

Universitätsklinikum Freiburg  
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter

## Anwendungsgebiete von Neuroleptika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie



---

**Eberhard Schulz und Christian Fleischhaker**

## Zugelassene Indikationen und Altersgrenze in Jahren für verschiedene atypische Neuroleptika

Medikament	FDA- Approved Advertising Psychotic disorders	Entsprechend dem Fachinfo		
		Akute schizophrene Psychose	Chronische Schizophrene Psychose	Chronische Aggressivität bei Demenz
Clonazepam	ab 16	ab 16	ab 16	
Risperidon	ab 16		ab 18	ab 18
Olanzapin	ab 18	ab 18	ab 18	
Quetiapin	ab 18	ab 18	ab 18	
Amisulpirid		ab 18	ab 18	

# Anwendungsgebiete von atypischen Neuroleptika

---

	<b>Risperidon [Risperdal®]</b>	<b>Clozapin [Leponex®]</b>	<b>Olanzapin [Zyprexa®]</b>	<b>Quetiapin [Seroquel®]</b>	<b>Ziprasidon [Zeldox®]</b>
<b>Indikation</b>	chronische schizophrene Psychose mit und ohne akute Exazerbation	Schizophrene Psychosen  - „Kontrollierte Anwendung“  - Medikation der 2. Wahl	Schizophrene Psychosen	Schizophrenie	Schizophrenie
<b>Alter</b>	> 18 Jahre	> 16 Jahre	> 18 Jahre	> 18 Jahre	> 18 Jahre

# Pharmakokinetische Daten für atypische Neuroleptika

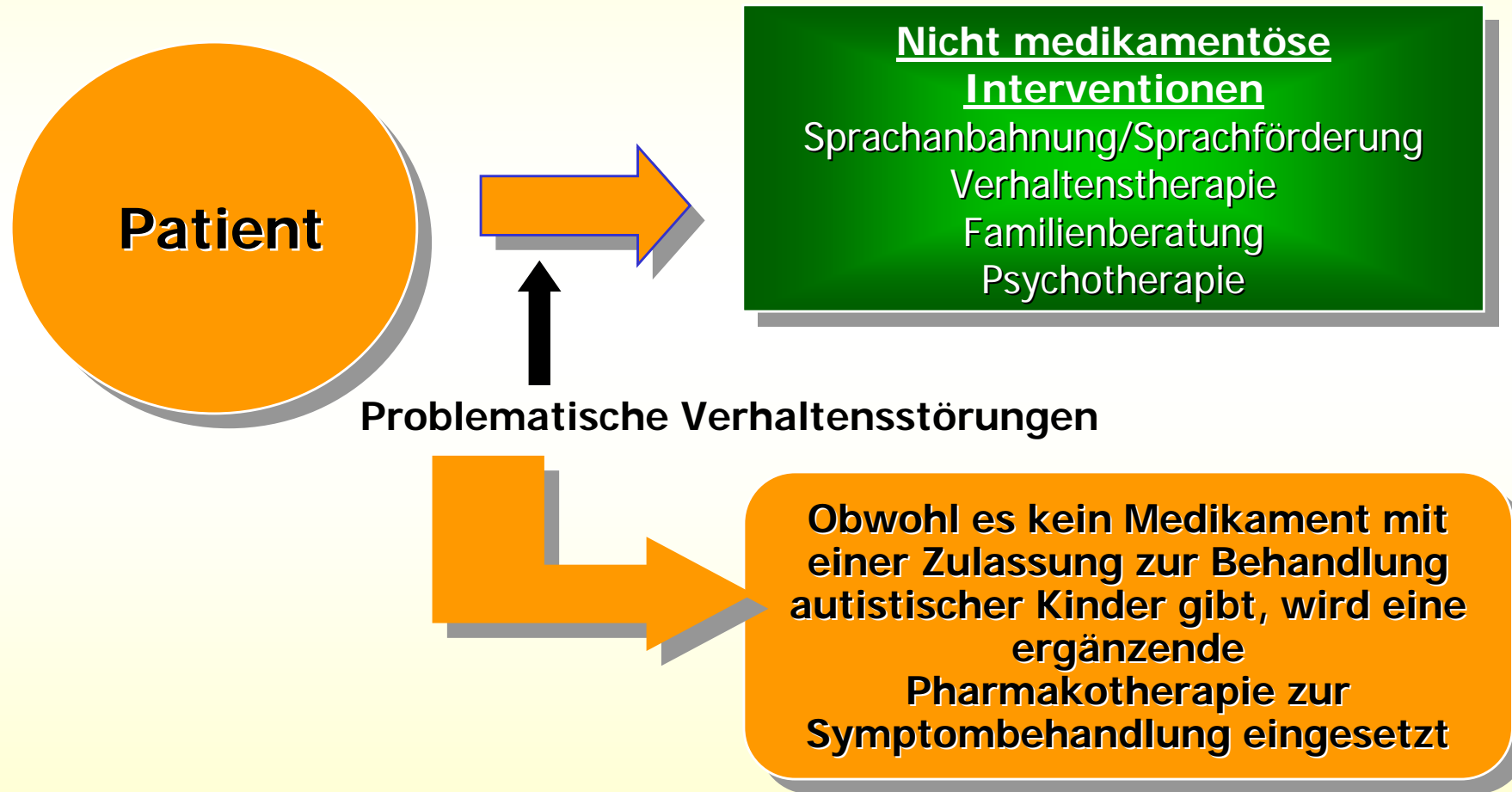
---

	<b>Risperidon [Risperdal®]</b>	<b>Clorzapin [Leponex®]</b>	<b>Olanzapin [Zyprexa®]</b>	<b>Quetiapin [Seroquel®]</b>	<b>Ziprasidon [Zeldox®]</b>
<b>T<sub>Max</sub></b>	?	1 – 2 h	5 – 8 h	1-2 h	6-8 h
<b>T<sub>1/2</sub></b>	24 h	12 – 20 h	30 – 40 h	7 h	6.6 h
<b>Abbauende Cytochrome</b>	P1A2	P2D6 P1A2	P1A2	P1A2	P3A\$ P1A2 (?)

## Diagnosen der mit atypischen Neuroleptika behandelten Patienten

	%	N
<b>Schizophrenie F20.x, F21, F23.0, F25.x</b>	<b>62,5</b>	<b>40</b>
<b>Drogenpsychosen F1x.5</b>	<b>4,7</b>	<b>3</b>
<b>Zwangsstörung F42.x</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>
<b>Belastungsstörung F43.x</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>
<b>Konversionsstörung F44.x</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>
<b>n.n.bez. Eßstörung F50.9</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>
<b>Persönlichkeitsstörungen</b>	<b>3,1</b>	<b>2</b>
<b>tiefgreifende Entwicklungsstörung F84.x</b>	<b>17,5</b>	<b>7</b>
<b>Störung des Sozialverhaltens F91.x</b>	<b>4,7</b>	<b>3</b>
<b>Tourette-Syndrom F95.2</b>	<b>1,6</b>	<b>1</b>

