

Psychopharmakologie bei tiefgreifenden
Entwicklungsstörungen(PDD): was wir
wissen und was wir nicht wissen

Lawrence Scahill, MSN, PhD

Professor für Pflegewissenschaften und
Kinderpsychiatrie

Direktor der Forschungseinheit für
pädiatrische Psychopharmakologie des
Yale Child Study Center

Autismus Spektrum Störungen (ASDs): geläufige Typen

- Autismus
- Asperger's Störung
- Tiefgreifende Entwicklungsstörung-
nicht anders zuordenbar (PDD-NOS)

Autismus Spektrum Störungen (ASD)

- Verzögerte soziale Interaktionen
 - Eingeschränktes oder kein Interesse an Anderen
 - Unfähigkeit soziale Hinweisreize zu erkennen
- Verzögerte und unübliche Kommunikation
 - Eingeschränkte oder keine Sprache
 - Ungewohnte Sprachmuster (monoton, Wortneubildungen, “echoing”, Pronomenumkehr)
 - Keine Verwendung von Regeln der Kommunikation zu verwenden (e.g., Abwechseln im Gespräch)
- Repetitives Verhalten & eingeschränkte Interessen
 - Mit den Händen flattern, Wiederholung von Routineaktivitäten

ASDs: Andere wesentliche Eigenschaften

- Früher Beginn (manchmal bereits mit 18 Monaten offensichtlich)
- 4:1 Relation männlich zu weiblich
- 30% bis 70% mentale Retardierung (abhängig von der Stichprobe die untersucht wurde)
- Signifikante Behinderung bei Alltagsaktivitäten (nicht vollständig auf die MR zurückzuführen)
- 25% haben Anfälle
- 20% to 30% haben gravierende Verhaltensprobleme (Aggression, “tantrums”, Selbsterverletzendes Verhalten)

Differentialdiagnose: Klar & einfach

<u>ASD Type</u>	<u>Soziale Verzög.</u>	<u>Sprach Verzög.</u>	<u>Repetitives Verhalten*</u>
Autismus	Ja	Ja	Ja
Asperger's	Ja	Nein	Ja
PDD-NOS	Ja	??	??

* Oder eingeschränkte Interessen (zwanghaft beschäftigt mit
Zugfahrplänen, Ventilatoren , “air conditioners”, Pferden)

Prävalenz: Wie häufig ist ASDs?

- Historisch
 - Autismus 2 to 5 Fälle per 10,000
- Aktuell
 - Autismus: 20 per 10,000
 - PDDs: 67 per 10,000
- Liegt wirklich eine Frequenzzunahmen bei PDDs vor?

Autism & Developmental Disorders Monitoring Network, 2007

- Wenn das weite Spectrum berücksichtigt wird (PDD-NOS and Asperger's disorder), so liegt die Prävalenzschätzung bei 67 auf 10,000 or 1 per 150 children

Psychopharmakologie in PDD

Überblick

- Trends in der klinischen Praxis
- Hyperaktivität
- Repetitives Verhalten
- „Tantrums“, Aggression, Selbstverletzendes Verhalten
- Die Kombination von medizinischen mit Verhaltensinterventionen

