

Fachtagung, 29.01.2016, Neubrandenburg



**Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit
Intelligenzminderung und zusätzlichen psychischen Störungen**

Frank Häßler

Interessenkonflikt

In den letzten 5 Jahren hatte der Autor

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

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

Klinische Prüfungen für Novartis, Bayer Vital

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

Kein Aktienbesitz , keine Beteiligungen an Pharmafirmen

S2k Praxisleitlinie Intelligenzminderung

AWMF-Register Nr. 028-042

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Beteiligte Fachgesellschaften:

Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie,
Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

Kooperierende Fachgesellschaft:

Gesellschaft für Neuropädiatrie

Leitlinienprojektgruppe

Pia Bienstein | Michael Buscher | Filip Caby | Klaus Hennicke
Knut Hoffmann | Dieter Irblich | Ute Mendes | Martin Menzel
Helmut Peters | Gotthard Roosen-Runge

Federführend: Frank Häbeler

Intelligenzminderung und Verhaltensstörungen – psychopharmakologische Zugänge

F. HÄSSLER¹

¹ Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock

Zusammenfassung

Menschen mit einer Intelligenzminderung (IM) besitzen im Vergleich zur normal intelligenten Vergleichspopulation im Allgemeinen eine höhere Vulnerabilität für die Ausprägung von psychischen Störungen und Verhaltensproblemen.

Unter Berücksichtigung individueller Entwicklungsaspekte und Fähigkeiten unterscheiden sich die Prinzipien der Psychopharmakotherapie intelligenzgeminderter Kinder, Jugendlicher und Erwachsener nicht von denen normal Intelligenter.

Als effektiv und nebenwirkungsarm in der Behandlung problematischen, insbesondere aggressiven Verhaltens haben sich die Antipsychotika der 2. Generation Risperidon und Aripiprazol erwiesen. Mittlerweile konnte dies auch für das klassische Antipsychotikum Zuclophenixol nachgewiesen werden.

Bezüglich des Einsatzes von Antidepressiva, Antiepileptika und Anxiolytika ist die Befundlage weniger eindeutig.

In der Behandlung von ADHS-Symptomen wie Hyperaktivität, Unaufmerksamkeit und Impulsivität haben sich Stimulanzien bei leicht und mittelschwer intelligenzgeminderten ebenso wie bei normal intelligenten Kindern und Jugendlichen bewährt.

Polypharmazie ist in der Behandlung von Intelligenzgeminderten eher die Regel als die Ausnahme. Am ehesten werden Antipsychotika mit Antiepileptika/Stimmungsstabilisatoren und Stimulanzien kombiniert.

Generell sollten psychisch kranke bzw. verhaltensauffällige Kinder und Jugendliche mit Intelligenzminderung mit den gleichen Psychopharmaka wie normal intelligente Kinder und Jugendliche behandelt werden. Dabei sollte der Grundsatz „Start low, go slow.“ berücksichtigt wer-

den. Nicht zuletzt sollte eine Monotherapie immer Vorrang vor einer Kombinationstherapie haben.

Schlüsselwörter

Intelligenzminderung – Verhaltensstörungen – Psychopharmakotherapie – Polypharmazie

Intellectual disability and behavior disorders – psychopharmacological approaches

Abstract

Among people with intellectual disability (ID) the clinical comorbidity and prevalence rates for mental disorders and problem behavior are higher than in the general population.

The principles of treatment are the same as for persons without intellectual disability, but modification of techniques may be necessary according to the individual patient's developmental level, and especially communication skills. Psychopharmacological, psychotherapeutic and educational interventions should be coordinated within an overall treatment.

Few studies have described the successful use of the second generation antipsychotics risperidone and aripiprazole to control severe self-injurious behaviour and other behaviour problems in a variety of diagnosis.

There is also some evidence that the conventional antipsychotic zuclophenixol has any positive effect on destructive behaviour.

Efficacy of anticonvulsants, antidepressants and anxiolytic medications is inconclusive. Stimulants are effective and

well tolerated in the treatment of ADHD symptoms like hyperactivity, inattention and impulsivity.

Polypharmacy was present in the majority of all treatments in people with ID. The most prevalent interclass combinations of drugs were antipsychotic drugs with anticonvulsant/mood stabilizer drugs, antipsychotic drugs with antidepressant; and antipsychotics with stimulants.

The general rule is that a person with ID should be treated with the same substances as someone with a similar mental disorder but without ID. Subjects with ID however, may show amplified side-effects or may benefit already from slow doses. Our recommendation is to follow the rule "Start low, go slow." The opportunities of monotherapies should be exhausted before a combination therapy is considered.

Keywords

Intellectual disability – behavior disorders – psychopharmacotherapy – polypharmacy

Bibliography

Neuropädiatrie 2015; 14: 120–124, © Schmidt-Roemhild-Verlag, Luebeck, Germany: ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293; OCoLc 53801270

1. Einleitung

Kinder und Jugendliche mit Intelligenzminderung weisen eine erhöhte Vulnerabilität auf, sowohl psychisch als auch somatisch zu erkranken [1]. Diese koinzidenten Störungen und Erkrankungen sind entsprechend den aktuellen Richtlinien für diese Störungen und Erkrankungen zu behandeln.

Inhalt



4

UN-Behindertenrechtskonvention

Definitionen

Prävalenz psychischer Störungen und Auffälligkeiten

Psychopharmakotherapie

Psychotherapie

UN-Behindertenrechtskonvention, Bundesgesetzblatt 2008

Artikel 25 Gesundheit

Die Vertragsstaaten anerkennen das Recht von Menschen mit Behinderungen, auf das erreichbare Höchstmaß an Gesundheit ohne Diskriminierung aufgrund von Behinderung zu genießen. Die Vertragsstaaten treffen alle geeigneten Maßnahmen, um zu gewährleisten, dass Menschen mit Behinderungen Zugang zu geschlechtsspezifischen Gesundheitsdiensten, einschließlich gesundheitlicher Rehabilitation, haben. Insbesondere

- a) stellen die Vertragsparteien Menschen mit Behinderungen eine unentgeltliche oder erschwingliche Gesundheitsversorgung in derselben Bandbreite, von derselben Qualität und auf demselben Standard zur Verfügung wie anderen Menschen, einschließlich sexual- und fortpflanzungsmedizinischer Gesundheitsleistungen und der Gesamtbevölkerung zur Verfügung stehender Programme des öffentlichen Gesundheitswesens;**
- b) bieten die Vertragsstaaten die Gesundheitsleistungen an, die von Menschen mit Behinderungen speziell wegen ihrer Behinderungen benötigt werden, soweit angebracht, einschließlich Früherkennung und Frühintervention, sowie Leistungen, durch die, auch bei Kindern und älteren Menschen, weitere Behinderungen möglichst gering gehalten oder vermieden werden sollen;**

Psychische Störung vs. Verhaltensstörung

Eine begriffliche Unterscheidung zwischen Verhaltensstörungen und psychischen Störungen wird in der Fachliteratur immer wieder versucht (z.B. Dosen 2010, Lingg und Theunissen 2000, Steinhausen et al. 2013), ist in der Praxis aber schwierig zu ziehen.

Von psychischen Störungen (in Abgrenzung zu Verhaltensstörungen) wird zumeist gesprochen, wenn bei dem Problemverhalten Zusammenhänge mit negativen Überzeugungen, Ängsten, nicht verarbeiteten seelischen Belastungen, *abweichenden Bedürfnissen* oder Störungen der Affektkontrolle deutlich werden oder wenn die Symptomatik einer psychischen Erkrankung zugeordnet werden kann (Seidel, in Druck).

Prävalenz psychischer Störungen II

(Emerson et al. 2010, Cooper et al. 2007)

Psychische Störung	Lernbehinderung bis leichte IM (Kinder/ Erwachsene)	Mittelgradige bis schwere IM (Kinder/ Erwachsene)
Verhaltensprobleme	17,0/ 13,1	24,0/ 28,5
Hyperaktivität/ADHS	15,0/ 0	26,0/ 2,4
Affektive Störungen	15,0/ 6,5	13,0/ 6,7
Psychotische Störungen	k.A./ 5,9	0/ 3,5
Angststörungen	k.A./ 6,0	8,7/ 2,4
Autismus-Spektrumsstörung	k.A./ 3,5	7,6/ 10,1



Komorbide somatische Erkrankungen (Oeseburg et al. 2010)

Epilepsie 14,1 -31%

Sehbehinderung (IQ < 50) 15%

Hörbehinderung 10%

Zerebrale Bewegungsstörungen 20%

Asthma, chronische Bronchitis 9,9%

Herz-, Kreislauferkrankungen 2.4%

Psoriasis 1,3%



Probleme bei PPT



- **fehlende Zulassung für das Kindes- und Jugendalter**
- **kaum wissenschaftliche Erfahrungen**
- **veränderte Wirksamkeit, veränderte Dosierungen**
- **erschwerte Wirkungsbeurteilung bei diagnostischer Unsicherheit**
- **häufiger rein symptomorientierte Behandlung**
- **erhöhte Gefahr von UAW's**
- **Wechselwirkungen durch Polypharmazie**
- **Verabreichungsprobleme**
- **unreflektierte Weiterverordnung**
- **Wechsel von Ansprechpartnern und Bezugspersonen**

Psychopharmakotherapie – Zulassungsstatus von Atypika und SSRI's

Substanz	Produktname	Zulassung	Erhaltungsdosis	Indikation
Aripiprazol	Abilify	> 15 Jahre ab 13 Jahre	10 mg/Tag (max. 30mg/Tag)	Schizophrenie
Clozapin	Clozapin... Leponex	> 16 Jahre > 18 Jahre	25 – 300 mg	Therapieresistente Schizophrenie, second line
Risperidon	Risperdal	> 5 Jahre	0,5 - 3 (4) mg/Tag	Verhaltensstörung
Fluoxetin	Fluctin	> 8 Jahre, nur Hartkapseln 20mg, nach 4-6 S. PT > 18 Jahre	5 – 60 mg/Tag	Depression
Fluvoxamin	Fevarin	> 8 Jahre	25–50 mg/Tag max. 200 mg/Tag	Zwangsstörungen

Empfehlungen der WPA (Deb et al. 2009):

- Es ist sicher zu stellen, dass alle notwendigen körperlichen, apparativen (z.B. EKG und EEG) und laborchemischen Untersuchungen durchgeführt werden.
- Es ist sicher zu stellen, dass alle erforderlichen Untersuchungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden und deren Ergebnisse mit den Betroffenen bzw. ihren Angehörigen/Betreuern besprochen werden.
- Es ist eine verantwortliche Person zu bestimmen, die die Einnahme des Medikamentes sicher stellt und die wesentlichen Beteiligten über alle Veränderungen informiert.
- Zur Einschätzung von Wirkung und Nebenwirkungen sollten standardisierte Skalen verwendet werden oder ein Monitoring der Schwere und Frequenz des Zielverhaltens erfolgen.

Empfehlungen der WPA (Deb et al. 2009):

- Es ist sicher zu stellen, dass ein angemessenes Follow-up arrangiert ist und auch durchgeführt wird.
- Der Einsatz mehrerer Psychopharmaka gegen das Problemverhalten sollte die Ausnahme sein und erst nach Ausreizen der Monotherapie überhaupt in Erwägung gezogen werden.
- Im Verlauf ist immer wieder zu überprüfen, ob eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen des Psychopharmakons möglich sind.



CERT Guidelines (Center for Education and Research on Mental Health Therapeutics)

Treatment of Maladaptive Aggression in Youth (Rosato et al. 2012):

- Initial medication should target the underlying disorder.
- When available, follow evidence-based guidelines for the primary disorder.
- Consider adding an antipsychotic medication, taking into account the latest available evidence in efficacy and safety of individual agents.
- Use recommended titration schedules and deliver an adequate medication trial before changing or adding medication.
- If insufficient response, try a different antipsychotic medication.
- For a partial response to an initial first-line antipsychotic, consider augmentation with a mood stabilizer.

CERT Guidelines (Center for Education and Research on Mental Health Therapeutics)

Treatment of Maladaptive Aggression in Youth

(Rosato et al. 2012):

- Avoid using more than 2 psychotropic medications simultaneously.
- Conduct side effect and metabolic assessment and laboratory tests that are clinically relevant, comprehensive, and based on established guidelines.
- Provide accessible information to parents and families about identifying and managing side effects.

Psychopharmakaprävalenz bei Kindern mit Intelligenzminderung

Autoren	Neuroleptika	Clonidin	Stimulanzien	gesamt
Singh et al. 1997				11 %
Bildt et al. 2006 (n=862)	3,9%	2,9%	2,3%	8,5 %



Risperidon: Studienübersicht

Autor	Design	Anzahl	Alter	Dosis/ Dauer	Effektivität
Buitelaar et al. 2000	Open-label	26	10-18	2,1 mg 2-12 Monate	OAS-M (54%) , CGI (54%)
Findling et al. 2000	doppelblind	20 (10 Placebo)	3-15	0,03 mg/kgKG 10 Wochen	RAAP, CGI sign. Verbesserung
Buitelaar et al 2001	doppelblind	38	14	2,9 mg/d 6 Wochen	CGI, OAS-M, ABC sign. Verbesserung
Aman et al. 2002	doppelblind	118 (55 Placebo)	5-12	1,16 mg/d 6 Wochen	NCBR-F, CGI (77% Risperidon; 33% Placebo)
Snyder et al. 2002	doppelblind	110	5-12	0,033 mg/kgKG 6 Wochen	NCBR-F (CD-Subskala, CGI, BPI, ABC) sign. Verbesserung
Findling et al. 2004	Open-label	107	5-12	1,5 mg/d 48 Wochen	NCBR-F (CD-Subskala) sign. Verbesserung
Croonen-berghs et al. 2005	Open-label	504	5-14	1,6 mg/d über 1 Jahr	NCBR-F, CGI, ABC) sign. Verbesserung, ESRS verbessert

Dosierungs Guidelines - Gewicht

Gewicht	Startdosis	Titrationsschema	Dosierungsbereich
<20 kg	0.25 mg/d	0.25 mg/Woche	0.25 – 1.25 mg/d
20-45 kg	0.5 mg/d	bis zu 0.5 mg/Woche	0.5 – 2.5 mg/d
>45 kg	0.5 mg/d	bis zu 0.5 mg/Woche (Woche 1) bis zu 1.0 mg/Woche (nach Woche 1)	0.5 – 3.5 mg/d

Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial

Peter Tyrer, Patricia C Oliver-Africano, Zed Ahmed, Nick Bouras, Sherva Cooray, Shoumitro Deb, Declan Murphy, Monica Hare, Michael Meade, Ben Reece, Kofi Kramo, Sabyasachi Bhaumik, David Harley, Adrienne Regan, David Thomas, Bharti Rao, Bernard North, Joseph Eliahoo, Shamshad Karatela, Anju Soni, Mike Crawford

Summary

Background Aggressive challenging behaviour is frequently reported in adults with intellectual disability and it is often treated with antipsychotic drugs. However, no adequate evidence base for this practice exists. We compared flexible doses of haloperidol (a typical, first-generation antipsychotic drug), risperidone (an atypical, second-generation antipsychotic), and placebo, in the treatment of this behaviour.

Methods 86 non-psychotic patients presenting with aggressive challenging behaviour from ten centres in England and Wales, and one in Queensland, Australia, were randomly assigned to haloperidol (n=28), risperidone (n=29), or placebo (n=29). Clinical assessments of aggression, aberrant behaviour, quality of life, adverse drug effects, and carer uplift (positive feelings about the care of the disabled person) and burden, together with total costs, were recorded at 4, 12, and 26 weeks. The primary outcome was change in aggression after 4 weeks' treatment, which was recorded with the modified overt aggression scale (MOAS). Analysis was by intention to treat. This study is registered as ISRCTN 11736448.

Findings 80 patients had adherence of 80% or more to prescribed drug. Aggression decreased substantially with all three treatments by 4 weeks, with the placebo group showing the greatest change (median decrease in MOAS score after 4 weeks=9 [95% CI 5–14] for placebo, 79% from baseline; 7 [4–14] for risperidone, 58% from baseline; 6·5 [5–14] for haloperidol, 65% from baseline; p=0·06). Furthermore, although no important differences between the treatments were recorded, including adverse effects, patients given placebo showed no evidence at any time points of worse response than did patients assigned to either of the antipsychotic drugs.

Lancet, Jan. 2008, 371:57-63

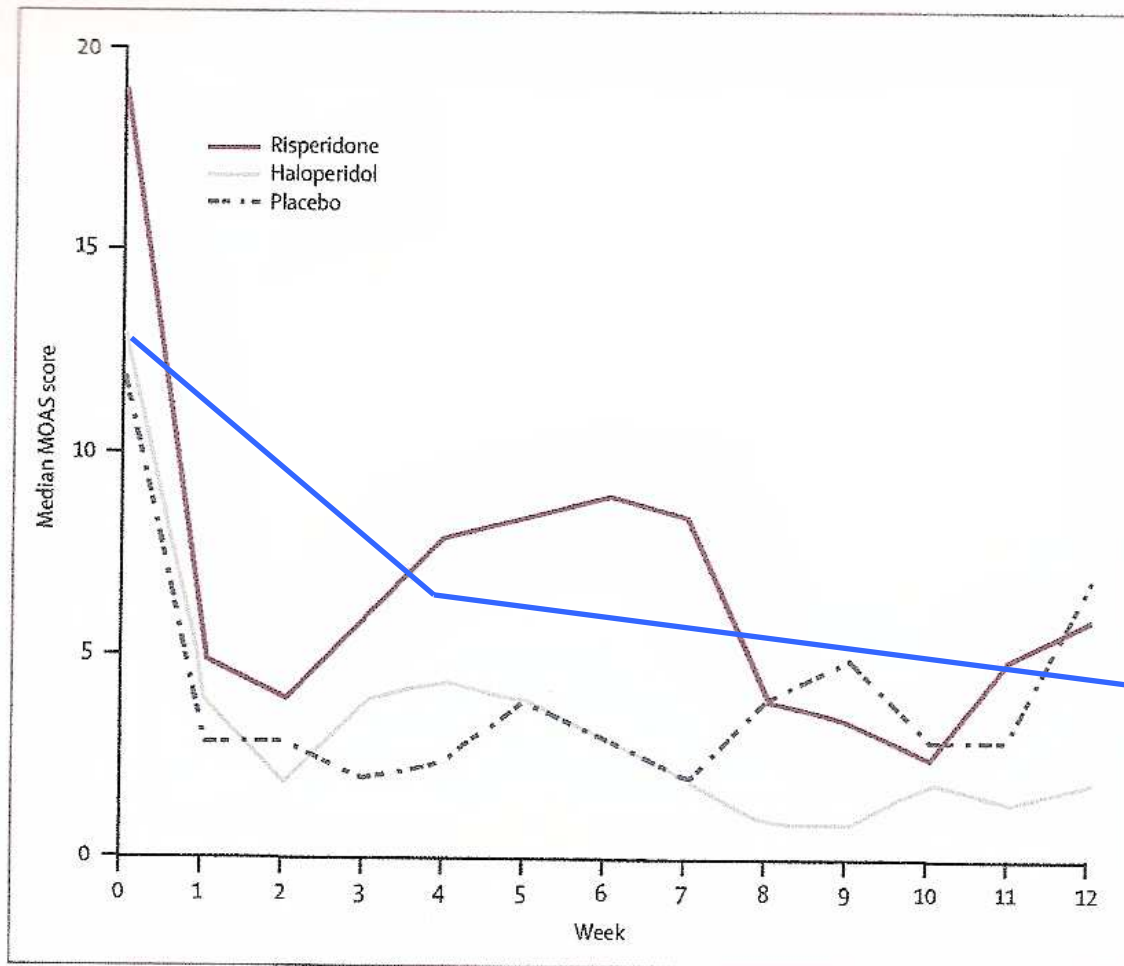


Figure 2: Median aggression scores on the modified overt aggression scale (MOAS) during the first 12 weeks of the trial

Andere Antipsychotika der 2. Generation

Olanzapin: 1 RCT (Hollander et al. 2006): 11 Kinder, 6-14 Jahre – 50% Responserate

Quetiapin: keine RCT, 3 offene Studien, Responseraten 22-50%

Aripiprazol: 2 RCTs (Marcus et al. 2009, Owen et al. 2009), wirkt eher auf Reizbarkeit, Hyperaktivität und Ängste (Cochrane-Ching und Pringsheim 2012)

Ziprasidon: keine RCT

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 (?)

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

Brief Reports

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

Frank Hässler, MD, Alexander Döck, MD, Martin Jung, MD² and Olaf Reis, PhD¹

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 zuclophenixol.
Methods: A total of 39 boys (ages 8.0-17.11 years) with learning disabilities were included and examined for a response to zuclophenixol during a 6 week period of open label treatment. Doses started low and were adapted individually. From responders, zuclophenixol 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: Zuclophenixol 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 behavior, 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 (EPSs), 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 zuclophenixol was successfully used to treat challenging behavior among adults (Hässler et al. 2007). Zuclophenixol, a polyyclic thioxantene (C₂₂H₂₆N₂O₂S), works as a dopamine and serotonin receptor antagonist. Working on two receptor types makes zuclophenixol 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, zuclophenixol is not approved. Here, the thioxantene derivative Navane®, a thioxixene, 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 zuclophenixol 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 zuclophenixol 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

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

Zuclopenthixol: Studien bei Kindern

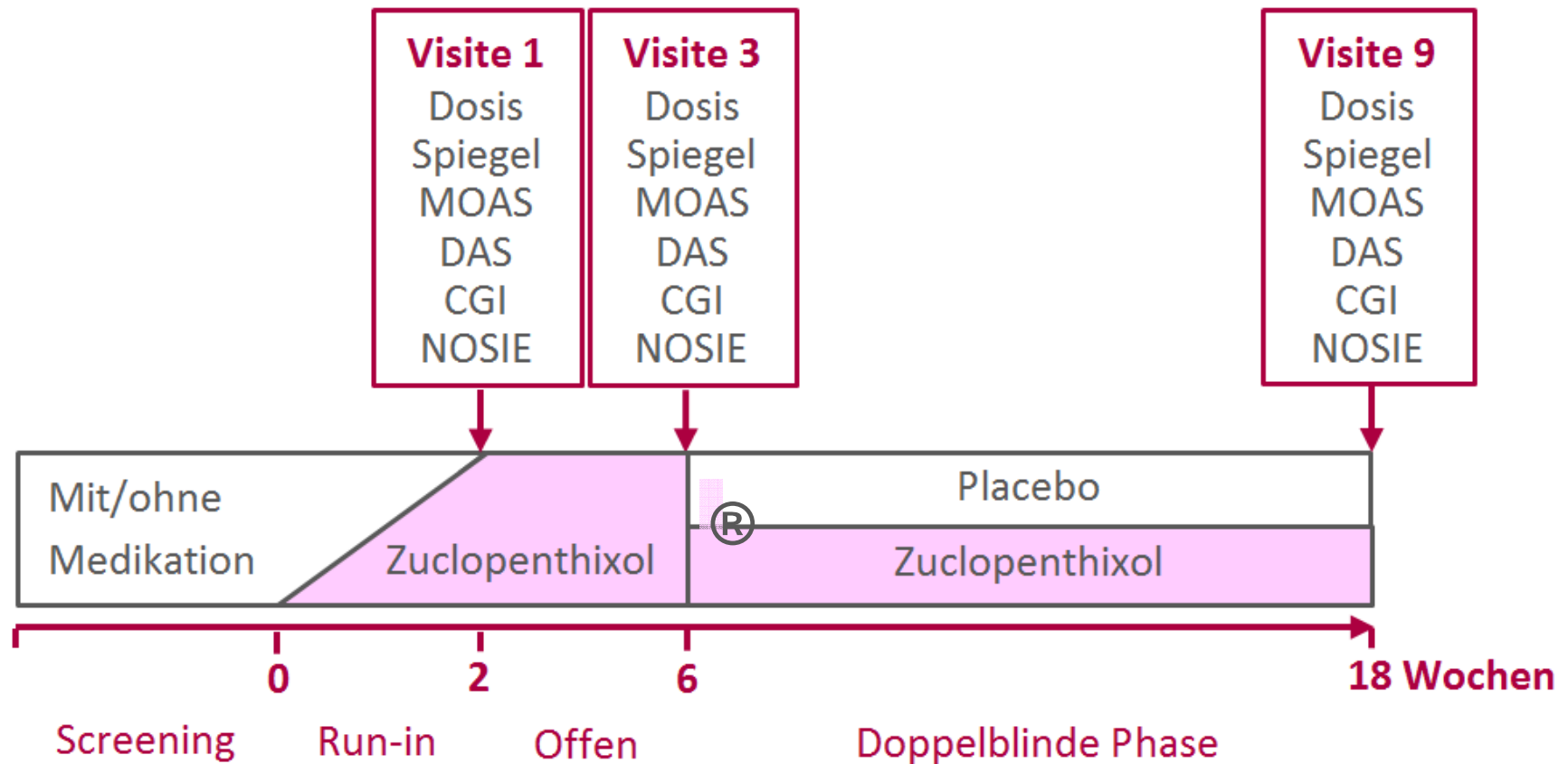
Autor	Design/Tagesdosis	Anzahl/Alter	Wirksamkeit	Nebenwirkungen
Heinze 1967	nicht plazebokontrolliert, Ciatyl (Racemat), 5 - 75mg/d	71/3-20 Jahre	„gute bis sehr gute Wirkung auf die Unruhe“	5-10% EPMS
Spivak et al. 2001	nicht plazebo-kontrolliert, Ciatyl-Z (reines Enantiomer) ø 13,5mg/d	15/ø 12,2 Jahre	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 Open-Label Study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 11:279-84

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



Beschreibung der Samples

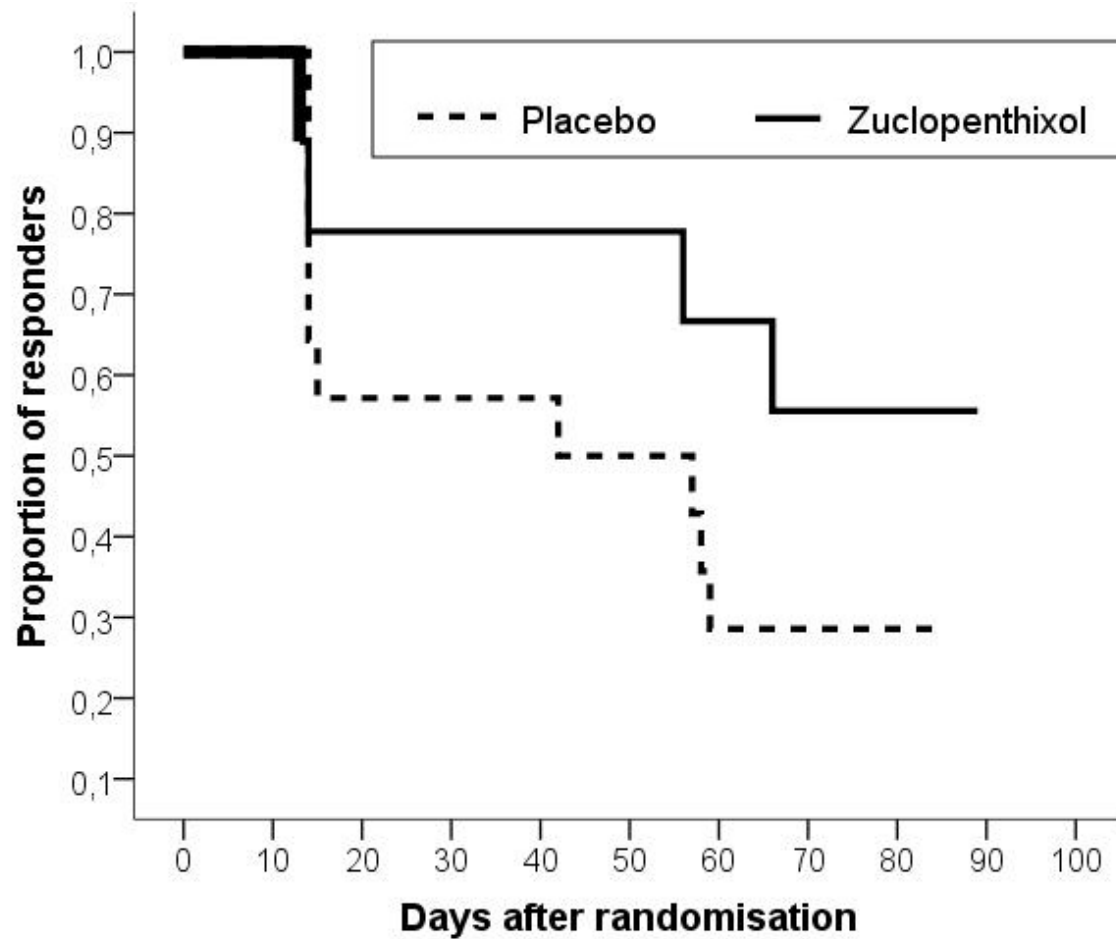
Eligible patients (n=39)
Ø age 12.7, SD = 2.8

Not randomized n=15
Ø age 12.3, SD = 2.3
Adverse events 8 (54%)
Insufficient th. effect 5 (33%)
other 2 (13%)

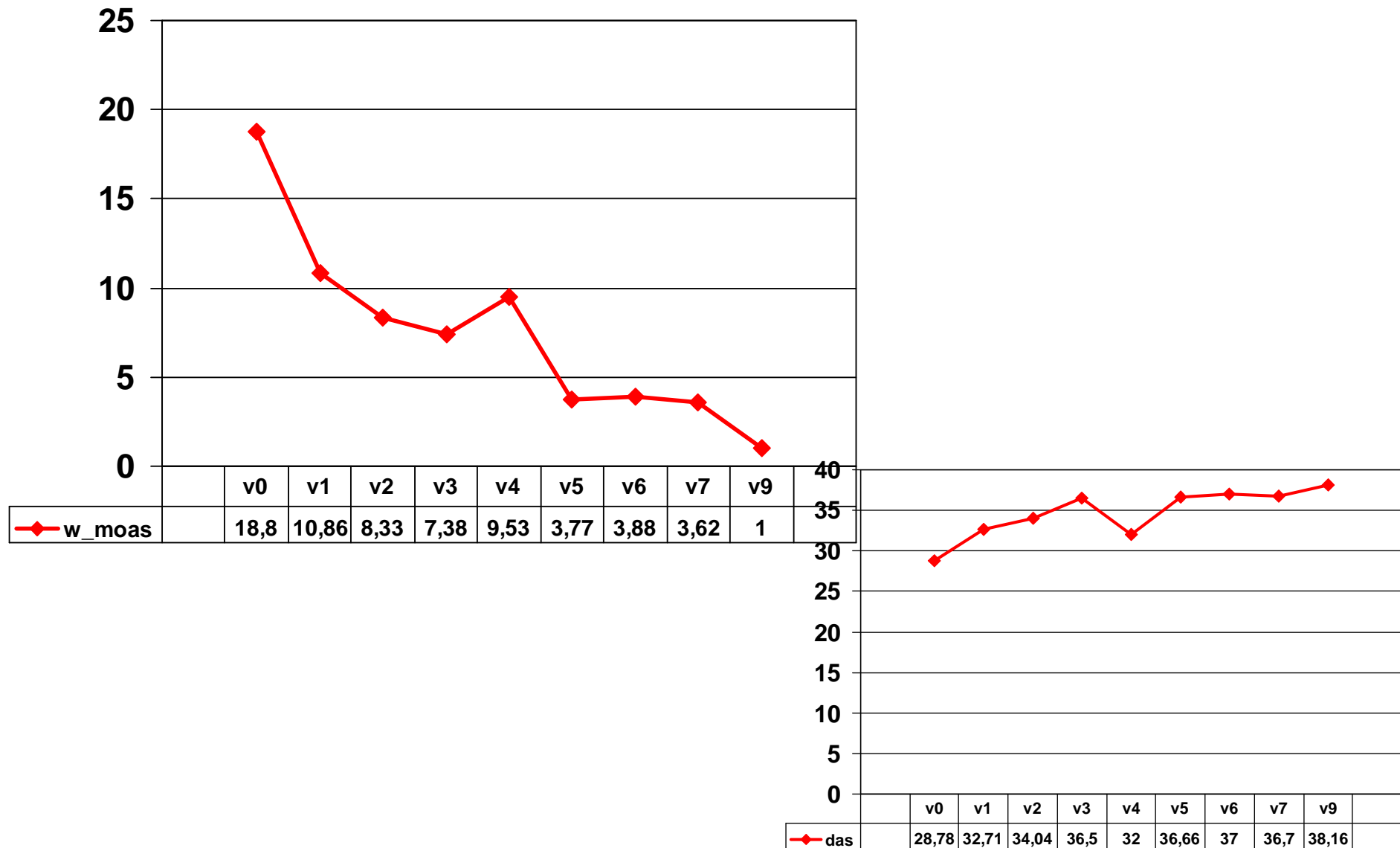
Received placebo n=15
Ø age 13.1, SD = 2.8
adverse event 1 (7%)
Insufficient th. effect 10 (66%)
ITT 15

Received Zuclopenthixol n=9
Ø age 12.8, SD 3.2
1 (11%)
2 (22%)
9

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



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



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, PhD¹

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 ($C_{22}H_{22}ClN_2OS$), 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

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Medicine of Rostock, Rostock, Germany.

²Helios 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.

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

232 Original Paper

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. Häbler¹, T. Glaser², A. F. Pap³, M. Beneke¹, A. Diefenbacher¹, O. Reis¹ and the Zuclopenthixol Disruptive Behaviour Study Group

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

Original Paper

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

Authors F. Häbler¹, T. Glaser², O. Reis¹

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

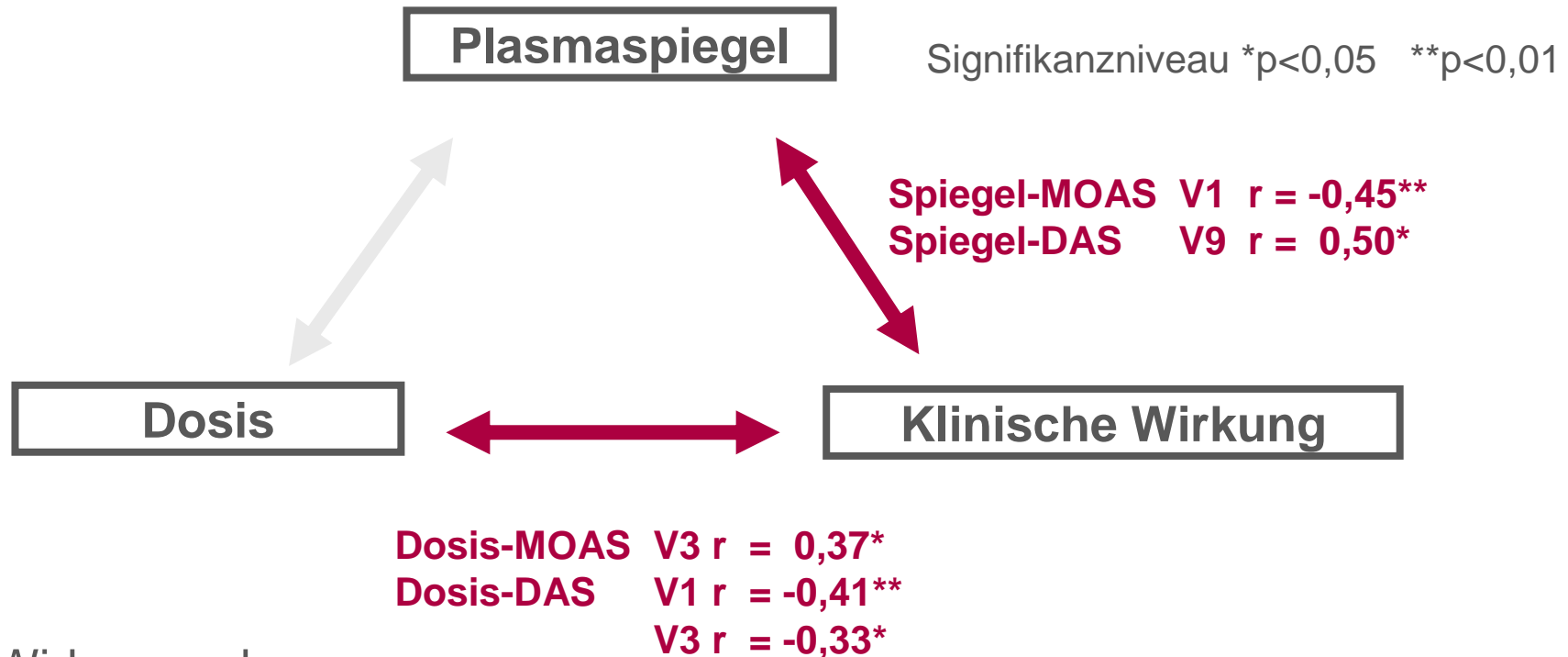
Original Paper 29

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

Authors V. Schwarz¹, O. Reis¹, T. Glaser², J. Thome³, C. Hiemke⁴, F. Haessler¹

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

Korrelation Dosis-/Spiegel-Wirkung



Widerspruch:

- Je höher die Dosis, desto schlechter die klinische Wirkung
- Je höher die Plasmaspiegel, desto besser die klinische Wirkung
- Dosis und Plasmaspiegel korrelieren positiv

Niedrig potente Antipsychotika

Wirkstoff	Indikation	Altersbereich	Dosierung
Melperon	psychomotorische Unruhe, Erregungszustände bei Oligophrenie	Gegenanzeige Kdr. < 12 Jahren	25–400 mg/Tag
Pipamperon	psychomotorische Erregungszustände	Anwendungsbeschr. Kdr. u. Jgdl. < 18 Jahren	1–6 mg/kg/KG (für Kinder und Jugendliche angegeben)
(Promethazin)	Unruhe- und Erregungszustände	Gegenanzeige Kdr. < 2 Jahren, Anwendungsbeschr. Kdr. >2 Jahre, Jgdl. < 18 Jahren	max. 0,5 mg/kg/KG
Levomepromazin	Unruhe- und Erregungszustände	Gegenanzeige Kdr. u. Jgdl. < 16 Jahre	15–600 mg/Tag
Chlorprothixen Holsten	Unruhe- und Erregungszustände	Anwendungsbeschr. Kdr. < 3 Jahre	0,5 bis 90 mg/Tag
Chlorprothixen Neuraxpharm®	Unruhe- und Erregungszustände	Gegenanzeige Kdr. <6 Jahren	bis 1 mg/kg/KG
Chlorprothixen Truxal	Unruhe- und Erregungszustände	Gegenanzeige: bis 50 mg/Tag bei Jgdl. < 18 Jahre möglich; Anwendungsbeschr. Kdr. u. Jgdl. < 18 Jahren	bis 1 mg/kg/KG

Antidepressiva

Für Sertralin, Citalopram/Escitalopram und Paroxetin liegen bei geistig behinderten Kindern keine Studien vor.

Fluoxetin weist eine zu geringe Responserate auf und kann selbst aggressives und maniformes Verhalten hervorrufen. Dennoch scheint Fluoxetin gemäss einer Übersicht von Aman et al. (1999), auch einen positiven Einfluss auf selbstverletzendes Verhalten, Impulsivität und depressive Symptome bei Kindern mit Intelligenzminderung zu haben, ohne dass die gefürchtete maniforme Aktivierung auftritt.

Für Fluvoxamin liegen aus doppel-blinden, plazebo-kontrollierten Studien an Kindern mit Autismus Erfahrungen vor, wonach es entsprechend den Zielkriterien der Studien zu Verbesserungen im motorischen (stereotypen) Verhalten, beim Halten des Blickkontaktes und in der Kommunikation kam (Handen und Gilchrist 2006).

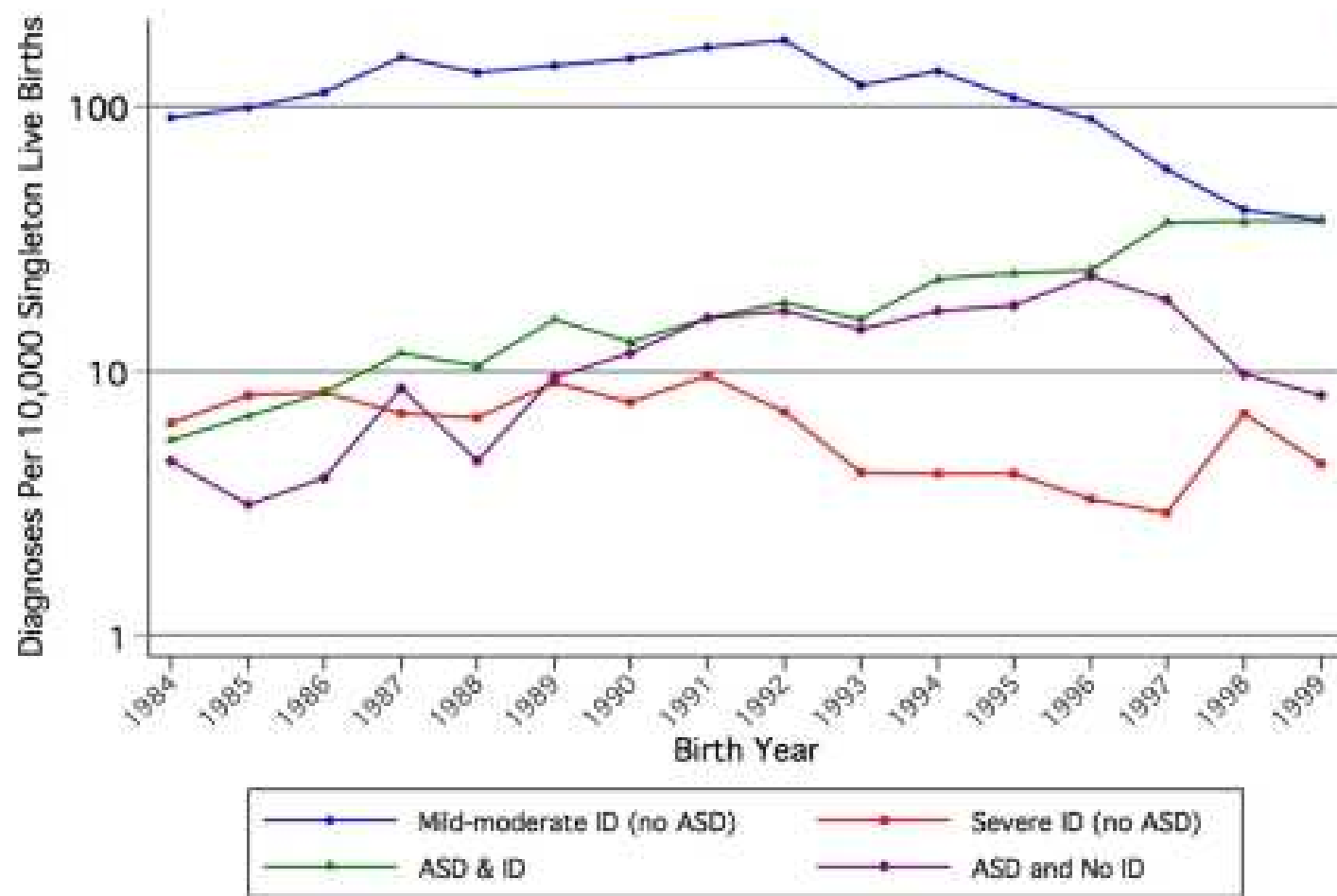
Andere Antidepressiva wie Venlafaxin, Mirtazapin und Bupropion sind bei geistig behinderten Kindern noch nicht gut untersucht (Häßler und Reis 2010).

Antidepressiva bei ASD

SSRI's are not effective in improving repetitive behaviors in children with ASD, and frequently cause activating adverse events.

(Ji und Findling 2015, Curr Opin Psychiatry 28: 91-101)

Prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) or/and Intellectual Disability (ID) of unknown cause among infants born 1984 to 1999, per 10,000 singleton live births.



Opiatantagonisten

Naltrexon zeigte in mehreren kontrollierten Studien über einen kurzen (akuten) Behandlungszeitraum bei geringen Nebenwirkungen gute Effekte auf hyperaktives, impulsives, stereotypes und (auto)aggressives Verhalten (Elchaar et al. 2006).

Limitierend für die Beurteilung sind aber die kleinen Fallzahlen der Studien, in der Jungen besser respondierten als Mädchen.

Mood Stabilizer (Häßler and Reis 2010)

Stimmungsstabilisatoren wie Lithium und einige Antiepileptika (Valproinsäure, Carbamazepin, Oxcarbazepin) haben sich in der Therapie von Impulsivität, bipolaren Störungen, fremd- und autoaggressivem Verhalten bei geistig behinderten Jugendlichen bewährt.

Sie weisen aber ein nicht zu unterschätzendes Nebenwirkungsspektrum bis hin zu teratogenen Effekten auf.

Lithium kann generell weder für Kinder unter 12 Jahren noch für intelligenzgeminderte Kinder und Jugendliche empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation erhöht ist (Handen und Gilchrist 2006).

Methylphenidat bei Kindern mit ADHS und Intelligenzminderung I

Hagerman et al. 1988	Dextroamphetamine 0.2mg/kg, MPH 0.3mg/kg	Teacher ratings 67% responder	IQ 58 (29-77)
Handen et al 1990, 1992, 1996	MPH 0.3-0.6mg/kg MPH 0.3-0.6mg/kg MPH 0.3- 0.6mg/kg placebo kontrolliert	Teacher ratings CASQ, CTRS sign. Verbesserung	IQ 65 (50-74), n=12 IQ 66 (48-74), n=14 IQ 64 (44- 77), n=44
Aman et al. 1991, 1993, 1997, 2003	MPH 0.4mg/kg doppel- blind, crossover	Teacher ratings CTRS, ABC, CASQ, Parent ratings RBPC Effektstärke Lehrer 0.58, Eltern 0.39	IQ 53 (bis 90), n=32 IQ 61 (bis 78), n=28 IQ 62 (bis 84), n=35 IQ 59 (bis 90), n=90

Percentage of Participants with Substantial Improvement and Deterioration on Behavioral Ratings

Behavioral Rating Scale/Variable ^b	0.15 mg/kg		0.30 mg/kg		0.60 mg/kg				
	No. of Participants	% of Participants	No. of Participants	% of Participants	No. of Participants	% of Participants			
ACTeRS Attention	6	24	21	8	33	13	13	54	8
ACTeRS Hyperactivity	4	17	17	9	38	8	13	54	8
ACTeRS Oppositional	4	17	25	7	29	13	8	33	0
CTRS Hyperactivity	7	29	13	10	42	8	17	71	4
CTRS Conduct Problem	7	29	25	8	33	13	17	71	4
CTRS Emotional Overindulgent	6	25	25	10	42	21	15	63	13
CTRS Asocial	6	24	29	7	29	29	12	50	13
CTRS Daydream-Attention	8	33	25	12	50	17	11	46	17
CTRS Hyperactivity Index (CASQ)	7	29	17	12	50	17	16	67	4
CPRS Impulsive-Hyperactive	6	25	21	8	33	17	10	42	21
Mean %		25	22		38	16		55	9

Note: ACTeRS = ADD-H Comprehensive Teacher's Rating Scale; CTRS = Conners Teacher Rating Scales; CASQ = Conners Abbreviated Symptom Questionnaire; CPRS = Conners Parent Rating Scales.

^a Substantial improvement is defined as >30% improvement with methylphenidate treatment, relative to placebo condition, per Aman et al. (2003).

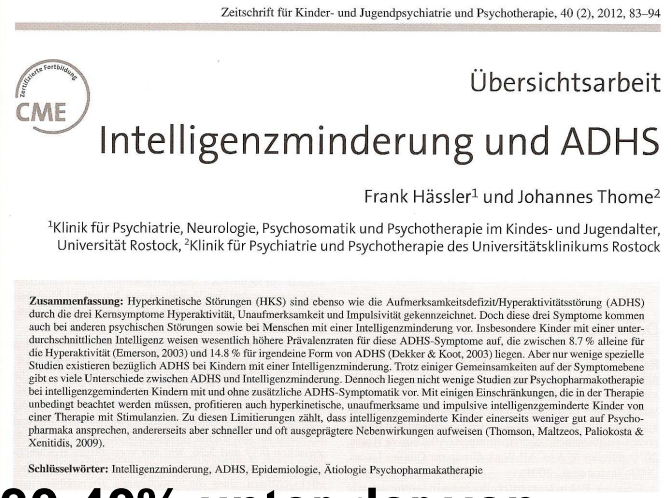
^b n = 24.

Effects of Methylphenidate Treatment in Children With Mental Retardation and ADHD: Individual Variation in Medication Response.

Pearson et al.

Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 43(6):686-698, June 2004. **Universitätsmedizin Rostock**

MPH bei IM und ADHS



- Die Responserate liegt bei 44 bis 54% (ca. 30-40% unter der von normal intelligenten ADHD Patienten), die Effektstärken zwischen 0.39 und 0.52
- bei einem IQ unter 50 sollten keine Stimulanzien gegeben werden, Responserate von nur 19%, auch Verschlechterung der Kernsymptome möglich
- höhere Nebenwirkungsrate unter MPH (22-50%): Tics, Dysphorie, sozialer Rückzug, emotionale Instabilität, Angst, Anorexie*
- deutliche Besserungen bei Kindern mit PDD NOS, Asperger Syndrom und Autistischen Störungen liegen bei einer Nebenwirkungsrate von >50% unter 25%**

Simonoff et al. 2012, Journal of Child Psychology and Psychiatry

Atomoxetin bei Kindern mit ADHS und Intelligenzminderung

- **Atomoxetine appears to be less effective in children and adolescents with an IQ<83 than in children and adolescents in the average range of cognitive functioning.**
- **IQ≤70: responder 5.9%; IQ 71-84: responder 41.7%; IQ>85: responder 76.9%**
- **n=55 children (m=53), 5-15 years, IQ 43-117 (mean: 80.6), ATX 10-110mg/day; mean: 1.28 mg/kg/day, for a period from 2 to 168 weeks; mean: 57.3 weeks, CGI**

Mazzone et al. 2011; CNS Drugs 25:503-509

Prävalenz von Polypharmazie

Kinder:

Scheifes et al. (2013) (n=472) 9,5% zwei und 1,1% drei Psychopharmaka

**Doan et al. (2014) (n=176) Mehr als ein Psychopharmakon in 4%, in 44%
Polypharmazie durch internistische Medikamente**

Erwachsene:

McGillivray und McCabe (2004) (n=873) Polypharmazie in 53.8%
Antipsychotika plus AED (12.2%),
Antipsychotika plus AD (11.0%)
Antipsychotika plus Anxiolytika (10.8%).

Lott et al. (2004) (n=2,344) Polypharmazie in 62%,
mehr als 3 Medikamenten (36%)

Paton et al. (2011) (n=2319) Polypharmazie in 73%
SGA + FGA (15%)

Häßler et al. 2014, JNT online first

Universitätsmedizin Rostock

Polypharmacy in the treatment of subjects with intellectual disability

Frank Häfner · Johannes Thome · Olaf Reis

Received: 14 January 2014 / Accepted: 8 April 2014
© Springer-Verlag Wien 2014

Abstract People with intellectual disabilities often suffer from mental disorders or display challenging behavior. For both impairments, treatment with more than one psychopharmacological drug is common, although little is known about efficacy and side effects of polypharmacological treatment. The paper reviews studies on treatment of people with intellectual disability (ID) with more than one psychoactive drug. Many studies rely on poor evidence and are supplemented with data from our own research. Risks and benefits of different combinations containing neuroleptics are listed. Ethical considerations for the use of different drugs combined are discussed. The use of combinations of neuroleptics on people with ID should be carried out with great care, since side effects may be amplified in people with ID, depending on the combination.

participation. ID is not a disease, but those with ID have an increased risk of developing both somatic and mental disorders. ID and associated disorders, however, are often hard to disentangle. A major problem of reviewing relevant studies on ID and associated disorders regards the distinctions between behavioral features, symptoms, unusual behavioral patterns, and diagnoses. Both, the severity of intelligence impairment and concurrent somatic problems, have consequences for the expression of psychopathology, and thus for the prevalence of mental disorders.

Among adult people with ID, the clinical comorbidity and prevalence rates for mental disorders are higher than in the general population. In an epidemiological study conducted by Kessler et al. (2005), the prevalence rate of mental disorders in a general population was 30.5 %. Cooper et al. (2007) reported 40.9 % of 1,023 adults with ID presenting

Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT Guidelines, Rosato et al. 2012, Pediatrics

NNT for second-generation antipsychotics: 3

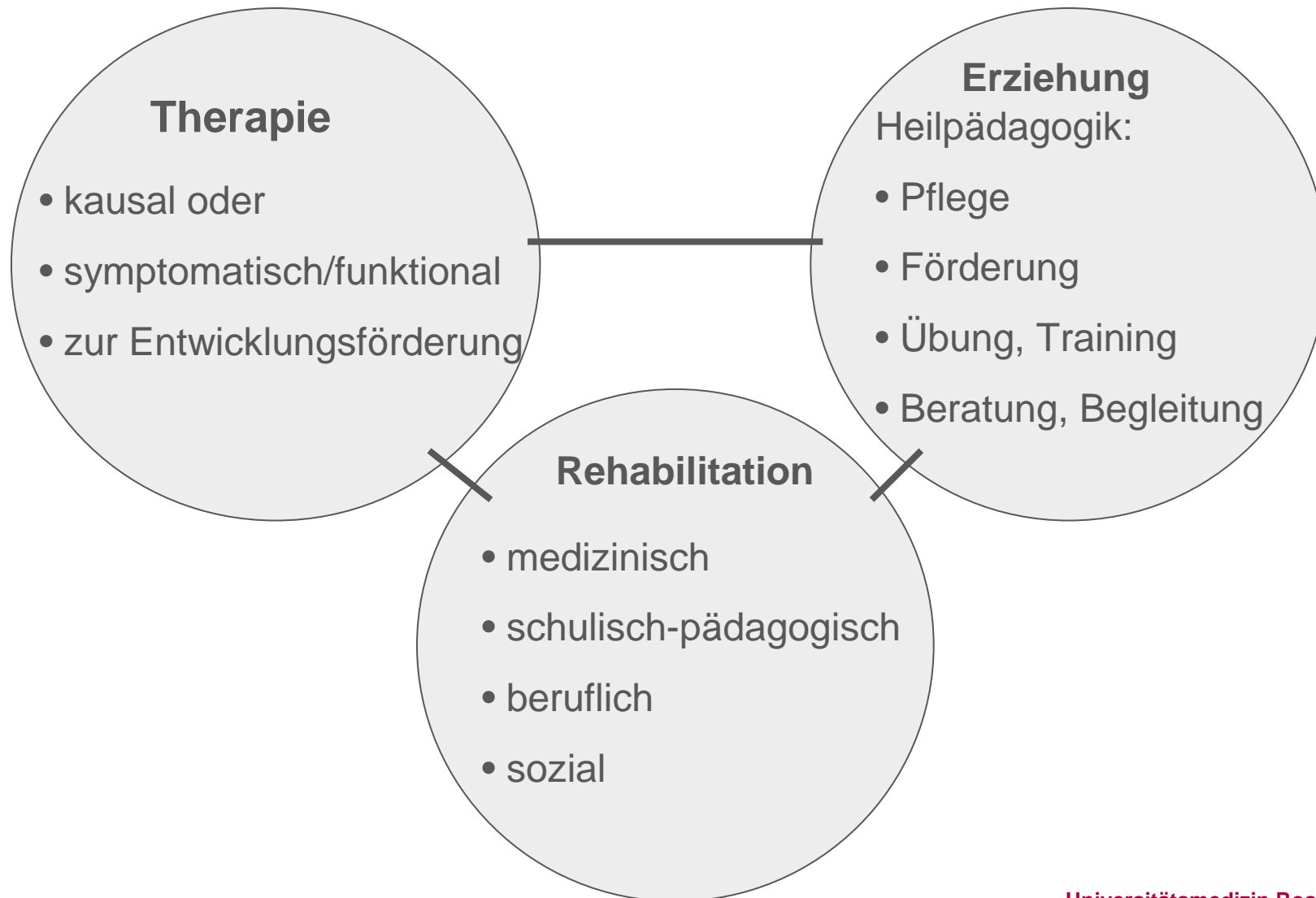
(Risperdal : 2,5)

for mood stabilizers : 3,8

for lithium : 4

for stimulants : 4

Therapie, Erziehung, Rehabilitation (Warnke 2008)



Psychotherapie bei geistiger Behinderung

Entwicklungsförderung

Behandlung psychischer
Störungen

Basale Pädagogik

Verhaltenstherapie

Kreativtherapie

Tiergestützte Therapie

Systemische FT

Umlernen (Verlernen)

Neulernen

Gesetzliche Grundlagen/Voraussetzungen

Nach den PT-Richtlinien kann *Psychotherapie erbracht werden, sofern und solange eine seelische Krankheit vorliegt. Als seelische Krankheit gilt auch eine geistige oder seelische Behinderung, bei der Rehabilitationsmaßnahmen notwendig werden.*

Ausschlusskriterien: *wenn ein Behandlungserfolg nicht erwartet werden kann, weil dafür beim Patienten die Voraussetzungen hinsichtlich seiner Motivationslage, seiner Motivierbarkeit oder seiner Urteilsfähigkeit nicht gegeben sind,*

Spezifische Probleme

Selbst – fragil, „Defizite“ in sozialer Interaktion u. kognitiv

Familie – elterliche Schuld, Kummer über Verlust einer erhofften Zukunft, einer normalen Kindheit, Entlastung durch Schuldzuweisung an Dritte (das Gesundheitswesen), Verunsicherung in der Beziehungsgestaltung, zu nachsichtige Erziehung, Überforderung, Überförderung, Überfürsorge-symbiotische Beziehung

Schule – Mangel an individueller Förderung, Überforderung, Durchreichen an Schulen mit geringerem Anforderungsniveau, Gewaltproblematiken, Ganztagsbetreuung

Inklusion um jeden Preis

Sexualität – Diskrepanz zwischen biologischer und sozialer Reife, Impulskontrollstörung, Opfer sexueller Übergriffe, elterliche Ängste bzgl. Schwangerschaften

Forensik

Selbstverwirklichung

Selbstverwirklichung kann sich nur im ständigen Austausch mit der sozialen Umwelt vollziehen, daraus folgt:

- **Gehen wir auch bei behinderten Menschen von dem Vorhandensein eines Selbstverwirklichungsstreben aus!**
- **Schaffen wir die Umgebungsbedingungen, in denen behinderte Menschen mehr als bisher sich selbst verwirklichen können!**
- **Lassen wir sie ihre Fähigkeiten entfalten!**
- **Erfüllen wir auch ihr Streben nach Wissen!**
- **Überlegen wir, wo auch ihre konstruktiven Kräfte sind!**
- **Fordern und fördern wir sie!**
- **Überlegen wir, welche Bedeutung dem Verhalten behinderter Menschen zukommt!**

Verhaltenstherapie

Menschliches Verhalten wird durch *Reize* beeinflusst, die dem Verhalten vorangehen, oder durch *Konsequenzen*, die auf das Verhalten folgen → Verhaltensanalyse

Reize (Auslöser, aufrechterhaltende Bedingungen):

- un konditionierte Reize, konditionierte Reize
- Reize, die eine positive oder negative Verstärkung oder Bestrafung anzeigen
- individuelle Reizsituationen, individuelle Reize
- Organismusreize

Konsequenzen

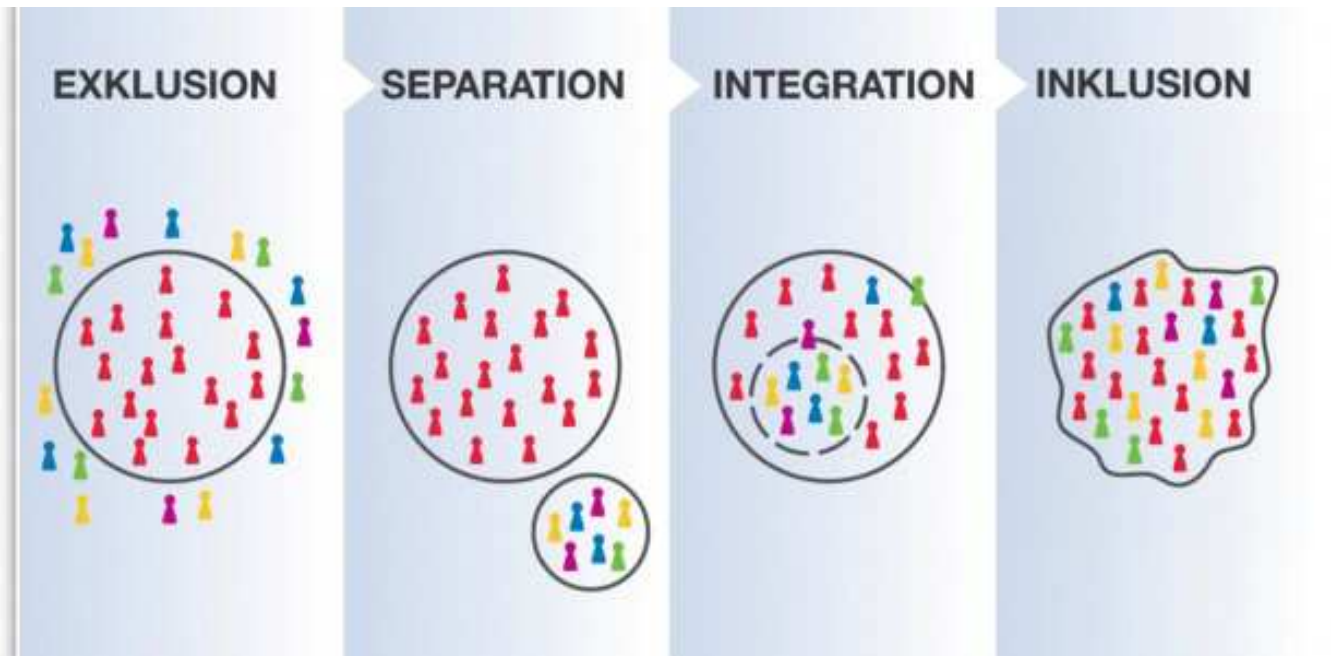
- positive und negative Verstärkung
- Bestrafung
- Löschung

Verhaltenstherapie

Limitierungen:

- **äußere Rahmenbedingungen durch Personalknappheit**
- **nicht jedes Verhalten ist ignorierbar – subjektive Faktoren, Widerstände, Übertragungen, Gegenübertragungen; Eskalation**
- **alternative Verhaltensweisen sind schwer aufbaubar, da Gründe für Fehlverhalten nicht erkennbar**
- **Sättigung, da Repertoire an Verstärkern schnell erschöpft**
- **einigen Fehlverhaltensweisen kann der Verstärker nur schwer entzogen werden**
- **emotionale Gestimmtheit nicht immer eindeutig erkennbar**

Modell der Inklusion



Übersichtsarbeit

Internationale Aspekte der Verankerung inklusive Unterrichtskonzepte

Frank Häßler¹, Michael Burgert², Jörg Michael Fegert³
und Wencke Chodan¹

Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und

Psychotherapie, 43 (4), 2015, 243–253

Effects of inclusion on the academic achievement and adaptive behaviour of children with intellectual disabilities.

Dessementet et al. 2011 (Schweiz)

METHODS:

A comparative study with an experimental group of 34 children with ID fully included in general education classrooms with support, and a control group of 34 comparable children in special schools has been conducted. The progress accomplished by these two groups in their academic achievement and adaptive behaviour has been compared over two school years.

RESULTS:

Included children made slightly more progress in literacy skills than children attending special schools. **No differences were found between the progress of the two groups in mathematics and adaptive behaviour.**

Educational psychology and the effectiveness of inclusive education/mainstreaming. Lindsey G 2007

Metanalyse von 14 vergleichenden Outcome Studien:

The evidence from this review does not provide a clear endorsement for the positive effects of inclusion.

Inklusive Beschulung in Deutschland

Hollenbach-Biele & Klemm 2014

In den Förderbereichen „Emotionale und soziale Entwicklung (47,1%), „Sprache“ (37,2%), „Hören“ (36,7%), „Sehen“ (34,6%), „Lernen“ (31%) und „Körperliche und motorische Entwicklung“ (26,4%) liegen die Quoten weit über dem oder knapp im Bundesdurchschnitt von 28,2%.

Im Förderbereich „Geistige Entwicklung“ lag der Inklusionsanteil im Schuljahr 2012/13 bundesweit bei nur 6,7%, mit einem Maximum von 79,9% in Bremen und einem Minimum von 0,8% in Baden-Württemberg.

Danke für die Aufmerksamkeit !

