Universität Rostock Traditio et Innovatio

Universitätsmedizin Rostock

Berlin, 21.03.2015

Effektive Therapie aggressiven Verhaltens bei unterdurchschnittlich intelligenten Kindern mit Zuclopenthixol

Frank Häßler

Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter

Interessenkonflikt

In den letzten 5 Jahren hatte der Autor

Forschungsförderung von BMG, BMBF, DFG, Landessozialministerium MV, Bayer Vital GmbH

Reisebeihilfen, Vortragshonorare, Veranstaltungs- und Ausbildungssponsoring von Bayer Vital, Lilly, Novartis, Actelion

Klinische Prüfungen für Novartis, Bayer Vital

Mitgliedschaft in Steuerungsgremien und/oder wissenschaftlichen Beiräten der Firmen Lilly, Novartis, Shire

Kein Aktienbesitz , keine Beteiligungen an Pharmafirmen

Universitätsmedizin Rostock

Einleitung

Epidemiologie

Zuclopenthixol

Erwachsenenstudie

Kinderstudie

Prävalenz psychischer Störungen I

	Prävalenzraten	Autor
Normal intelligente Kinder	16%	Eschmann et al. 2007
Intelligenzgeminderte Kinder	17,9 – 23,6%	Whitaker and Read 2006

Prävalenz psychischer Störungen II
(Emerson et al. 2010)

	IM (%)	LB (%)	KG (%)
Verhaltensprobleme	24	19	8
Emotionale Probleme	13	15	6
Hyperaktivität	26	15	8
Probleme in Peer Group	35	21	11
Odds ratios			
Verhaltensprobleme	3.4	2.3	1.0
Emotionale Probleme	2.2	2.5	1.0
Hyperaktivität	3.8	2.0	1.0
Probleme in Peer Group	4.4	2.2	1.0

Ciatyl-Z® Rezeptorprofile

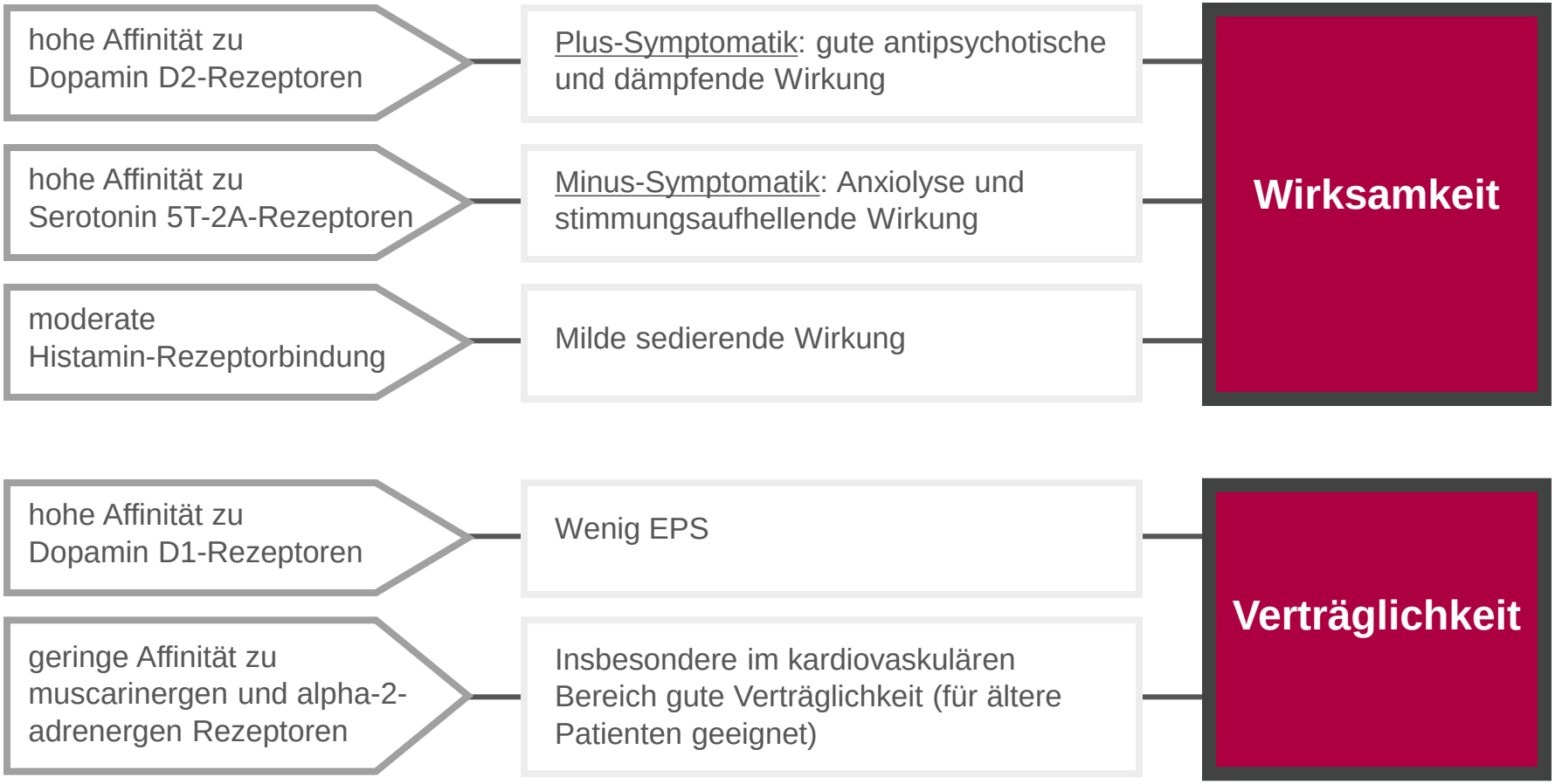
Rezeptorbindungsdaten von Zuclopenthixol und anderen Neuroleptika

