandelt werden können

Prävention von (weiterer) Gewichtszunahme

(nach Correll et al. 2008)

- 4-6 kleine Malzeiten und zwei kleine Malzeiten oder weniger abends (?)
- Esse langsam und einen zweiten Gang nur nach Pause,
- Vermeide Snacks im Sättigungszustand und “Fast Food” (max 1/Woche)

- Reduziere sitzende Tätigkeit (TV < 2 Stunden),
- Mind. 30-60Min Bewegung/Tag

- Ersetze süße und “diet” Soft Drinks durch Wasser, Tee und (in kleinen Mengen) Milch
- Esse Speisen mit möglichst niedrigem glykämischen Index, weniger gesättigte Fettsäuren, aber auch wenig “fat-free” Speisen
- 25-30g Ballaststoffe/Tag



Auf ein Wort....empfohlene Literatur



- Clozapin 'underused'? - Findling et al. 2007, J Clin Psychiatry 46:423-8
- Ziprasidon Review - Elbe et al. 2008, J Can Acad CAP 17:220-9
- Wirksamkeits Review - Sikich et al. 2008, J Clin Psychiatry Supp4: 21-5

- Polypharmacy Nutzen/Schaden - Correll 2009, Schizophr Bull 35:443-457
- Nebenwirkungsmanagement - Correll 2008, J Clin Psychiatry Supp4:26-36
- Umstellungsstrategien - Correll et al., J Clin Psychiatry 67:160-1



Danke für Ihre Aufmerksamkeit !



Danksagung:

M. Lambert und Arbeitsgruppe, Hamburg

C. Correll und Arbeitsgruppe, New York

P.D. McGorry und Arbeitsgruppe, EPPIC, Melbourne



Antipsychotika in der Behandlung eines Prodroms

Die Ultra-high-risk (UHR)-Kriterien¹

UHR-Kriterien¹

Mindestens ein attentuiertes psychotisches Symptom

- Beziehungsideen, seltsame Glaubensinhalte und magisches Denken, ungewöhnliche Wahrnehmungserlebnisse, merkwürdige Denk- oder Sprechweise, Misstrauen oder paranoide Ideen, seltsames, exzentrisches oder eigentümliches Verhalten und Erscheinung
- Vorhanden > 1 Woche und < 5 Jahre

75%

“Brief limited intermittent psychotic symptoms”

- Transiente psychotische Symptome: Halluzinationen, Wahn, Desorganization
- Dauer < 1 Woche und spontane Remission

25%

“Trait and state risk factors”

- Unspezifische Symptome über mindestens 1 Monat (Angst, Depressivität)
- Reduktion des Funktionsniveaus (GAF \geq 30 Punkte im letzten Jahr)
- Erstgradiger Angehöriger mit einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis

37%

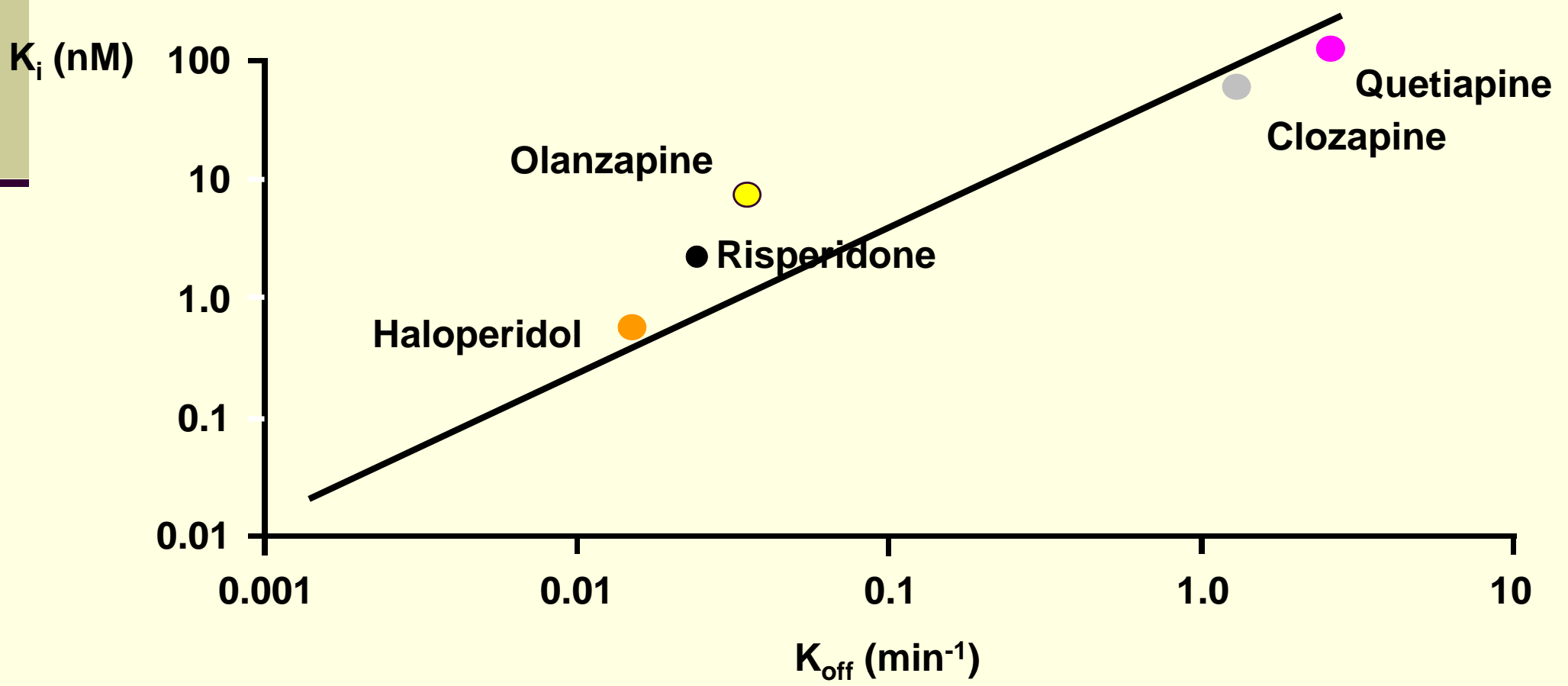
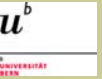
Behandlungsrichtlinien für prodromale Patienten

- Pharmakologische Interventionen nach folgenden Richtlinien:
 - Psychosoziale vor pharmakologischen Interventionen in den meisten Fällen
 - Pharmakotherapie richtet sich nach der vorherrschenden Symptomatik
 - Nicht-antipsychotische Medikamente vor Antipsychotika anwenden
 - Wenn Antipsychotika, dann möglichst kurzfristig
 - Antipsychotische Langzeitbehandlung sollten mit einer Psychose diagnostizierten Patienten vorbehalten bleiben

Pharmakotherapie bei prodromalen Patienten

- Antipsychotika sind nach differenzierter Indikation wie bei Erwachsenen einzusetzen, für Jugendliche bestenfalls, aber nicht notwendigerweise, mit Zulassung.
- Die Therapie beginnt mit der kleinsten möglichen Dosis und wird dann auf die unterste Ersterkranktendosis aufdosiert (z.B. 300mg Seroquel, 2mg Risperidon, 5mg Olanzapin etc.).
- Wenn ohne medikamentöse Therapie, dann Zielzeitpunkt bis zur Verbesserung setzen (z.B. 3 Monate).
- Wenn mit medikamentöser niedrig dosierter Therapie, dann Zielzeitpunkt bis zur Verbesserung setzen (z.B. 3 Monate).
- Regelmäßig Nebenwirkungen und Compliance untersuchen!

D₂ Rezeptor-Bindungs-Charakteristika von Antipsychotika



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)

Welche klinische Relevanz hat das Wissen um Rezeptorprofile? (Fortsetzung)

