Grundlagen u. Rahmenbedingungen der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Psychopharmaka

Manfred Gerlach

Universitätsklinikum Würzburg, Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Psychopharmakotherapie für besondere Gruppen im Kindes- und Jugendalter, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, 13. November 2015

Gliederung

- Grundbegriffe
  - Pharmakologie/Pharmakon
  - Arzneistoffe/Arzneimittel
  - Psychopharmaka
- Grundlagen der medikamentösen Behandlung
  - Prozesse, die an der Wirkung eines AM beteiligt sind
  - Angriffspunkte von Psychopharmaka
  - Erwünschte und unerwünschte Wirkungen
- Rahmenbedingungen

Grundbegriffe (1)

- Pharmakologie

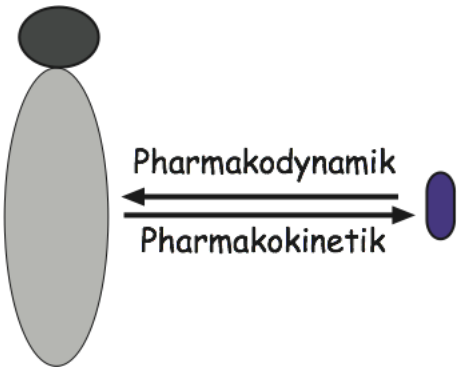
  allgemein:
  Wechelwirkungen zwischen chemischen Substanzen und biologischen Systemen

  Arzneistoffe nützen

  Gifte schaden

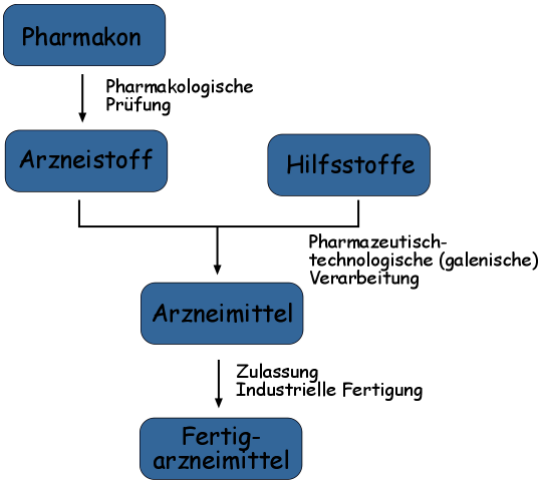
- Pharmakon

  eine Substanz, die mit dem Organismus wechselwirkt



Grundbegriffe (2)

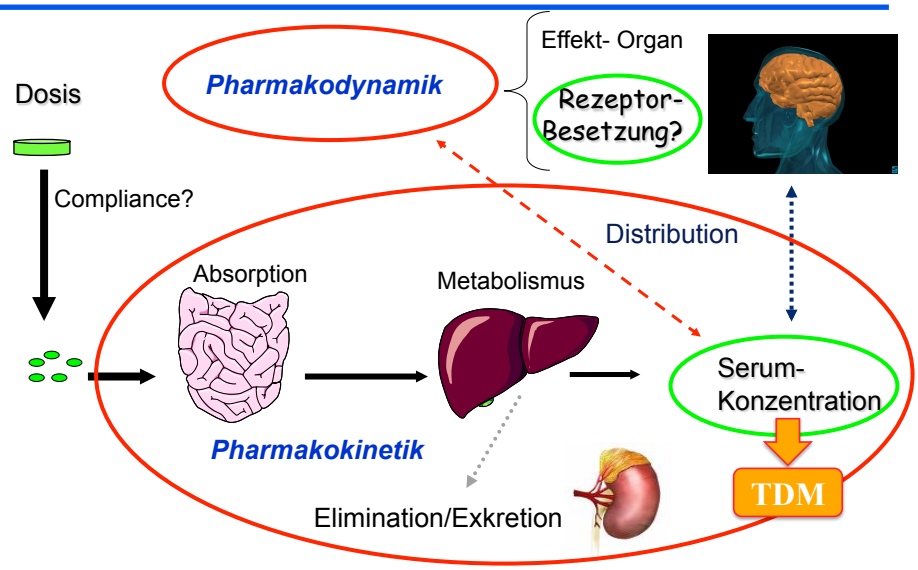
- Arzneistoff = Wirkstoffe zur Vorbeugung, Linderung und Heilung von Krankheiten
- Arzneimittel = zur Anwendung am Menschen bestimmte Zubereitungsform
- Fertigarzneimittel
  - In einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung in Verkehr gebracht
  - Zulassung durch BfArM
    - Qualität
    - Wirksamkeit
    - Unbedenklichkeit



Grundbegriffe (3)