Rezeptor	Inhibitionskonstanten Ki [nmol/l]					
	Zuclopenthixol	Flupentixol	Haloperidol	Risperdon	Olanzapin	Clozapin
Dopamin D_1	4,4	3,8	22,7	160,0	31,7	103,0
Dopamin D_2	5,5	3,6	7,2	11,5	68,2	200,0
Dopamin D_3	4,3	2,5	4,6	11,7	58,7	267,0
Dopamin $D_{4\text{-}4}$	18,2	14,5	3,8	8,1	17,0	25,6
5-HT_{2A}	4,3	4,3	138,0	0,6	1,8	5,4
5-HT_{2C}	51,3	33,0	> 1000,0	8,4	3,7	6,6
5-HT_6	126,0	37,3	4.216,0	2.604,0	8,9	10,0
5-HT_7	134,0	35,0	541,0	2,5	429,0	63,0
$Alpha_1$	4,8	6,0	20,5	2,3	24,1	16,7
H1[a]	11[b]	540	730	2,6	3,5	2,1

(Je kleiner der K_i-Wert, desto höher die Affinität)

[a]Schotte et al., 1996; [b]Jeffries 1996

Das spezifische Rezeptorprofil von Ciatyl-Z®



Ciatyl-Z Indikationsgebiete Zulassung

Rote Liste 2014

- **psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz**
- **psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung**
- **akute und chronische Schizophrenie**
- **Manie**

Anwendungsbeschränkung bei Kindern (?)

Zuclopenthixol: Studien bei Erwachsenen

Karsten et al. 1981 (gegen Haldol)	n =100 (ø 25,4 Jahre)	34 mg/d	CGI 50% P < 0,001	Miktionsstörungen Müdigkeit, Angst, EPMS
Izmeth et al. 1988 (Placebo)	n = 113 (18 – 56 Jahre)	123 mg/W	CGI, NOSIE Verbesserung	mehr als Placebo
Singh, Owino 1992 (Placebo)	n = 52	20 mg/d	CGI sign. Verbesserung	mehr als Placebo
Malt et al. 1995 (vs. Haldol)	n = 34	5,5 mg/d	CGI p < 0,01 SHBS p < 0,001	Müdigkeit
Häßler 1998 open trial	n = 10	45 mg/d	DAS sign. p < 0,01	Müdigkeit, EPMS
Häßler et al. 2007 (BJP 2007) db, pc	n = 39 (ø 37 Jahre)	20 mg/d	MOAS sign. p = 0,02	Placebo > Verum

BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY (2007), 190, 447–448. doi: 10.1192/bjp.bp.105.016535

Zuclopenthixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours

Discontinuation study

FRANK HAESSLER, THOMAS GLASER, MANFRED BENEKE, AKOS F. PAP, RALF BODENSCHATZ and OLAF REIS
on behalf of the Zuclopenthixol Disruptive Behaviour Study Group

A Double-blind Placebo-controlled Discontinuation Study of Zuclopenthixol for the Treatment of Aggressive Disruptive Behaviours in Adults with Mental Retardation – Secondary Parameter Analyses

Authors: F. Häßler[1], T. Glaser[2], A. F. Pap[2], M. Beneke[3], A. Diefenbacher[3], O. Reis[1] and the Zuclopenthixol Disruptive Behaviour Study Group

Affiliations: [1] Clinic for Child and Adolescent Psychiatry, University of Rostock, Rostock, Germany
[2] Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany
[3] Clinic for Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Queen Elisabeth Hospital, Herzberge, Berlin, Germany

