



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





Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

Erfahrungen mit modernen Atypika in der Kinder- und Jugendpsychiatrie bei der Schizophreniebehandlung

Vortrag am 8.2.2007 in Hamm

Jörg M. Fegert, Ulm





Offenlegung möglicher Interessenkonflikte

In den letzten 5 Jahren hatte der Autor (Arbeitsgruppenleiter)

- Forschungsförderung von EU, BMGS, BMBF, BMFSFJ, Ländersozialministerien, Landesstiftung BaWü, Volkswagenstiftung, Europäische Akademie, RAZ, CJD, Eli Lilly research foundation, Janssen Cilag, Medice, Celltech/UCB
- Reisebeihilfen, Vortragshonorare, Veranstaltungs- und Ausbildungssponsoring von DFG, AACAP, NIMH/NIH, EU, Vatikan, Goethe Institut, Pro Helvetia, Aventis, Bayer, Bristol-MS, Celltech/UCB, Janssen-Cilag (J&J), Lilly, Medice, Novartis, Pfitzer, Ratiopharm, Sanofi-Synthelabo, VfA, Generika-verband, andere Fachverbände und Universitäten sowie Ministerien
- Keine industriegesponserten Vortragsreihen, „speakers bureau“
- Klinische Prüfungen für Janssen Cilag, Medice, Lilly, BMS
- Mitgliedschaft in Steuerungsgremien und/oder wissenschaftlichen Beiräten der Firmen
 - International: Pfitzer (DSMB), J & J
 - National: Lilly, Janssen-Cilag, Celltech/UCB

Jährliche Erklärung zu conflicts of interest gegenüber dem BfArm, DGKJP und AACAP wegen Kommissionsmitgliedschaft

- Kein Aktienbesitz , keine Beteiligungen an Pharmafirmen





Gliederung

Atypika und die Behandlung der Schizophrenie

Einleitung

Off label use

Evidenz

praktischer Umgang

Bipolare Störungen und impulsiv aggressives Verhalten

Autismus

Tourette

Selbstverletzendes Verhalten



Häufigkeit der Schizophrenie

Ersterkrankungsgipfel:

- Männer 25 Jahre
- Frauen 28 Jahre

Prävalenz weltweit annähernd gleich

- 0,6 -1%
- EOS 0,14 auf Tausend McKenna et al. (1994)

Komorbidität

- Substanzkonsumerfahrungen bei Jugendlichen
Ersterkranken heute eher die Regel als die Ausnahme



Psychosen im Kindes- und Jugendalter

Im Kindesalter extrem selten

- Unter 1% beginnt vor dem 10. LJ
- Unter 4% beginnen vor dem 14.LJ

VEOS bis 11 danach EOS

Je früher die Erstmanifestation desto schlechter der Verlauf

- Ca. 50% haben a priori einen chronischen Verlauf (Remschmidt 2001)



Schizophrenia first episodes in adolescence

Ultimately affects 1% of the population

Ca. 1/3 of cases developed their first positive symptoms of psychosis during adolescence¹

Early-onset schizophrenia (EOS) = onset before 18 years of age

EOS is associated with poorer outcomes than adult-onset disease¹





CHILDHOOD ONSET SCHIZOPHRENIA

COS - defined as onset before the age of 12

Rare in children under 12 years:

- Affects approximately 1 in 40,000 children
- About 1/50th the prevalence of adult onset schizophrenia
- remarkable increase after the 13th year of life¹
- Frequency approaches adult range in late adolescence
- Adolescent prevalence of schizophrenia ~ 0.50%²

male : female = 3-5 : 1³

Often misdiagnosed in childhood⁴

- Pervasive Developmental Disorders
- Affective Disorders and Bipolar Disorder
- Obsessive-Compulsive Disorder

1 Remschmidt and Theisen, *J Neural Transm* [Suppl 69], 2005

2 Gillberg, et. al, *J Child Psychol Psychiatry* 27:87-98

3 Burd & Kerbeshian, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987

4. McKenna K, et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994





Prognoseindikatoren

Ersterkrankungsalter bei VEO unter 14 Jahre deutlich schlechter (z.B. Rostocker Katamnese durchschnittliche Katamnese-dauer > 30 Jahre)

50% der Jugendlichen Ersterkrankten haben ungünstige Verläufe (Remschmidt 2001)

In der Rostocker Studie hatten 70% der im Jugendalter Erkrankten eher günstige Verläufe

Prämorbide Persönlichkeit und
Entwicklungsauffälligkeiten (Intelligenz protektiv)

Art des Erkrankungsbeginns und des Verlaufs

Zusätzlich:

- Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen
- Schizoaffektive Symptomatik





4 ethische Grundprinzipien

Belmont-Report

National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical Research (1978)

Beauchamp & Childress (1977, 1994)

Gebot

- der Nichtschädigung
- der Besserung und Fürsorge
- der Gerechtigkeit und
 - der Autonomie





Dürfen Schutzbestimmungen dazu führen, dass Kindern und Jugendlichen psychopharmakologischer Fortschritt vorenthalten bleibt?

Anwendung dieser Prinzipien auf die Frage der psychopharmakologischen Behandlung

- **Nichtschädigung:** Zu fordern ist eine wirksame und möglichst nebenwirkungsarme Therapie, die für die Patientengruppe hinsichtlich ihrer Effektivität und **Langzeitsicherheit** geprüft ist
- **Besserung und Fürsorge:** Therapie entspricht dem therapeutischen Ziel
- **Gerechtigkeit:** gleiche Behandlungsqualität wie für erwachsene Patienten
- **Autonomie:** größtmögliche Beteiligung von Kindern und Jugendlichen an Behandlungsentscheidungen

Fegert (1999)





Gleiche Behandlungsqualität?

zentrale Fragen der Long-Term-Safety und der Efficacy atypischer Neuroleptika sind derzeit bei Kindern und Jugendlichen nicht empirisch beantwortet (vgl. auch Schulz et al. 1999, Fegert et al. 2000)

Folge: Off-Label-Use bis heute ist kein atypisches Neuroleptikum im Kindes- und Jugendalter für die Indikation Schizophrenie zugelassen (Ausnahme Clozapin ab 16 Jahre, aber unter den bekannten Kautelen, Ausnahme Risperidon seit Herbst 2001 Zulassung für eine andere Indikation <disruptive Verhaltensstörungen> ab 5. Lebensjahr)



Notwendigkeit entwicklungspsycho-pharmakologischer Forschung

vgl. Vitiello et al. 1999 u. Müller-Oerlinghausen in Fegert 1999

massive Entwicklungs- und Reifungsprozesse

- Hirnentwicklung höchste Plastizität
- Stoffwechsel (z.B. Cytochrome)
- Allergische und toxische Reaktionen
 - Stevens-Johnson Syndrom nach Lamotrigin
 - gray syndrom nach Chloramphenicol
 - Aspirininduziertes Reye´s syndrom

Entwicklungspsychopathologie

- kein Wirksamkeitsnachweis von Antidepressiva für die Indikation Depression bei Kindern





Klinische Bedeutung des off-label use

In der stationären Behandlung von Kindern ca. 70% off – label use (50 – 90% verschiedene Studien)

- Höchste Raten in der Intensivmedizin, Neonatologie, Onkologie

In der ambulanten Behandlung (Bücheler et al. 2002 BMJ;DMW) 13,2%

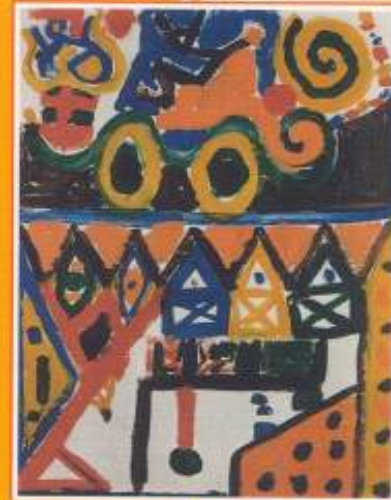
- Daten AOK BW Kinder 0-16 Jahre 1. Quartal 1999
- Hoher off – label Anteil bei topischen Arzneimitteln 63,8% und bei Antidepressiva 36,6 %





Fegert Häßler Rothärmel

Atypische Neuroleptika in der Jugendpsychiatrie



 Schattauer





Sonja Rothärmel / Ines Dippold / Katja Wiethoff
Gabriele Wolfslast / Jörg M. Fegert

**Patientenaufklärung,
Informationsbedürfnis
und Informationspraxis
in der Kinder- und Jugend-
psychiatrie und Psycho-
therapie**

