

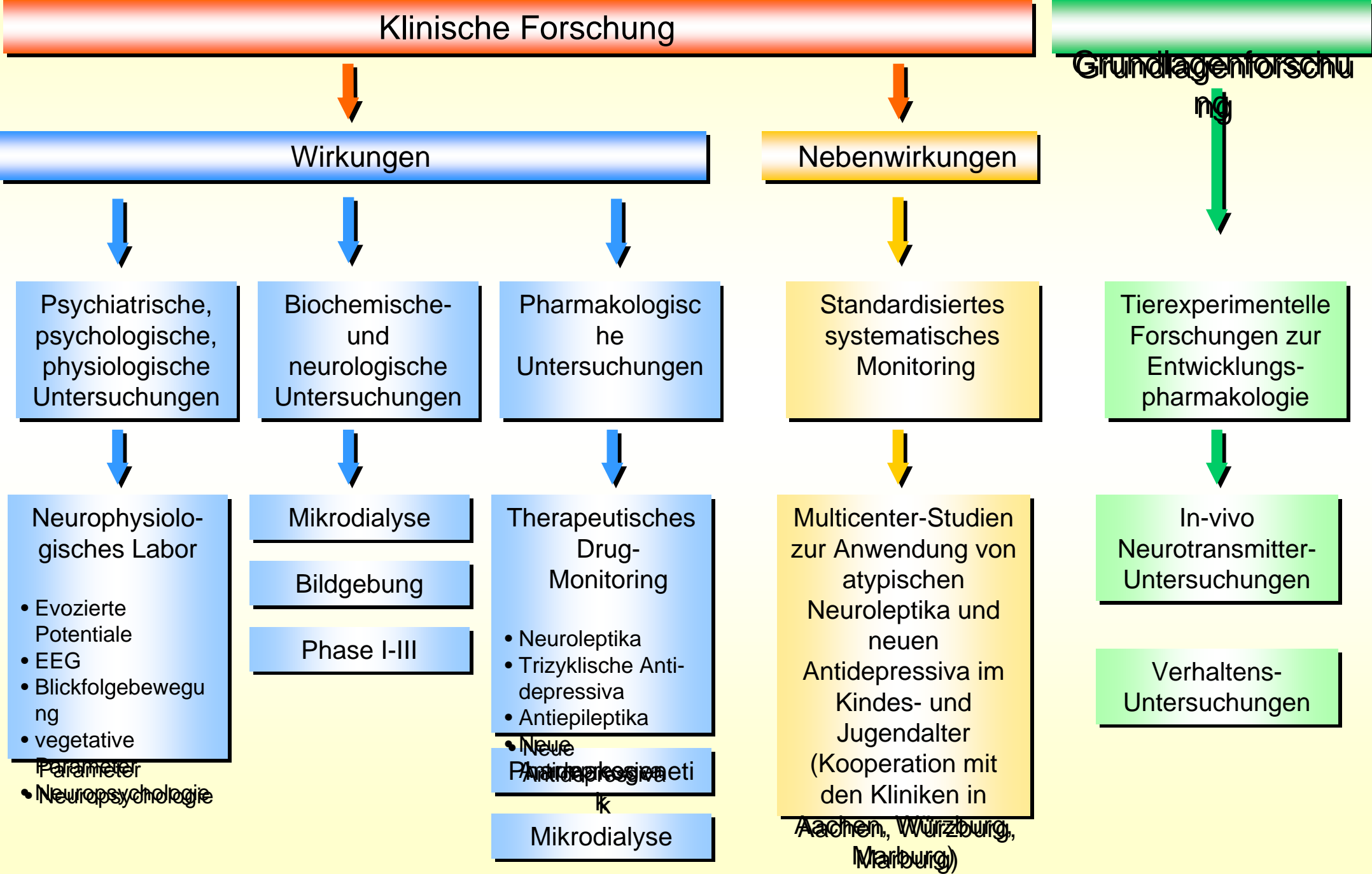
Universitätsklinikum Freiburg
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter

Besonderheiten der Neuro-
Psychopharmaka-Therapie
im
Kindes- und Jugendalter

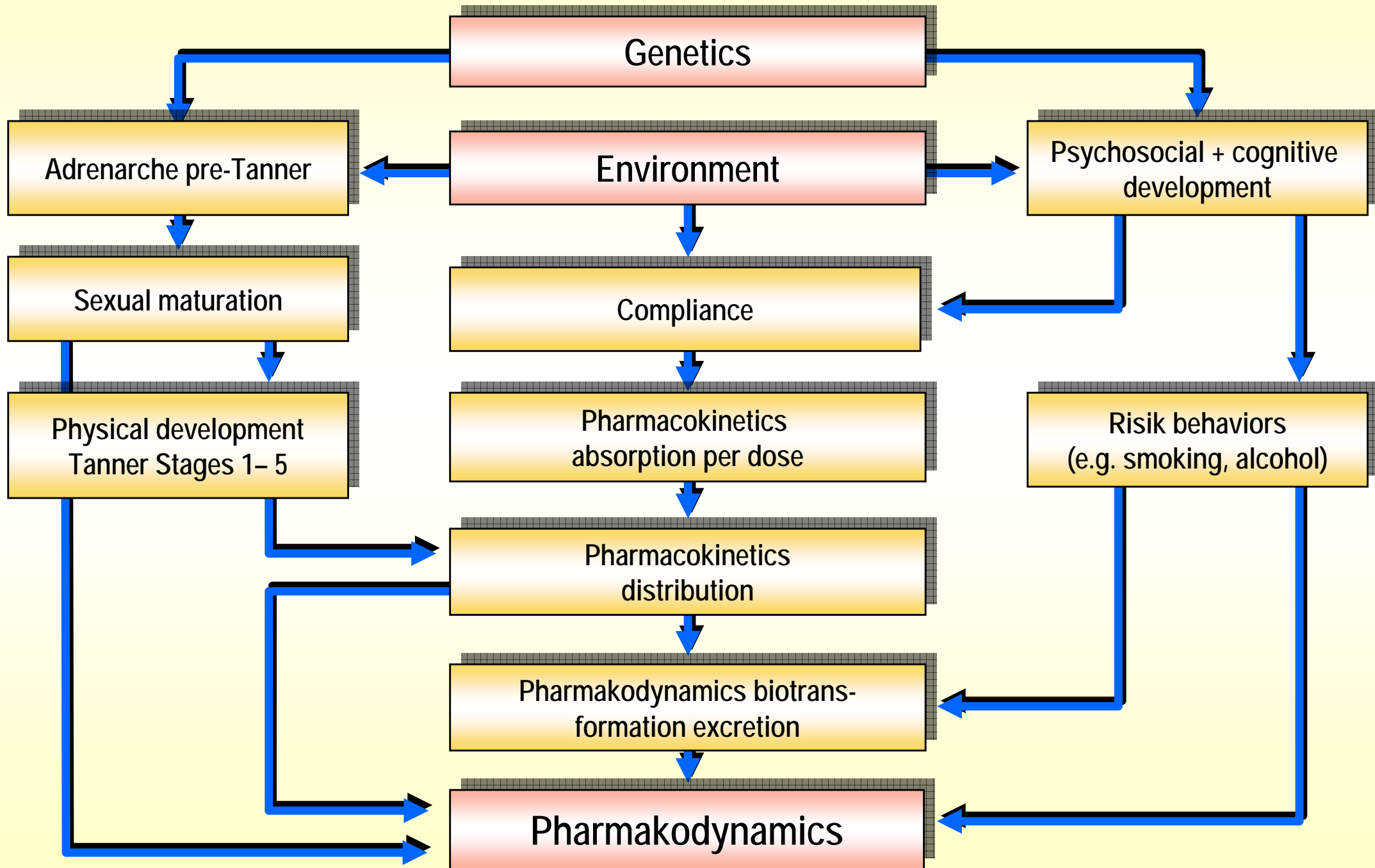


Eberhard Schulz und Christian Fleischhaker

Psychopharmaka-Studien im Kindes- und Jugendalter



Developmental Psychopharmacology



Entwicklungsbiologische Aspekte der Neuropsychopharmakologie

Soziale Faktoren

- Compliance
- Verändertes Eßverhalten
- Konsum von Nikotin, Alkohol

Biologische Faktoren

- Hirnmaturation (Bindungsstudien, bildgebende Verfahren)
- Neuroendokrine Regelkreise / Zyklus
- Zunahme der Fettmasse bei Mädchen
- Zunahme der Muskelmasse bei Jungen



Geschlechtsunterschiede ?