Effects of Zuclopenthixol on Aggressive Disruptive Behavior in Adults with Mental Retardation – A 2-Year Follow-Up on a Withdrawal Study

Authors: F. Häßler[1], T. Glaser[2], O. Reis[1]

Affiliations: [1] Clinic for Child and Adolescent Psychiatry, University of Rostock, Rostock, Germany
[2] Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany

Therapeutic Drug Monitoring of Zuclopenthixol in a Double-Blind Placebo-Controlled Discontinuation Study in Adults with Intellectual Disabilities and Aggressive Behaviour

Authors: V. Schwarz[1], O. Reis[1], T. Glaser[2], J. Thome[3], C. Hiemke[4], F. Haessler[1]

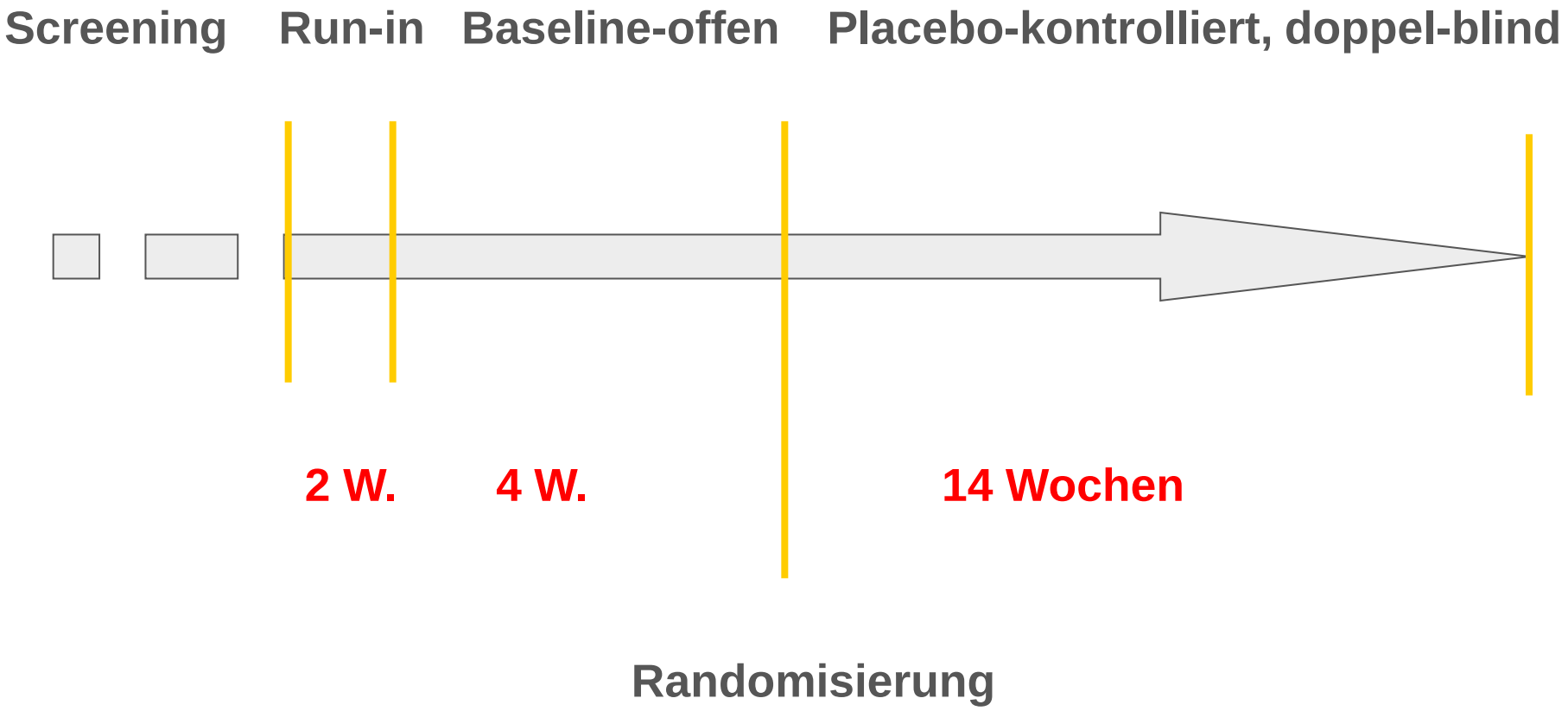
Affiliations: [1] Clinic for Child and Adolescence Psychiatry, Neurology, Psychosomatics and Psychotherapy, University of Rostock, Rostock, Germany
[2] Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany
[3] Clinic of Psychiatry and Psychotherapy, University of Rostock, Rostock, Germany
[4] Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Centre of Mainz, Mainz, Germany

