

Pharmakologische Behandlungsstrategien bei Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter: aktuelle Empfehlungen

Prof. Dr. med. Benno G. Schimmelmann
KJP-Hoheluft
Universität Bern und Hamburg



- Vorbemerkungen
 - Differenzialdiagnostik
 - Probleme in der Praxis
 - Welche (modernen) Antipsychotika gibt es zur Behandlung von Psychosen
- S3 Leitlinien Schizophrenie
 - Psychopharmakotherapie
- Ausblick

- Atypische Halluzinationen
 - Kindesalter
 - Lebendig, mit vielen Affekten verbunden
 - häufig mehrere Sinne betreffende Halluzinationen
 - Häufig sekundärer Krankheitsgewinn
- Psychiatrische Erkrankungen
 - BPS und PTBS
 - Autismus
 - Zwänge
- Somatische Erkrankungen:
 - Siehe Correll et al. 2024
 - Genetische Erkrankungen (z.B. 22q11 Syndrom), Infektionen (Syphilis, HIV, Neuroborreliose), Endokrine Erkrankungen (z.B. Hypoglykämie, Hypo/Hyperthyroidismus), Epilepsien, Tumoren

Vorbemerkungen – Probleme in der Praxis



- Timing der Behandlung
 - Lange Wartezeiten auf Erstgespräche
 - Zu wenig intensive Folgetermine in der Praxis
 - Lange Wartezeiten auf (teil)stationäre Plätze
- Qualität der Behandlung
 - Qualitätsprobleme in Differenzialdiagnostik und Früherkennung
 - Qualitätsprobleme der Vernetzung (fehlende integrierte Versorgung)
 - Qualitätsprobleme der Psychotherapie für psychotische PatientInnen
 - Qualitätsprobleme bei der Antipsychotikatherapie:
 - Zu niedrige Dosierungen/zu hohe Dosierungen
 - Ggf. zu selten Clozapin oder Depot Antipsychotika
 - Fehlende Zulassung einzelner Antipsychotika

Zugelassen sind (bitte jeweils aktuellen Stand in abfragen)

- Aripiprazol
 - Ab 15J zur Behandlung der **Schizophrenie**
 - ab 13J zur Behandlung manischer Episoden (für 12 Wochen!?)
- Invega^R (Paliperidon, Generika anscheinend nicht?!)
 - Ab 15J zur Behandlung der **Schizophrenie**
- Clozapin
 - Ab 16J zur Behandlung der **therapieresistenten Schizophrenie**
- Risperidon
 - Ab 5J für Aggression/schwere VS bei unterdurchschnittlichem IQ, NICHT für Schizophrenie/Bipolare Störungen
- Ziprasidon
 - Kinder und Jugendliche mit Manie & gemischten Episoden, NICHT für Schizophrenie

Nicht zugelassen sind für die Behandlung der Schizophrenie sind:

- **Risperidon**, Quetiapin, Olanzapin, (**Lurasidon**), **Amisulprid** und Cariprazin

- S3 Leitlinien Schizophrenie
 - Psychopharmakotherapie

Antipsychotische Behandlung – Grundsätze (KKP)

Neue S3
Leitlinie:

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie sollen die gleichen Maßnahmen für die allgemeine Psychopharmakotherapie wie für Erwachsene angeboten werden:

- für die Dosisfindung,
- für die Behandlungsfrequenz
- für die Behandlungsdauer,
- für das Therapeutische Drug Monitoring,
- für das Wechseln von Antipsychotika
- für die Feststellung von Therapieresistenz
- für die Überwachung und Behandlung von Nebenwirkungen

Antipsychotische Behandlung (A/KKP)

Neue S3
Leitlinie:

Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie soll zur Behandlung von Positivsymptomen nach Risiko-Nutzen-Evaluation und Aufklärung auch der Eltern eine orale antipsychotische Monotherapie angeboten werden (A)

Positive Wirksamkeitsnachweise für die Akutbehandlung von Kindern und Jugendlichen mit einer Schizophrenie liegen vor für **Aripiprazol, (Haloperidol), (Olanzapin), Quetiapin, Paliperidon und Risperidon (A)**

Obwohl nicht alle als wirksam nachgewiesenen Medikamente für Kinder und Jugendliche zugelassen sind, sollten diese bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung des jeweiligen Nebenwirkungsspektrum ggf. auch off-label eingesetzt werden (KKP)

Antipsychotische Behandlung – Besonderheiten

Neue S3
Leitlinie:

Halopridol auf Grund des hohen EPS Risikos nicht als erste Wahl

Olanzapin auf Grund des erhöhten Risikos für Veränderungen im Glukose- und Lipidstoffwechsel nicht als erste Wahl

Kriterien, die für Off-Label Use erfüllt sein müssen:

- Nachgewiesene Wirksamkeit
- Günstiges Nutzen-Risikoprofil
- Fehlende Alternativen
- Finanzierung durch die Krankenkassen nur bei schwerwiegenden Erkrankungen, aber nicht garantiert
- Es gilt besondere Aufklärungspflicht (keine Herstellerhaftung)

Antipsychotische Behandlung – Behandlungsbeginn (Erwachsene)

Neue S3
Leitlinie:

Abhängig von Psychopathologie, Behandlungssetting und Präferenzen des Patienten kann vor Initiierung der antipsychotischen Pharmakotherapie bei Ersterkrankung **ein Zuwarten von einigen Tagen bis Wochen** im Rahmen eines psychosozialen Gesamtkonzepts unter engmaschiger Kontrolle der Psychopathologie angeboten werden (KKP)

Antipsychotische Behandlung – Nebenwirkungen (KKP)

Neue S3
Leitlinie:

Nebenwirkungsmonitoring über das bei Erwachsenen hinaus (KKP)

- Altersadaptierte Erfassung von Nebenwirkungen (Gewicht, BMI, Laborwerte)
- Würdigung der hohen Sensitivität für motorische Nebenwirkungen
- Würdigung von Unterschieden in der objektiven und subjektiven Wahrnehmung von Nebenwirkungen
- Einfluss erhöhter Prolaktinspiegel auf die sexuelle Entwicklung
- Einfluss der Behandlung auf die Gewichts- und Grössenentwicklung
- Höherfrequentes Monitoring von möglichen metabolischen Nebenwirkungen

Miniamale effektive Dosis (Erwachsene)

Forschung
& Praxis:

2014 (!) werden folgende minimal effektive Dosierungen für Erwachsene diskutiert:

- Risperidon mind. 2mg/Tag
- Paliperidon mind. 3mg/Tag
- Aripiprazol mind. 10mg/Tag
- Olanzapin mind. 7,5mg/Tag
- Quetiapine 150mg/Tag
- (Lurasidon 40mg/Tag)

Nachzulesen bei:

Leucht et al. (2014) Schizophr Bull 40(2):314-26

Praktische Empfehlungen:

- Start low, go slow, but go
- Nach Klinik und nicht nach Körpergewicht
- TDM bei Clozapin, ggf. Quetiapin und bei Non-Adhärenz

Umstellen bei Non-Response (Erwachsene)

S3-
Leitlinie:

- Der Response-Status soll nach zwei Wochen (spätestens vier Wochen) mittels einer dafür geeigneten Skala (optimal: PANSS, BPRS; einfacher: CGI) überprüft werden (A).
- Bei fehlendem Ansprechen (globale klinische Einschätzung unverändert oder schlechter (CGI < 3)) trotz ausreichender Dosierung und nach Ausschluss von sekundären Ursachen soll dem Patienten ein Wechsel auf ein Antipsychotikum mit einem anderem Rezeptorbindungsprofil zum Erreichen einer Response angeboten werden (KKP).

Umstellen bei Non-Response (Erwachsene)

S3-
Leitlinie:

- Im Falle eines ausreichenden Behandlungsansprechens, aber **Problemen** mit der **Verträglichkeit**, kann bereits vorzeitig ein Medikamentenwechsel hin zu einem Präparat mit anderem Nebenwirkungsprofil angeboten werden.
- Bei jedem Medikamentenwechsel kann es zu einer Verschlechterung der Symptomatik oder zu vermehrten Nebenwirkungen kommen. Für die antipsychotische Umstellung kann die Cross-Taper- oder die Overlap-and-Taper-(Plateau) Strategie angeboten werden. Die Stop-Start-Strategie kann in Fällen, in denen aufgrund von Nebenwirkungen ein sofortiges Absetzen des Antipsychotikums notwendig ist, angeboten werden.

Umstellen bei Non-Response (Erwachsene)



Praxis

Overlap-and-taper Methode:

- bei Umstellung von Antipsychotika mit hoher Affinität zu Dopamin-Rezeptoren auf Antipsychotika mit geringer Affinität (z.B. Risperidon auf Quetiapin, Clozapin oder Aripiprazol)
- und bei Umstellung von einem stark antihistaminergen (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin) auf ein wenig antihistaminerges Antipsychotikum (Aripiprazol).

Antipsychotische Behandlung – Medikamentöse Therapieresistenz (B)

**Neue S3
Leitlinie:**

In Fällen einer gesicherten medikamentösen Behandlungsresistenz sollte nach Risiko-Nutzen-Evaluation, entsprechender Aufklärung auch der Eltern und unter Einhaltung der notwendigen Begleituntersuchungen ein Behandlungsversuch mit Clozapin zur Behandlung der bestehenden psychotischen Symptomatik angeboten werden

Antipsychotische Behandlung – Medikamentöse Therapieresistenz Erwachsene (B)

Neue S3
Leitlinie:

Vor Diagnose einer medikamentösen
Behandlungsresistenz soll eine
Pseudotherapieresistenz ausgeschlossen werden.
Hierbei sollen folgende Merkmale beachtet werden:
Adhärenz, Gebrauch von illegalen Substanzen, das
Vorhandensein von belastenden Nebenwirkungen,
Komorbiditäten (z.B. Trauma), die effektive
Dosierung (inkl. Serumspiegelmessung und
Interaktionsprüfung) und **Umweltfaktoren** (z.B.
Stress, High Expressed Emotions) (KKP).

Wirksamkeit von Antipsychotika bei Therapieresistenz (Erwachsene)

Die neueste Metaanalyse für Erwachsene findet Clozapin und Olanzapin anderen Antipsychotika gegenüber bei Therapieresistenz überlegen (kein relevanter Unterschied zwischen Clozapin und Olanzapin), CAVE: Es handelt sich nicht um Kinder und Jugendliche

Forschung

:

Nachzulesen bei:

1) Ddong et al. (2024) Psychiatry Clin Neurosci 274(4):917-928.

Rezidivprophylaxe (Erwachsene)

Neue S3
Leitlinie:

Das Antipsychotikum, welches bereits zu einem guten Therapieansprechen oder einer Remission geführt hat, soll, sofern keine Verträglichkeitsgründe dagegensprechen, für die **Rezidivprophylaxe** angeboten werden (A).

Menschen mit einem rezidivierenden Erkrankungsverlauf, ihre Angehörige und andere Vertrauenspersonen sollen darüber informiert werden, dass sich das Risiko für ein Rezidiv bei einem Absetzen nach einem Jahr verdoppelt (27% bei Weiterbehandlung, 65% bei Absetzen), und im Verlauf von 3 – 6 Jahren weiterhin erhöht bleibt (22% bei Weiterbehandlung, 63% bei Absetzen) (A)

Absetzen Antipsychotika (Erwachsene)

Neue S3
Leitlinie:

Bei Stabilität und vorliegenden Gründen gegen die Fortführung einer kontinuierlichen Langzeitmedikation (z.B. mangelnde Akzeptanz) sollte nach **schrittweiser Dosisreduktion** der Versuch einer **begleiteten intermittierenden Therapie mit gezielter Frühintervention** bei Auftreten von Prodromen eines drohenden Rezidivs angeboten werden (KKP).

Nach der Entscheidung für eine Dosisreduktion der Antipsychotika sollte diese kontrolliert ... **in minimalen Dosisschritten in 6- bis 12-wöchigen Zeitabständen** entsprechend der Präferenz des Patienten unter Einbezug von Vertrauenspersonen, einem Gesamtbehandlungsplan, dem bisherigen Behandlungsverlauf und der Verträglichkeit der bestehenden antipsychotischen Medikation angeboten werden (KKP)

Absetzen Antipsychotika (Erwachsene)

Neue S3
Leitlinie:

Depotantipsychotika sind wie auch die oralen Antipsychotika wirksam in Hinblick auf die Rezidivprophylaxe ohne relevante Unterschiede in der Wirksamkeit (B)

Depotantipsychotika sind aufgrund ihrer gesicherten Applikation und guten Bioverfügbarkeit eine wirksame Alternative zur oralen Medikation und sollten in der Rezidivprophylaxe als Behandlungsalternative angeboten werden (B)

Depot Antipsychotika (Erwachsene)

Forschung
:

Folgende Forschungsschwerpunkte zu Depotpräparaten für Erwachsene gibt es:

- Wirksamkeit und Nebenwirkungen im Vergleich zu oralen Formulierungen ¹⁾
- Wirksamkeit in der **Akutphase** und Produkte mit unterschiedlichen Wirkdauern ²⁾
- Unterschiede zwischen Depotpräparaten ²⁾
- Umstellung von Depot auf Depotpräparat und von Oral auf Depotpräparat ³⁾
- Die minimale effektive Dosis von Depot Antipsychotika ⁴⁾

Nachzulesen bei:

- 1) Wang D et al. (2024) Eur Neuropsychopharmacol 83:11-18.
- 2) Vita G et al. (2024) Psych Res 340:116124. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116124
- 3) Höjlund M & Correll CU (2023) Expert Opin Pharmacother 24(13):1463-1489.
- 4) Rothe et al. (2018) Schizophr Res 193:23-28.

- Neue S3 Leitlinien Schizophrenie werden wenig Neuerungen zur Antipsychotikatherapie für Kinder und Jugendliche bringen
- Es lohnt sich immer, die Empfehlungen für Erwachsene zu lesen (KJ-Empfehlungen reichen nicht)
- Neue(re) Substanzen sind nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen (Lurasidon)
- Depot-Antipsychotika nicht unterschätzen
- Antipsychotika werden weiterhin häufig off-label für Psychosen oder Verhaltensstörungen auch ohne Intelligenzminderung eingesetzt



WWW.KJP-HOHELUF.T.DE

PRAXISGEMEINSCHAFT KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND
PSYCHOTHERAPIE