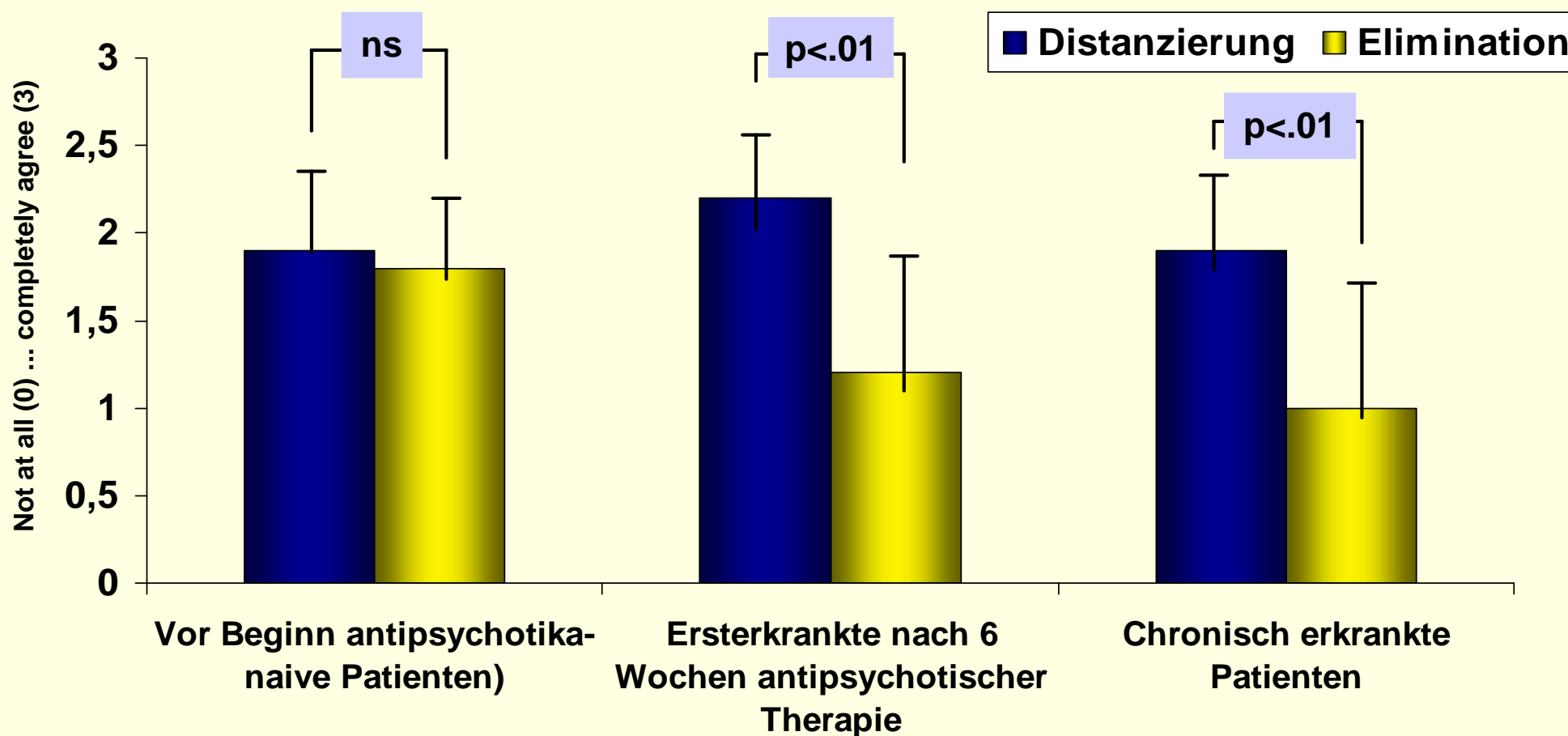
- Entzugs/Rebound Symptome können bei Absetzen aber auch Wechsel von Antipsychotika auftreten
 - Pharmakokinetisch begründbare Symptome
 - Umstellung von Antipsychotika mit kurzer auf lange Halbwertszeit (Aripipazol)
 - Langsame Titrierung erforderlich (Clozapin)
 - Resorption von Einnahme mit Nahrung notwendig (Ziprasidon)
 - Blut-Hirnschranken-Gängigkeit unterschiedlich (Paliperidon ↓)

Welche klinische Relevanz hat das Wissen um Rezeptorprofile? (Fortsetzung)

- Interpretation von Studien an Patienten mit Vorbehandlung ggf. schwierig
- Es fehlen Daten zur Frage der Dosisabhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen im Jugendalter