Zuclopenthixol: Studien bei Kindern

Autor	Design/Tagesdosis	Anzahl/Alter	Wirksamkeit	Nebenwirkungen
Heinze 1967	nicht plazebokontrolliert, Ciatyl (Racemat), 5 - 75mg/d	71/3-20 Jahre	„gute bis sehr gute Wirkung auf die Unruhe“	5-10% EPMS
Spivak et al. 2001	nicht plazebo-kontrolliert, Ciatyl-Z (reines Enanciomer) ø 13,5mg/d	15/ø 12,2 Jahre	Wutanfälle, Aggressivität und Hyperaktivität p<0.001, selbstverletzendes Verhalten p<0.02, Stereotypien p<0.01	Weniger als unter Vormedikation p<0.08
Erermis et al. 2007	Einzelfallbericht/ single depot injection 200mg	1/14 Jahre w.		Malignes neuroleptisches Syndrom

Erermis S, Bildlik T, Tamar M, Gockay A, Karasov H, Ercan ES. Zuclopenthixol-induced neuroleptic syndrome in an adolescent girl. Clin Toxicol 2007; 45:277-280
Heinze H. Klinisch-jugendpsychiatrische Erfahrungen mit Ciatyl®. Med Klin 1967; 62: 426-428
Spivak B, Mozes T, Mester R, Kodelik M, Weizman A. Zuclopenthixol of Behavioral disturbances in Mentally Retarded Children and Adolescents: An Opne-Label Study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 11:279-84

Studiendesign FH 1/08
(max. 20 mg Zuclopenthixol)



Beschreibung der Samples

Eligible patients (n=39)
Ø age 12.7, SD = 2.8

Not randomized n=15
Ø age 12.3, SD = 2.3

Adverse events 8 (54%)
Insufficient th. effect 5 (33%)
other 2 (13%)

Received placebo n=15	Received Zuclopenthixol n=9
ø age 13.1, SD = 2.8	ø age 12.8, SD 3.2
adverse event 1 (7%)	1 (11%)
Insufficient th. effect 10 (66%)	2 (22%)
ITT 15	9

Einschlusskriterien

1. **unterdurchschnittliche Intelligenz (IQ 30 bis < 85)**
2. **männliches Geschlecht**
3. **Alter 8.0 bis 17.11 Jahre**
4. **aggressives Verhalten, DAS-Score Komplex VII < 40 und Summe der Items A, B, C und H </= 8 und der Items A und B </=4, CBCL/4-18 Elternfragebogen in den 19 Items einen T-Wert über 70, d.h. mit der dreistufigen Skalierung von 0 „nicht zutreffend“ bis 2 „genau oder häufig zutreffend“ ein Summenscore von 20 (bis 11 Jahre) oder 18 (12-18 Jahre), MOAS > 0.**
5. **schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern (Sorgeberechtige) und des Patienten**
6. **aktuelles EKG, das einem Einschluss nicht entgegensteht**

Ausschlusskriterien I

1. **Infantile Zerebralparese**
2. **Neurologische Erkrankungen (außer Epilepsie)**
3. **Psychosen**
4. **Lithium Behandlung**
5. **Teilnahme an dieser Studie zu einem früheren Zeitpunkt**
6. **Teilnahme an einer anderen Studie zur gleichen Zeit oder innerhalb der vergangenen 30 Tage**
7. **Notwendigkeit einer anderen als der erlaubten psychotropen Begleitmedikation (keine Veränderung während der Studie), erlaubt sind Antiepileptika in gleich bleibender Dosierung und Benzodiazepine zur antiepileptischen Notfallbehandlung sowie kurzzeitig Lorazepam, max. 5x für jeweils 3 Tage**
8. **Patienten mit aus der Krankengeschichte bekannten Allergie oder Empfindlichkeit gegen Zuclopenthixol**
9. **Gegenanzeigen von Zuclopenthixol wie akute Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- und Psychopharmakointoxikation, Kreislaufschock, Koma und Leistungsminderung des hämatopoetischen Systems, Veränderung des Blutbildes**

Ausschlusskriterien II

Studie kann aus folgenden Gründen beendet werden:

- auf eigenen Wunsch oder auf Wunsch der/des Sorgeberechtigten

- falls nach fachlicher Einschätzung des Prüfarztes die weitere Studienteilnahme das Wohlergehen des Patienten beeinträchtigen könnte, wie z.B. bei mehrmaligem (nach 1. Kontrolle) Auftreten mittelgradiger unerwünschter Ereignisse wie Blutdruckerniedrigung um mehr als 10% vom Ausgangswert, Tachykardie über 100 HZ, EKG-Veränderungen (QT Verlängerung, Extrasystolen, AV-Block), Leberparameterveränderungen ASAT und ALAT größer als das Dreifache des oberen Normwertes), Prolaktinämie mit klinischen Symptomen bzw. Spiegel > 1200, Hypokaliämie, bei Unverträglichkeitsreaktionen (auch gegen Tartrazin), bei Erregung, Agitiertheit, bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, bei stationärer Aufnahme eines Patienten oder Verlängerung einer bestehenden stationären Versorgung, Intensivbehandlung in einer Notfallabteilung oder zu Hause persistierender oder signifikanter Behinderung/Leistungsbeeinträchtigung

Ausschlusskriterien III

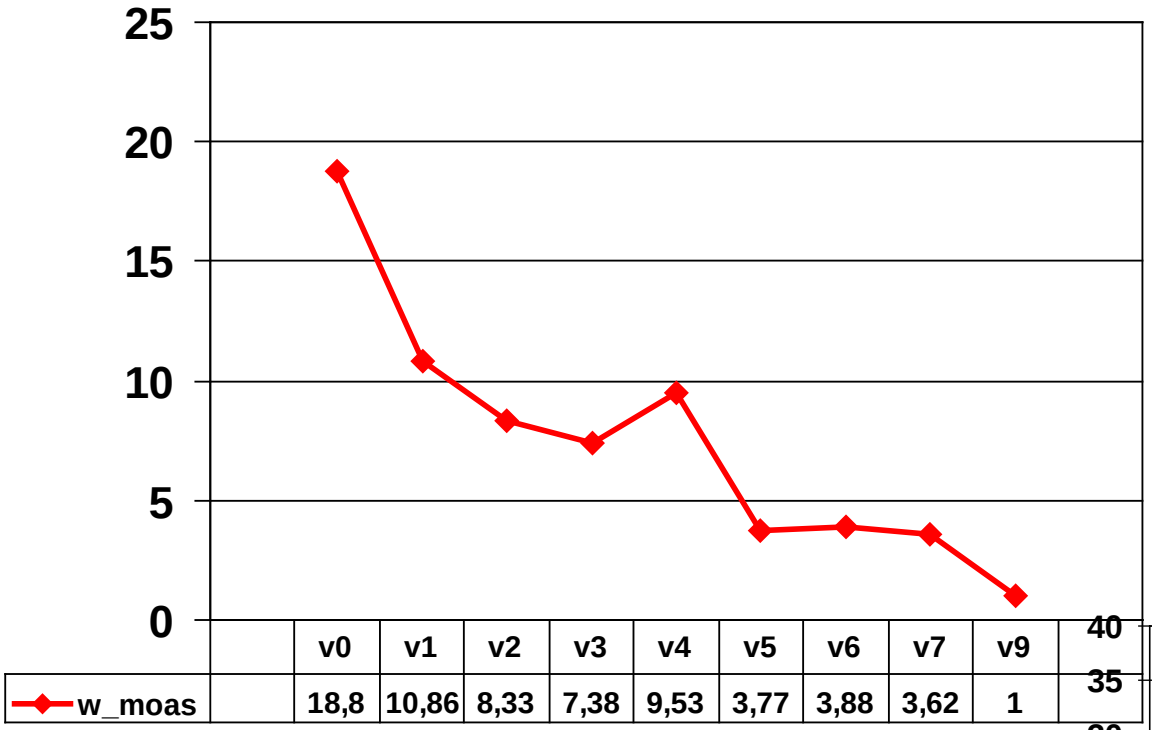
Studie muss aus folgenden Gründen beendet werden:

- **wenn eine signifikante Verletzung des Prüfplanes vorliegt (Entscheidung des Prüfarztes)**
- **bei denjenigen Patienten, die keine Zunahme des Scorewertes der DAS um >/= 3 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Visite 1) zeigen, bzw. auf der Aggressionsskala der CBCL keinen T-Wert von </= 63 in der offenen Phase erreichen. (Diese werden bei Visite 3 nicht randomisiert und keiner Behandlung mit Zuclopenthixol oder Placebo zugeteilt.)**
- **Eine aus Versehen erfolgte Überdosierung (Tagesdosis von mehr als 20mg) an mehr als einem Tag zieht einen sofortigen Studienabbruch nach sich.**
- **Studienabbrecher werden ärztlich nach verfolgt.**