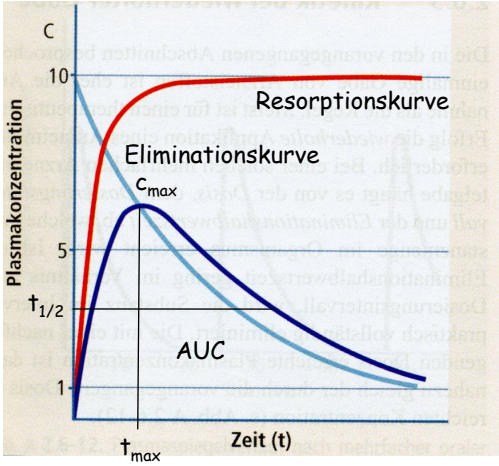
- Psychopharmaka
  - Zweckbestimmung ist Beseitigung und Abschwächung psychopathologischer Syndrome und psychischer Krankheiten
  - Einteilung orientiert sich an der Beeinflussung psychopathologischer Symptome, unabhängig von den unterschiedlichen Erkrankungen, bei denen sie auftreten können
    - Antidepressiva
    - Anxiolytika und Sedative/Hypnotika
    - Neuroleptika/Antipsychotika
    - Psychostimulanzien
    - Stimmungsstabilisatoren

Grundlagen (1)



Grundlagen (2)

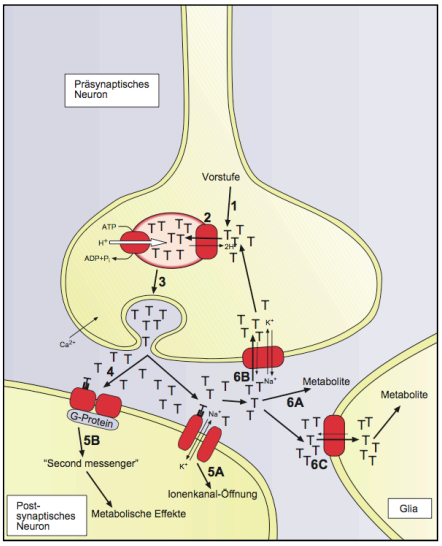
- Pharmakokinetische Kenngrößen
  - c_{max}, maximale Arzneistoffkonzentration
  - t_{max}, Zeitpunkt von c_{max}
  - AUC, Area Under the Curve, Maß für Bioverfügbarkeit
  - $t_{1/2}$, Halbwertszeit, erlaubt Verweildauer im Organismus abzuschätzen



Plasmaspiegelverlauf nach oraler Gabe eines Pharmakons

Grundlagen (3): Molekulare Strukturen im Gehirn

- Neurotransmitter-abbauende Enzyme
  - Acetylcholin-Esterase-Hemmer
  - Monoamin-Oxidase-Hemmer
- Neurotransmitter-Rezeptoren
  - Antagonisten an Dopamin-D2-Rezeptoren (Antipsychotika)
  - Agonisten der Liganden-Bindungsstelle des $GABA_A$-Rezeptors (Benzodiazepine)
- Transport-Proteine
  - Monoamin-Transport-Hemmer (Amphetamin, Methylphenidat, Atomoxetin)
- Spannungsabhängige-Ionenkanäle
  - Hemmung von Na^+- und Ca^{2+}-Kanälen (Antiepileptika)



Grundlagen (4)

- Erwünschte Arzneimittelwirkung: klinische Wirksamkeit: allgemein die mit einem Arzneimittel zu erreichende Heilung, Besserung, Linderung oder Prophylaxe einer Erkrankung
  - z.B. Veränderung des Schweregrades der Depression
  - Responder/Nicht-Responder
- UAWs: Wirkungen, die zusätzlich zu der die Indikation bestimmenden Hauptwirkung des Arzneimittels auftreten

Grundlagen (5)

Änderung der UAW-Definition, §4 Absatz 13 AMG

- Bisher: „die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines AM auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen"
- Jetzt: „Eine Reaktion auf das AM, die schädlich und unbeabsichtigt ist"
  - einschließlich
    - Fehlgebrauch und Missbrauch des AM
    - **Medikationsfehler**, Überdosierung
    - beruflicher Exposition

Grundlagen (6)

- Bedeutung von UAWs

Bezeichnung	Häufigkeit
Sehr selten	In weniger als 0,01% der Fälle (weniger als 1 von 10000 Patienten)
Selten	Mehr als 0,01% und in weniger als 0,1% der Fälle (weniger als 1 von 1000 Patienten)
Gelegentlich	Mehr als 0,1% und in weniger als 1% der Fälle (weniger als 10 von 1000 Patienten)
Häufig	Mehr als 1% und in weniger als 10 % der Fälle (weniger als 10 von 100 Patienten)
Sehr häufig	Mehr als 10% (mehr als 10 von 100 Patienten)

Grundlagen (7)

- Schwerwiegende UAW, wenn
  - tödlich oder lebensbedrohend
  - eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich
  - es zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität kommt oder ein kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler darstellt

Meldung der Zulassungsinhaber innerhalb von 15 Tagen an Eudravigilance Datenbank

- Nicht schwer wiegende vermutete UAWs

Meldung innerhalb von 90 Tagen

Grundlagen (8)

- Erfassung von UAWs durch Spontanmeldesystem
  - AMG legt eine umfassende Meldepflicht bekannt gewordener UAWs für den pharmazeutischen Unternehmer fest
    - Pharmaberater verpflichtet, Mitteilungen von Ärzten über UAWs aufzuzeichnen und an die Unternehmen zu melden
  - Berichterstattung über Verdachtsfälle für Angehörige von Heilberufen
    - Meldepflicht für Ärzte, Zahnärzte, Apotheker, Heilpraktiker und nichtärztliche Psychotherapeuten erfolgt aus den jeweiligen Berufsordnungen (**oft unterlassen**!)
    - Aber auch Krankenpflegepersonal und Hebammen
  - Neu: Patienten (Hinweis auf Beipackzetteln)

Grundlagen (9)

- Arzneimittel-Wechselwirkungen: besser Pharmaka-Wechselwirkungen
  - zwischen Arzneimitteln
  - körperfremden Stoffen wie Genussmittel (Tabakrauch, Alkohol, Koffein)
  - Lebensmitteln (Brokkoli, Grapefruitsaft, gegrillte Lebensmittel)
- führen zu
  - Wirkungsverstärkung oder –abschwächung
  - Erhöhtes Risiko für UAWs

Rahmenbedingungen (1)

Zulassungsstatus und Off-label-Gebrauch von Psychopharmaka
(nach Klampfl et al. 2010)

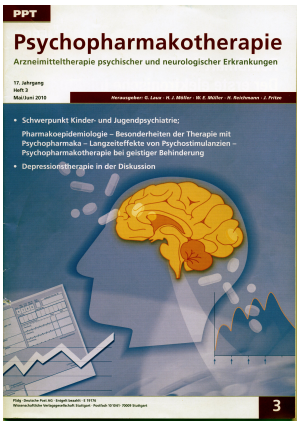
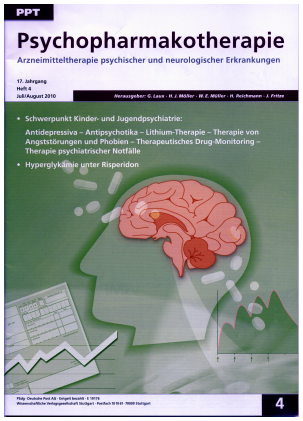
Wirkstoff	Zugelassene psychiatrische Indikation(en) für Kinder- und Jugendliche	Beispiele für Off-Label-Anwendung
Aripiprazol	Schizophrenie (ab 15 Jahren)	Tic-Störungen Impulskontrollstörungen
Clozapin	Therapieresistente Schizophrenie (ab 16 Jahren)	Paranoides Gedankengut bei Anorexie, Borderline-Störung
Olanzapin	-	Manie, bipolare Störung, Anorexie, Trichotillomanie
Quetiapin	-	Schizophrenie, Manie bipolare Störung, Anorexie Autoaggression Impulskontrollstörungen
Risperidon	Symptomatische Kurzzeitbehandlung, von anhaltender Aggression bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion (ab 5 Jahren)	Schizophrenie, Manie Tic-Störungen Stereotypien/ Autoaggression wahnhafte Depression Autismus
Sulpirid	Akute und chronische Schizophrenie (ab 6 Jahren)	Tic-Störungen
Tiaprid	-	Tic-Störungen
Ziprasidon	Manie, bipolare Störung (ab 10 Jahren)	Psychomotorische Erregungszustände Autoaggressionen

Rahmenbedingungen (2)

- Off-label-Verordnung im Rahmen eines individuellen Heilversuches
  - Grundsätzliche Wirksamkeit erwartbar oder bekannt
  - Nutzen-Risiko-Abschätzung
  - Sorgfältige Aufklärung von und Einwilligung durch Eltern und Patienten
  - Rechtliche Situation?
    - Erstattungsrechtliche Probleme: Verordnung zu Lasten der Krankenversicherung?
    - Unsicherheiten bzgl. Haftungsrecht: Hersteller haftet für alle Schäden, die beim bestimmungsgemäßen Gebrauch entstehen

Rahmenbedingungen (3)

- Off-label-Verordnung im Rahmen eines individuellen Heilversuches
  - Rechtliche Situation: Urteil des Bundessozialgerichtes vom 19.03.2002 (Az.: B1 KR 37/00R)

    Verschreibung unter folgenden Voraussetzungen
    - Vorliegen einer schwerwiegenden, lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung
    - für die keine andere Therapie verfügbar ist und
    - aufgrund der Datenlage die Aussicht besteht, dass ein kurativer oder palliativer Behandlungserfolg erzielt werden kann

Zum Nachlesen!