Vandenhoeck & Ruprecht





Problematik des Umgangs mit der Ablehnung der Behandlung bei Heilversuchen

European Note for Guidance: unqualifiziertes Vetorecht auch für Kinder bei Versuchen

Einnahmeverweigerung müsste dann zum Abbruch des Heilversuchs führen

Güterabwägung, intensive Einbeziehung der Eltern

– Aufklärung, Information und Partizipation an Behandlungsentscheidungen

Patienten der Diagnosegruppen F 20 (Schizophrenie) und F 60 (Persönlichkeitsstörungen) erleben Behandlungsentscheidungen signifikant häufiger als fremdbestimmt als andere über 14jährige kinder- und jugendpsychiatrische Patienten ($\chi^2 = 7,504$ $p = 0,23$ Gesamt n der über 14jährigen 161, davon F 20 bzw. F 60 jeweils 19)

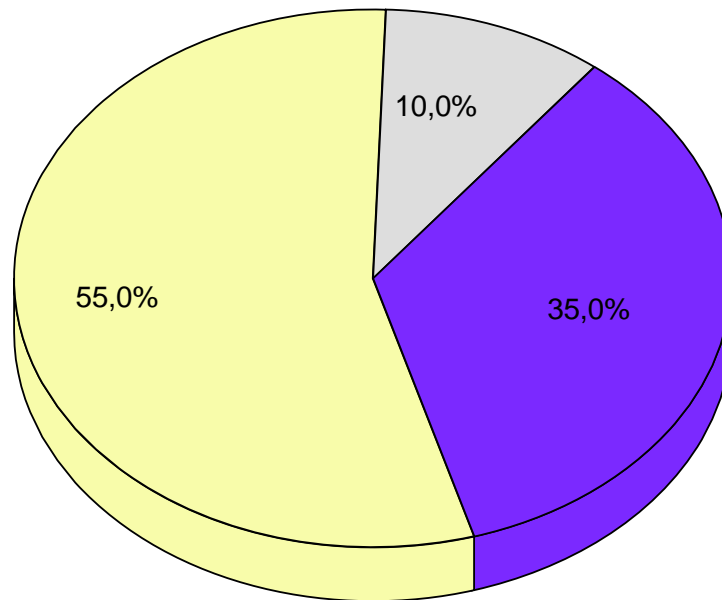




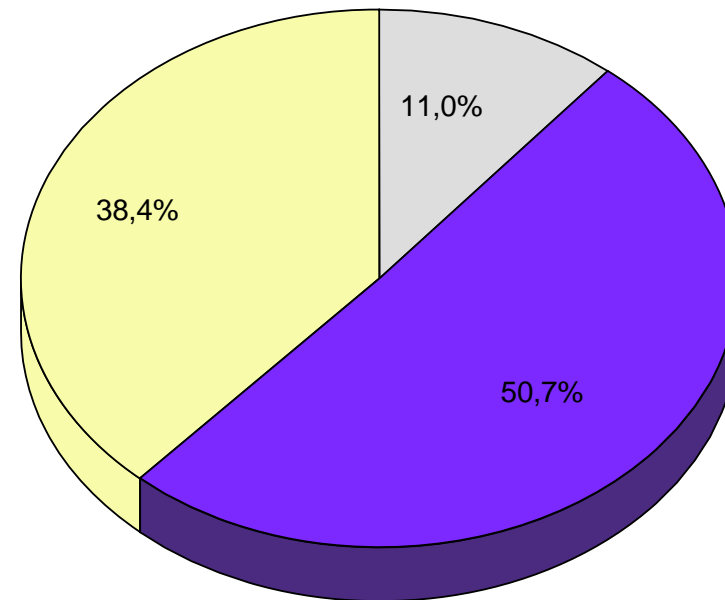
Wer hat entschieden, dass du in die Kinder- und Jugendpsychiatrie kommst?

- nur Jugendliche -

Diagnose F20 (N = 20)



andere Diagnosen (N = 146)



■ ohne Patient ■ mit Patient ■ Patient allein



Medikamentenaufklärung aus der Sicht schizophrener Jugendlicher

„...damit ich ruhiger werde, gegen die Stimmen in meinem Kopf“

„...für meinen Kopf, dass ich wieder normal werde“

„...um die Einbildungen, die ich hatte, zu unterdrücken und um ruhiger zu werden“

„weiß nicht - eigentlich soll es mir danach besser gehen“

57,1% wurden eigenen Angaben zufolge informiert über Nebenwirkungen und Langzeitfolgen

14,3% wurden eigenen Angaben zufolge über alternative Medikamente aufgeklärt





Wie wurde entschieden, dass du Medikamente bekommst?

„Die Ärzte haben entschieden, vom ersten Tag an.“

„Auf der ...Station wurde das von den Ärzten angeordnet.“

„Das hat der Arzt gesagt.“

„Ich hatte schon ein anderes, das wurde dann getauscht.“

„Es wurde einfach gesagt, dass ich welche nehmen soll.“

„Das haben die Ärzte mir mitgeteilt.“

„Ich wurde zusammen mit meinen Eltern gefragt.“



Selbsteinschätzung der Partizipationsmöglichkeiten

Erstaunlich realistische Selbsteinschätzung der Entscheidungskompetenz: schizophrene Patienten, Patienten mit Persönlichkeitsstörungen und essgestörte Patienten wünschen sich am seltensten bzw. gar nicht, alleine über wichtige Be-handlungsentscheidungen bestimmen zu dürfen (Aufnahme, Medikamentengabe, Essensvorgabe etc.)



Principles of Treatment

dependent on several factors

- nature and etiology of primary disorder
- family history (first degree relative?)
- child and family's characteristics
- developmental stage
- stage of illness (prodromal - acute – chronic – remission)

the only documented effective treatment for acute schizophrenia is antipsychotic medication





“Schizophrenia Prodrome”

Mc Gorry: “Symptoms are a mixture of attenuated psychotic symptoms, neurotic and mood related symptoms and various changes in behavior

Various schema and scales developed to quantify risk”

“Symptoms are non specific!”

41% of individuals meeting various criteria for prodrome will develop first episode schizophrenia within one year;

50% will develop it within two years



Schizophrenia Prodrome

(Young, McGorry 1996)

Sleep disturbance

Depressed mood

Social withdrawal

Suspiciousness

Perplexity

Change in sense of self/others

Poor appetite

Racing thoughts

Impulsivity/disinhibition

Memory problems

Anxiety/Anger/Irritability

Deterioration of functioning

Poor concentration

Loss of motivation

Fatigue

Perceptual changes

Somatic complaints

Thought blocking

Odd behavior

Elevated mood





Is there enough justification for treatment of prodromal symptoms before a first episode ?

PACE random study of pre-illness intervention

Young people at high risk for schizophrenia

- 28 control group subjects
 - supportive psychosocial treatment
- **31 early intervention (E.I.) subjects**
 - low-dose risperidone and cognitive therapy

Results at 6 months

- 10 of 28 control subjects (36%) developed psychosis
- 3 of 31 E.I. subjects (10%) developed psychosis

Conclusion

Onset of psychosis possibly delayed in about 7 early intervention subjects

McGorry (2000) A & NZ J of Psychiatry 34 suppl 14-21





PACE random study of pre-illness intervention

Early intervention subjects (n = 31)

Positive outcome

- **Onset of illness delayed** 7

Negative outcome

- **Told they were at risk for schizophrenia but, in fact, were not** 21
- **Took risperidone unnecessarily** 21
- **Took risperidone without benefit** 3



Treatment phases of schizophrenia in adolescence

acute phase

continuation phase (prevention of relapse)

maintainance phase

multimodal treatment interventions include in all phases:

- psychopharmacotherapy,
- psychoeducation
- family and supportive psychotherapy and
- social interventions and long term planning



Treatment guidelines in Germany

AWMF online



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen
Medizinischen
Fachgesellschaften

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 028/003

Schizophrenie und verwandte Störungen (F2)

1. Klassifikation

Die Leitlinien beziehen sich auf folgende Störungsbilder:

- Die Schizophrenien F 20
- Die schizotypen (F 21), wahnhaften (F22), vorübergehende akute psychotische Störungen (F 23), induzierte wahnhafte Störungen (F 24) und schizoeffektive Störungen (F 25).

◦ 1.1 Definition

Die Schizophrenie ist gekennzeichnet durch eine grundlegende Störung des Realitätsbezuges. Die Klarheit des Bewußtseins ist in der Regel nicht beeinträchtigt. Es treten jedoch verschiedene Wahrnehmungsstörungen auf, vor allem im akustischen und optischen Bereich. Die Störung verläuft häufig in Phasen oder Schüben.