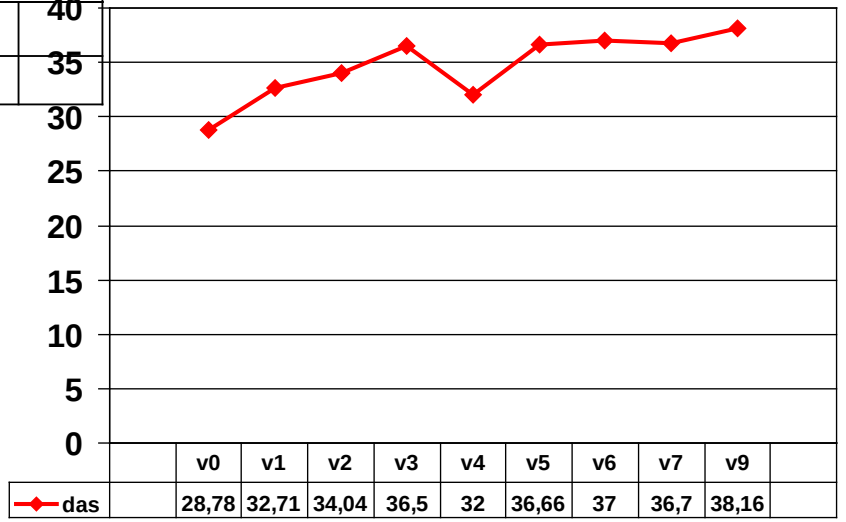
Abbruch der Studie

bei mehrfachem Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wie, lebensbedrohlichen Arzneimittelwirkungen, stationären Aufnahmen, Intensiv-oder Notfallbehandlungen und Tod

primary efficiancy measure: Verlauf des Weighted MOAS Scores und der DAS (v0 – v9)

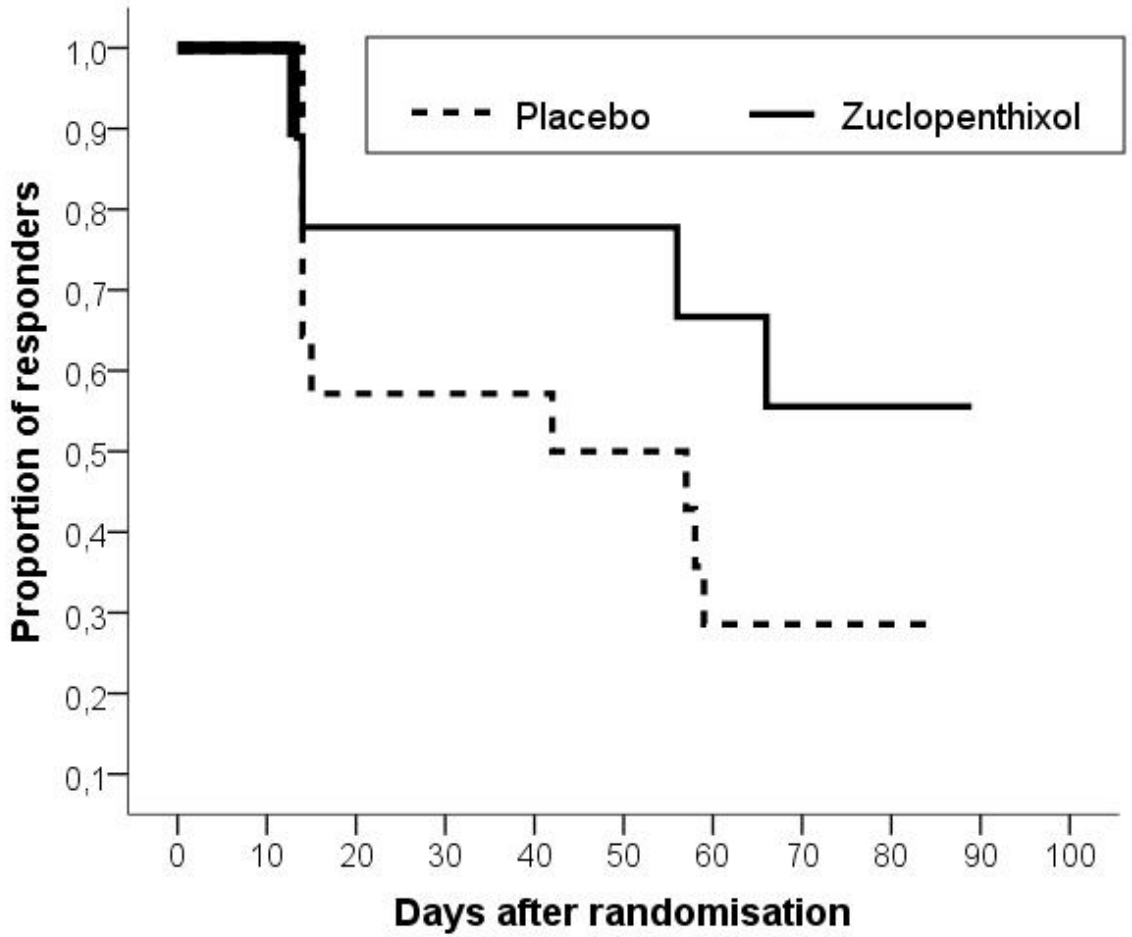


	v0	v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v9
w_moas	18,8	10,86	8,33	7,38	9,53	3,77	3,88	3,62	1