## Interventionen



## Psychopharmakotherapie bei Autismus

Zielsymptome

Medikation

---

**Hyperaktivität, Impulsivität**

**Stimulanzien, Atypika, Clonidin,**

**Stereotypien, Rigidität**

**SSRI's, Atypika**

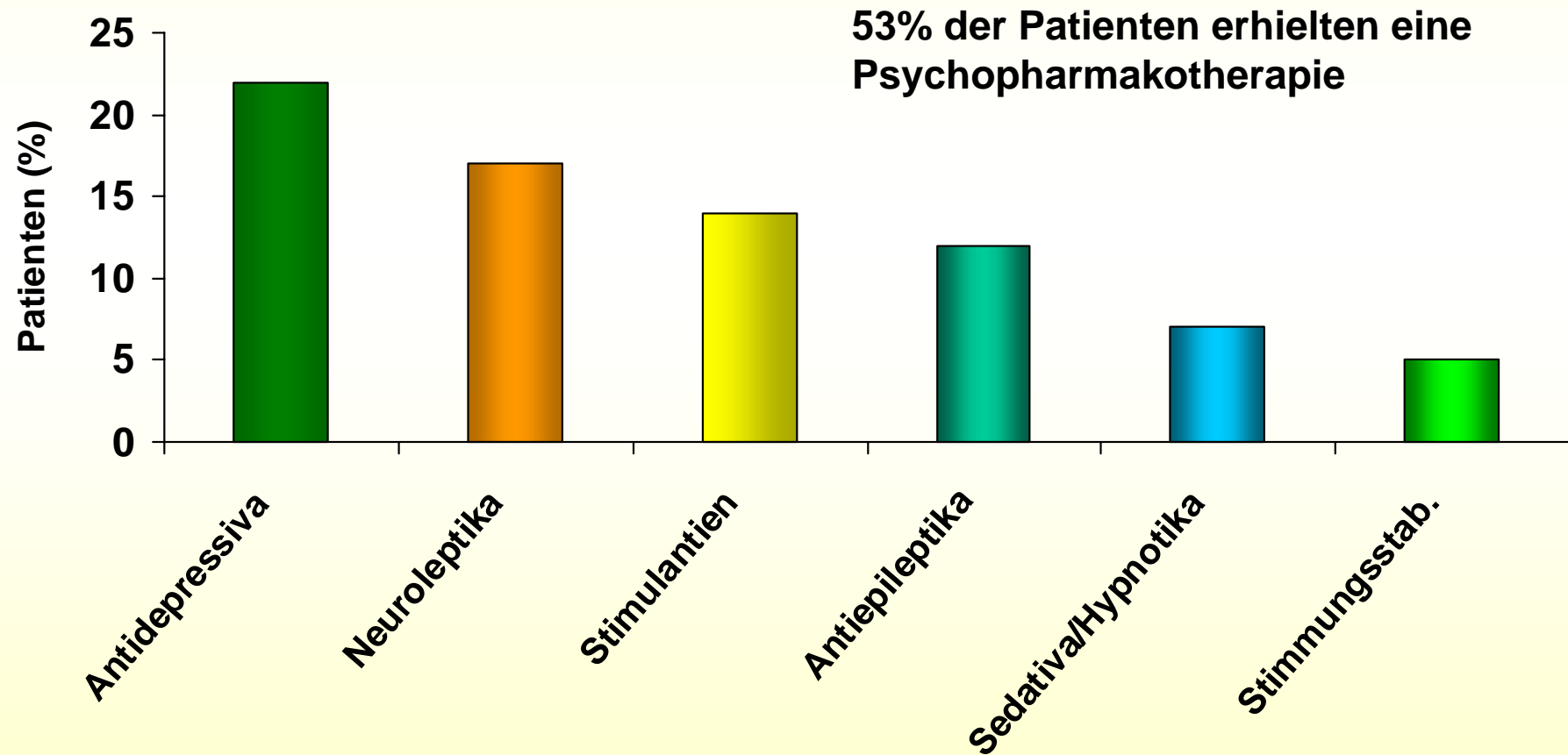
**Aggressivität, Autoaggressivität**

**Atypika, Lithium,  $\beta$ -Blocker, Clonidin**

**Angst, affektive Symptome**

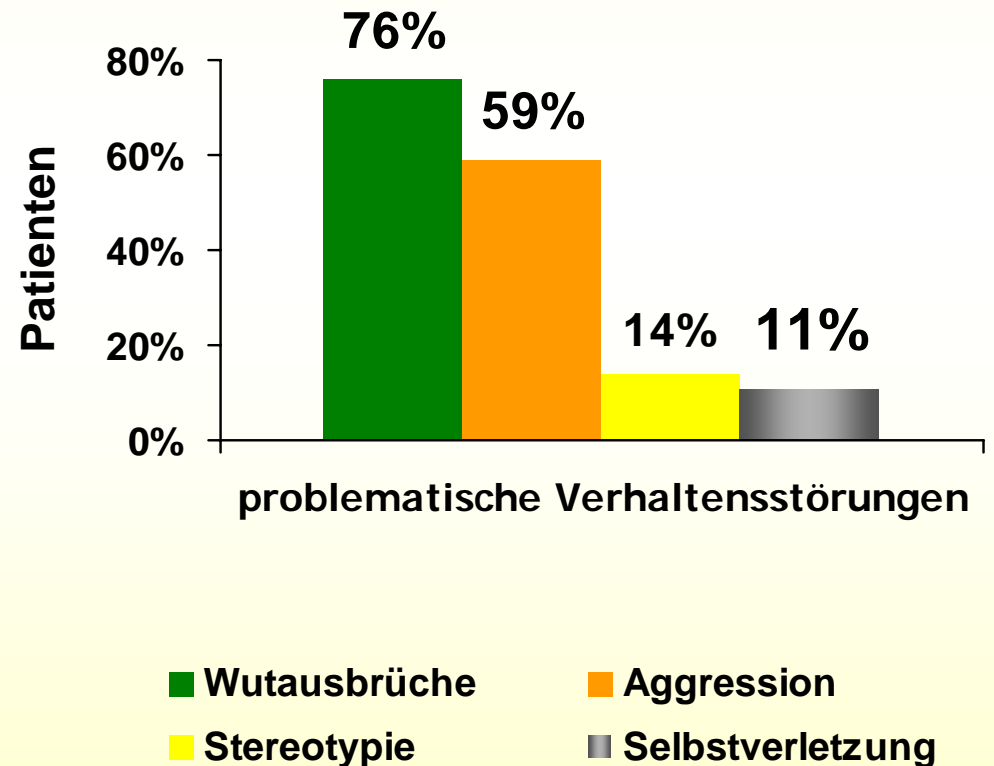
**Antidepressiva, Buspiron, Atypika,  
Clonidin**

## Psychopharmakotherapie bei Autismus



## Problematische Verhaltensstörungen

- Stereotypie, Aggression und selbstverletzendes Verhalten sind die häufigsten auftretenden Verhaltensstörungen
- Früh einsetzende Verhaltenstherapie, die eine pharmkologische Interventionen mit einschließt, kann problematische Verhaltensstörungen um 80 bis 90% reduzieren



## RUPP (Netzwerk)

# Research Units in Pediatric Psychopharmacology

- unabhängiges Netzwerk aus 5 Forschungseinrichtungen, die von dem National Institute of Mental Health (NIMH) angesprochen wurden
- Zielsetzung: Untersuchung des therapeutischen Nutzens einer Pharmakotherapie bei Autismus und anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen
- Die erste Studie dieses Netzwerks war die **RIS-USA-150**, eine 8 wöchige, doppelblinde, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie mit Risperidon (RIS-bei Kindern mit Autismus und schwerwiegenden Verhaltensstörungen)

**R**esearch **U**nits on **P**ediatric **P**sycho pharmacology (RUPP)  
Autismus Network:  
Risperidone in children with autism and serious behavioral  
problems.

[N. Engl. J. Med. 2002, Aug: 347 (5): 314 – 321]



# RUPP – Studie 2002

## Doppelblind – Plazebo-kontrolliert

---

- 101 Kinder und Jugendliche  
(5 – 17 Jahre; mean 8.8 Jahre)
  - Risperidone 0.5 – 3.5 mg; mean 1.8 mg Tagesdosis
- ➔ nach 8 Wochen: 69 % Responder unter Risperidon  
12 % in der Plazebogruppe
- ➔ nach 6 Monaten: 47 % Responder unter Risperidon



## Risperidon Indikationen

---

- Hypermotorik
- (Auto-)Aggressivität
- Impulsivität
- Stereotypien
- Zwanghaftes Verhalten
- Affektive Symptome



Barbara Fish, 1970:

„Autistic children as a group respond better to the high- than to the low-potency neuroleptics.“



# Haloperidol

---

- 3 plazebo-kontrollierte Studien\*
- 125 Kinder mit Autismus (2,3 – 8,2 Jahre)
- 6 Monate Behandlungsdauer (n = 105)

\* Anderson et al., 1984, 1989  
Campbell et al., 1978



## Percent of Subject Change in Behavioral Ratings under Haloperidol and Placebo Conditions

Behavioral Ratings	Treatment	N	Worse	No change	Improved	Much improved
				[Percent of Subjects]		
Autism	Placebo	69	22	6	15	1
	Haloperidol	105	8	1	37	7
Anger / unco-operativeness	Placebo		46	4	11	9
	Haloperidol		17	15	23	11
Hyperactivity	Placebo		42	6	18	7
	Haloperidol		15	5	28	19
Severity of illness (CGI)	Placebo		20	19	20	1
	Haloperidol		5	8	49	19
Global improvement (CGI)	Placebo	68	13	31	25	9
	Haloperidol	105	2	6	49	35



# Haloperidol Indikationen

---

Akutbehandlung von:

- Selbstverletzendem Verhalten
- Aggressivität
- Hypermotorik
- Impulsivität
- Stereotypien
- Psychotischen Symptomen



## Antidepressiva mit Wirkungen auf das serotoninerge System

---

- Nur eine doppelblind / plazebo-kontrollierte Studie mit Clomipramin (n = 24; Gordon et al., 1993)
- Haloperidol zeigt sich in einer doppelblind – crossover Studie gegenüber Clomipramin überlegen (Remington, 2001)

### Fazit:

„Because of its adverse effects and efficacy profiles, Clomipramine is not currently considered a first-line medication in paediatric population with PDDs.“



## Antidepressiva mit Wirkungen auf das serotoninerge System\*

---

- Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von SSRIs ist bei Kindern und Jugendlichen mit Autismus **nicht** belegt!
- Die bei erwachsenen Patienten mit Autismus publizierten positiven Behandlungsergebnisse (z.B. Fluvoxamin) konnten bei Kindern und Jugendlichen **nicht repliziert** werden (McDougle et al., 2000)

\* Fluoxetin                      Citalopram  
Fluvoxamin                      Venlafaxin  
Paroxetin                        Mirtazapin  
Sertralin



# Wirksamkeit von unterschiedlichen Substanzgruppen bei Kindern und Jugendlichen

Autoren		Substanz	Studiendesign	Stichprobe [n]	Ergebniss
Willemsen-Swinkels et al.	1996	Naltrexon	alle Studien: doppelblind plazebo-kontrolliert	23	(—)
Jaselskis et al.	1992	Clonidin		8	(—)
Handen et al.,	2000	Methylphenidat		13	(—) „significant adverse effects“
Dunn-Geier et al.	2000	Secretin		95	(—)
Roberts et al.	2001	Secretin		64	(—)



## Neue Anwendungsgebiete für Risperidon entsprechend der Fachinformation bei Kindern und Jugendlichen

---

- **Verhaltensstörungen in Form von Impulssteuerungsstörungen mit selbst/fremdaggressivem Verhalten bei Intelligenzminderungen oder Intelligenz im unteren Normbereich.**
- **Kinder unter 5 Jahre sind mangels ausreichender Erfahrungen von der Behandlung ... ausgeschlossen.**

# Störung des Sozialverhaltens mit aggressiv-impulsiver Verhaltensstörung

---

Kinder > 5. Lebensjahre

Risperidon: 0,25 – 0,75 mg abends  
bis zu 1,5 mg abends ab 50 kg Körpergewicht

## Impulskontrollstörung (DSM-IV)

Das DSM-IV unterscheidet bei der sogenannten “disruptive behavior disorder (DBD)” folgende heterogene Gruppen von Störungsbildern:

- **Conduct disorder (CD)**  
[DSM-IV 312.8] → ICD 10 F91
- **Oppositional defiant disorder (ODD)**  
[DSM-IV 313.8] → ICD 10 F91.3
- **Disruptive behaviour disorder—not otherwise specified (DBD-NOS)**  
[DSM-IV 312.9] → ICD 10 F91.9

## Symptomspektrum

- **repetitive und anhaltende antisoziale Verhaltensmuster**
- **gewalttätige Verletzung der Rechte anderer oder sozialer Normen**
- **Feindseligkeit, Aufsässigkeit, negativistisch**
- **potentiell gefährliches und aggressives Verhalten**
- **signifikante Funktionsbeeinträchtigung**  
**Schwerwiegend und anhaltend**
- **Prävalenz: Jungen = 6–16%; Mädchen = 2–9% (1,2)**  
**Änderung der Prävalenz über die Zeit**

(1,2) Bauermeister et al., Child Adolesc Psych Clin North Am, 1994  
Maughan B et al., J Child Psychol Psychiatry 2004

## Conduct Disorders (DSM-IV)

- **15 Symptome**
- **4 Dysfunktions-Bereiche**
  - Aggressivität gegenüber Menschen und Tieren**
  - Zerstörung des Eigentums anderer**
  - Betrug und Diebstahl**
  - schwerwiegende Regelverletzungen**
- **nur bei schwerwiegender und repetitiver Ausprägung  
ausreichend als diagnostisches Kriterium**

# Verhaltensauffälligkeiten

**CDMR<sup>1</sup>**

**Autismus**

## Psychotische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten

autoaggressiv fremdaggressiv selbstverletzend oppositionell (trotzig, frech)  
stereotypisch hyperaktiv feindselig/misstrauisch argwöhnisch destruktiv  
delinquent (Stehlen, sexuelle Übergriffe) Wahn Halluzinationen Erregung im  
Sinne von Kratzen, Beißen und Schreien

**TIC-Störungen**  
**Gilles de la Tourette**

**Stoffwechselstörungen**

- › z.B. Prader-Willi
- › Cornelia de Lang
- › Lesch-Nyhan-Syndrom

<sup>1</sup>CDMR: Störungen des Sozialverhaltens mit geistiger Retardierung

## Soziale Folgen

- **Impulskontrollstörungen sind die häufigsten psychiatrischen Störungen im Kinder- und Jugendalter<sup>(1)</sup>**
  - 3-4mal häufiger bei Kindern mit Lernbehinderung bzw. Intelligenzminderung**
- **Häufigste Ursache für die Einweisung in Einrichtungen für Kinder- und Jugendliche<sup>(2)</sup>**
- **erhöhte Straffälligkeit**
- **Schlechte Langzeitprognose**

<sup>(1)</sup> Steiner et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997

<sup>(2)</sup> Meltzer. Office for national statistics, 2000

## Pharmakologische Intervention

- **Konventionelle Neuroleptika**
- **Stimmungsstabilisierer**
- **Andere**
  - SSRIs**
  - Beta-Blocker**
  - NSARs**
  - Benzodiazepine**

Risperidon als bislang einziges Atypikum mit der Zulassung für:

Verhaltensstörungen in Form von Impulskontrollstörungen mit selbst-/ fremdaggressivem oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich.