- Z.B. Cytochrome?



Einfluß auf Absorption, Verteilung,
Biotransformation, Kinetic etc. ?



Response ?

Entwicklungsbezogene Neuropsychopharmakologie

→ **Haben Kinder und Jugendliche ein höheres Risiko für die Entwicklung extrapyramidaler Nebenwirkungen**

- unter neuroleptischer Medikation?
- bei Gabe von SSRI?

→ **Tierversuche zeigen eine bis 75fach höhere Rate von EPS und neurotoxischen Effekten bei jungen Ratten im Vergleich zu ausgereiften Tieren (Teicher & al. 1993)**



Evaluation von atypischen Neuroleptika

Clozapin
Risperidon
Olanzapin

- schizophrenen Psychosen
- Autismus
- PDDNOS

-
- In der Pubertät verändert sich durch die hohe Konzentration an Hormonen die Verstoffwechselung in der Leber.

- Altersabhängige Veränderungen im autonomen Nervensystem

→ vermehrte kardiale Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen?

- Altersabhängige Veränderungen der Fettmasse:



Einfluß auf lipophile Psychopharmaka



veränderte Halbwertszeiten




Geschlechtsunterschiede

Entwicklungsbiologische Aspekte der Cytochrome

- Verstoffwechseln endogener und exogener Substrate
- Spielen eine wichtige Rolle für das Wachstum, die Entwicklung und den Schutz des Fetus
- Ab Ende des 1. Lebensjahres ähnliche Verteilung wie beim Erwachsenen
- Bis zur Pubertät zeigen diese Enzyme jedoch eine stärkere Aktivität bei der Verstoffwechselung vieler psychotroper Substanzen



Kinder scheinen demnach höhere Dosen psychotroper Medikamente zu benötigen als Jugendliche und Erwachsene

-
- Es wird unterstellt, daß Kinder, Jugendliche und Erwachsene gleichermaßen auf vergleichbare Serumspiegelkonzentrationen von Neuropharmaka respondieren würden.
 - Kinder, Jugendliche und Erwachsene verfügen jedoch nicht über eine vergleichbare Dichte an Rezeptoren und Bindungsstellen.
 - Auch die Affinität der Bindungsstellen kann alterstypische Besonderheiten aufweisen.
 - Die Proteinbindung erscheint bei Kindern z.T. vermindert. Hieraus resultiert ein höherer Anteil an ZNS-wirksamer freier Substanz.
 - Durch eine  z.B.: 4-en Metabolit von Valproinsäure (Hepatotoxizität)

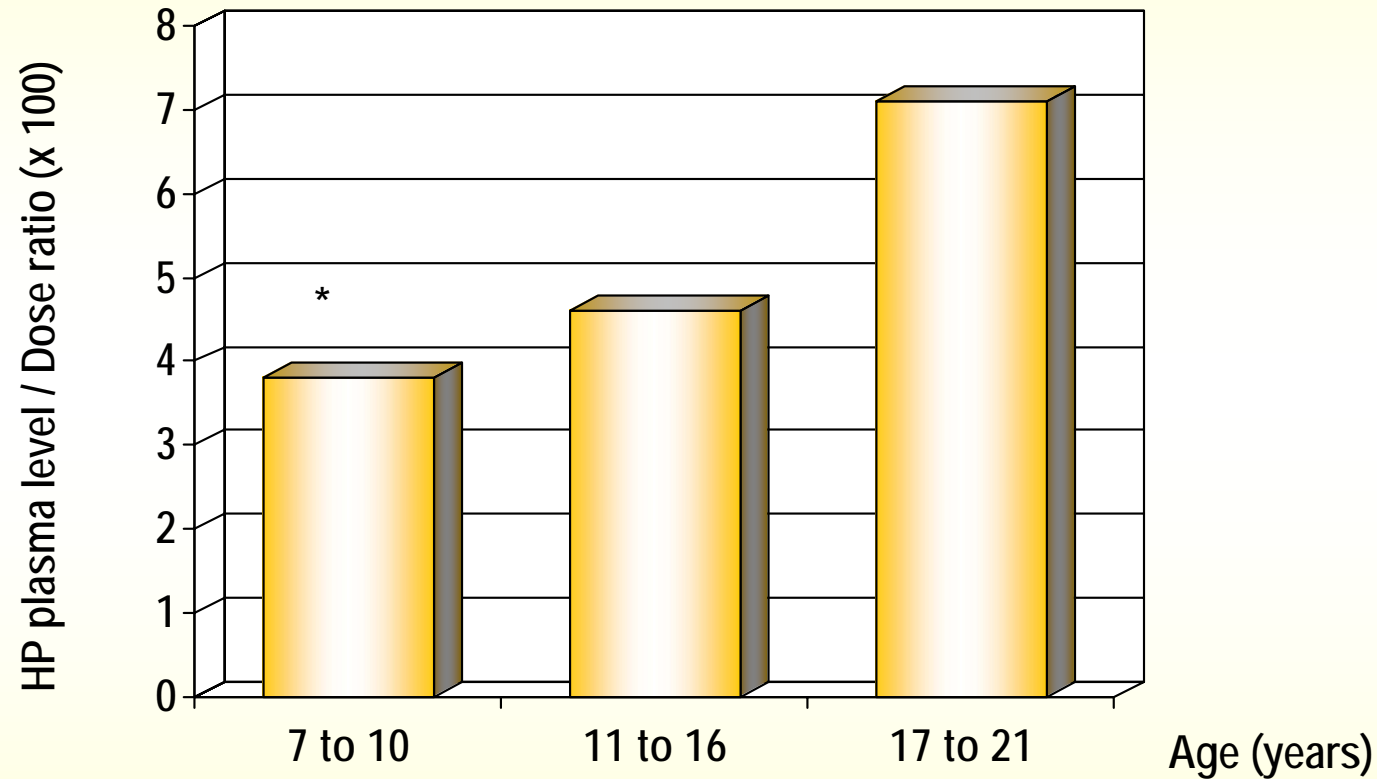
Developmental Pharmacokinetics: Chlorpromazine

| Dose [mg/kg] | Plasma chlorpromazine [ng/ml] | | | |
|--------------|-------------------------------|----|-------------|----|
| | Children | N | Adults | N |
| 0,8 – 3,0 | 8,0 ± 2,3 | 10 | 16,6 ± 4,3 | 6 |
| 3,1 – 6,0 | 13,5 ± 2,7 * | 4 | 43,5 ± 7,2 | 14 |
| 6,1 – 11,0 | 20,3 ± 2,3 * | 4 | 73,6 ± 11,0 | 15 |

Note: At comparable doses, chlorpromazine shows lower plasma concentrations in children than in adults. Values are means ± SEM (N). Data reproduced with permission from Rivera-Calimlim et al. (1979).