Early Onset Schizophrenia (EOS): Beginn vor dem 18. Lebensjahr

Very Early Onset Schizophrenia (VEOS): Beginn vor dem 13. Lebensjahr

Bei schizoaffectiven Störungen treten sowohl schizophrene als auch affektive Symptome während derselben Krankheitsphase auf.

Schizotype Störungen weisen ähnliche Symptome wie die Schizophrenie auf, jedoch ohne Halluzinationen und Wahn.

Wahnhafte Störungen sind charakterisiert durch einen anhaltenden Wahn, der weder als organisch noch als schizophren oder affektiv klassifiziert werden kann. Der Zusammenhang mit der Schizophrenie ist unklar.

◦ 1.2 Leitsymptome

German practice parameters on treatment of schizophrenia:

„typical and atypical antipsychotics are medications of first choice (exception made for clozapine)..“





Evidence base <C> : about 60 children in open trials with risperidone and olanzapine no RCTs

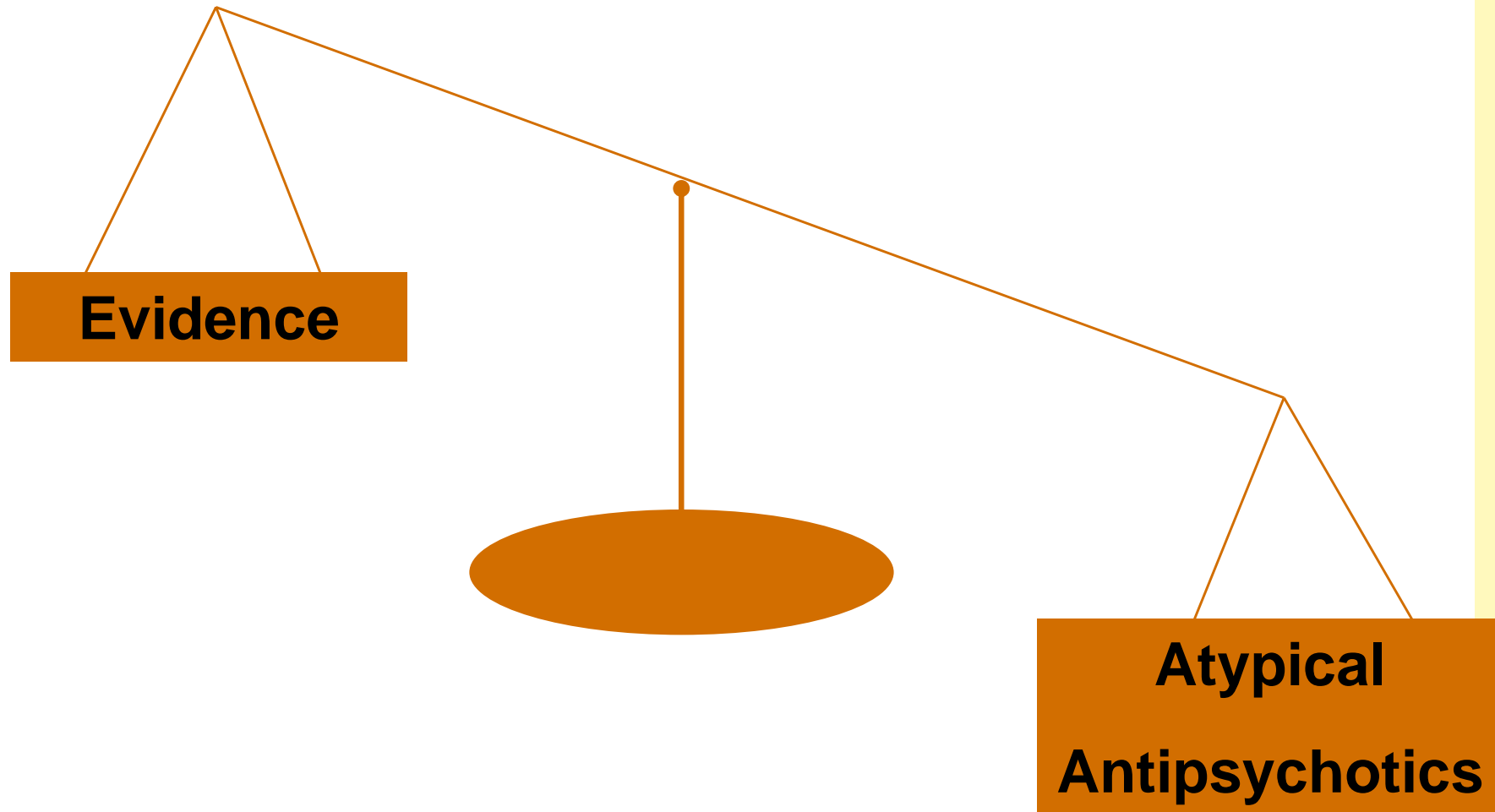
Autoren	Patientenzahl Alter	Tagesdosis Behandlungsdauer	Effektivität	Nebenwirkungen
Qintana u. Keshawan 1995	4 12-17 Jahre Ø 14,5 Jahre	4-5 mg 6 Monate	Verbesserung 42% BPRS 29% PANSS+ 53% PANSS- 46% CGI	keine
Grcevich et al. 1996	16 9-20 Jahre Ø 14,9 Jahre	2-10 mg Ø 5,9 mg 4 Monate	62% BPRS 61% CGI	Müdigkeit 5 EPMS 3
Armenteros et al. 1996	10 11-18 Jahre Ø 15,1 Jahre	4-10 mg Ø 6,6 mg 6 Wochen	70% BPRS 72% PANSS 69% CGI	Müdigkeit 8 Gewichtszunahme 8 EPMS 3

BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale
PANSS = Positive and Negative Symptom Scale
CGI = Clinical Global Impression





Current Imbalance Between Evidence and Practice





Classification of evidence

International Psychopharmacology Algorithm Project (Jobson & Potter 1995)

- A** > or = 2 controlled studies in children or adolescents < age 18
- B** 1 randomised, controlled. ...
- C case studies, open trials**
- L** long-term safety





Money and regulations

Influence of expected market size on research efforts in industry in developmental psychopharmacotherapy (Entorf et al. 2004)

- **Changes in the market** with more common use of pharmacological interventions in children during the 1990s (Zito et al. 1999, Olfson et al. 2002) and **additional months of patent exclusivity**



The Interface Between Publicly Funded and Industry-Funded Research in Pediatric Psychopharmacology: Opportunities for Integration and Collaboration

Benedetto Vitiello, John H. Heiligenstein, Mark A. Riddle, Laurence L. Greenhill, and Jörg M. Fegert

Pediatric psychopharmacology research is undergoing a major expansion consequent to increasing use of psychotropic medications in children and recent legislative incentives to industry. In this rapidly changing context, the interface between publicly and privately funded research needs to be reconsidered to integrate activities and avoid unnecessary duplication of efforts. Once, by default, the almost exclusive domain of public research, child research is now increasingly funded by industry. There are, however, important issues unlikely to be addressed through private funding for which public support is needed, such as direct comparisons between active medications, between pharmacological and psychosocial interventions, or between combined and single treatment modalities; development of effective treatment strategies for patients unresponsive to first-line treatments; development of better research methods to assess efficacy and safety; identification of moderators and mechanisms of treatment response; and impact of treatment on illness course and prognosis. Industry-sponsored research is limited by the restricted access to proprietary databases, which impedes independent analyses and meta-analyses. Translation of basic neuroscience discoveries into treatment applications for children with mental illness is a critical area of inquiry that can benefit from integration of efforts and collaborations among academia, government, and industry.

Key Words: Children, psychopharmacology, industry, government

Mental illness often starts in childhood and can have a profound impact on the life of children (here defined as subjects under 18 years of age) and their families. The public health importance of developing safe and effective treatments for children with psychiatric disorders is increasingly recognized. The last few years have seen a major expansion of child research on psychotropic medications (Riddle et al 2001). Historically, pediatric psychopharmacology had an early start when amphetamines were found beneficial for hyperactive children (Bradley et al 1937), a finding that preceded the adult psychopharmacology discoveries of the late 1940s and 1950s. In the following decades, however, child research remained mainly focused on further elucidating the effects of stimulant medications or, with notable exceptions (such as Gastfriend et al 1984; Flument et al 1985; DeVeugh-Geiss et al 1992), on trying to replicate in children the findings of adult psychopharmacology. While it is still the case that most psychotropic medications are first developed and tested in adults and later applied to children, several factors have recently brought attention to the specific needs of children.

During the 1990s, it became more common to use pharmacological interventions to treat children with a variety of psychiatric disorders (Zito et al 1999; Olsson et al 2002). Both improved recognition of mental illness in children and adoption of a medical model for its conceptualization and treatment have

probably contributed to this phenomenon. The availability of second generation antidepressants and antipsychotics, which have a better tolerability profile than older drugs, is also likely to have played an important role in making child pharmacotherapy more acceptable. The increasing off-label use of psychotropics in children, coupled with the lack of adequate data to support their efficacy and safety, was eventually recognized as an important public health issue to be addressed through research in both the United States (Vitiello and Jensen 1997; Jensen et al 1999) and Europe (Fegert 2003a). To address this need, in 1996, the National Institute of Mental Health (NIMH) launched a network of Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP), which became active in conducting randomized controlled clinical trials of commonly used medications in children (RUPP Anxiety Study Group 2001; RUPP Autism Network 2002). The National Institute of Mental Health also funded the first trial that demonstrated the efficacy of fluoxetine in childhood depression (Emslie et al 1997). In Europe, some countries, such as Germany, introduced legislation to fund research networks for pediatric pharmacology.

These initiatives occurred within the context of a growing awareness among researchers and the general public of the need to systematically investigate medications likely to be given to children. In 1997, the U.S. Congress passed the Food and Drug Administration Modernization Act, which provided financial incentive to the pharmaceutical industry in return for conducting pediatric research (United States Congress 1997). This legislation was then further expanded and extended until 2007 with the Best Pharmaceuticals for Children Act (United States Congress 2002). The incentive (i.e., a 6-month extension in the drug patent exclusivity) has substantially changed the approach of industry to pediatric pharmacology, including also pediatric psychopharmacology. The patent exclusivity extension program started in June 1998. As of January 31, 2004, pediatric studies had been requested by the Food and Drug Administration (FDA) for a total of 283 drugs, of which 36 (13%) were neuropharmacological medications (Food and Drug Administration 2003a). As of February 25, 2004, the 6-month additional exclusivity for pediatric studies had been granted by FDA for 94 drugs, 10 (11%) of which were neuropharmacological medications (Food and Drug Ad-

From the Child and Adolescent Treatment and Preventive Intervention Research Branch (BV), Division of Services and Intervention Research, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland; Eli Lilly and Company (JHH), Indianapolis, Indiana; Division of Child and Adolescent Psychiatry (MARI), Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Department of Psychiatry (LLG), New York State Psychiatric Institute, Columbia University, New York, New York; and the Department of Child and Adolescent Psychiatry (JMF), University of Ulm, Ulm, Germany.

Address reprint requests to Benedetto Vitiello, M.D., National Institute of Mental Health, Room 7147, 6001 Executive Blvd, MSC 9633, Bethesda, MD 20892-9633.

Received December 30, 2003; revised March 8, 2004; accepted March 18, 2004.





Conventional Antipsychotics in adults

Conventional antipsychotics are well studied in **adults** over 100 double-blind randomly assigned controlled trials supporting efficacy (**Level of evidence A**)

–CATIE trial compares conventional and novel antipsychotics

BUT only few studies have examined the efficacy of antipsychotics in children and adolescents

AND clinical experience may support that children with schizophrenia may respond less well to conventional antipsychotics than adults¹

1. Campbell & Spencer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988





Conventional Antipsychotics in childhood

Several RCTs of haloperidol associated with improvement in a variety of symptoms including aggression and irritability

BUT: Only 3 prospective studies have examined typical antipsychotics in minors with schizophrenia

Adverse effects: dystonia, dyskinesias

AND: high rates of side effects are likely to impact on adherence with treatment over long term

RCT = randomized clinical trial.

Anderson LT et al. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1195-1202.

Campbell M et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:835-843.





Atypical Antipsychotic Adult Trials

Randomized, Controlled Trials

- Risperidone
- Olanzapine
- Quetiapine
- Ziprasidone
- Aripiprazole

Level of evidence A in adults

Versus

- Haloperidol
- Placebo

Efficacy

- All Better Than Placebo
- Better Than Haldol on BPRS
 - Also Mood, Anxiety & Cognition

Lecht et al. 1999; Geddes et al. 2000





Atypical Antipsychotic Trials: Level of Evidence from Published Pediatric Studies

No Placebo-Controlled RCTs

- Clozapine
 - Superior to Haloperidol in TR schizophrenia
- Risperidone
 - Open Prospective Trials
- Olanzapine
 - Open Prospective Trials
- Quetiapine
 - Open Prospective Trials
- Ziprasidone
 - Case reports
- Aripiprazole
 - Case reports

**Level of Evidence C
in adolescents**

**....now written request of
the FDA to several patent
holders**





Systematic review of Antipsychotics in EOS Armenteros and Davies (2006)

Table 3 Response rates for 15 studies of antipsychotic treatment in children and adolescents with schizophrenia

Study No.	Year Pub.	Treatment Group	Drug Type	<i>n</i>	Dichotomous Measure	Response Rate (%)	Std. Error	Quality Score
8	1994	Clozapine	A	11	CGI	58.0	14.9	0
9	1995	Risperidone	A	4	CGI	75.0	21.7	0
10	1996	Clozapine	A	10	**	65.0	15.1	5
11	1997	Risperidone	A	10	CGI	60.0	15.5	1
13	1998	Olanzapine	A	8	CGI	37.5	17.1	1
14	2000	Olanzapine	A	15	Psychotic Improvement	66.7	12.2	1
15	2003	Olanzapine	A	16	CGI	68.8	11.6	1
12	1997	Clozapine	A	11	***	13.0	10.1	0
Total or Average				85		55.7		1.1
1	1967	Thiothixene	T	8	Global Improvement	50.0	17.7	3
1	1967	Trifluoperazine	T	8	Global Improvement	37.5	17.1	3
2	1972	Thiothixene	T	18	CGI	83.3	8.8	1
3	1973	Fluphenazine	T	15	CGI	93.1	6.5	3
3	1973	Haloperidol	T	15	CGI	87.0	8.7	3
4	1976	Loxapine	T	26	CGI	87.5	6.5	3
4	1976	Haloperidol	T	25	CGI	70.0	9.2	3
5	1978	Loxapine	T	25	CGI	64.0	9.6	3
5	1978	Haloperidol	T	25	CGI	76.0	8.5	3
6	1984	Thiothixene	T	13	CGI	57.1	13.7	2
6	1984	Thioridazine	T	8	CGI	57.1	17.5	2
7	1992	Haloperidol	T	12	Global Clinical Judgement	91.7	8.0	2
10	1996	Haloperidol	T	11	**	35.0	14.4	5
Total or Average				209		72.3		2.8

Note: A = Atypical; T = Typical; ** = Response rate calculated using mean and standard deviation of BPRS, pooling standard deviations (15.74) and cutting-off at the mid-point between the two means; *** = Response rate calculated using mean and standard deviation of CGI (3.9 ± 0.8) of final assessment and a cut-off of 3

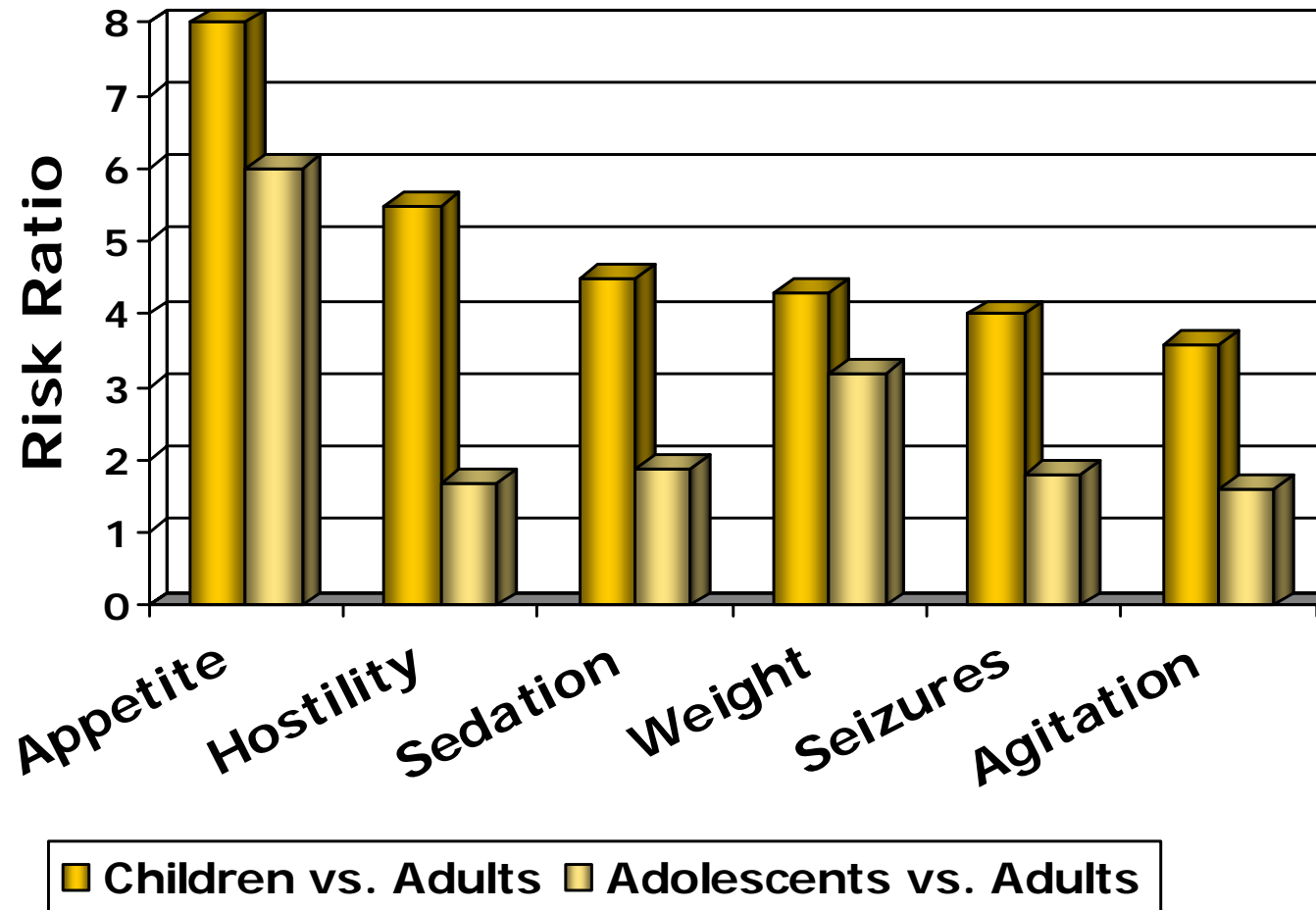
Study Selection Criteria:

1. Treatment with antipsychotics
2. Ages 5 – 18 years
3. Diagnosis of schizophrenia
4. Prospective design
5. Rating instruments used



differences in side effect profiles

Medwatch pharmacovigilance study: Olanzapine (*Woods et al, in press*)



$P < 0.05$ for all values





Side effects in Clinical Practice

Sedation, drowsiness

gynecomastia
galactorrhea

EPMS

increased
appetite &
weight gain

sexual
dysfunction

Long QTc-Syndrome
(> 450 ms)

tardive dyskinesia

NID-
diabetes

Malignant neuroleptic Syndrome

Secondary depression



Choice of antipsychotics for our inpatients with schizophrenia (Dept. of CAP Ulm from 2004)

Antipsychotics	# of 1 st applications	# continued	# of change to 2 nd antipsychotic (+ discontin.)	# of applications at end of txt (new + cont.)
Risperidon	13	3	8 (+ 2)	6 (3* + 3)
Olanzapine	15	9	6	11 (2 + 9)
Haloperidol	3	0	3	0
Quetiapine	5	3	2	7 (4 + 3)
Ziprasidone	2	1	1	1 (0 + 1)
Aripiprazol	1	1	0	5 (4 + 1)
Amisulprid	2	1	0 (+1)	2 (2 + 0)
Clozapin	0	0	0	6
Total	41	18	23 (+3)	38

* all long acting Risperidon CONSTA





Monitoring

LAB: WBC, Diff., AST, ALT, BUN

– special requirements for Clozapine!

ECG

EEG (Clozapine !)

Blood pressure/pulse

Weight, height

BG (OGT), plasma lipids

EPMS → **Clinical** or standardized measure:

– Abnormal Involuntary Movement Scale

Treatment satisfaction (Compliance, Adherence)

Plasma levels (TDM initiative)



Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

developmental and age dependent differences in the pharmacokinetics and the pharmacodynamics in children and adolescents.

need to carry out standardized studies to find out therapeutic ranges of plasma/serum concentrations in the psychopharmacotherapy of children and adolescents.



TDM Dosis Record and Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES)

Dosis Record Treatment Emergent Symptom Scale (DOTES-FR) Interview-Leitfaden

— Kurzform —

I. Begleitsymptom – Liste

Spalte Intensität	gering	mäßig	stark
		Das Symptom behindert das normale Funktionsniveau des Patienten nicht. (Gemeint ist das Funktionsniveau vor der Behandlung.) Der Patient empfindet das Symptom als lästig!	Das Symptom beeinträchtigt in gewissem Maße die Funktionen des Patienten, aber gefährdet seine Gesundheit nicht. Unangenehm und/oder peinlich für den Patienten.

A. Verhalten:	
1.	Toxischer Verwirrheitszustand
2.	Erregung / Agitation
3.	Depressive Stimmung
4.	Manische Symptomatik
5.	Angstzustände, Befürchtungen, Überbesorgnis
6.	Gesteigerte motorische Aktivität
7.	Verminderte motorische Aktivität
8.	Schlaflosigkeit
9.	Schläfrig-/Dösigkeit, Somnolenz

B. Neurologisch	
1.	Rigor
2.	Tremor
3.	Dystonie
4.	Akathisie
5.	Spätdyskinesie
6.	Krampfanfälle

C. Vegetativ	
1.	Orthostatische Hypotonie
2.	Speichelfluß
3.	Mundtrockenheit
4.	Behinderte Nasenatmung
5.	Verschwommenes Sehen
6.	Obstipation
7.	Miktionsstörungen / Überlaufblase
8.	Schwitzen
9.	Übelkeit / Erbrechen
10.	Diarrhoe
11.	Harninkontinenz
12.	Dyspepsi
13.	Bauchschmerzen

D. Andere	
1.	Dermatologische Symptome
2.	Appetitzunahme
3.	Gewichtszunahme
4.	Gewichtsverlust
5.	Anorexie / Appetitverlust
6.	Kopfschmerzen
7.	Schwindelgefühl
8.	Suizidalität
9.	Selbstverletzendes Verhalten
10.	Konzentrationsstörung
11.	Ödeme
12.	Sexuelle Dysfunktion
13.	Gynäkomastie
14.	Amenorrhö

II. Globale Beurteilung der Begleitsymptome:

1.	Wie beeinträchtigt sind die Begleitsymptome nach Meinung des Arztes bei diesem Patienten, verglichen mit anderen Patienten?
2.	Wie stark leidet dieser Patient subjektiv - ausdrücklich oder vermutet - unter seinen Begleitsymptomen, verglichen mit anderen Patienten?

III Seltene Nebenwirkungen

1.	Abnorme Träume
2.	Allergische Reaktionen
3.	Atemdepression
4.	Beinkrämpfe
5.	Diabetes mellitus
6.	Dysphagie
7.	Erhöhte CK
8.	Exanthem
9.	Gelenkbeschwerden
10.	Glaukom
11.	Hepatitis
12.	Herzstillstand
13.	Hypothermie
14.	Ikterus
15.	Ileus
16.	Interst. Nephritis
17.	Kardiomyopathie
18.	Ketoacidose
19.	Koma
20.	Konjunktivitis
21.	Malignes neurolept. Syndrom
22.	Migräne
23.	Myalgien
24.	Myasthenien
25.	Myokarditis
26.	Neuropathien
27.	Pankreatitis
28.	Perikarditis
29.	Photosensibilität
30.	Priapismus
31.	Restless-legs-Syndrom
32.	Serotonerges Syndrom
33.	Sprachstörungen
34.	Störungen im Wasserhaushalt
35.	Thromboembolie
36.	TIA/Insult
37.	Trockenes Auge
38.	Zungenödem
39.	ANDERE



TDM of quetiapine in adolescents

(Gerlach et al. submitted)

prospective study to examine the age specific therapeutic range of quetiapine in adolescents.

TDM routinely performed in 21 psychotic adolescents

more than 65% of quetiapine concentrations were out of therapeutic range recommended for adults

marked variability of the serum concentrations

no correlation between serum concentration and dose resp. treatment response

no substantial gender difference between dose, clinical response and side effects



Ziprasidon Indikationen in der KJPP

Schizophrene Psychosen (kaum veröffentlichte Daten, aber wenigstens Daten zur Pharmakokinetik 8 Kinder 7 – 16 Jahre single dose Micelli & Murray 2003)

Autismus

- Mc Dougle et al 2002 JAm Acad
 - Fallserie n = 9 ähnliche Indikation wie in RUPP-Ris Studie
- Malone et al. 2003 N= 8 6wk open label

DBD, Persönlichkeitsstörungen

- Fallserie (Fegert, Libal, Metzger)
- „Pediatric bipolar“ Barnett 2003 n = 22
- Tourette Sallee et al. 2000 J. Am Acad CAP
- Derzeit 4 weltweite FDA requested trials





August 19, 2002

TIME

Inside the Volatile
World of the
**YOUNG
AND
BIPOLAR**

Why are so many kids
being diagnosed with the
disorder once known as
MANIC DEPRESSION?

Ian Palmer, 9, is
being treated for
bipolar disorder

www.time.com

www.time.com AOL Keyword: TIME





CBCL-pediatric bipolar phenotype

- Prevalence in Germany

- nationwide representative general population sample of 2.856 children and adolescents (4-18 years)
- six-month prevalence of the CBCL-PBD profile 0.7 % (95% CI = 0.5 - 1.1)
- CBCL-PBD subjects are more pervasively disturbed than healthy individuals and clinical controls
 - more social problems and delinquent behavior
 - higher rates of suicidality
 - decreased need for sleep
 - increased hypersexual behavior





CBCL-pediatric bipolar phenotype - Prevalence in Germany II

prevalence of CBCL-PBD subjects in the general German population compares to rates in the US

“real” PBD or “severe, pervasive ADHD” with pronounced emotional dysregulation?

- a group of seriously disturbed children and adolescents
- high rate of suicidality among CBCL-PBD subjects
- need for identification and adequate treatment of children meeting this profile



Referral
Pre-school, School Child & Adolescent

DBD

Conduct Disorder

ADHD

Other Co-morbid Disorders

Working Hypothesis

**Chronicity
Pervasiveness
Global Functioning
Academic ? & Peer Problems**

Impact

Symptoms

- Aggression**
- Defiance**
- Impulsivity**
- Hyperactivity**
- Distractability**
- Neuro/Tic**
- Affective Symp**

Psychosocial Interventions e.g. Parent Training, Symptom Specific Interventions

Treatment

**Atypicals
Risperdone
Ziprasidone, Lithium**

- 1. Stimulant 1**
- 2. Stimulant 2**

**Tic
Pimozide
Tiaprid
Risp.
Zip.**

Antidepressants
1. Atomoxetine
2. BSRI / SNRI
3. Tricyclic



Risperidon zur Behandlung aggressiv-impulsiven Verhaltens

bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenz im unteren Durchschnittsbereich, Lernbehinderung und leichter geistiger Behinderung

J. M. Fegert¹, R. Findling², G. deSmedt³ und die International Disruptive Behaviour Disorder Study Group

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie der Universität Ulm

² Department of Psychiatry and Pediatrics, University Hospital of Cleveland, Case Western Univ. Cleveland, Ohio

³ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Beerse, Belgium

Schlüsselwörter

Risperidon, atypische Neuroleptika, geistige Behinderung, aggressive Verhaltensstörung

Keywords

Risperidon, atypical neuroleptics, mental retardation, aggressive behaviour disorder

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie berichtet über eine Zwischenauswertung (Interimanalyse¹ der ersten 319 eingeschlossenen Patienten) einer noch laufenden Langzeitsicherheitsstudie zur Anwendung von Risperidon zur Behandlung von so genanntem disruptiven Verhalten nach DSM IV. Insgesamt wurden 319 Patienten in die Studie eingeschlossen (266 Jungen, 53 Mädchen). Der Altersmedian lag bei 10 Jahren, der Range bei 4–14 Jahren. Die 319 Patienten erhielten eine mittlere Tagesdosis von 1,64 mg pro Tag (Standardabweichung $\pm 0,04$ mg pro Tag). Der Range lag zwischen 0,2 und 4,0 mg pro Tag entsprechend einer Dosis von $0,021 \pm 0,001$ mg pro kg pro Tag. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über ein Jahr. Die Kinder zeigten unter dieser Behandlung signifikante Anstiege im prosozialem Verhalten und eine signifikante Verminderung im Problemverhalten über den ganzen Beobachtungszeitraum hinweg (1 Jahr). Insgesamt wurde die Behandlung gut vertragen. Nur 22 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Über Nebenwirkungen wie Prolaktinanstieg und Gewichtszunahme wird im Artikel ausführlich berichtet.

Summary

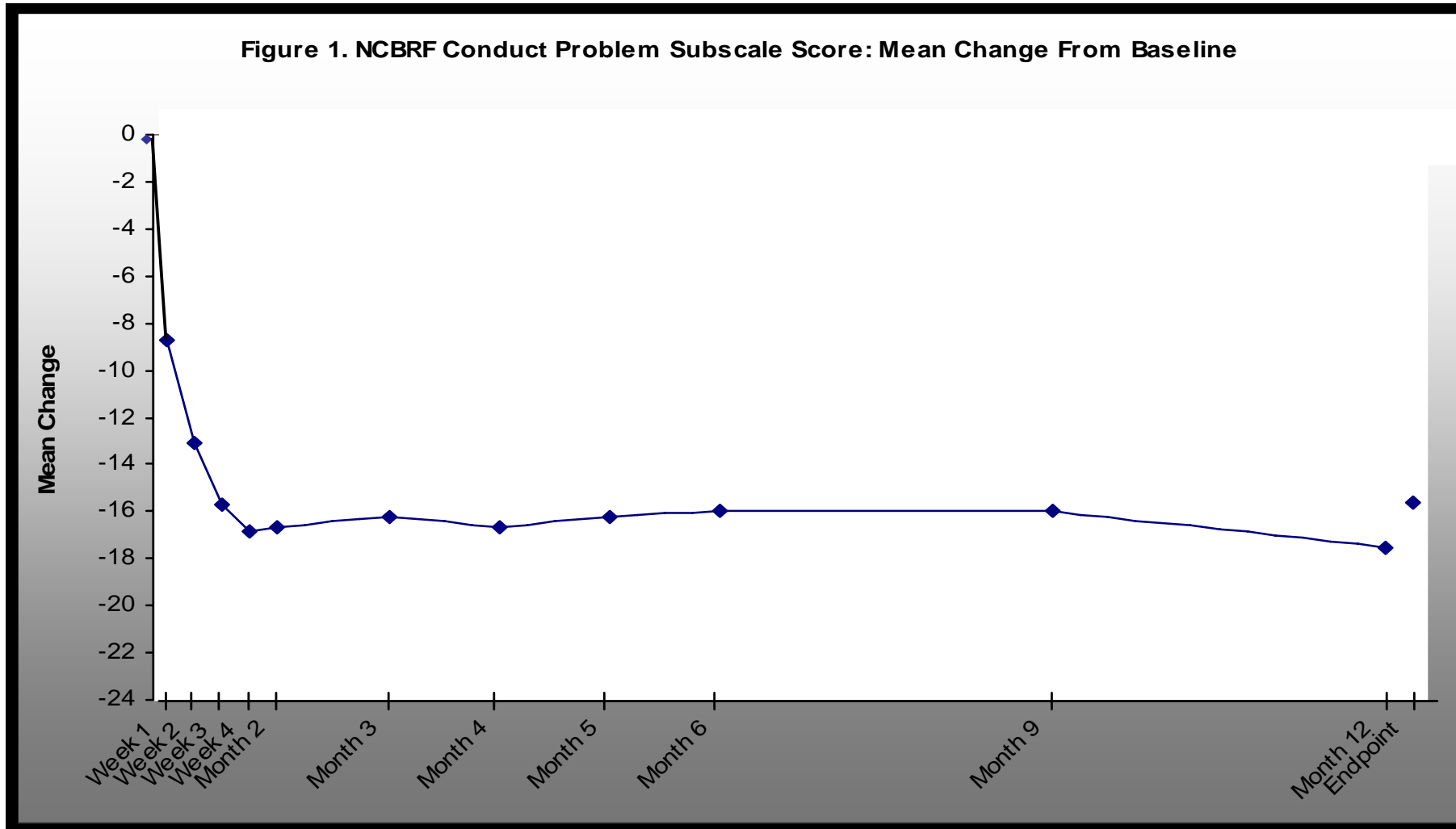
The present study reports on an interim-analysis of 319 patients of a long-term study about application of risperidone for treatment of so-called disruptive behaviour according to DSM-IV. 319 patients were included in the study (266 boys and 53 girls). The median age was 10 years with a range of 4–14 years. All 319 patients were treated with an average dose of 1.64 mg per day (standard deviation ± 0.04 mg per day). The range lay between 0.2 and 4.0 mg per day (corresponding to a dose of 0.021 ± 0.001 mg per kg per day). The period of investigation spanned a year. Under this treatment the patients showed a significant increase in social behaviour and a significant decrease in problematic behaviour over the whole year. At large, the treatment was well tolerated. Only 22 patients had to be excluded from the study. Side effects like increase in prolactin or gain in weight are reported on in the following.

Risperidone for treatment of aggressive-impulsive behaviour in children and adolescents with low-average-intelligence, learning disability and mild mental disorder



Croonenberghs, Fegert, Findling, De Smedt, Van Dongen & disruptive behavior study group JAACAP 2005, p.64 -73

Figure 1. NCBRF Conduct Problem Subscale Score: Mean Change From Baseline





The RUPP Risperidone Study

The New England Journal of Medicine

RISPERIDONE IN CHILDREN WITH AUTISM AND SERIOUS BEHAVIORAL PROBLEMS

RESEARCH UNITS ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY AUTISM NETWORK*

ABSTRACT

Background Atypical antipsychotic agents, which block postsynaptic dopamine and serotonin receptors, have advantages over traditional antipsychotic medications in the treatment of adults with schizophrenia and may be beneficial in children with autistic disorder who have serious behavioral disturbances. However, data on the safety and efficacy of atypical antipsychotic agents in children are limited.

Methods We conducted a multisite, randomized, double-blind trial of risperidone as compared with placebo for the treatment of autistic disorder accompanied by severe tantrums, aggression, or self-injurious behavior in children 5 to 17 years old. The primary outcome measures were the score on the Irritability subscale of the Aberrant Behavior Checklist and the rating on the Clinical Global Impressions — Improvement (CGI-I) scale at eight weeks.

Results A total of 101 children (82 boys and 19 girls; mean [\pm SD] age, 8.8 ± 2.7 years) were randomly assigned to receive risperidone (49 children) or placebo (52). Treatment with risperidone for eight weeks (dose range, 0.5 to 3.5 mg per day) resulted in a 56.9 percent reduction in the Irritability score, as compared with a 14.1 percent decrease in the placebo group ($P < 0.001$). The rate of a positive response, defined as at least a 25 percent decrease in the Irritability score and a rating of much improved or very much improved on the CGI-I scale, was 69 percent in the risperidone group (34 of 49 children had a positive response) and 12 percent in the placebo group (6 of 52, $P < 0.001$). Risperidone therapy was associated with an average weight gain of 2.7 ± 2.9 kg, as compared with 0.8 ± 2.2 kg with placebo ($P < 0.001$). Increased appetite, fatigue, drowsiness, dizziness, and drooling were more common in the risperidone group than in the placebo group ($P < 0.05$ for each comparison). In two thirds of the children with a positive response to risperidone at eight weeks (23 of 34), the benefit was maintained at six months.

Conclusions Risperidone was effective and well tolerated for the treatment of tantrums, aggression, or self-injurious behavior in children with autistic disorder. The short period of this trial limits inferences about adverse effects such as tardive dyskinesia. (N Engl J Med 2002;347:314-21.)

Copyright © 2002 Massachusetts Medical Society.

AUTISM, a chronic condition that develops in early childhood, is characterized by a marked impairment in the ability to relate to others, delayed language, and restricted patterns of behavior. The disorder affects as many as 20 children per 10,000.¹

In addition to core symptoms, children with autism frequently have serious behavioral disturbances, such as self-injurious behavior, aggression, and tantrums in response to routine environmental demands.² These behavioral problems interfere with rehabilitative efforts and pose enormous challenges to parents and educators. Although behavior therapy may reduce aggression and self-injury, it tends to be highly individualized and has not been evaluated in randomized clinical trials.³ Attempts to treat autism with several medications in various chemical classes have had limited success.⁴ To date, only haloperidol, a potent postsynaptic dopamine-receptor antagonist, has been shown in more than one study to be superior to placebo for the treatment of serious behavioral problems.^{5,6} However, many clinicians avoid using haloperidol in children because of concern about its short- and long-term side effects.⁷

Unlike haloperidol, atypical antipsychotic agents block postsynaptic serotonin receptors. The affinity of these agents for serotonin receptors may enhance their efficacy and provide protection against extrapyramidal symptoms.⁸ Alternatively, atypical antipsychotic agents may be more easily displaced by endogenous dopamine, which reduces the risk of neurologic side effects.⁹ Given the lower frequency of extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotic agents and

Address reprint requests to Dr. Lawrence Scollnik at the Yale Child Study Center, P.O. Box 207900, New Haven, CT 06520, or at lawrence.scollnik@yale.edu.

Dr. Scollnik accepts responsibility for the overall content and integrity of the manuscript.

*The authors of this report are James T. McCracken, M.D., James McCough, M.D., Bhavik Shah, M.D., Pegem Cronin, Ph.D., and David Hong, M.A., University of California, Los Angeles; Michael G. Aman, Ph.D., L. Eugene Arnold, M.D., Ronald Lindsay, M.D., Patricia Nash, M.D., and Jill Holway, B.A., Ohio State University, Columbus; Christopher J. McDougle, M.D., David Posey, M.D., Nioma Sweeney, Ph.D., and Arlene Kohler, B.A., Indiana University, Indianapolis; Lawrence Scollnik, M.S.N., Ph.D., Andrei Martin, M.D., Kathleen Koenig, M.S.N., Fred Volkmar, M.D., Derride Carroll, M.S.N., and Allison Lancer, B.S., Yale University, New Haven, Conn.; Elaine Tierney, M.D., Jawinder Ghuman, M.D., Nilda M. Gonzalez, M.D., and Marco Grados, M.D., Kennedy Krieger Institute, Baltimore; Benedetto Vitiello, M.D., and Louise Ritz, M.B.A., National Institute of Mental Health, Bethesda, Md.; Mark Davies, M.P.H., Columbia University, New York; and James Robinson, M.E.D., and Don McMahon, M.S., Nathan Kline Institute, Orangeburg, N.Y.

Largest medication trial in youths with autism.

5-site RCT

N=101 (8-week Double Blind)

N=37 (6-month Open Label)

Age: 8.8(2.7), range 5-17

Dose: 1.8(0.7), range 0.5-3.5

Most common adverse event:

Appetite increase





Selbstverletzendes Verhalten

Deliberate self harm (DSH)

Self injurious behavior (SIB)



Definition von SIB

“Freiwillige, nichtsuizidale Zerstörung des eigenen Körpergewebes. [...]

Schwerwiegende SM beinhaltet unregelmäßige Akte wie Augen- Enukeation und Kastration und ist meistens mit Psychosen oder Intoxikationen assoziiert

Stereotype SM beinhaltet Akte wie Kopf- Aufschlagen oder sich selbst beißen, die meistens mit Tourette Syndrome und schwerer geistiger Behinderung einhergehen.

Moderate SM beinhaltet zwanghafte Akte wie Trichotillomanie und Haut zupfen und episodische Akte wie das Schneiden und Verbrennen der Haut

Favazza (1998)





Häufigkeit

Wiederholungsrate für DSH im ersten Jahr: 15-16 %
(Owens 2002)

Trends innerhalb der letzten 10 a (Hawton 2003):

- Wiederholungsrate des DSH steigt
- DSH Rate steigt v.a. in Männern >55a und Frauen 15-24a, 35- 54a

Erhöhtes Suizidrisiko: Steigerung mit den Jahren:

- 0,7 % innerhalb des ersten Jahres (Hawton & Zahl 2003)
- 2,6 % nach 11 Jahren (Zahl & Hawton 2004)



Selbstverletzendes Verhalten: Prävalenz

4% der erwachsenen Bevölkerung (Klonsky et al, 2003
und Briere, Gil, 1998)

14% der College Studenten (Favazza 1989)

35% der College Studenten (Gratz 2001)

61,2% **Lebenszeitprävalenz in der Psychiatrie stationär
aufgenommener Jugendlichen (DiClemente et al 1991)**



Modifiziertes Ottawa/ Ulm Selbstverletzungs- Inventar (MOUSI)II

Modifiziertes Ottawa/ Ulm Selbstverletzungs- Inventar (MOUSI)II

Name: _____ **Geschlecht** _____ **Männlich** _____ **Weiblich**
Datum: ____ **TT** ____ **MM** ____ **JJ** **Geburtsdatum** ____ **TT** ____ **MM** ____ **JJ**
Alter: _____

1. Wie oft hast Du in den letzten 6 Monaten daran gedacht Dich absichtlich zu verletzen (ohne dabei Selbstmord begehen zu wollen) ?

- _____ Nie in den letzten 6 Monaten
- _____ Ein- bis fünfmal in den letzten 6 Monaten (also weniger als einmal im Monat)
- _____ Mindestens einmal pro Monat aber seltener als einmal die Woche
- _____ Mindestenst einmal pro Woche aber nicht täglich
- _____ täglich

2. Wie oft hast Du im letzten Monat daran gedacht Dich selbst zu verletzen (ohne dabei Selbstmord begehen zu wollen) ?

- _____ Nie im letzten Monat
- _____ Mindestens einmal pro Monat aber seltener als einmal die Woche
- _____ Mindestens einmal pro Woche aber nicht täglich
- _____ täglich

3. Wie oft hast Du Dich in den letzten 6 Monaten tatsächlich selbst verletzt (ohne dabei Selbstmord begehen zu wollen) ?

- _____ Nie in den letzten 6 Monaten
- _____ Ein- bis fünfmal in den letzten 6 Monaten (also weniger als einmal im Monat)
- _____ Mindestens einmal pro Monat aber seltener als einmal die Woche
- _____ Mindestenst einmal pro Woche aber nicht täglich
- _____ täglich





Warum behandeln wir medikamentös?





Übersicht

Modelle für die Psychopharmakotherapie

Neurobiologische Mechanismen u. Therapieoptionen

- Opiatantagonisten
- Noradrenerges System
- GABAerges System
- Serotonerges System
- Dopaminerges System

Empfehlungen zur Therapie





SSRIs bei SIB - eine gute Idee ?

SSRI b. SIB schon seit den 90ern umstritten (Teicher et al 1991, Donovan et al 1996)

SSRI Debatte-> Auswirkungen auf Suizidalität in einer Hochrisikogruppe ?





Notwendige Veränderungen der Praxis

Bei Jugendlichen mit depressiven Syndromen sind Suizidgedanken, Suizidversuche und selbstverletzendes Verhalten (im Rahmen von Spannungszuständen) häufige Phänomene.

Bisher empfohlen die meisten reviews SSRIs (Roberts 2003, Pies 1995)

Die gegenwärtige SSRI Krise verlangt alternative Behandlungsoptionen

FDA Untersuchungen führten zu einer “black box warning” (16.09.2004) auf Grund einer möglicherweise erhöhten Suizidalität unter SSRI-Therapie und nach Absetzen von SSRIs





Pharmakotherapie des selbstverletzenden Verhalten

(Roberts 2003)

1. Stufe: SSRI	Impulskontrolle, Stimmungsschwankungen, depressive Zustände, zugrundeliegende Angst, Zwangssphänomene
2. Stufe: (Atypische) Neuroleptika	Impulskontrolle, Spannungszustände, Zwangssphänomene
Naltrexon	Dissoziative Zustände
Lithium, "Mood Stabilizer"	Impulskontrolle, Stimmungsschwankungen
niedrig potente Neuroleptika	Spannungszustände



RATIONALE

Mehrere Falldarstellungen berichten bei SIB eine Wirksamkeit von Atypischen Neuroleptika (AN) bei jungen Erwachsenen (**Chengappa 1999, Hough 2001, Zanarini 2001, Rocca 2002**).

Die Compliance von Jugendlichen wird oft von Gewichtsveränderungen (z.B. Antidepressiva, AN) bestimmt. (**Kurzthaler & Fleischhacker 2001, Allison 1999**).





Alternativen zu / Kombination mit SSRI

Retrospektive Kurvenanalyse von 16 stationär behandelten, jugendlichen Mädchen mit SIB

Alter 13;10- 17;11 Jahre (mean 15;3).

1 Gruppe (n=8) Ziprasidon +/- SSRI

Vergleichsgruppe (n=8) mit anderen (atypischen) Neuroleptika +/- SSRI



Ergebnisse

SIB:

- Ziprasidon Gruppe (n=8): 47,3% SIB-Abnahme (range: 0,01 - 0,33 vor Ziprasidon vs. range: 0,00 - 0,18 nach Titration; $p=0,03$).
- Vergleichsgruppe (n=8): geringere SIB-Reduktion von 17,8% (range: 0,02 - 0,27; vor vs. range 0,00 - 0,33 nach Titration; $p=0,53$).

Gewicht:

- Ziprasidon Gruppe: kein signifikanter Effekt auf das Gewicht (mean: -0,11kg; $p=0,78$)
- Vergleichsgruppe: durchschnittliche Gewichtszunahme von 2,06kg ($p=0,05$)

Suizidversuche:

- Nur bei Jugendlichen die auch mit SSRI behandelt wurden



Behandlung selbstverletzenden Verhaltens bei jugendlichen Mädchen

Ziprasidon Gruppe

Atypisches Neuroleptikum:

- Ziprasidon (range: 40-80mg)

+ SSRI (n=6)

- Citalopram (n=5)
- Fluoxetin (n=1)

Vergleichsgruppe

Atypische Neuroleptika:

- Risperidon (n=4)
- Chlorproxithen (n=2)
- Promethazin (n=1)
- Olanzapin (n=1)

+ SSRI (n=7)

- Citalopram (n=3)
- Paroxetin (n=2)
- Fluoxetin (n=1)
- Sertralin (n=1)



Libal et al 2005

Child & Adolescent Psychopharmacology News

Volume 10
Number 4
June 2005

STANLEY P. KUTCHER, M.D., EDITOR

Ziprasidone as a Weight-Neutral Alternative in the Treatment of Self-Injurious Behavior in Adolescent Females

Gerhard Libal, MD, MPH, Paul L. Plener, MD, Andrea G. Ludolph, MD,
Joerg M. Fegert, MD

Self-injurious behavior (SIB) is a common and increasing problem (Klonsky, 2003, Muchlenkamp, 2004), especially in the subgroup of adolescent females (Hawton, 2003). Data about the pharmacological treatment of SIB in adolescent patients is limited (Hawton, 1998). As the causes which result in SIB often have their roots in a traumatic history, anxiety is an important issue to be considered in the treatment.

Definitions of SIB

Although there are many different approaches to defining this pattern of behavior there is some overall agreement in all of these definitions.

Favazza (1998) describes in his widely used definition three types of SIB. He characterizes the superficial/moderate type as "deliberate, non-suicidal destruction of one's own body tissue" such as skin cutting, carving, burning and interference with wound healing. Patients with either major (such as eye enucleation or castration) or stereotypic (e.g. head banging) forms of SIB are not represented in our paper.

The definition by Winchel and Stanley (1991) describes SIB as "the commission of deliberate self harm to one's own body. The injury is done to oneself, without the aid of another person and the injury is severe enough for tissue damage (such as scarring) to result. Acts that are committed with conscious suicidal intent or are associated with sexual arousal are excluded."

CONTENTS

Article

- Ziprasidone as a Weight-Neutral Alternative in the Treatment of Self Injurious Behavior in Adolescent Females 1

Clinical Note

- Psychotropic Medication: Common Issues From Our Clinical Practice 7

News

- Update On Atomoxetine 10
- Adderall XR Restored to Canadian Market 10

Internet Resources

- National Electronic Library for Health—Mental Health Homepage 11

New Research

- Lamotrigine and Psychoactives 12
- Olanzapine vs. Lithium in BP Treatment Maintenance

Child & Adolescent Psychopharmacology News is an independent publication that accepts no advertising or other outside support.

CAPN • 1





1. Schritt:

Atypische Neuroleptika: Ziprasidon (Zeldox)

Zielsymptome:

- Spannungszustände,
- Stimmungsschwankungen,
- Impulskontrolle,
- Ängstlichkeit,
- depressive Zustände,
- Schlafstörungen,
- Suizidgedanken,
- Anorexie



Praxis Atypische Neuroleptika

Erste Dosis und Dosisschwerpunkt abends

niedrige Dosierung, um mögliche Nebenwirkungen, wie Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen bei einer für Nebenwirkungen sehr sensiblen Patientengruppe nach Möglichkeit zu vermeiden.

Immer auf Gewicht, metabolisches Syndrom, QTc-Verlängerungen im EKG achten

Alternativen:

- Aripiprazol (Abilify)**
- Quetiapin (Seroquel)**





2. Schritt

SSRI: Fluoxetin (Fluctin)

Zielsymptome:

- Depressive Zustände,
- Flashbacks,
- Ängstlichkeit,
- Impulskontrolle,
- selbstinduziertes Erbrechen



3. Schritt

Opiatantagonist: Naltrexon

Zielsymptome:

- “Suchtcharakter” des SIBs,
- dissoziative Zustände



4. Schritt

Stimmungsstabilisatoren: Valproinsäure, Lithium

Zielsymptome:

- Stimmungsschwankungen,
- Impulskontrolle,
- Aggressivität,
- chronische Suizidalität



5. Schritt bzw. Akutbehandlung

Niedrig potente Neuroleptika: Chlorprotixen (Truxal)

Zielsymptome:

- Akuter Spannungszustand („Ritzdruck“),
- Schlafstörungen



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

**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