## RIS-CAN-19

**Ziel: Untersuchung der Effektivität von Risperidon  
bei Impulskontrollstörungen**

**110 Kinder (5–12 Jahre; IQ 36–84) mit:**

**Störungen des Sozialverhaltens**

**Störung mit oppositionellem Trotzverhalten**

**Nicht anderweitig definierte disruptive**

**Verhaltensstörungen nach DSM-IV mit**

**oder ohne ADHS**

## RIS-CAN-19

### **Studiendesign**

**6-wöchige Doppelblindstudie, randomisiert, multizentrisch,  
Vergleich von Placebo und Risperidon (0.02–0.06 mg/kg/day),  
1 Woche einfach blinde Placebo “Run-In” Phase**

### **Messparameter**

**Verhaltensstörungen:**

**N-CBRF, ABC, BPI, CGI, VAS**

**Sicherheit:**

**Unerwünschte Ereignisse, Vitalzeichen, Gewicht, klinisches Labor,  
körperlicher Befund, ECG, ESRS**

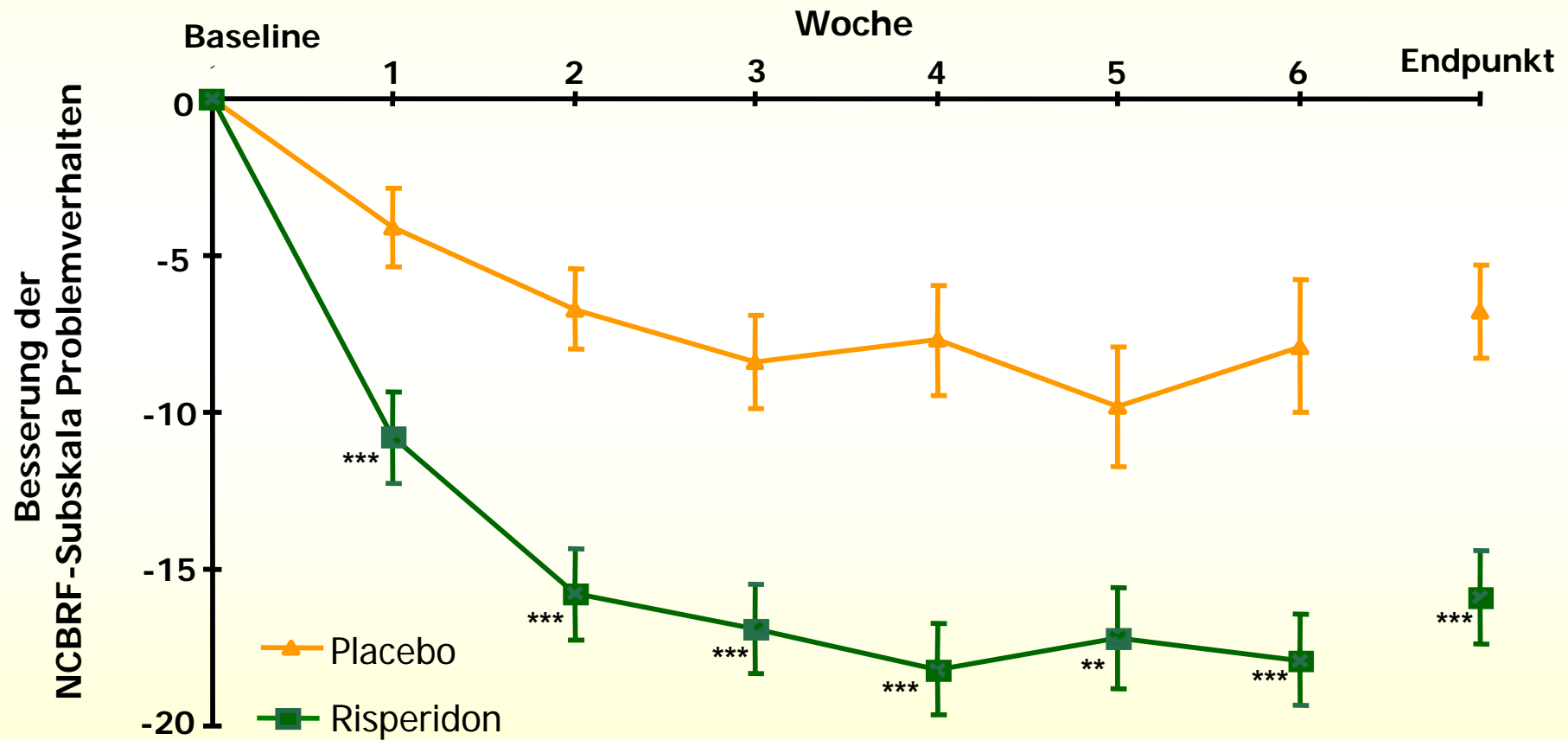
**Kognition:**

**Aufmerksamkeit, Gedächtnis**

## Patientencharakteristika

	<b>Risperdal (n=53)</b>	<b>Placebo (n=57)</b>
<b>Mittleres Alter (Jahre)</b>	<b>8.8 (5-12)</b>	<b>8.6 (5-12)</b>
<b>Männliche Patienten (%)</b>	<b>77</b>	<b>74</b>
<b>Mittlerer IQ (SD)</b>	<b>30 (56,6)</b>	<b>23 (<math>\pm</math>40,4)</b>
<b>Diagnose (%)</b>		
<b>Störung des Sozialverhaltens</b>	<b>35,9</b>	<b>38,6</b>
<b>Störung mit oppositionellem Trotzverhalten</b>	<b>64,1</b>	<b>61,4</b>

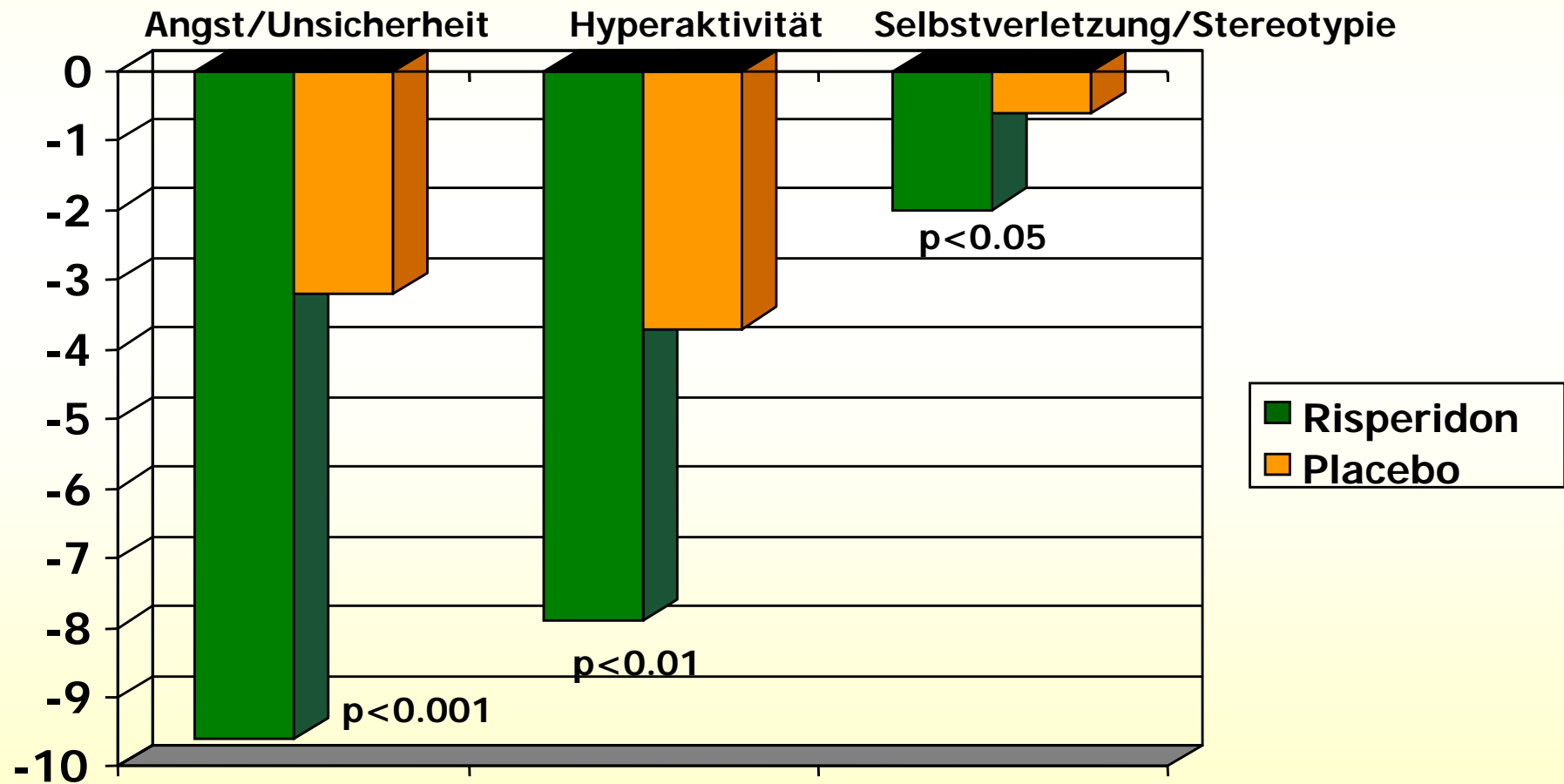
# N-CBRF Subskala Problemverhalten



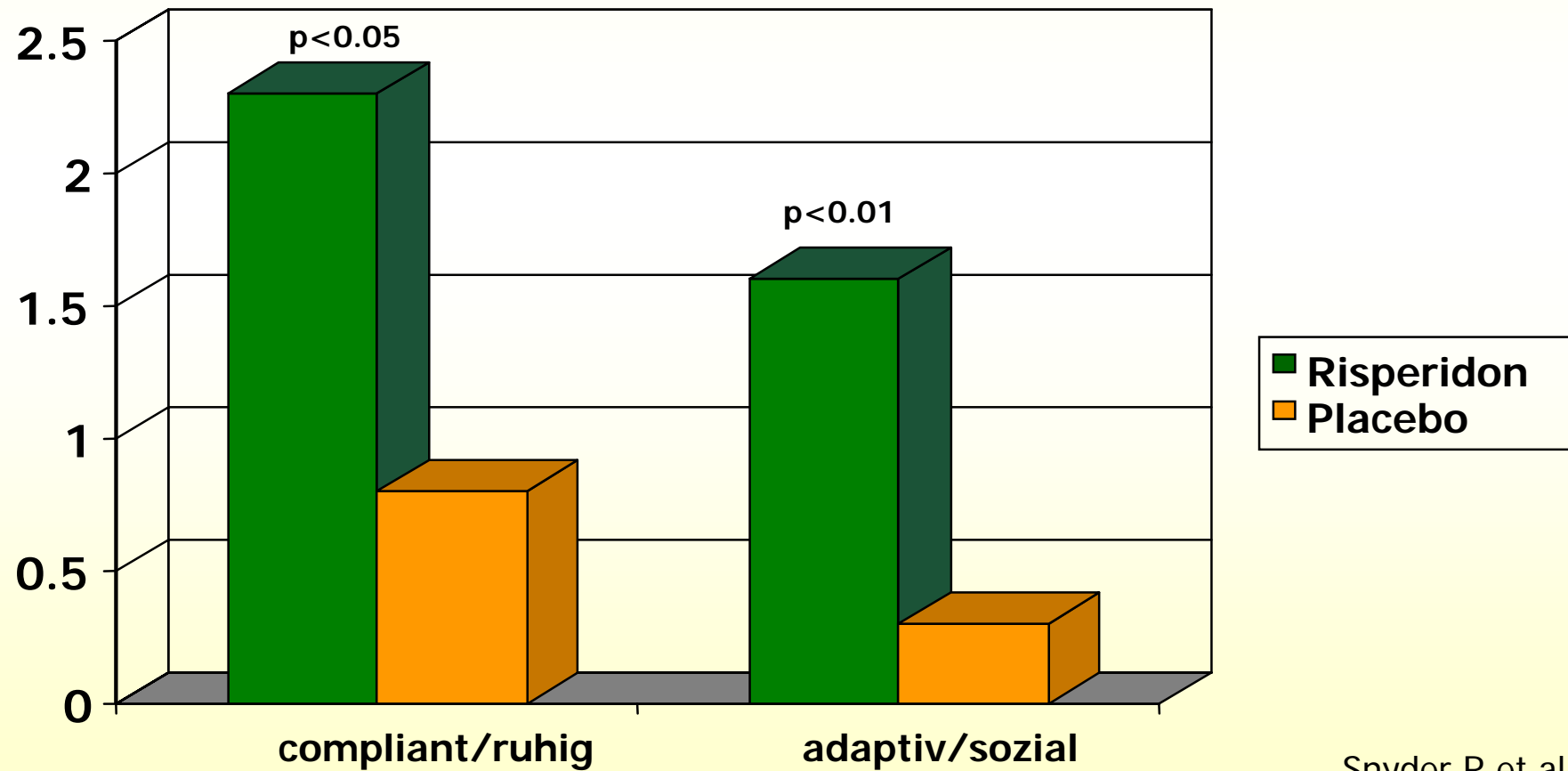
\*\* p < 0.01 vs Placebo, \*\*\* p < 0.001 vs Placebo

Snyder R et al., JAACAP 2002

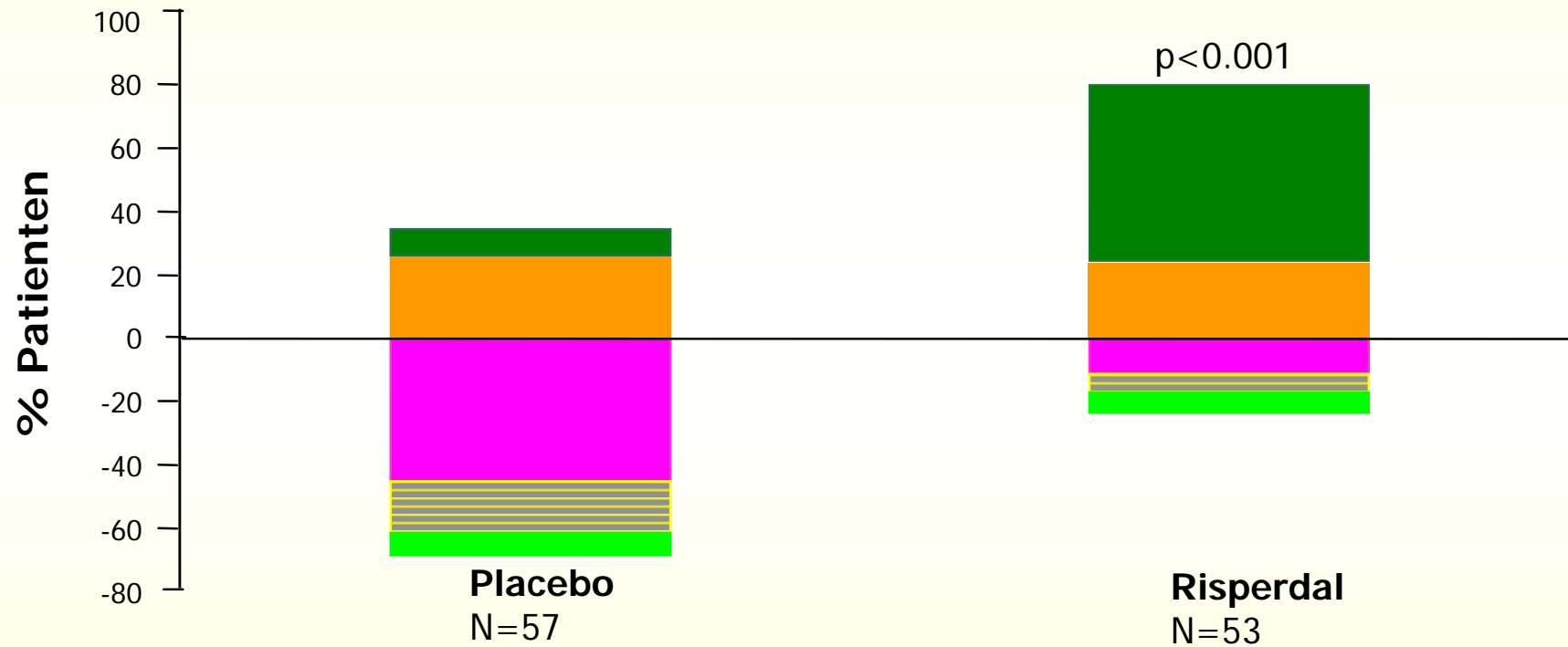
## Reduktion der NCBR-F Scores (Endpunkt)



## Besserung der NCBR-F Subskalen-Scores Soziale Kompetenz (Endpunkt)



## CGI-Veränderung (Endpunkt)



- stark bis sehr stark verbessert
- minimal verbessert
- unverändert
- minimal verschlechtert
- stark bis sehr stark verschlechtert

## RIS-USA-93: Studiendesign

**6-wöchige, doppel-blinde, randomisierte, multizentrische  
Vergleichsstudie zwischen Risperdal und Placebo**

Risperdal-Dosierung: **Tag 1 und 2: 0.01 mg/kg/Tag**  
**Erhaltungsdosis: 0.02-0.06 mg/kg/Tag**

Primärer Zielparameter:

**Wirksamkeit auf der Nisonger-Child Behavior Rating Form (Conduct Problem Subskala), definiert als die mittlere Veränderung von Studienbeginn bis Studienende**

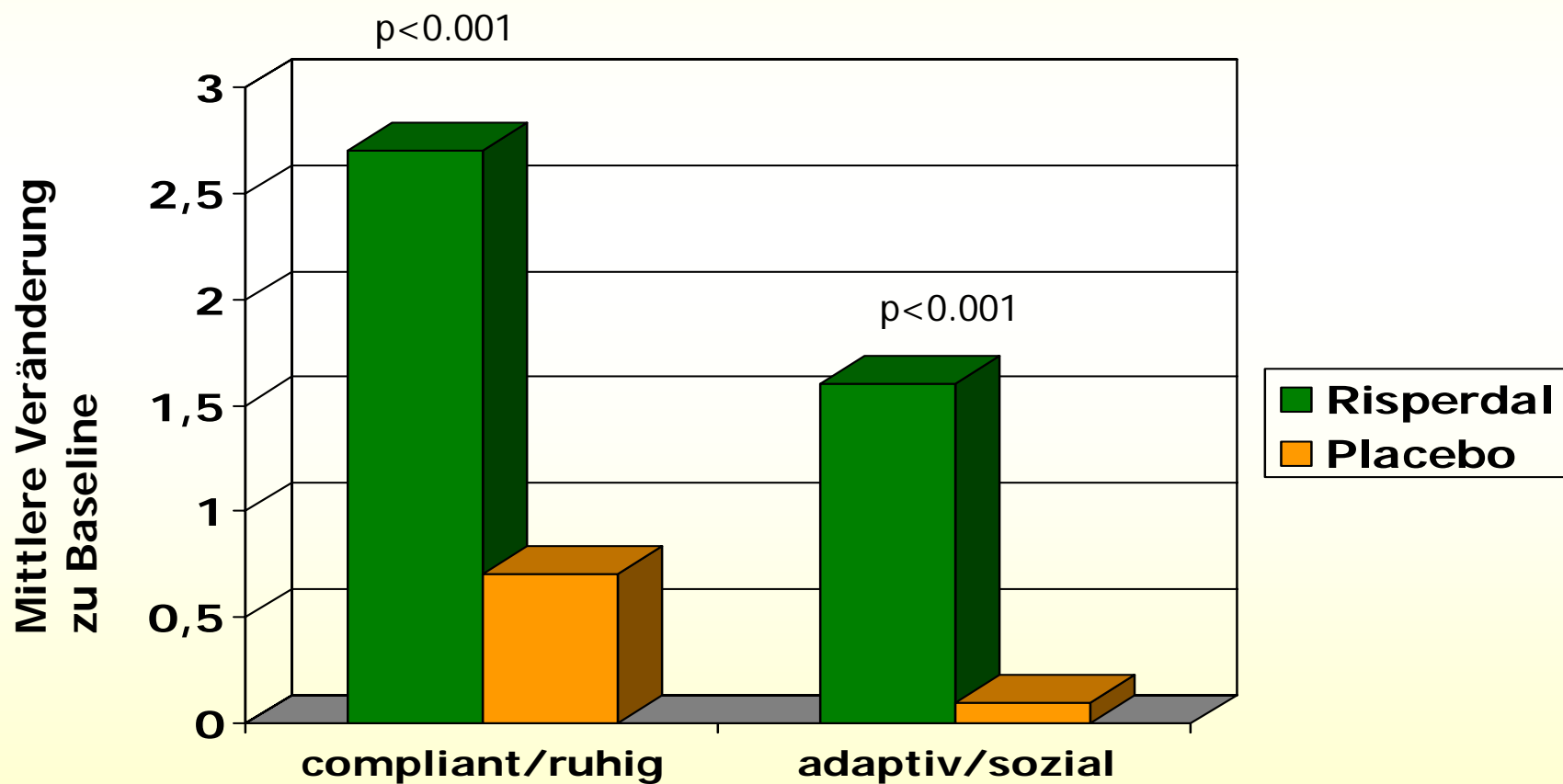
## Patientencharakteristika

	<b>Risperdal (n=55)</b>	<b>Placebo (n=63)</b>
<b>Mittleres Alter (Jahre)</b>	<b>8.7 (5-12)</b>	<b>8.1 (5-12)</b>
<b>Männliche Patienten (%)</b>	<b>85</b>	<b>79</b>
<b>Ethnische Zugehörigkeit (%)</b>		
<b>Kaukasisch</b>	<b>51</b>	<b>62</b>
<b>Afrikanisch-Amerikanisch</b>	<b>38</b>	<b>30</b>
<b>Hispanisch</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Asiatisch und andere</b>	<b>6</b>	<b>3</b>

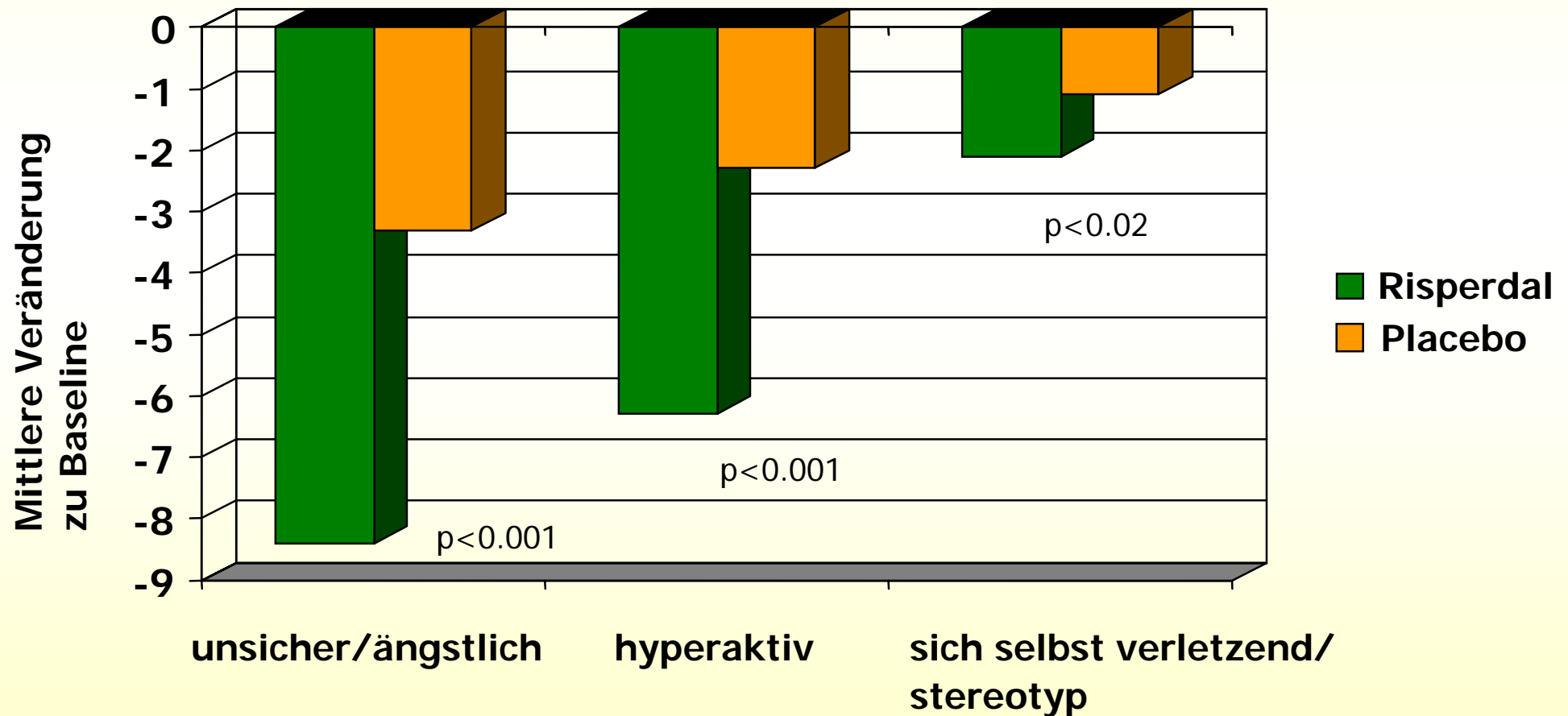
## Patientencharakteristika

	<b>Risperdal (n=55)</b>	<b>Placebo (n=63)</b>
<b>Diagnose (%)</b>		
<b>Störung des Sozialverhaltens</b>	<b>16</b>	<b>19</b>
<b>Störung des Sozialverhaltens + ADHD</b>	<b>22</b>	<b>22</b>
<b>Störung mit oppositionellem Trotzverhalten     + ADHD</b>	<b>22</b> <b>31</b>	<b>21</b> <b>33</b>
<b>nicht näher bez. sozial störendes Verhalten     + ADHD</b>	<b>2</b> <b>8</b>	<b>2</b> <b>3</b>
<b>Schweregrad der geistigen Behinderung (%)</b>		
<b>Grenzbereich der intell. Leistungsfähigkeit</b>	<b>58</b>	<b>44</b>
<b>leichte geistige Behinderung</b>	<b>29</b>	<b>35</b>
<b>mittelschwere geistige Behinderung</b>	<b>13</b>	<b>21</b>

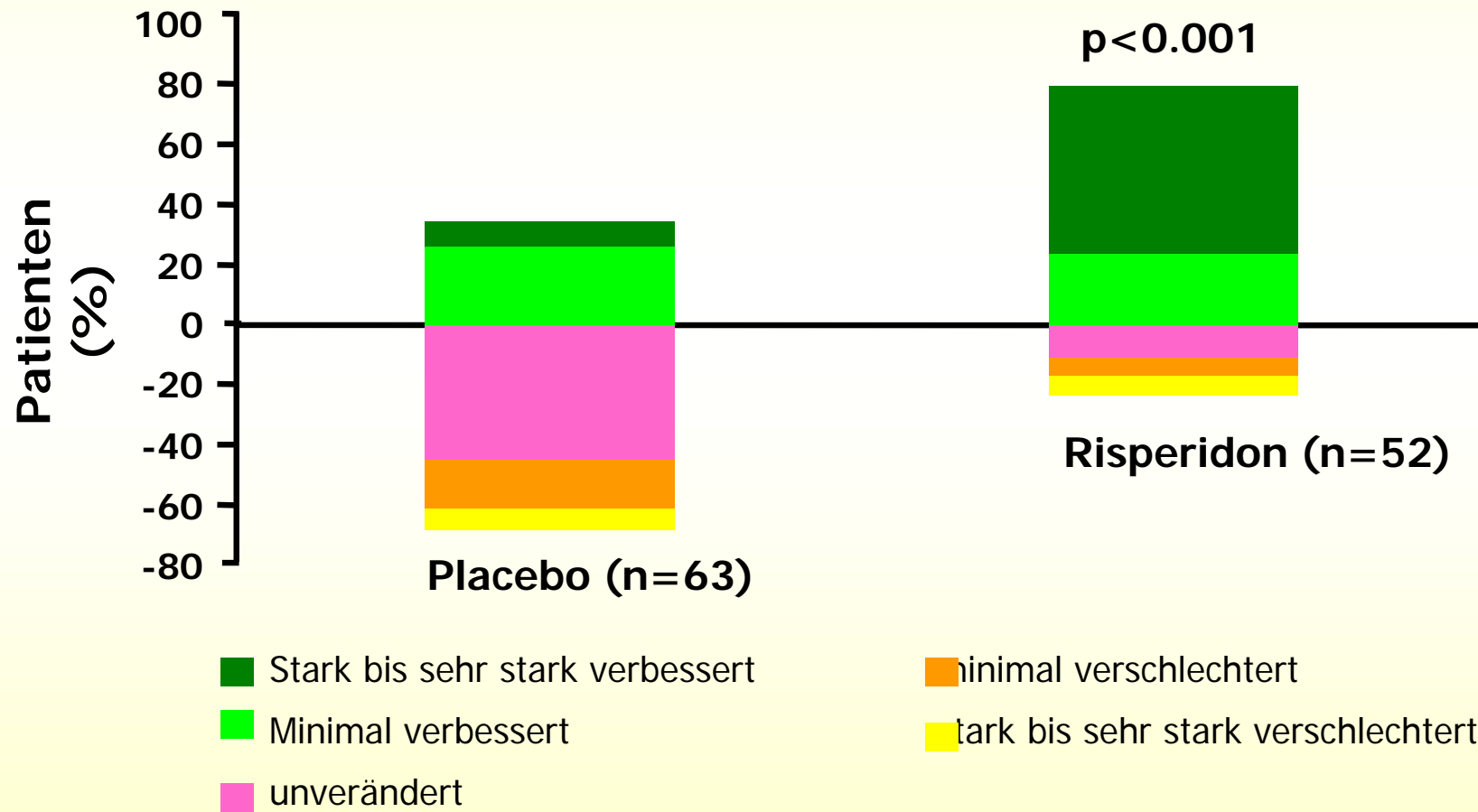
## Besserung der N-CBRF Subskalen-Scores Soziale Kompetenz (Endpunkt)



# Besserung der N-CBRF Subskalen-Scores Problemverhalten (Endpunkt)



## CGI – Veränderung (Endpunkt)



## Häufige Nebenwirkungen ( $\geq 10\%$ )

	Risperidon (n=108)	Placebo (n=120)
UEs n (%)		
Somnolenz	50 (46)	14 (12)
Kopfschmerz	25 (23)	13 (11)
Erbrechen	17 (16)	8 (7)
Dyspepsie	16 (15)	8 (7)
Gesteigerter Appetit	14 (13)	6 (5)
Rhinitis	13 (12)	8 (7)
Hyperprolactinaemie	13 (12)	1 (1)
Gewichtszunahme	13 (12)	1 (1)