* Compared to adult values, $p < .01$ by Student's t-test

Developmental Pharmacokinetics: Haloperidol

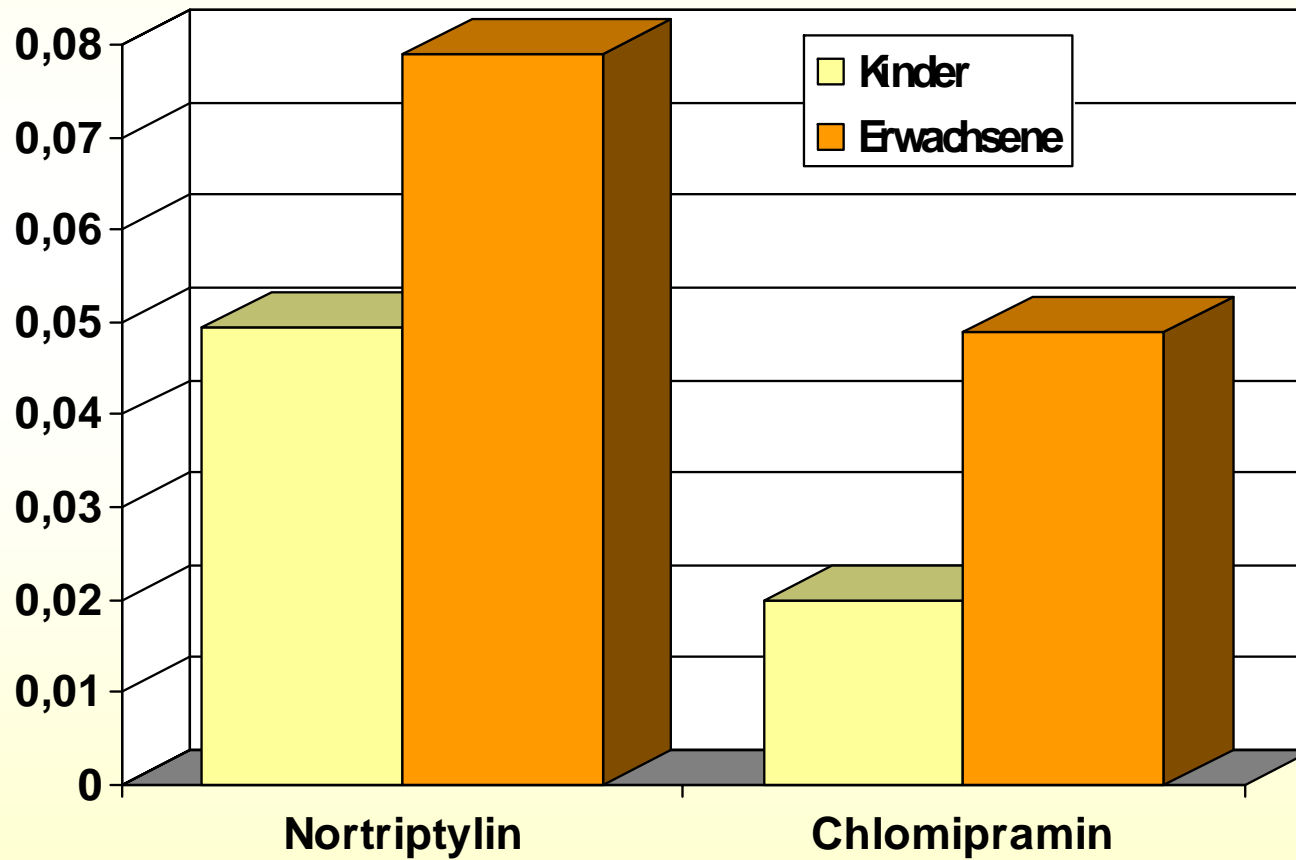


Note: The plasma levels (adjusted for dosage) of haloperidol (HP) increase with age.
Figure reprinted with permission from Morselli et al. (1979)

* Compared to 17 - 21 year-olds, $p < .01$ by Student's t-test

Altersabhängigkeit der Serumspiegel

Spiegel/Dosis



Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

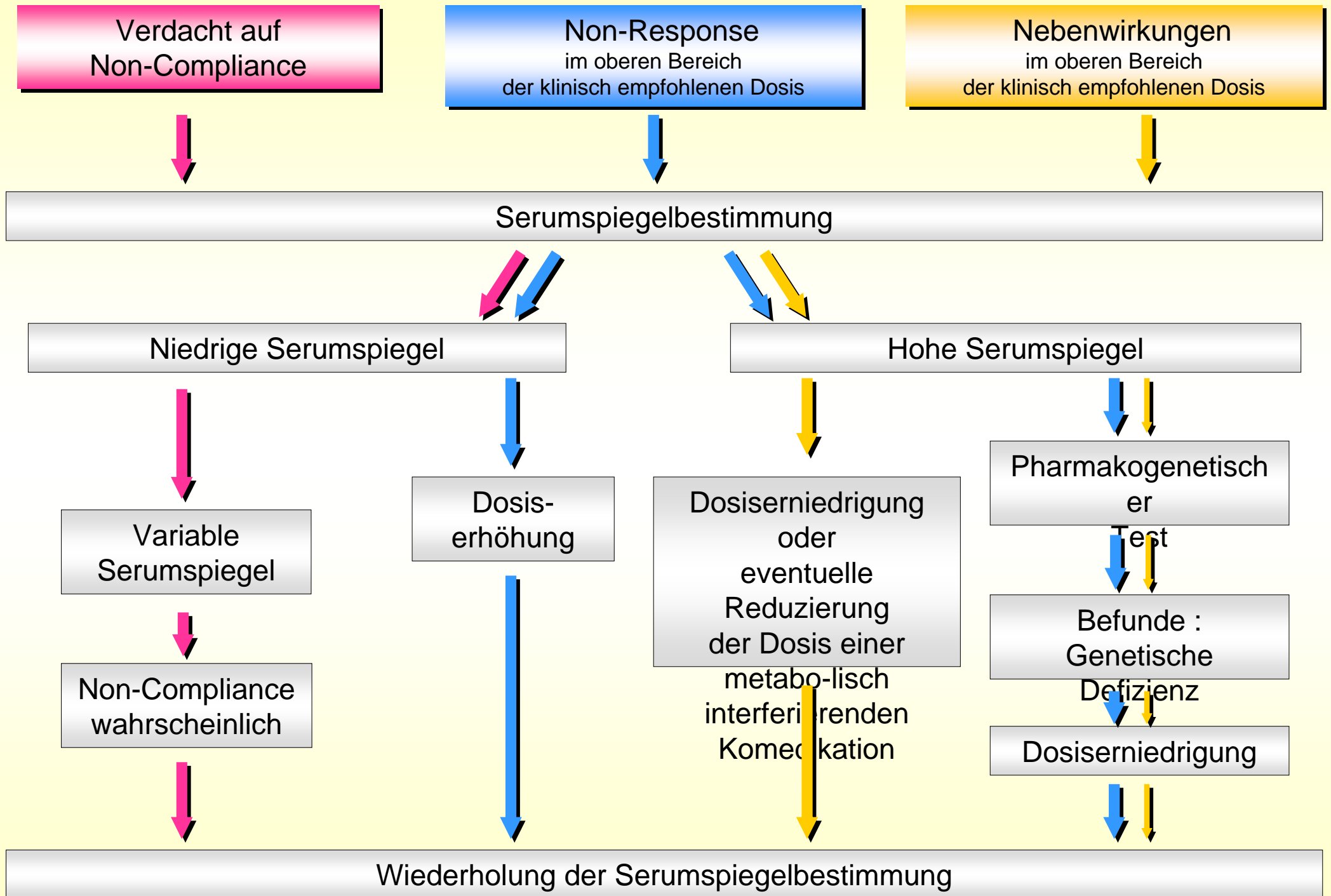
- Wann sollten Pharmakakonzentrationen überwacht werden?
- Welche Pharmaka sollten überwacht werden?
- Klinische Indikationen für das TDM
- Probenentnahme und Häufigkeit für das TDM
- Interpretation der Serumkonzentrationen und Anpassung der Dosis
- Kosten-Nutzen-Relation der Therapieüberwachung

Wann sollten Pharmakakonzentrationen überwacht werden?