	v0	v1	v2	v3	v4	v5	v6	v7	v9
das	28,78	32,71	34,04	36,5	32	36,66	37	36,7	38,16

Kaplan-Meier estimates of responder rate based on the weighed sum of MOAS scores



Häßler et al. 2014, JCAP

Vergleich Erwachsenen- und Kinderstudie

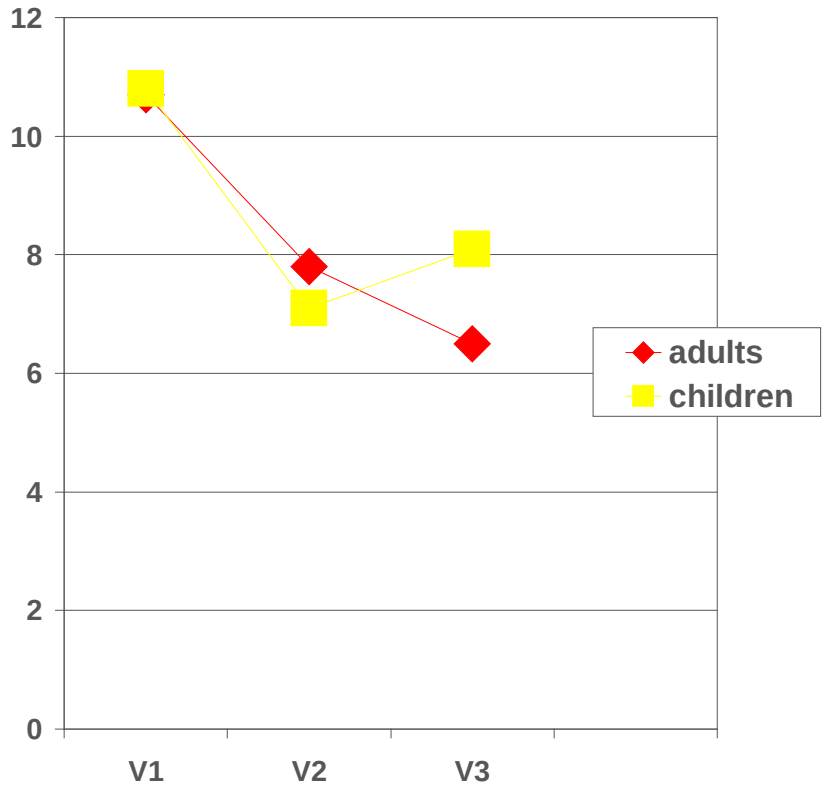


Fig. 1 Weighted MOAS Scores

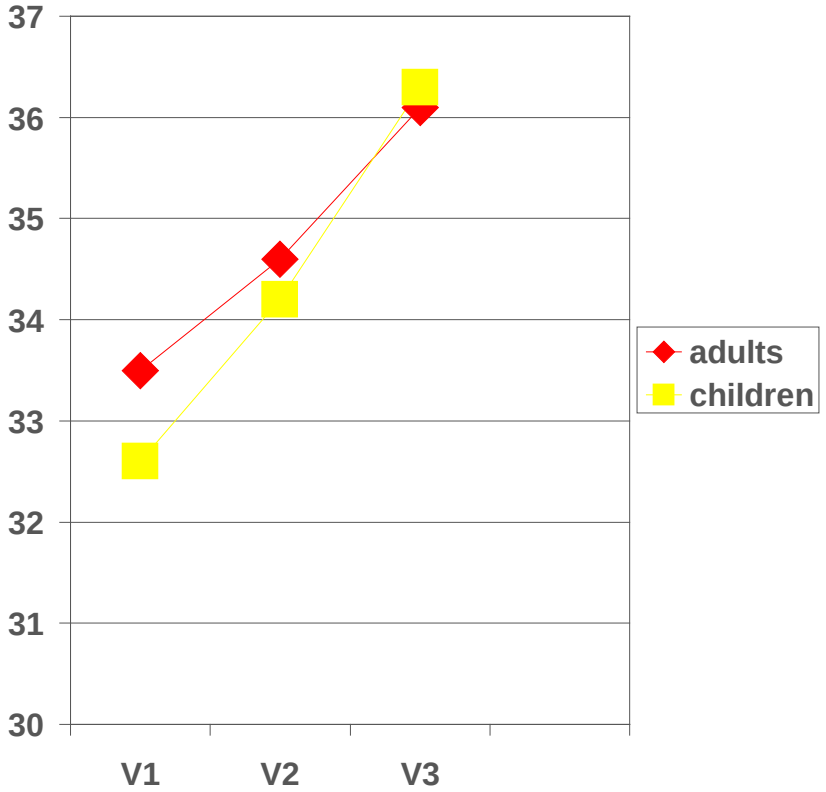


Fig. 2 DAS Scores

JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY
Volume 24, Number 10, 2014
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 579–581
DOI: 10.1089/cap.2014.0066