## Dosierungsempfehlung bei Impulskontrollstörung

**Bei Patienten < 50 kg wird eine Tagesdosis von 0.25 mg Risperidon empfohlen. Bei allen anderen Patienten liegt die empfohlene Tagesdosierung bei 0.5 mg Risperidon.**

**Initiale Dosis: 0,5 mg/d Risperidon jeden morgen**

**Die Dosis kann innerhalb einer Woche verdoppelt werden**

**Die Aufdosierung kann innerhalb der ersten 6 Wochen erfolgen**

**Die maximale Dosis beträgt 3 mg/Tag**

**Die Dosierung kann nach ärztlichem Ermessen aufgeteilt werden**

**Benzotropin kann nach Bedarf verordnet werden**

## Langzeitstudien

**Die placebokontrollierten doppelblinden  
Kurzzeitstudien wurden als offene Langzeit  
studien über 48 Wochen weitergeführt**

RIS-USA-93<sup>1</sup> → RIS-USA-97<sup>2</sup>

RIS-CAN-19<sup>3</sup> → RIS-CAN-20<sup>4</sup>

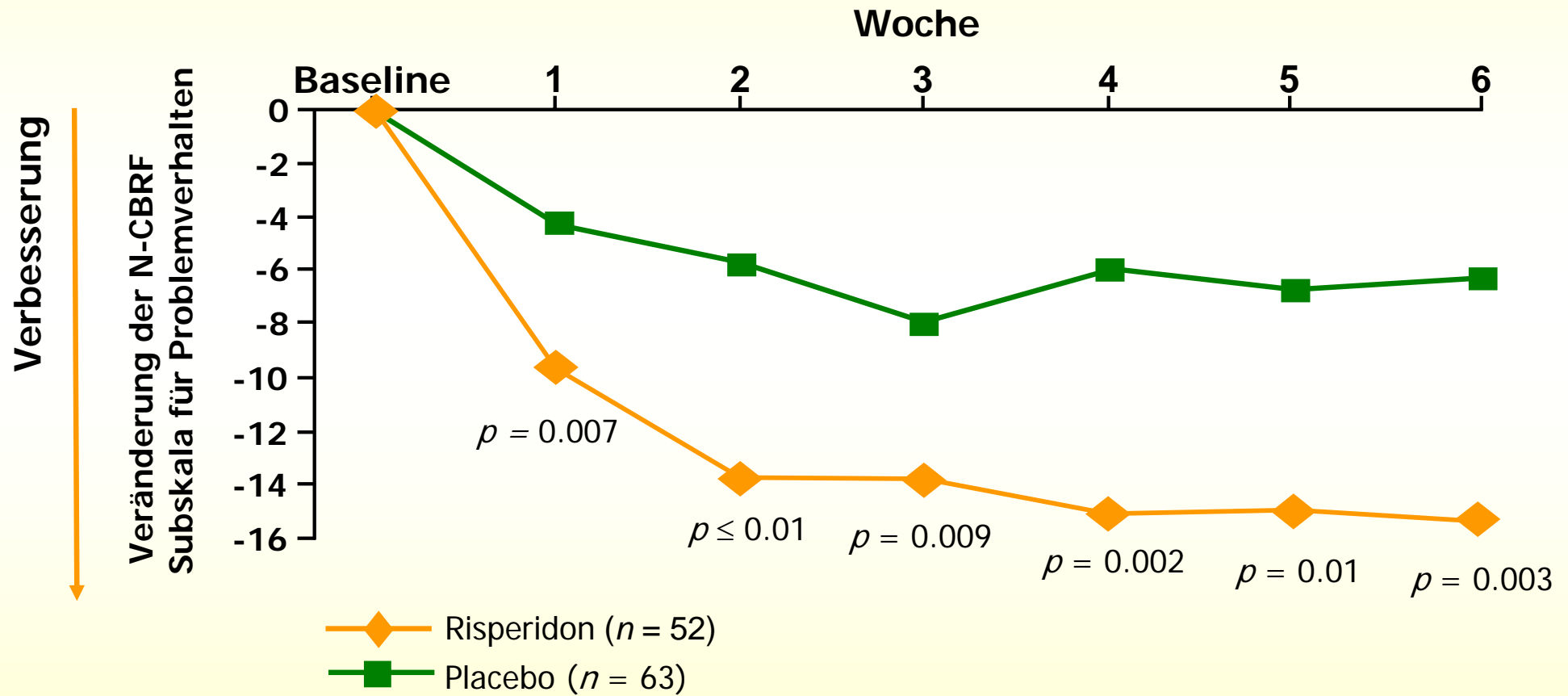
1. Aman MG et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1337–46. 2. Findling RL et al. Am J Psychiatry 2004; 161: 677–84. 3. Snyder R et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 1026–36. 4. Turgay A et al. Pediatrics 2002; 10: e34.

## Einschlusskriterien

- **Patienten im Alter von 5–12 Jahren, IQ 35–84**
- **Einen Scorewert  $\geq 24$  auf der Nisonger-Child Behavior Rating Form (N-CBRF) Subscala für Problemverhalten**
  - Grausamkeit, Zerstören von fremdem Eigentum, Gewalt gegen andere**
  - Argumentieren und drohen**
- **Keine tiefgreifenden Entwicklungsstörungen (PDD)**

1. Aman MG et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1337–46. 2. Findling RL et al. Am J Psychiatry 2004; 161: 677–84. 3. Snyder R et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 1026–36. 4. Turgay A et al. Pediatrics 2002; 10: e34.

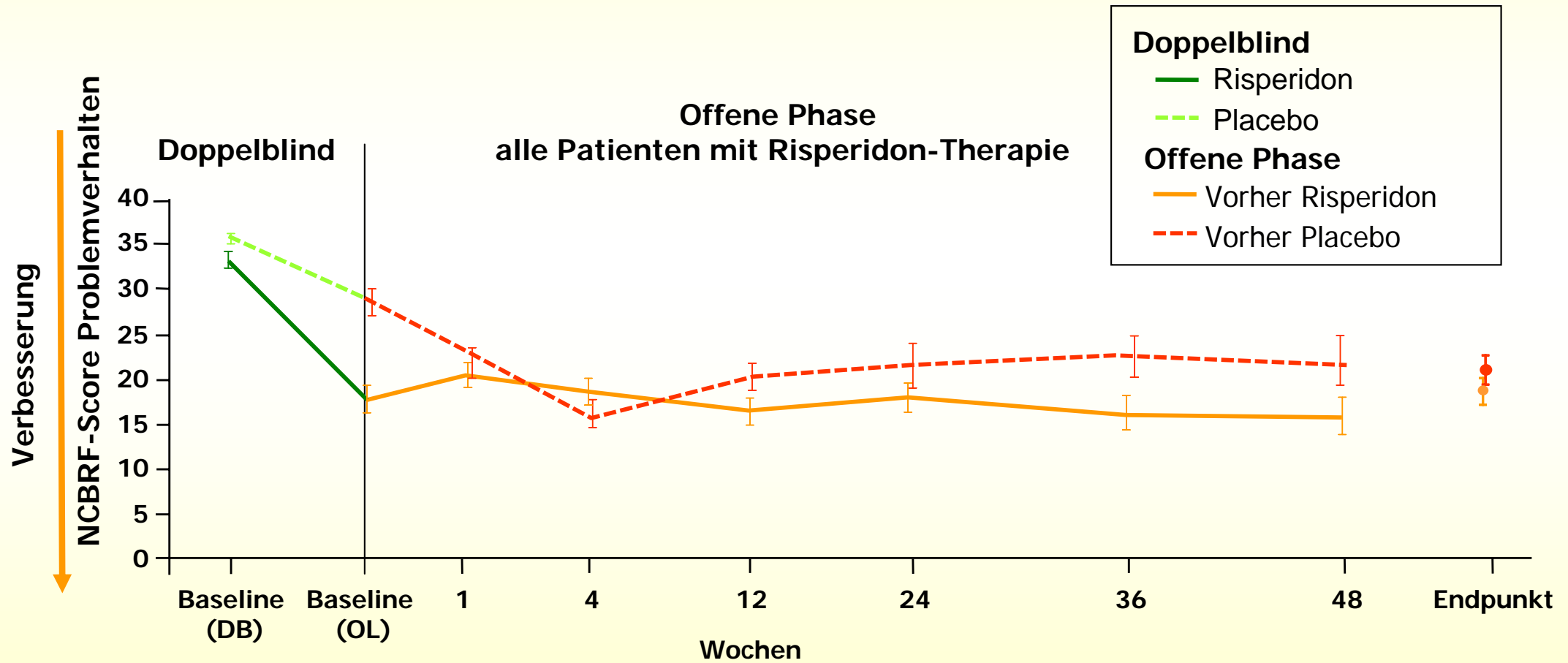
# RIS-USA-93



p-Wert = Risperidon vs Placebo  
mittlere Dosis: 1.16 mg/day

Aman MG et al., Am J Psychiatry 2002; 159: 1337-46

## Offene Langzeitdaten

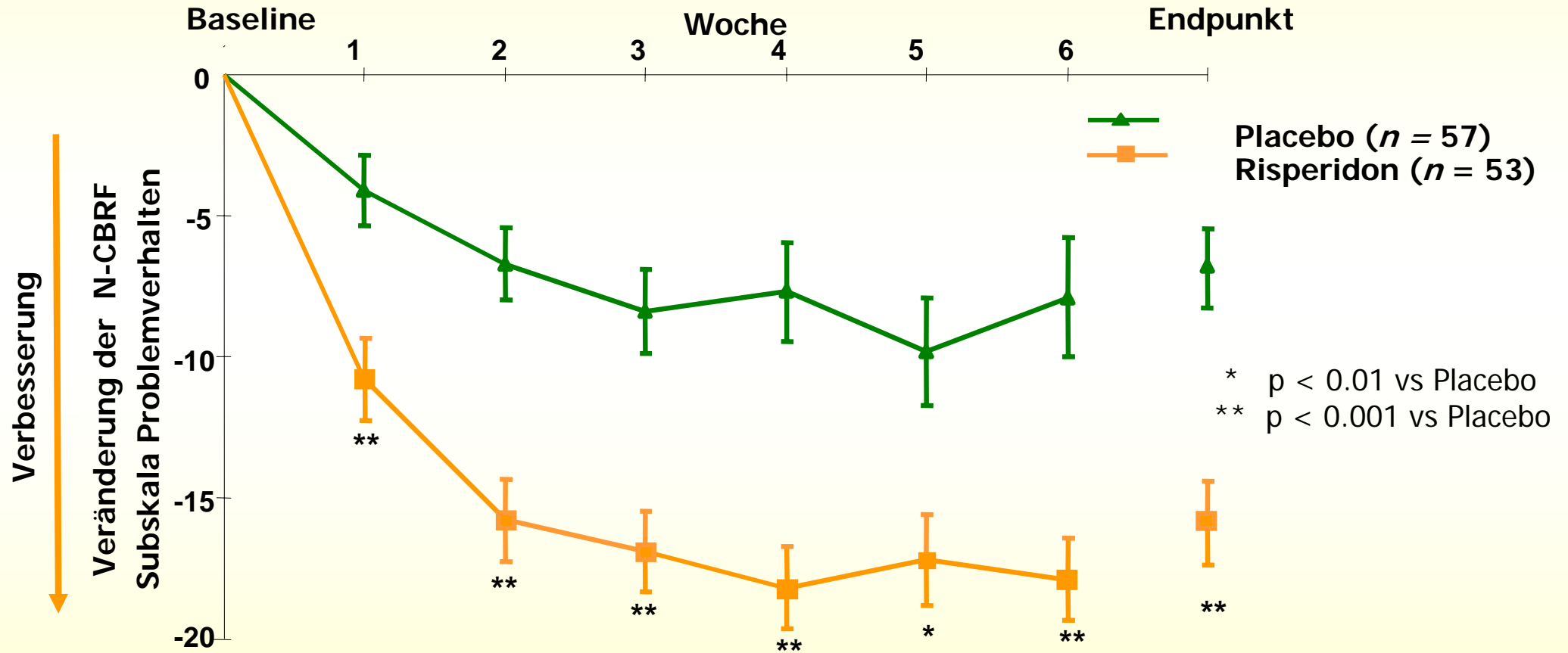


Mittlere Dosis: 1.51 mg/day (0,041 mg/kg KG pro Tag)

DB = Doppelblind; OL = offene Phase

Findling RL et al., Am J Psychiatry 2004; 161: 677-84

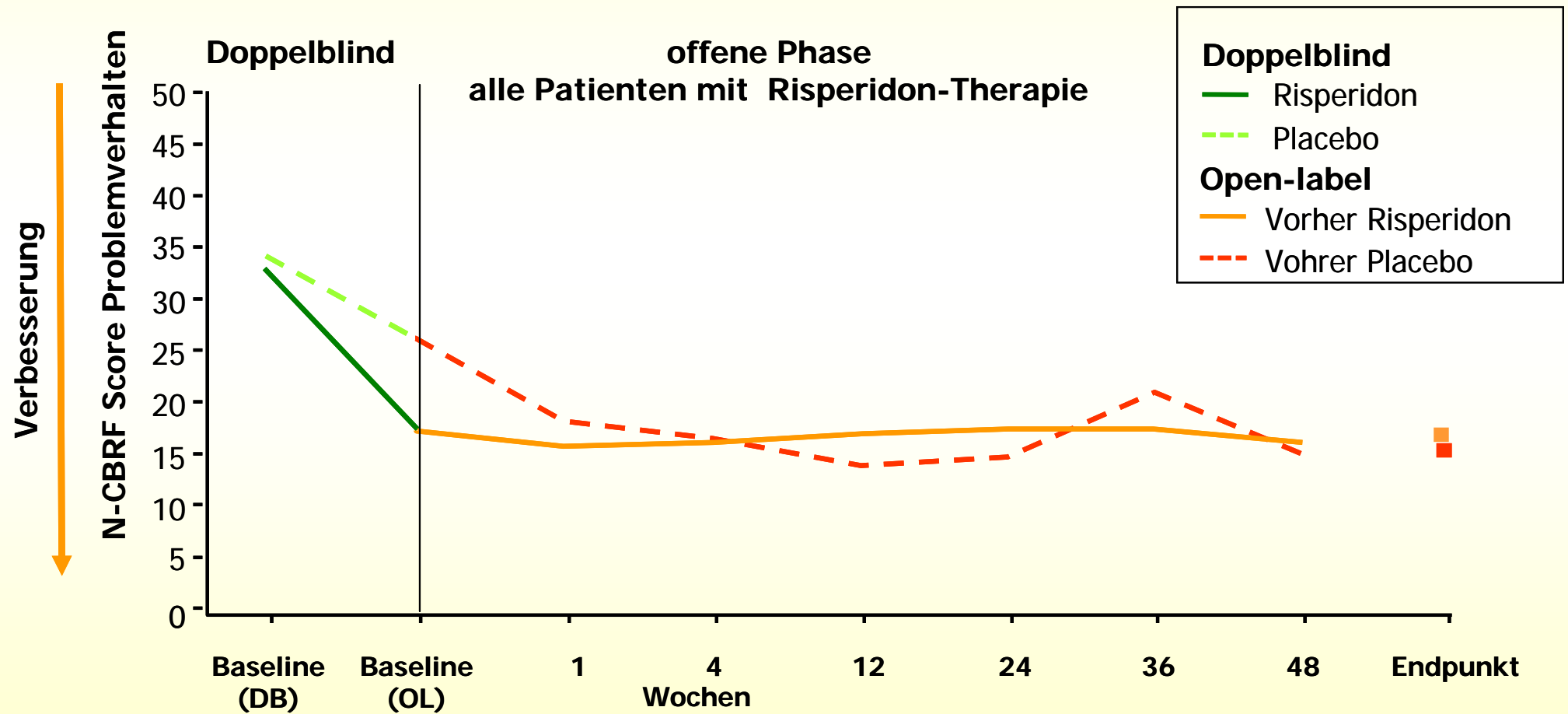
# RIS-CAN-19



Mittlere Dosis: 0.93 mg/day  
(0,022 mg/kg KG pro Tag)

Snyder R et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 1026–36

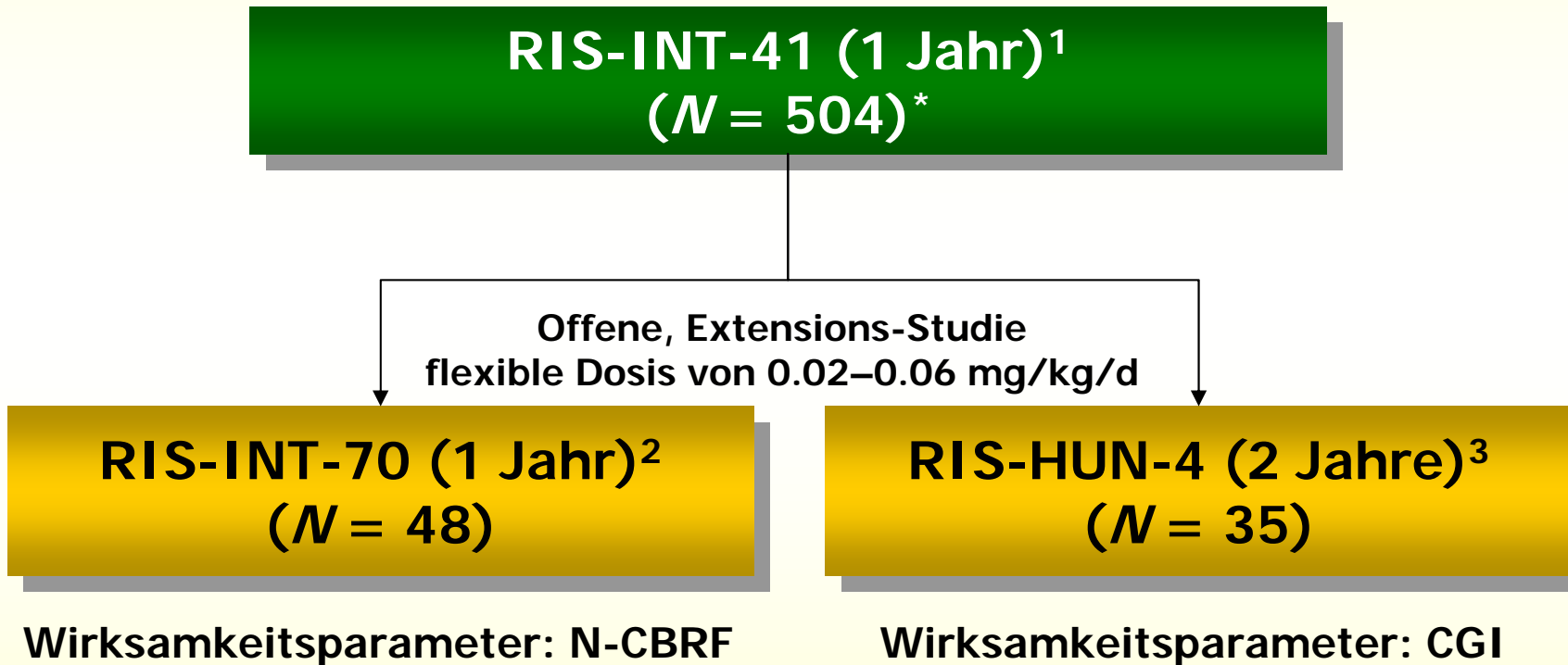
## Offene Langzeitstudie



Mittlere Dosis: 1.38 mg/d (0,041 mg/kg KG pro Tag)

Turgay A et al., Pediatrics 2002; 110: e34

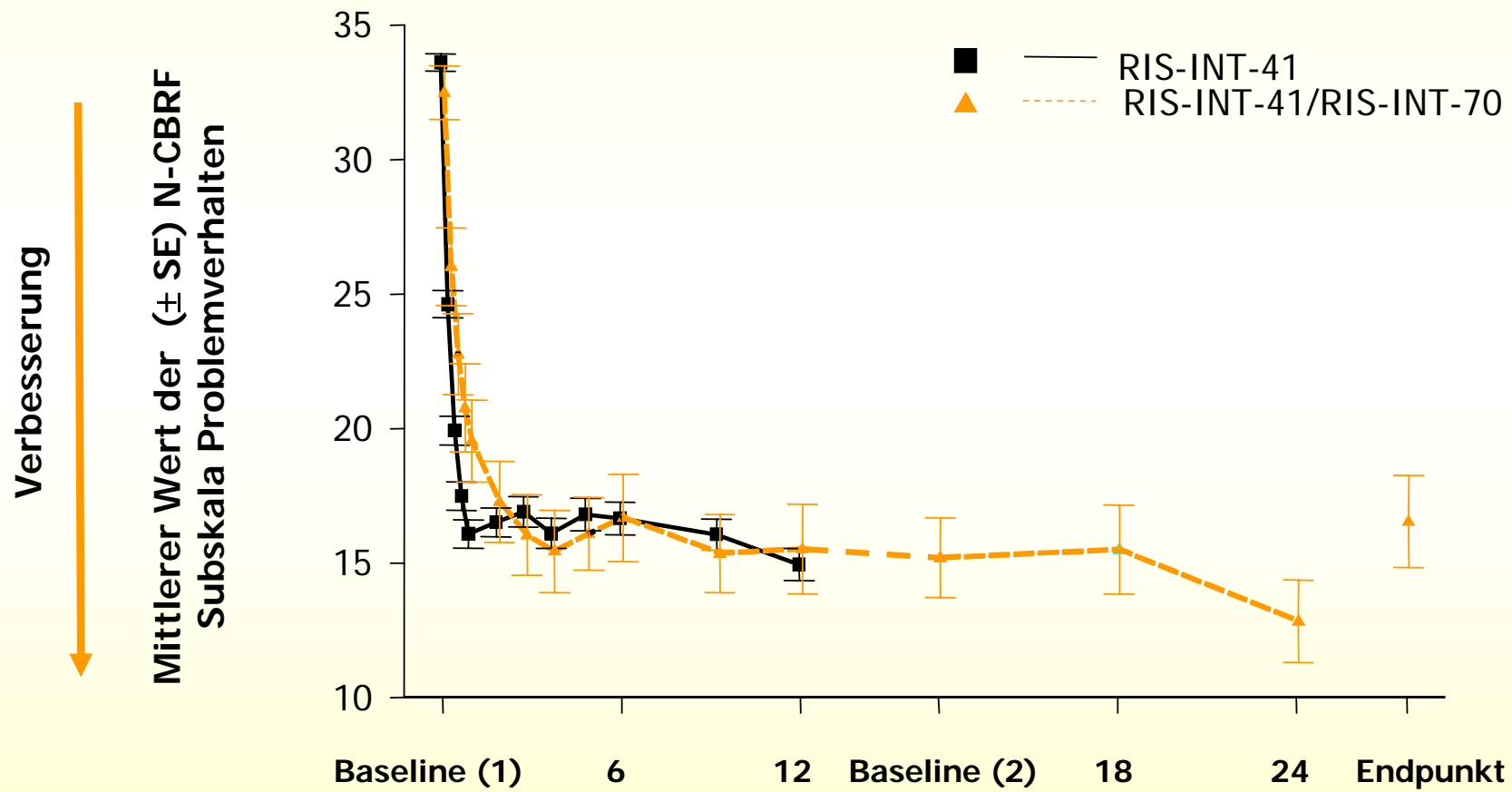
## Risperidon in der Langzeittherapie



\* schließt 23 Patienten aus der RIS-INT-Studie ein und 481 neue Patienten

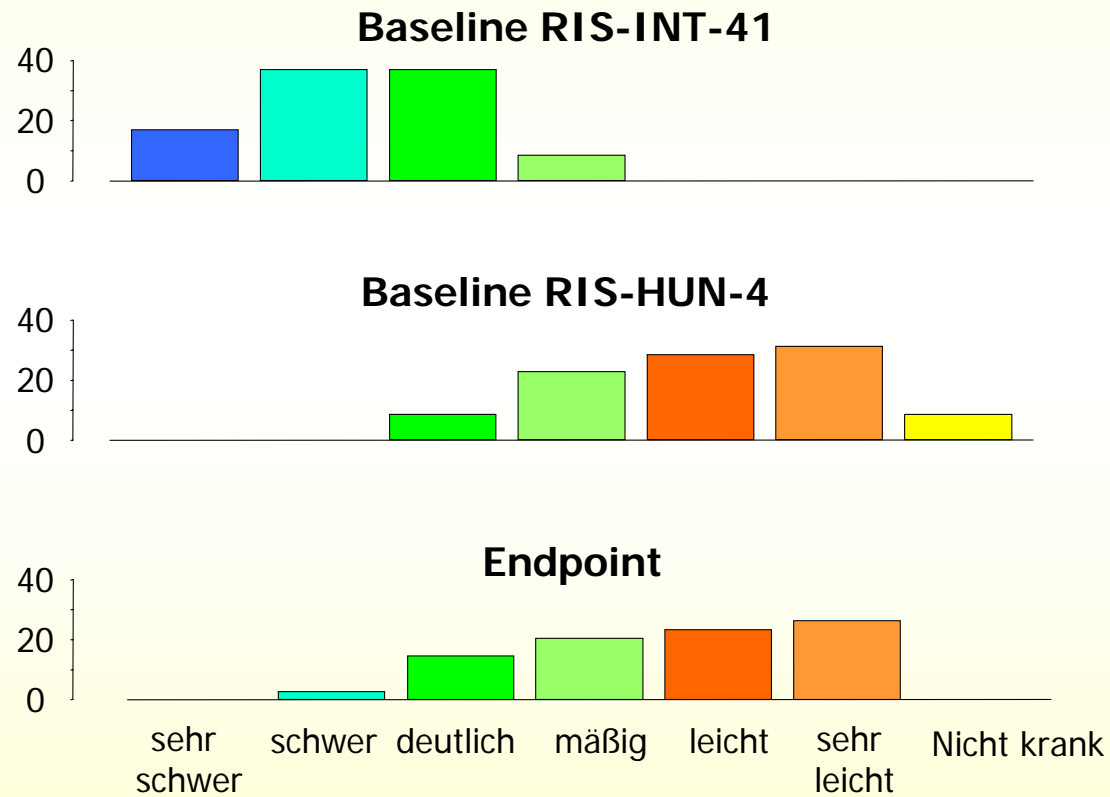
1. Croonenberghs J et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005, 44(1): 64-72
- 2,3. Reyes-Harde M et al., Poster, IACAPAP, August 2004, Berlin

## RIS-INT-70: Effektive Langzeittherapie



## RIS-HUN-4: Effektive Langzeittherapie

Patienten pro CGI Kategorie (%)



## Offene Extensions-Studie: Sicherheit

<b>Gesamtpopulation</b>	<b>107</b>
<b>Patienten mit 1 or mehreren UEs<sup>1</sup></b>	<b>97 (90.7%)</b>
<b>Somnolenz</b>	<b>35 (32.7%)</b>
<b>Kopfschmerz</b>	<b>35 (32.7%)</b>
<b>Rhinitis</b>	<b>30 (28.0%)</b>
<b>Gewichtszunahme</b>	<b>22 (20.6%)</b>
<b>Atemwegsinfekte</b>	<b>19 (17.8%)</b>
<b>Dyspepsie</b>	<b>17 (15.9%)</b>
<b>EPS Störungen</b>	<b>1 (0.9%)</b>

## Tardive Dyskinesien

- **In den beiden Zulassungsstudien mit Risperidon bei 228 Kindern mit geistiger Retardierung und Verhaltensstörungen traten in Verbindung mit der Risperidon-Behandlung keine Tardiven Dyskinesien (TD) auf.<sup>1,2</sup>**
- **Die Analyse von 3 offenen Langzeitstudien mit 663 geistig retardierten Patienten zeigte, dass die Behandlung mit Risperidon mit einem niedrigen Risiko für motorische Störungen assoziiert ist.<sup>3</sup>**

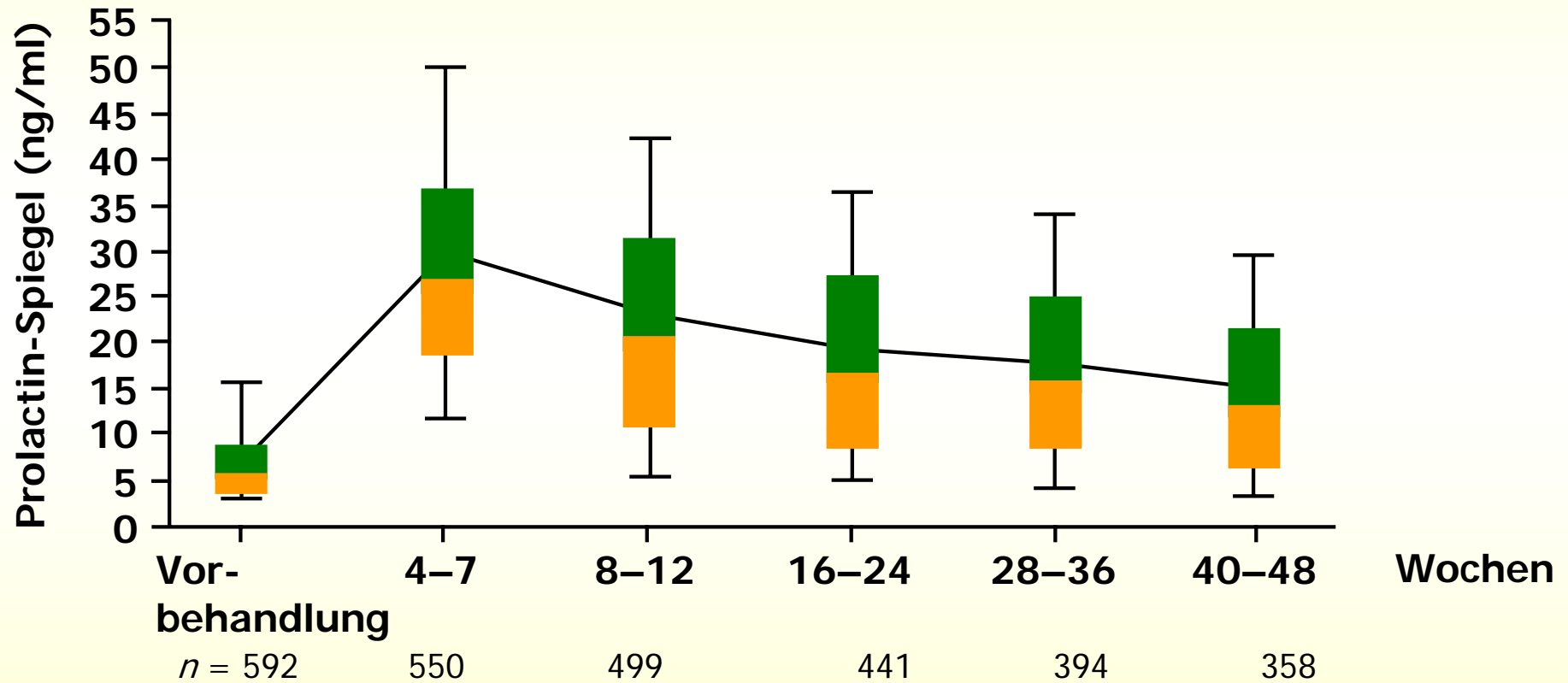
1. Aman M et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1337–46

2. Snyder R et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41: 1026–36

3. Data on file, Janssen Pharmaceutica

4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition. APA, 1994. Washington D.C. USA

## Prolactin-Spiegel



*N* = 700; Altersgruppe: 5-15 Jahre  
Mittlere Tagesdosis: 1.23 mg  
Dosierungsbereich: 0.02-0.06 mg/kg/day

Findling RL et al., J Clin Psychiatry 2003; 64: 1362-9

## Gewichtsänderung