- Wenn die Interaktion zwischen Rezeptor und Pharmakon reversibel ist
- Wenn die Wirkung des Pharmakons nicht einer Toleranzentwicklung am Rezeptor unterliegt
- Wenn die Serumkonzentration des Pharmakons sich mit der Konzentration am Wirkort im Gleichgewicht befindet
- Wenn ein “therapeutischer Bereich” für die Serum- bzw. Blutkonzentrationen des Pharmakons angegeben werden kann
- Bei Wechselwirkungen zwischen Medikamenten
- Bei Kombinationstherapie
- Bei unerwünschten Nebenwirkungen
- Wegen möglicher Toxizität bei Überdosierung
- Zur Compliance-Überwachung

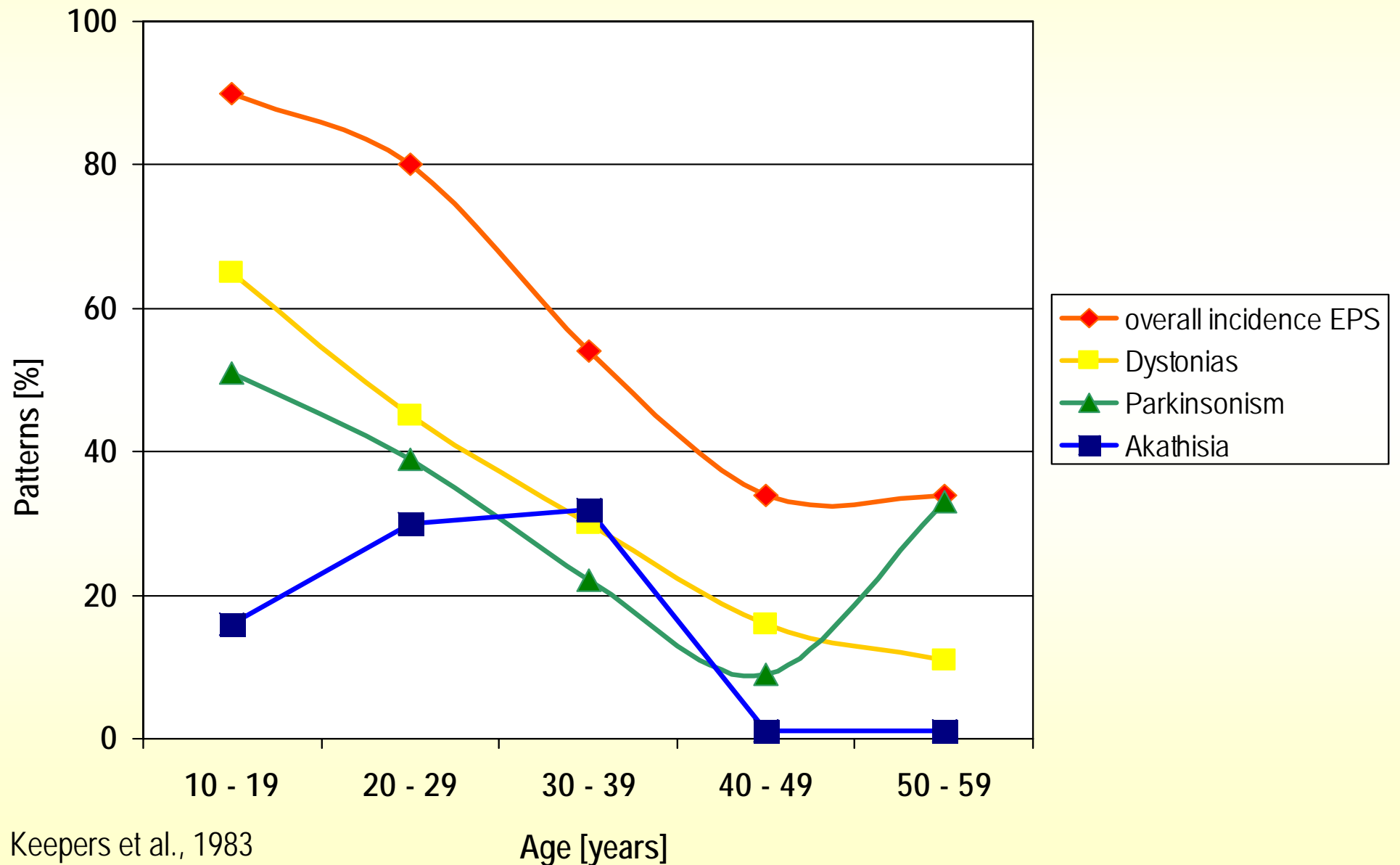
Schwerpunkte der Blutspiegelbestimmungen von Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

- Erarbeitung altersabhängiger Referenzwerte
- Pharmakokinetische Besonderheiten der Altersgruppe
- Erarbeitung empirisch fundierter Dosierungsrichtlinien
- Serumspiegel - Wirkungs - Beziehungen
- Serumspiegel - Nebenwirkungs- Beziehungen
- Folgen einer Langzeittherapie
- Problemkreis der Non-Response
- Ätiologieforschung mittels differentieller Pharmakotherapie



1. Literary findings

Age-related differences in incidence of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms (EPS) in humans



Side effects - Age-related differences [I.]

Neuroleptic induced

| | children | adults |
|------------------------|-------------|---|
| Dystonias | common | less common (linear decline with age) |
| Akathisia | uncommon | common |
| Withdrawal dyskinesias | very common | less common |

Forschungskriterien für Spätdyskinesien

(Remschmidt et al. 1996)

- mindestens dreimonatige kontinuierliche Gabe eines Neuroleptikums
- der Nachweis von mindestens mittelschwer ausgeprägten abnormen unwillkürlichen Bewegungen in einer oder mehreren Körperpartien
(Gesicht, Lippen, Kiefer, Zunge, obere und untere Extremitäten und Stamm) sowie mindestens schwach ausgeprägte Bewegungen in zwei oder mehr Körperpartien
- Verwendung eines standardisierten Instruments, wie die Abnormal Involuntary Movement Scale
- Ausschluß anderer für die abnormen Bewegungen ursächlicher Faktoren

Prävalenz TD unter neuroleptischer Therapie

| Autor | Jahr | Prävalenz [%] |
|---------------------|-------------|--------------------------|
| McAndrew | 1972 | 8,0 |
| Ko et al. | 1989 | 8,4 |
| Chiu et al. | 1992 | 8,5 |
| Chorfi et al. | 1985 | 14,0 |
| Kulhanek et al. | 1976 | 42,7 |
| Brown et al. | 1992 | 46,0 |
| Barnes et al. | 1983 | 49,0 |
| Engelhardt, Polizos | 1980 | 51,0 |
| Jus et al. | 1976 | 54,4 |
| Degwitz et al. | 1976 | 70,0 |

Neuroleptic Side Effects

| Side effect | Mechanism |
|---------------------------|--|
| Parkinsonism | DA blockade |
| Dystonia | |
| Akathisia | |
| Hypotension | Muscarinic + alpha-2 adrenergic blockade |
| Sedation | Muscarinic + 5-HT-2 blockade |
| Tachycardia | Muscarinic blockade |
| QRS changes | |
| Rash | Peripheral deposition |
| Corneal or lens opacities | |
| Skin pigmentation | |
| Retinitis | |
| Jaundice | Co-precipitates in bile ducts |
| Agranulocytosis | Unknown |
| Seizures | |

Extrapyramidal Side-Effects [I.]

- Extrapyramidal side-effects (EPS) are common and disabling and accompanied by subjective discomfort and distress.
- EPS adversely influenced compliance with treatment
- EPS confound the clinical assessment of the mental state because of the overlap between the features of these movement disorders and the symptoms of schizophrenia
- Anticholinergic drugs prescribed to prevent or treat EPS have their own unwanted effects

Extrapyramidal Side-Effects and Atypical neuroleptics [II.]

- Atypical neuroleptics have been shown to be less likely than conventional neuroleptics to cause such side-effects in adults and adolescents.
- Different extrapyramidal side-effect profiles **within** the atypical neuroleptics are still unclear in the treatment of children and adolescents.

Neurotoxizität von Neuroleptika: Modelle

- Spätdyskinesien
- Krampfanfälle
- NMS

- Zellkultur
- Tiermodelle
- Verhalten
- Entwicklungsstörungen

- Kombination mit Lithium

Neuroprotektion von Neuroleptika: Protektive Neuroleptika

- Haloperidol
- Clozapin
- Olanzapin
- Loxapin
- Fluperlapin
- Amoxapin

Mögliche endogene, zentrale Einflussfaktoren auf das Körpergewicht *

- Serotonin: 5-HT_{1A,B,OB}, 5-HT_{1A,B,OB}
- Histamine: H₁, H₃
- Norepinephrin: α_1 , α_2 ,
- Dopamin: D2
- Prolaktin
- 5-HT / NE Aufnahme
- Neuropeptid γ
- Opioide: Dymorphin, Enkephalin
- Tyroidhormon
- Cholesystokinin
- Somatostatin
- Glucocordicoide
- Cannabioide
- Leptin
- CRH
- etc.

* adaptiert nach Casey et al., 2001

Einflussfaktoren auf die Gewichtszunahme unter Behandlung mit atypischen Neuroleptika [I.]

● Pharmakodynamik:

- **5-HT_{2C} Rezeptor:**

5-HT_{2C} Rezeptor knockout — Mäuse entwickeln Übergewicht und zeigen erhöhte Insulin- und Leptinspiegel
(Teacott, 1995)

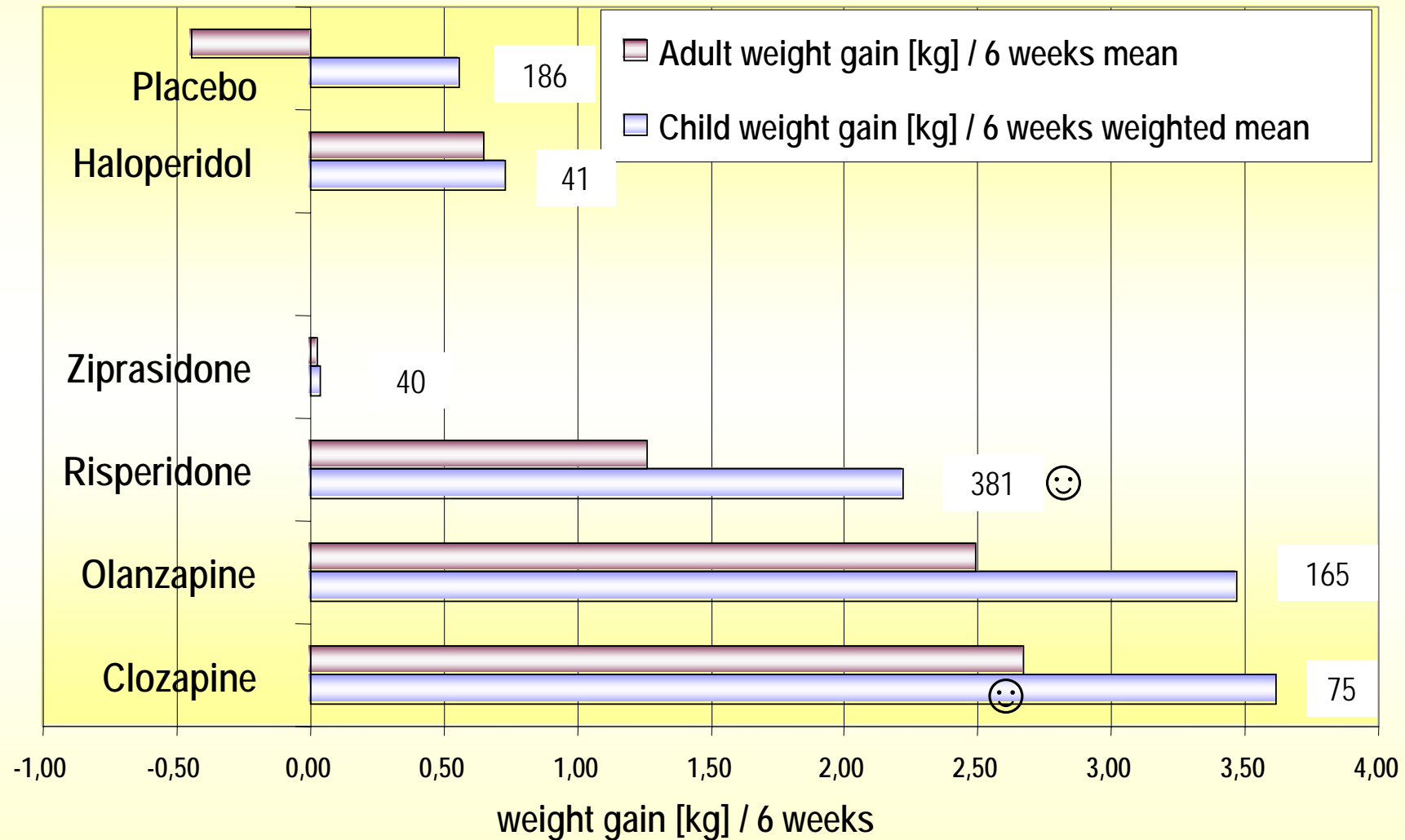
- **Histamin H₁ Rezeptor:**

H₁ Rezeptor Affinität von Atypischen Neuroleptika korreliert signifikant mit dem induzierten Gewichtsanstieg
(Kroetze et al., 2003)

Einflussfaktoren auf die Gewichtszunahme unter Behandlung mit atypischen Neuroleptika [II.]