Wie wirken Antipsychotika subjektiv auf Wahn und Halluzinationen ¹

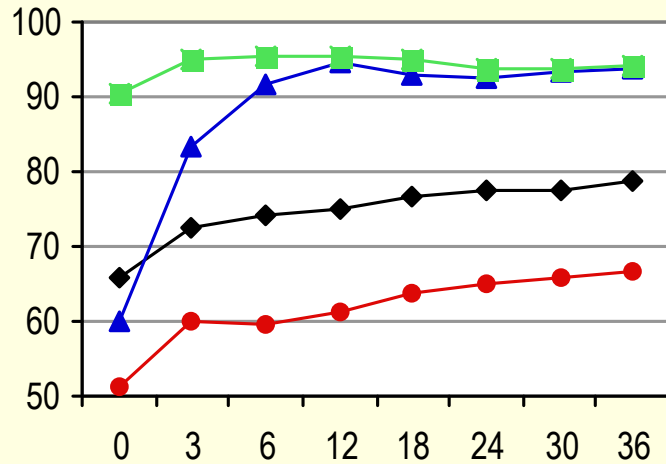


Distanzierung: “help deal”, help stop thinking”, make symptoms not bother”; **Elimination:** “take symptoms away”, “change my mind”

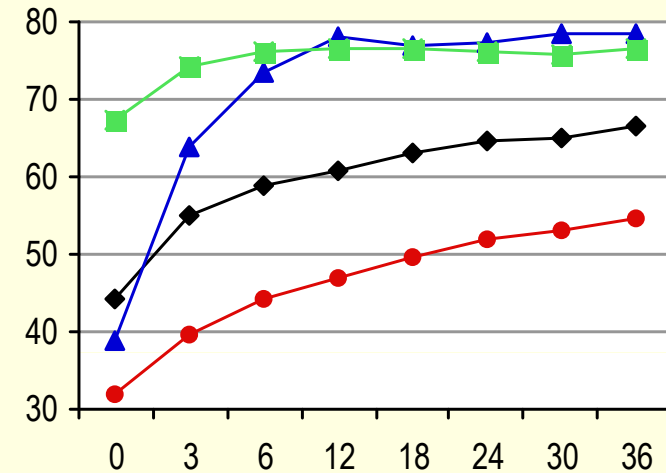
Lebensqualität / subjektive Befindlichkeit im Langzeitverlauf (N=2842) ¹