Treatment of Aggressive Behavior Problems in Boys with Intellectual Disabilities Using Zuclopenthixol

Frank Hässler, MD, Alexander Dück, MD,[1] Martin Jung, MD,[2] and Olaf Reis, PhD[1]

Abstract

Objective: Disruptive or challenging behavior problems pose a threat to children and adolescents with intellectual disabilities and their caregivers. Psychopharmacological treatment is mostly studied with new-generation antipsychotics and has been criticized for adverse side effects. This study examined the effect of the classic antipsychotic zuclopenthixol.

Methods: A total of 39 boys (ages 8.0–17.11 years) with learning disabilities were included and examined for a response to zuclopenthixol during a 6 week period of open label treatment. Doses started low and were adapted individually. From responders, zuclopenthixol was randomly withdrawn for 12 weeks. Responses to withdrawal were observed by external raters using the Modified Overt Aggression Scale.

Results: Of all patients included into the study, 15 were not randomized because of insufficient therapeutic effect, adverse event, or noncompliance. Kaplan–Meier estimations showed less aggressive behavior problems for the continuing subgroup ($n=9$) than in the placebo group ($n=15$). Individual doses stayed <10 mg/day.

Conclusions: Zuclopenthixol proved to be effective in reducing challenging behavior in boys even at low doses.

Introduction

CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH intellectual disabilities (ID) are at higher risk of mental health problems than their age-mates from the general population (Emerson et al. 2010). Particularly, younger patients with ID show serious behavioral disturbances, such as disruptive and/or aggressive behaviour, often leading to the implementation of antipsychotic drug treatment.

Recent 6 week randomized, double-blind, placebo-controlled studies of antipsychotic drugs focusing on risperidone revealed good effects on aggression and self-injurious behavior in children and adolescents with ID (Buitelaar et al. 2001, Snyder et al. 2002). Risperidone however, produces adverse effects such as weight gain, somnolence, headache, mild to moderate extrapyramidal motor symptoms (EPMS), and elevated serum prolactin in children (Handen and Gilchrist 2006). The question remained whether classic antipsychotics given in small doses could effectively reduce challenging behavior problems, while keeping the burden of adverse side effects low in children and adolescents with ID. The classic antipsychotic zuclopenthixol was successfully used to treat challenging behavior among adults (Haessler et al. 2007). Zuclopenthixol, a polycyclic thioxantene ($C_{22}H_{25}ClN_2OS$), works as a dopamine and serotonin receptor antagonist. Working on two receptor types makes zuclopenthixol an antipsychotic drug with fewer side effects than other classic antipsychotics. It was approved for almost all European countries, China, Canada, Australia, countries from South and Middle America, Israel, and South Africa. In the United States, zuclopenthixol is not approved. Here, the thioxantene derivate Navane®, a thiothixine, is approved for the treatment of schizophrenia, but not for challenging behavior.

To our knowledge, the study reported here is the first multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of zuclopenthixol involving children and adolescents with ID displaying aggressive behavior problems.

Methods

A randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study for parallel groups was conducted in two German centers. After approval from the Ethics Committee, the study was conducted from January 2009 to June 2013 in compliance with the Declaration of Helsinki and all applicable legal requirements in Germany (EudraCT number 2008-000584042). Thirty-nine male patients ages 8–17.11 years showing moderate to low ID (intelligence quotient [IQ] 30–84) received open treatment with zuclopenthixol for 6 weeks, because of aggressive behavior. Eligible patients were children and adolescents admitted to psychiatric hospitals for challenging behavior rated below the critical value of 39 for complex VII "Aggression" of the Disability Assessment Schedule (Holmes et al. 1982). After a complete description of the

[1]Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Medicine of Rostock, Rostock, Germany.
[2]Helios Fachklinik Schleswig GmbH, Department for Child and Adolescent Psychiatry Hesterberg, Schleswig, Germany.
Statistical Consultant: Jens Eisermann.
Funding: The study was an investigator-initiated trial at the University of Rostock, which received funding from Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany.

Universitätsmedizin Rostock

Danksagung:

Dr. Glaser, Bayer Vital GmbH
Dr. Reis, KJPP der Universitätsmedizin Rostock
Dr. Jung, KJPP Schleswig

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !