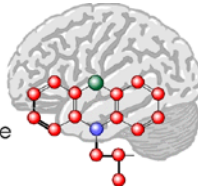


**AGNP**  
Arbeitsgemeinschaft für  
Neuropsychopharmakologie  
und Pharmakopsychiatrie



  
**Vivantes**

# **Schizophrene Störungen und bipolare Störungen bei Jugendlichen: pharmakotherapeutische Behandlung**

Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter  
Kompaktseminar für den Pflege- und Erziehungsdienst

Berlin 13.11.2015  
Prof. Dr. Michael Kölch

# Symptomatik: Einteilung Plus-Minus-Symptomatik und Typologie (Andreasen und Crow)

---

## Plus

- Wahn
- Halluzination
- Denkstörungen

## Minus

- Verarmung des Affekts
- des Antriebs
- des Denkens
- der Sprache
- Denkhemmungen
- Sozialer Rückzug

# Stratifizierung und Ziele der Behandlung

## • akut

### Medikamentös:

- Sedierung
- Reizreduktion und ggfs. Abschirmung
- Entängstigung
- Rasche Besserung der kognitiven Funktionen
- Rhythmisierung

### Psychotherapeutisch

- Elternarbeit

## • Postakut

### Medikamentös:

- Besserung der Wahnsymptomatik
- Steigerung der kognitiven Fähigkeiten und der Ausdauer/Konzentration

### Psychotherapeutisch

- Krankheitsverständnis
- Depressive Symptomatik
- Elternarbeit

### Soziotherapeutisch

- Erlernen alltagstypischer Fertigkeiten, Hygiene
- Aktivierung
- Ausdaueraufbau

### Schule

- Reintegration in Lernumfeld

## • Langzeit

### Medikamentös:

- Rückfallprophylaxe

### Psychotherapeutisch

- Adherence
- Erkennen von Risiko und Resilienzfaktoren

- Umgang mit der Erkrankung und möglichen Defiziten

### Soziotherapeutisch

- Ggfs. weiterhin Aktivierung

### Schule

- Ggfs. Sonderbeschulung/ praktische Berufsbildung

# Medikamentöse Therapie: Antipsychotika/Neuroleptika

---

Einteilung:

## **Konventionelle Neuroleptika oder first generation antipsychotics**

Hochpotente NL: Haloperidol

- Gegen wahnhaftige Symptomatik und Denkstörungen
- initial sedierend

Niedrigpotente NL: Chlorprothixen

## **Atypische Neuroleptika oder second generation antipsychotics:**

Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon, Quetiapin, Aripiprazol etc.

Akutbehandlung zusätzlich: Benzodiazepine

# Rationale für die Auswahl einer Substanz?

---

- Wirksamkeit
- Verträglichkeit und Nebenwirkungen
- Monotherapeutische Option

# First generation antipsychotics (FGA)

---

Haloperidol etc.

Wirksamkeit ++

aber:

Verträglichkeit und NW-Profil: -

Typische schwere NW:

**ExtraPyramidale Störungen**

- Rigor, Tremor, Steifigkeit, Zugen-Schlundkrämpfe, Faszillieren, Akathisie
- Extrem quälend für Patienten
- Spätdyskinesien: irreversibel
- Prolaktin ▲

Ansonsten: Kreislauf, GI-Trakt (Obstipation), Müdigkeit

# Second generation antipsychotics (SGA)

---

Olanzapin, Risperidon, Quetiapin, Ziprasidon etc.  
Verträglichkeit und NW-Profil: + bis – (im Vergleich zu FGA)  
aber: Wirksamkeit Ø /+

Typische schwere NW:

- Gewichtszunahme
- Kreislauf
- Metabolisches Syndrom /Diabetes
- EPS

Sonderfall Aripiprazol: „dritte“ Generation

# Zulassung für Minderjährige: schizophrene Psychose

---

Name	Indikation	Alter in Jahren
Aripiprazol	Schizophrenie	15
Clozapin	Schizophrenie	16
Sulpirid	Schizophrenie	6
Haloperidol	Schizophrenie	3 (noch)

Historisch:

Pimozid: Erhaltungstherapie bei chronischen Psychosen ab 3 Jahre

Benperidol: indirekte Indikation in Abschnitt 4.4: *"Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benperidol bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Glianimon bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden."*

Fluphenazin: Kontraindikation bei Kindern < 12 Jahre. Ab 12 Jahren: nur nach Nutzen-Risiko-Abwägung

Perazin: indirekte Indikation in Abschnitt 4.4: Kinder unter 16 Jahren sind von der Behandlung auszunehmen



# Besonderheit Aripiprazol (Zulassung Schizophrenie ab 15 Jahren)

---

- Aripiprazol = Partialagonist:
- bei Dopaminüberfluss antagonistisch,
- bei Dopaminmangel dagegen agonistisch
- serotonerge 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren partiell agonistisch
- serotonerge 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren antagonistisch
  
- HWZ= 75 Stunden
- Steady state: 14 d
- Wird über CYP2D6 und CYP3A4, cave: poor metabolizer
  
- Anfangs- und Erhaltungsdosis: 1\* täglich 15 mg/d

# Sonderfall Clozapin

---

Erstes SG AP, hat „beste“ Wirkung,  
aber Agranulozytosegefahr

Deshalb: nie erste Wahl, sondern nur nach Versagen zweier/dreier anderer NL  
Strenge Überwachung (wöchentliche BB-Kontrollen 16 Wochen lang), Patienten-  
und Elternaufklärung (bzw. auch Rehainstitutionen)

weitere NW: Gewichtszunahme

## Neuere Daten zur Wirksamkeit (Zhang et al. 2013, Int J Neuropsychopharm, Fraguas et al. European Neuropsychopharm 2010)

---

- Wirkung FGA und SGA vergleichbar (bei schizophrenen Psychosen)
- Insgesamt Wirkung SGA besser, weil geringere Raten an Therapieabbrüchen bei schizophrenen Psychosen
  
- Mit typischen AP verglichen:
  - EPS seltener mit Olanzapin, Risperidon, Clozapin
  - Gewichtszunahme: größer mit Clozapin, Olanzapin, Risperidon (insgesamt höher bei SGA:  $p < 0.05-0.01$ )
  
- **Fazit: Olanzapin, Amisulprid und - deutlich geringer Risperidon und Quetiapin - höhere Effektivität, da längere Behandlungskontinuität und weniger EPS**

## Nebenwirkungen AP bei Minderjährigen:

- **Prolaktinerhöhung Prävalenz** höher als bei Erwachsenen
- Am wenigsten häufig bei: Quetiapin, Clozapin und Aripiprazol
- **Olanzapin:**
- Mädchen            NNH=3,9            25,7% vs. 0% Pbo
- Jungen                NNH=1,7            62,5% vs. 5% Pbo
  
- **Symptome**
- Galaktorrhoe, Amenorrhoe
- Erektile Dysfunktionen, retrograde Ejakulation
- Bei kleineren Kindern fehlen diese Symptome, unklar ob negativer Einfluss auf Knochendichte und Pubertätsentwicklung

# Nebenwirkungen bei Minderjährigen: Gewichtszunahme

---

Antagonismus an H1 und 5-HT2c Rezeptoren

Stärker ausgeprägt gegenüber Erwachsenen

Mittlere Gewichtszunahme

- Olanzapin (n=353): 3.8 kg-16.2 kg
- Clozapin (n=97): 0.9 kg -9.5 kg
- Risperidon (n=571): 1.9 kg -7.2 kg
- Quetiapin (n=133): 2.3 kg -6.1 kg
- Aripiprazol (n=451) : 0.0 kg -4.4 kg

Fraguas et al. 2010

Mittlerer Gewichtszuwachs:

Olanzapin 3.45 kg (95 % CI 2.93-3.98)

Risperidon 1.77 kg (95 % CI 1.35-2.20)

Aripiprazol 0.94 kg (95 % CI 0.65-1.24)

Almandil et al. 2013

Komedikation (Stimmungsstabilisatoren)

- ▶ **Fazit für die Praxis: bester Prädiktor für Gewichtszunahme ist Binge-eating und frühe Gewichtszunahme in den ersten Behandlungswochen (2-3 Wochen)**

# „neue“ Therapie- oder Präventionsformen?

---

- Omega-3-Fettsäuren

# Omega-3-Fettsäuren

---

- Mehrfach ungesättigte FS (PUFA=polyunsaturated fatty acids):
- Omega 6 FS: Arachidonsäure, Linolensäure
- Omega 3 FS: Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA), Alpha-Linolensäure (ALA=metabolischer Vorläufer f. EPA und DHA)

In der Diskussion bei Schizophrenie:

- Amminger et al. (2010):
- RCT mit 81 high-risk Patienten 12 Wochen O-3FS: sign. niedrigere Rate an Psychosemanifestation
- Fusar-Poli & Berger (2012): Metaanalyse:
- 167Pbo und 168 Verum Patienten (EPA): kein Effekt
- Aber: Bentsen et al (2013): RCT Omega 3-FS + Vitamin E+C:
- EPA allein/Vitamine allein: verschlechterter Verlauf im PANNS/Symptomatik
- EPA + Vitamine: neutral
- Patienten mit niedrigem PUFA-Werten: profitierten nicht von PUFA allein!

**Aktuell laufen mehrere Replikationsstudien: Ergebnisse in 3-4 Jahren (also dann bitte noch mal nachsehen!)**

# Bipolare Störungen

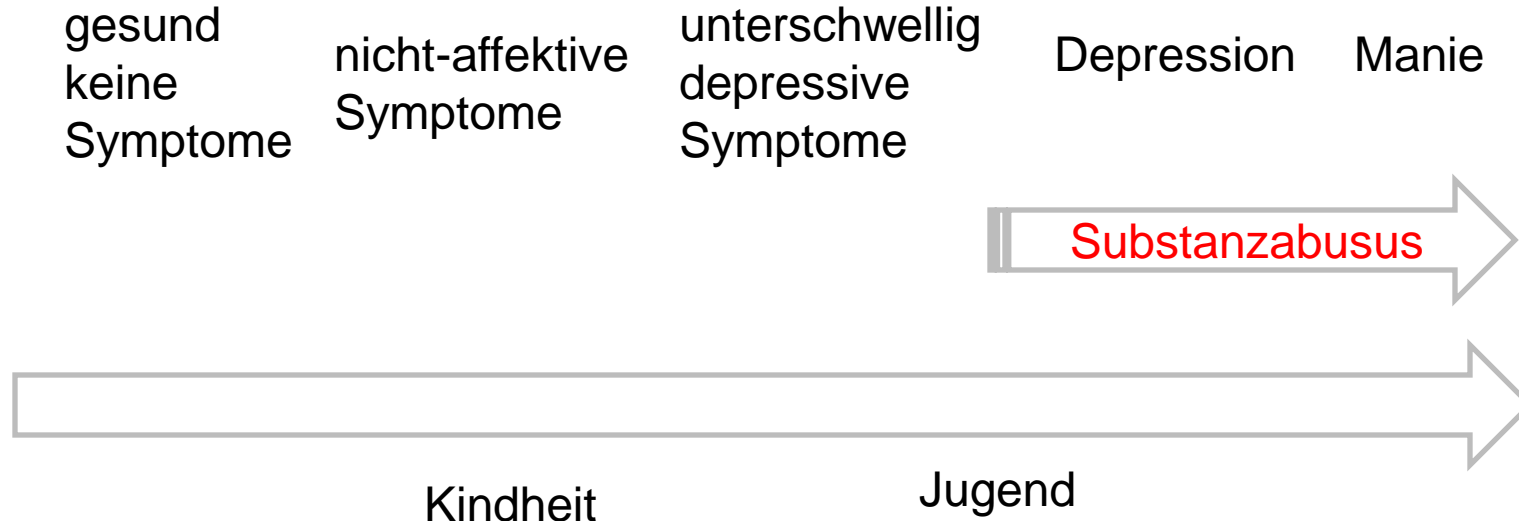
---



# Bipolare Störungen: Entwicklungsmodell nach Duffy et al. 2010

---

- Manie meist erst manifest nach dem 14. LJ
- Manie im Durchschnitt drei Jahre nach erster depressiver Episode
- V.a. Auftreten früher Angststörungen mit erhöhtem Risiko für BP verbunden
- Substanzabusus aufgrund Depression oder Manie erhöht



Duffy, Alda, Hajek, Sherry, Grof (2010). Early stages in the development of bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders* 121: 127-35

# Antipsychotika

---

- Zugelassen in D sind für die Indikation Manie z.B.
- Aripiprazol (Zulassung bipolar ab 13 Jahre)
- Ziprasidon (Zulassung bipolar ab 10 Jahre)
  
- Erfahrungen insbesondere zu NW bestehen über Einsatz bei Schizophrenie
- Bei BP: SGA größere Effektstärken als mood stabilizer (ES = 0.65, CI: 0.53-0.78 versus 0.24, CI: 0.06-0.41) (Corell et al. 2010)
- teilweise keine Vollremission (Tohen et al. 2007; Findling et al. 2009; Haas et al. 2009).
- Langzeitdaten fehlen
  
- Aripiprazol: Effektivität:
  - 6-w, randomisierte, doppel-blinde Studie mit Aripiprazol (n = 196) vs PBO (n = 98)
  - Jugendliche 13 - 17 y
  - Wenn Effekt: Reduktion Symptome: 50% nach 2 Wochen, 75% nach 3 Wochen
  - Wenn nach 3 Wochen Ansprechen: positiver Prädiktor (Corell et al. 2013)

# Lithium

---

Deutlich geringe Bedeutung in KJP

Problem: therapeutische Breite

Problem: Alltag von Jugendlichen (Sport etc.)

Wirksamkeit:

- „Langzeituntersuchung“ (16-Wochen) : Dosis-Mittel: 28.2 (6.7) mg/kg/d (Findling et al. 2012)
- häufige NW ( $\geq 20\%$ ): Erbrechen, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Tremor, aber immerhin 17% der Patienten hatten eine Enuresis als AE (Findling et al. 2012),
- Aber: 60% erhielten eine weitere Medikation
- Dosis: >30kg:600mg/900mg als Startdosis
  
- Akuttherapie bei bipolaren Störungen im Kindes- und Jugendalter: Lithiumspiegel: 0,6 -1,2 mmol/l
- Rezidivprophylaxe: Lithiumspiegel: 0,8 mmol/l (Gerlach et al. 2006)

# Antikonvulsiva:

---

## Über was muss ein Minderjähriger im Rahmen einer Pharmakotherapie aufgeklärt werden?

- *gewünschte Wirkungen des Medikaments*
- *Nebenwirkungen und Risiken*
- *geplante Untersuchungen*
- *Behandlungsalternativen, mit ihren Vor- und Nachteilen*

### *Für Minderjährige typische spezifische Themen:*

- *Was bedeutet Medikation für die Freizeitaktivitäten des Minderjährigen (Sportverein, Clique) und die Schule?*
- *Welche Auswirkungen hat die Medikation auf das Aussehen und die Sexualität (Gewicht, Libido, Verhütung)?*
- *veränderte Ernährungsgewohnheiten*
- *Änderungen im Schlafrhythmus.*
- *Was bedeutet die Medikation für die Teilnahme am Straßenverkehr – Fahrradfahren, Motorradfahren und vor allem Führerschein mit 16. Verkehrsmedizinische Folgen bislang in der kinder- und jugendpsychiatrischen Beratung zu wenig beachtet. Neue Regelung zu früherem Führerscheinwerb macht das Gespräch über Psychopharmakagabe und Straßenverkehr essentiell, Insbesondere ist auf die Einstellungsphase zu achten und ggfs. weitgehende Warnhinweise in den Beipackzetteln, die in der Praxis problematisch sein können (vgl. (Fegert, Kistler 2009))*

**Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychotherapie und Psychosomatik**

**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit**

**[michael.koelch@vivantes.de](mailto:michael.koelch@vivantes.de)**