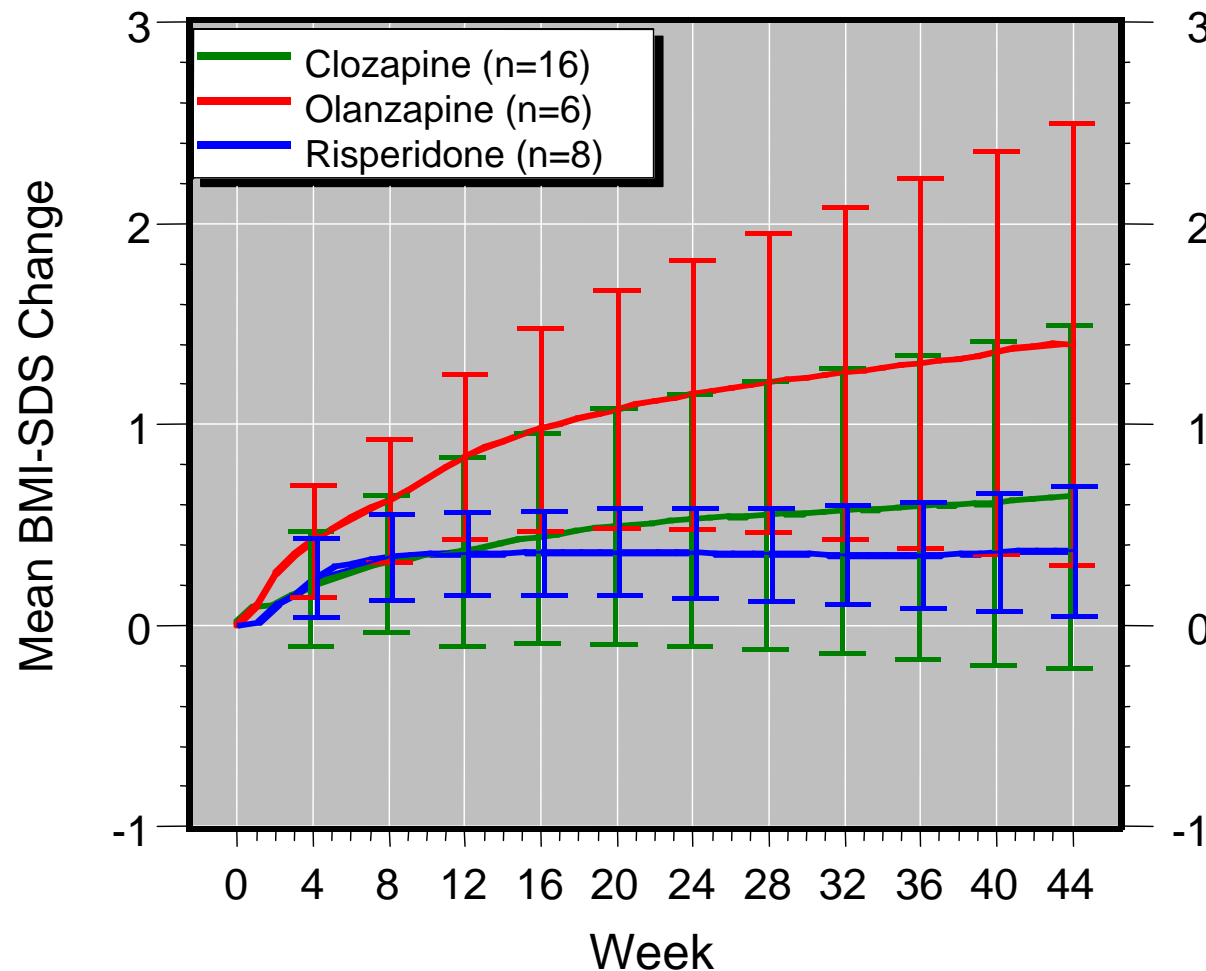
- **Deutliche Verringerung des Sättigungsgefühls nach einer vollen Mahlzeit**
(Rison et al., 1995)
- **Appetitsteigerung**
(Leadbetter et al., 1992)
- **Verlangen nach kohlenhydrathaltiger Nahrung**
(Klinke, 1995)

Short-Term Antipsychotic-Induced Weight Gain in Children and Adolescents vs Adults



* Weight gain for clozapine: 2.5 kg; risperidone: 2.8 kg; olanzapine: 4.6 kg.

Change of BMI Standard Deviation Scores adjusted for sex and age (Kromeyer-Hauschild et al., 2001)



Risperidone:

First decrease after 20 weeks +
no subsequent sign. BMI-SDS
change

Olanzapine:

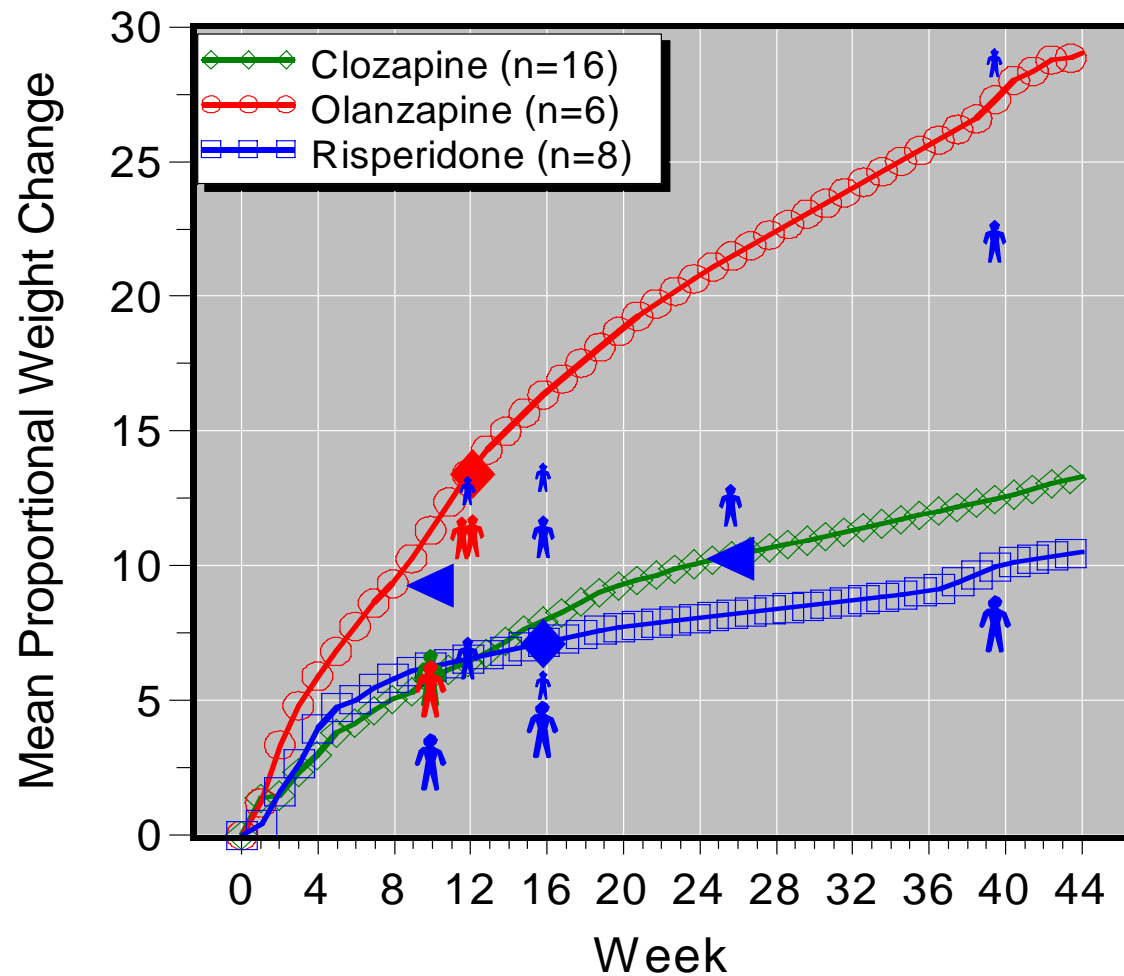
First decrease after 43 weeks

Clozapine:

No decrease within 45 weeks

Proportional Weight Gain

45 Weeks Comparison: Our Data With Literature



Weight Gain and Atypical neuroleptics [I.]

- All atypical neuroleptics appear to cause weight gain
- Weight gain has important implications for the general health of the patient, as obesity increases the risk of cardiovascular disease, diabetes and osteoarthritis
- Weight gain adversely influenced compliance with treatment because patients worry about their appearance

- The mechanism of weight gain is unknown
- The serotonin antagonist activity of atypical neuroleptics may be relevant, as it cause increased oxidation of carbohydrate rather than fat, leading to stimulation of appetite and fat storage (Stanton 1995)

Weight Gain and Atypical neuroleptics [II.]

- Atypical neuroleptics have been shown to be more frequent than conventional neuroleptics to cause weight gain in adults and adolescents.
- Different weight gain profiles **within** the atypical neuroleptics are still unclear in the treatment of child and adolescents.

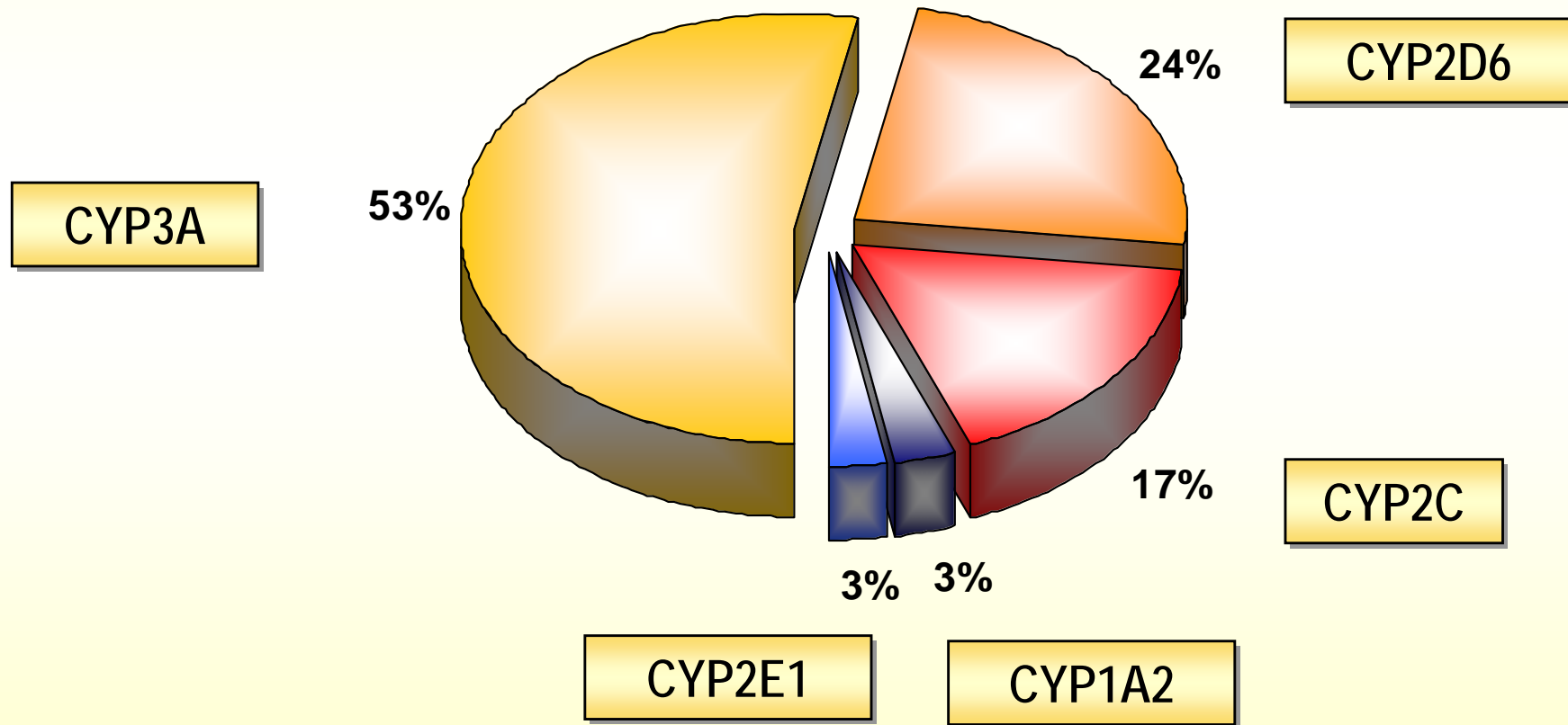
Pharmakogenetik: Historische Entwicklung

| | |
|----------------|---|
| 1954 | Neuropathie durch Isoniazid bei vererbter Störung der Azetylierung |
| 1956 | Verlängerte Muskelrelaxation nach Succinylcholin bei vererbtem Cholinesterase-Mangel |
| 1959 | Begriff Pharmakogenetik (Vogel) |
| 1962 | Erste Monographie (Kalow) |
| 1988 | Klonierung des polymorphen Cytochrom P450-Gens CYP2D6 |
| ab 1990 | Pharmakogenetische Studien in der Psychiatrie |

Epidemiologie von Arzneimittel-Nebenwirkungen

- Pro Jahr > 100.000 Tote in den USA aufgrund von Arzneimittel-Nebenwirkungen
- Pro Jahr ca. 20.000 schwere Arzneimittel-Nebenwirkungen in England
- Tödliche Arzneimittel-Nebenwirkungen als vierthäufigste Todesursache in den USA

The proportion of drugs metabolized by the major cytochrome P450 enzymes



Bedeutung einer individualisierten Pharmakotherapie in der Psychiatrie

- Verbesserung der Ansprechrate
- Beschleunigung des Ansprechens
- Compliance-Verbesserung
- Kostenreduktion
- Verhinderung schwerer und potentiell lebensbedrohlicher Nebenwirkungen

Pharmakogenetik [III.]

Genetische Variabilität besteht aufgrund von Basenpaaraustauschen

- 1 Basenpaartausch alle 300 bis 1.000 bp



Bei 3 Mrd. bp: 3 bis 10 Mio. polymorphe Stellen

- Wenn der bp-Austausch bei mindestens 1 % der Bevölkerung auftritt:

„SNP = single nucleotide Polymorphismus“



ca. 300.000 SNPs



ca. 40 – 50 % mit Aminosäuren-Austausch

Pharmakogenetik [IV.]

Genetische Polymorphismen (SNPs) können beeinflussen:

Pharmakokinetik:

- Resorption
- Verteilung
- Verstoffwechslung

Pharmakodynamik:

- Zahl der Rezeptoren
- Morphologie der Rezeptoren
- Signaltransduktionskaskaden

Cytochrom P450-Enzyme [I.]

Monooxygenasen, die für die oxidative Metabolisierung von Medikamenten (v.a. in der Leber) verantwortlich sind.

- > 50 % aller häufig verschriebenen Medikamente werden über P450-Enzyme verstoffwechselt
- > 90 % aller Psychopharmaka
- Hohe genetische Variabilität mit 60 – 100 Formen
- Genmutation bei 5 – 10 % aller Menschen
 - ➔ veränderter Metabolismus
 - ➔ veränderte Wirkung / Nebenwirkung

Cytochrom P450-Enzyme [II.]

| Enzym | Varianten | Funktion | Frequenz [%] |
|---------|---------------------|-----------------------|--------------|
| CYP2A6 | • Leu16His | Inaktives Enzym | 1 – 3 |
| | • Deletion | Kein Enzym | 1 |
| CYP2C9 | • Arg144Gys | Erniedrigte Affinität | 8 – 13 |
| | • Ile359Leu | And. Substrat-Spez. | 6 – 9 |
| CYP2C19 | • Stop-Codon | Inaktives Enzym | 0 |
| CYP2D6 | • Duplikation | Superaktives Enzym | 1 – 5 |
| | • Deletion | Kein Enzym | 2 – 7 |
| | • Defektes Splicing | Inaktives Enzym | 12 – 21 |
| | • Pro34Ser | Instabiles Enzym | 1 – 2 |

Funktionelle Bedeutung von P450-Varianten

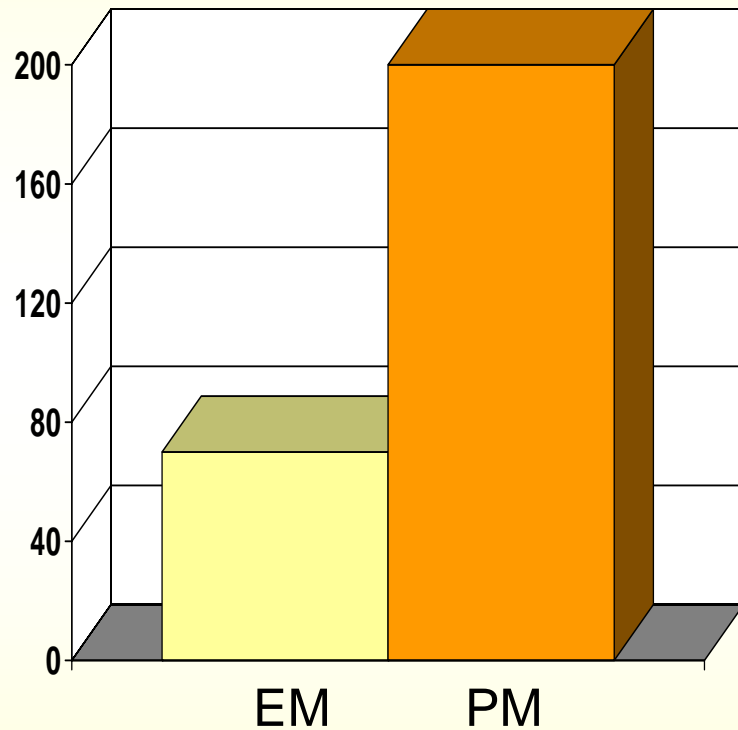
Poor metabolizers:

- 5 – 10 % aller Kaukasier
- Verlangsamte Metabolisierung von Medikamenten
- Fehlende Pro-drug-Aktivierung (z.B. Codein)

Ultra rapid metabolizers:

- 1 – 10 % aller Kaukasier
- Beschleunigte Metabolisierung von Medikamenten

Nortriptylin-Plasmaspiegel bei Poor-Metabolizern



Nortriptylin-Plasmaspiegel
(ng/ml) bei einer oralen
Gabe von 150 mg/Tag in
Abhängigkeit vom
Genotyp

Klinische Konsequenzen von CYP450-Genvarianten

Poor metabolizers:

- Verstärkte Nebenwirkungen / Toxizität
- TCAs: Kardiotoxizität
- SSRIs: Serotonerges Syndrom
- Neuroleptika: extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen

 Dosisreduktion, andere Medikamente

Ultra rapid metabolizers:

- Keine Wirksamkeit bei normalen Dosen

 Dosissteigerung, andere Medikamente

Arzneimittel-Interaktionen auf CYP-2D6-Ebene

Substrate von CYP2D6:

- Amitriptylin, Imipramin, Paroxetin, Haloperidol, Risperidon

Inhibitoren von CYP2D6:

- Paroxetin, Fluoxetin, Moclobemid, Cimetidin

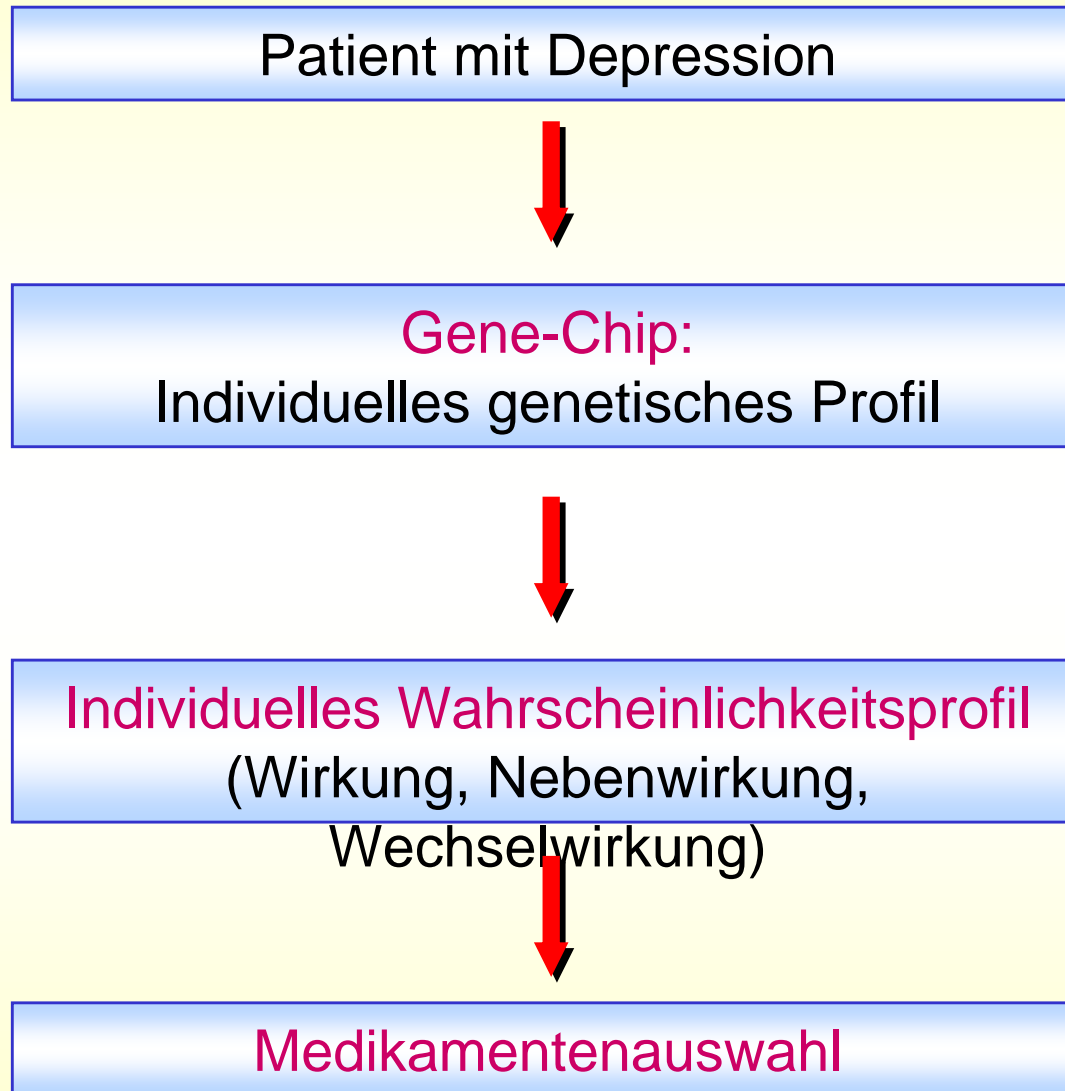


Induktoren von CYP2D6:



- Carbamazepin, Rauchen



Individualisierte Pharmakotherapie morgen



Zusammenfassung

- Pharmakogenetik – Basis für eine individualisierte Therapie
- Wichtigstes Gen  CYP2D6 
 - Metabolisiert ca. 50 % der Psychopharmaka
 - Ist inaktiv bei 7 – 10 % der Bevölkerung (poor metabolizer)
- Medikamenten-Interaktionen auf CYP2D6-Ebene