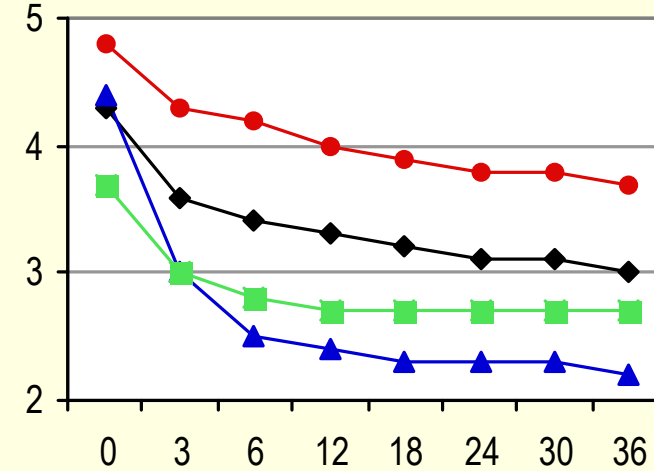
u^b
UNIVERSITÄT
BONN



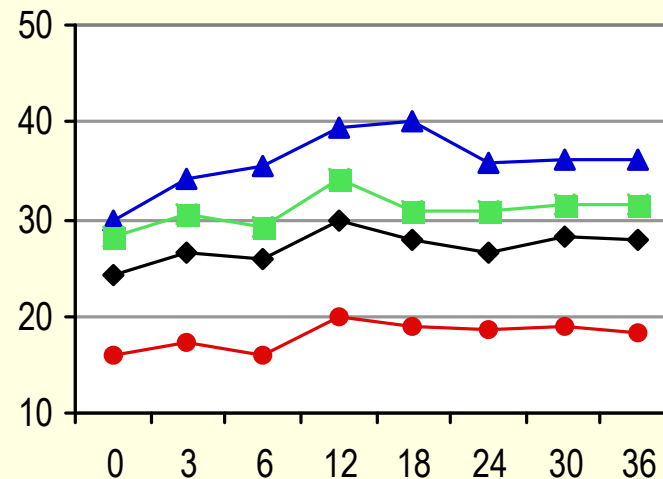
SWN-K
Subjektive
Befindlichkeit



EQ-VAS
Lebensqualität



CGI-S
Symptomatik



Funktion
Funktionsniveau

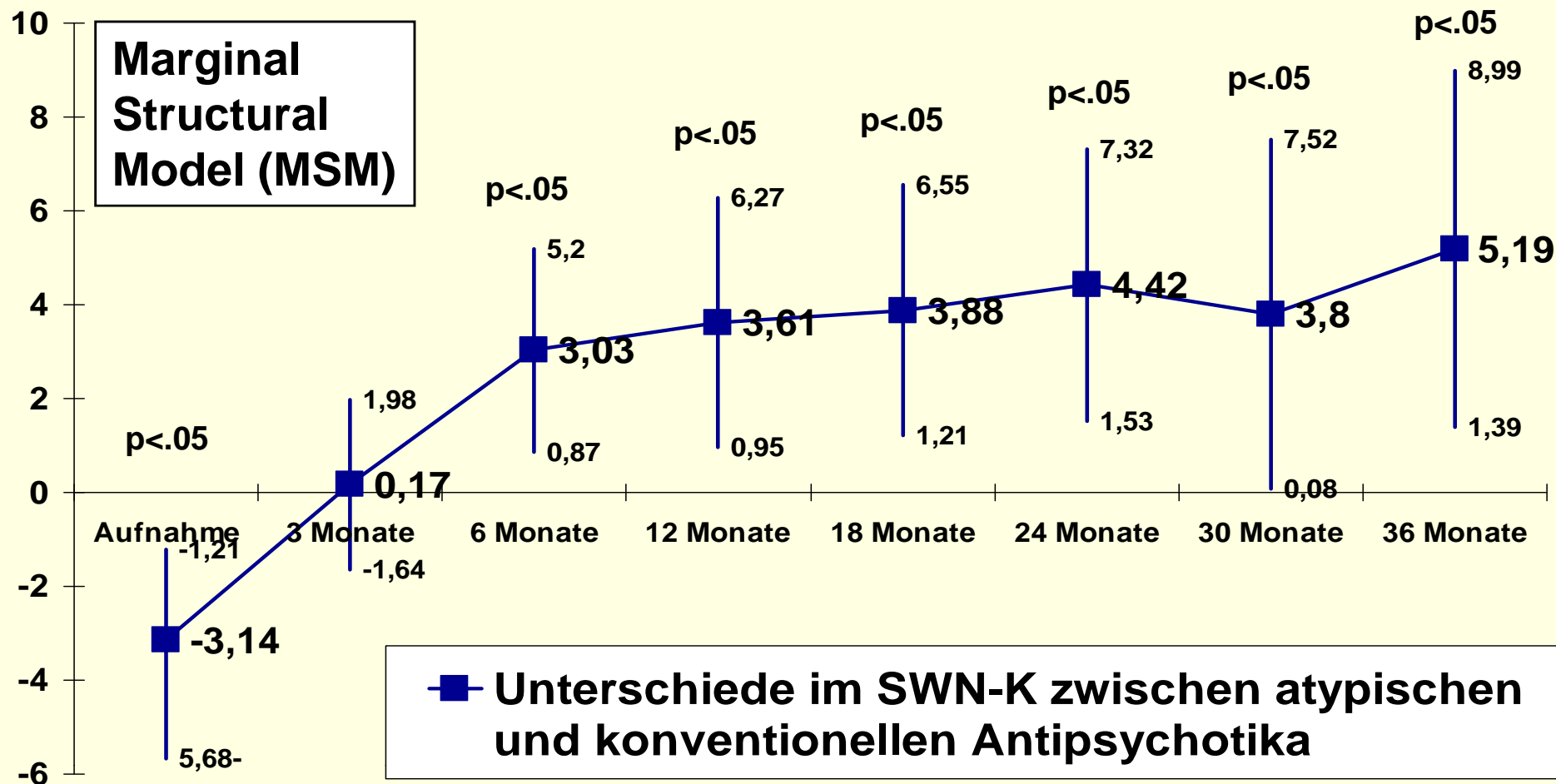
- Cluster of low subjective wellbeing
- ◆ Cluster of moderate subjective wellbeing
- ▲ Cluster of improved subjective wellbeing
- Cluster of high subjective wellbeing

SWN-K Wert von ≤ 60 bei Aufnahme = 86% der Patienten sind mit 98.8%-iger Wahrscheinlichkeit nicht in Recovery 3 Jahre später.

Unterschiede zwischen Antipsychotika der 1. & 2. Generation in Bezug auf die Lebensqualität¹

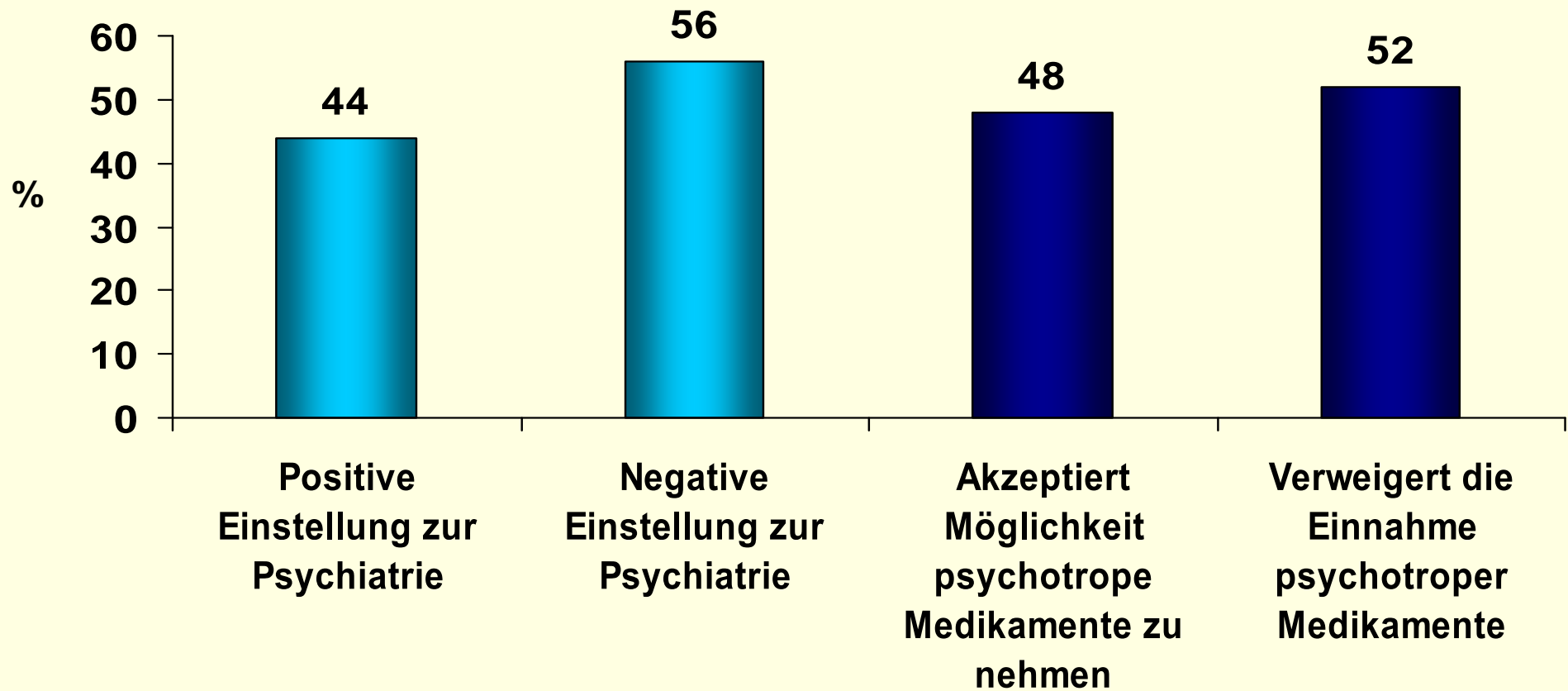


u^b
UNIVERSITÄT
WIEN

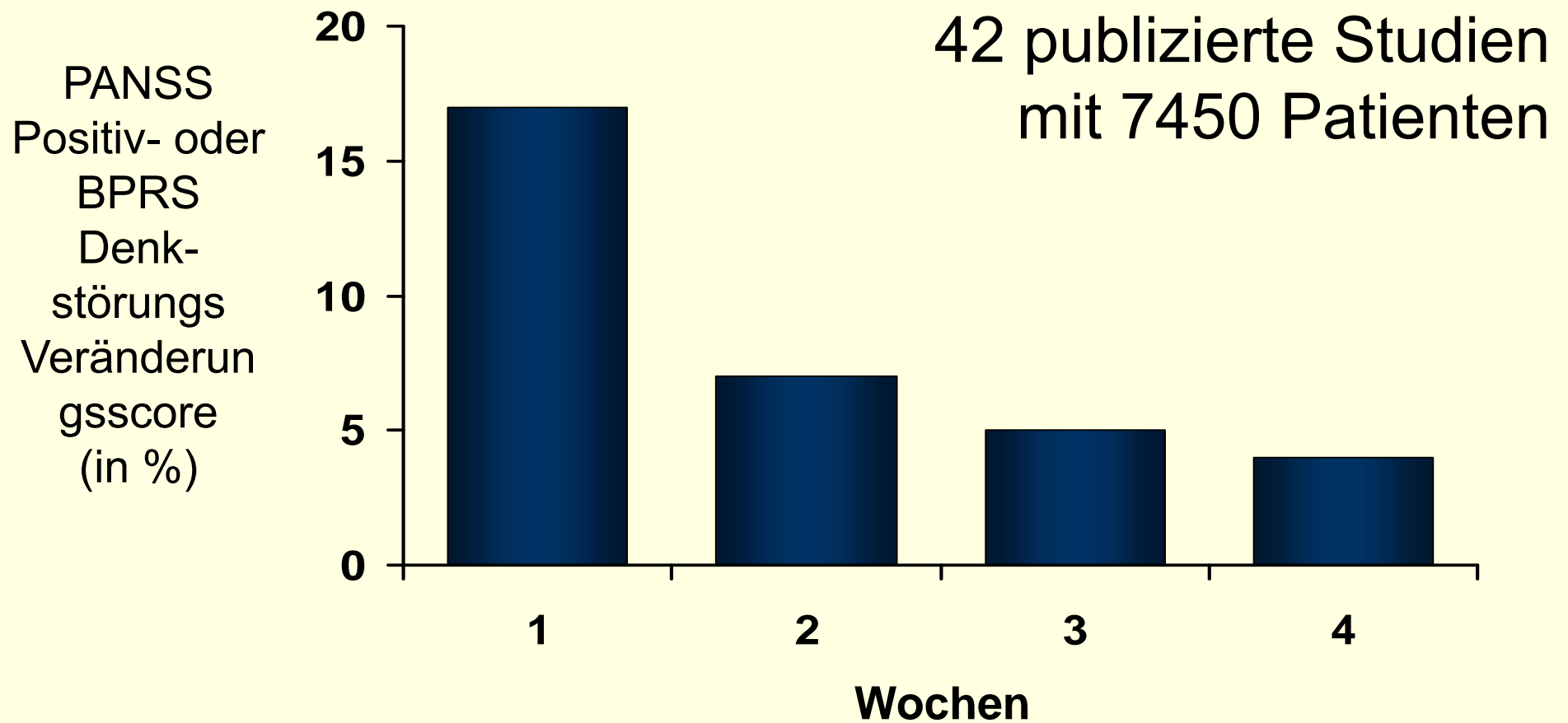
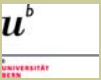


Beurteilung der Psychiatrie und der Pharmakotherapie aus der Patientenperspektive ¹

➤ 120 Patienten mit einer psychotischen Ersterkrankung

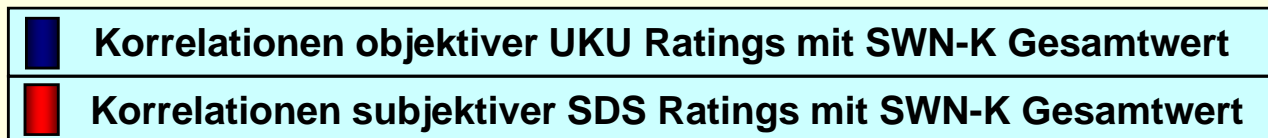
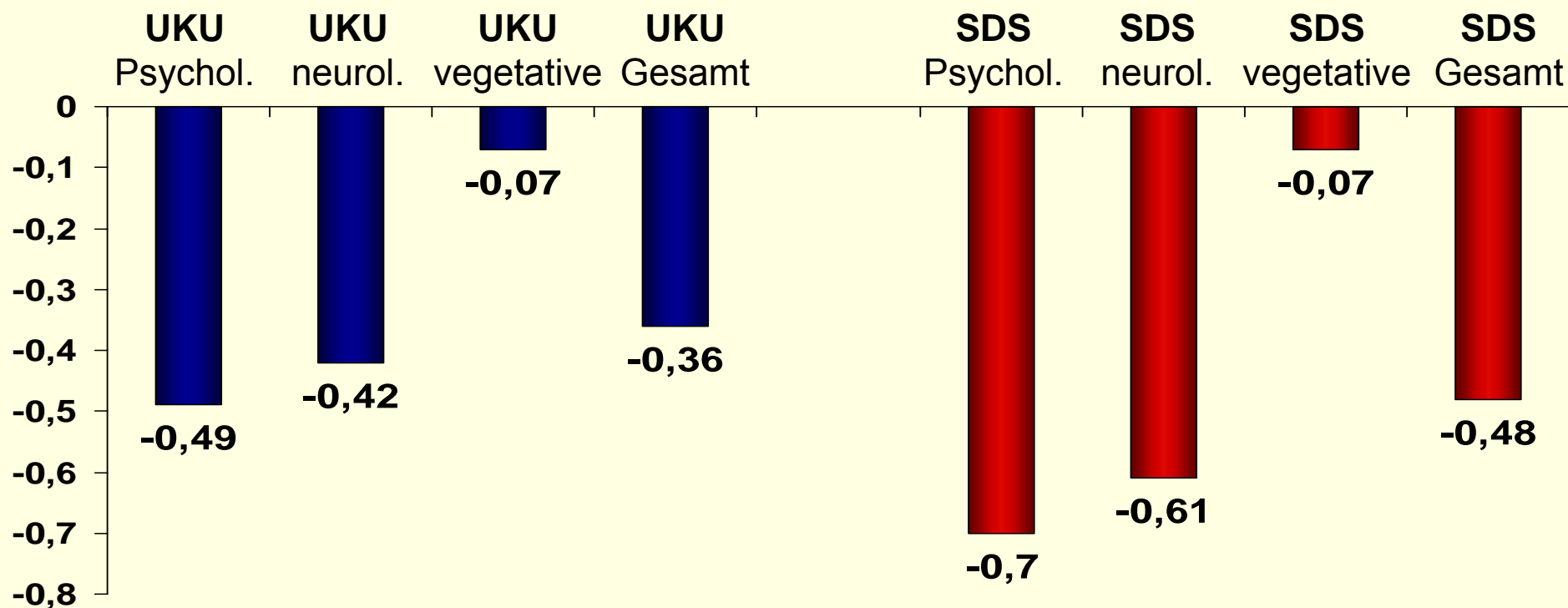


Zeit bis zur antipsychotischen Response ¹



1. Agid et al. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 1228-1235.

Subjektive Beeinträchtigung durch verschiedene Nebenwirkungen: Kliniker versus Betroffene ¹



UKU: "Udvalg for Kliniske Undersorelser SE Rating Scale; **SDS:** Subjective Distress Scale;
SWN-K: Subjective wellbeing under Neuroleptics Scale - short version.

Patientenbeurteilung zur Schwere verschiedener neuroleptischer Nebenwirkungen ¹

213 Patienten mit Schizophrenie, behandelt mit konventionellen Neuroleptika
(n=82 mit aktuellen Nebenwirkungen); Haloperidol Dosis äquivalent: 11.2mg/day.