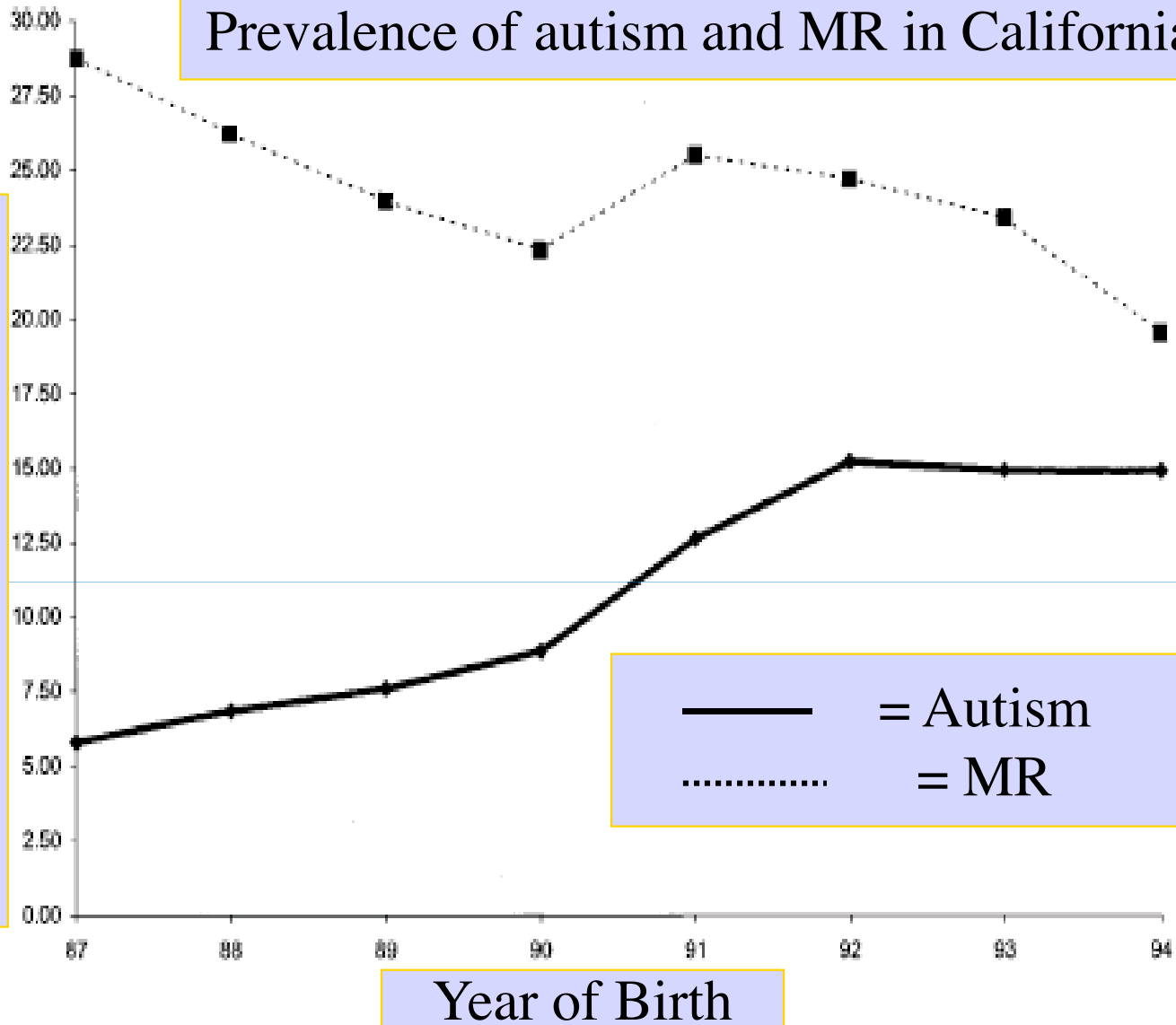
Ein kurzer Exkurs

Bei der Schätzung von Häufigkeiten geht es um das Zählen von Fällen

- Aller Fälle (kaum machbar)
- In der Bevölkerung festgestellte Fälle
 - Stichprobe aller Fälle (die Häufigkeit ist immer eine Schätzung)
- Überwiesene Fälle
 - Teilstichprobe aller Fälle (unterschätzt die Häufigkeit immer)

Prevalence of autism and MR in California Schools

Prevalence per 10,000 births



— = Autism
..... = MR

Croen et al., 2002, JADD

Gründe für eine Zunahme der Häufigkeit

- Verbesserte Identifikation & diagnose
(speziell bei Kindern mit niedrigerem und höherem IQ)
- Verbreitete Anwendung diagnostischer Regeln
- Verbesserte Stichprobenahme

Unwahrscheinliche Ursachen für Zunahme der Häufigkeit

- Tatsächliche Zunahme
- Impfungen (e.g., thimerosal)
- Der Autor der zog seine Studie zurück.

Ursachen für das gesteigerte Bedürfnisses nach Behandlung

- Zunehmende Bewusstheit & Anwaltschaft der Eltern
 - Reaktion auf “Eisschrank Mutter”
 - “Autism Speaks factor” :Anwaltschaft der Eltern
- Reduziertes Stigma (Doug Flutie(Fussballspieler) factor)
- Gesetzliche Veränderungen betreff. Sonderpädagogik
- Annahmen einer günstigeren Prognose bei Früherkennung(Intervention ist bedeutsam!)

Ziele der Medikation

- Kernphänomene des Autismus
 - Soziale Interaktion
 - Repetitives Verhalten/Eingeschränkte Interessen
 - Gestörte Kommunikation
- Spezifische Verhaltensprobleme
 - Hyperaktivität
 - “Tantrums”, Aggression, Selbstverletzendes Verhalten

Medikationsformen bei Patienten mit Autismus and PDD (Aman et al.)

	N. Carolina, 1993	N. Carolina, 2001
N (% response)	859 (53%)	1538(56%)
Irgendeine Med.	30.5%	45.2%
Antipsychotika	12.2%	16.5%
Antidepressiva	6.1%	21.4%
Stimulantien	6.6%	13.8%
Antihypertensiva	4.4%	9.6%
“Mood Stabilizers”	3.9%	4.9%
Antikonvulsiva	13.2%	12.5%

Hyperaktivität bei Kindern mit PDD

Hyperaktivität bei PDD: kurzer Hintergrund

- DSM-IV – lässt eine ADHD Diagnose bei Kindern mit PDD nicht zu
- Hyperaktivität, störendes Verhalten und Impulsivität sind bei Kindern mit PDD häufig
- Erhebungen in der Bevölkerung zeigen dass Hyperaktivität ein häufiges Zielsymptom bei Kindern mit PDD ist
- Es gibt nur eingeschränkte Datenlage bezüglich der Behandlung von Hyperaktivität bei PDD

Behandlung der Hyperaktivität bei PDD

<u>Medik.</u>	<u>offen</u>	<u>kontroll.</u>	<u>N > 40</u>
Methylphenidate		X	X
Atomoxetine	X	X	
Clonidine	X	X	
Guanfacine	X		
Amantadine	X	X	
Naltrexone	X	X	

RUPP Autism Network: Methylphenidate bei Kindern mit PDD + Hyperaktivität

RUPP = Research Unit on Pediatric
Psychopharmacology

RUPP Autism Network. Arch Gen Psych 2005;62(11):1266-74

MPH bei Kindern mit PDD + Hyperaktivität: Charakteristika der Teilnehmer im “Crossover”

- Stichprobenumfang N=66 (59 Buben , 7 Mädchen)
- Mittleres Alter = 7.5 ± 2.2 Jahre (range 5.0-13.7)
- Mittlerer IQ = 63 ± 33
- Autismus = 56
- Dosierung/ Gewicht (0.15, 0.25, 0.5 mg/kg pro “a.m. dose”).

RUPP Autism Network. Arch Gen Psych. 2005;62(11):1266-74

MPH Dosisplan für die Gruppe mit mittlerem Gewicht

|----- 25-33 kg -----|

vorm mittags nachm

niedrig 5.0 5.0 2.5

mittel 10.0 10.0 5.0

hoch 15.0 15.0 10.0

RUPP Autism Network. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(11):1266-74

MPH: Grösse der Verbesserung von ADHD Symptomen in unterschiedl. Populationen

	Dosis Niveau	% Veränderung*
RUPP	niedrig	12%
RUPP	Mittlere	13%
RUPP	Hohe	17%
TS +ADHD	Mittlere	17%
MTA (ADHD)	Hohe +	≈ 40

* Korrigiert für Placebo

MPH bei PDD: Nebenwirkungen → Absetzen während „Crossover“

<u>Nebenwirkung</u>	<u>Zeitpunkt/Dosis</u>
• Schlafstrg + Aggression	Woche 1/hohe
↓ Appetit + ↑ Selbstverl.	Woche 2/hohe
↓ Appetite + Irritab. + Schlafstrg	Woche 2/niedr.
• Durchfall	Woche 2/mittl.
↑ Repetitives Verhalten + irritab. +schlafstrg	Woche 2/hohe
↑ Stereotypien + Schlafstrg. + Irritabilität	Woche 3/hohe
• “Tantrums” + motor. Tics	Woche 4/hohe

Verträglichkeit von MPH bei RUPP

- 6 von 72 (8%) tolerierten nicht einmal die mittlere Dosis während der Testdosis Periode
- 7 of 66 (11%) fielen wegen Nebenwirkungen aus der eigentlichen Studie
- Damit fielen insgesamt 13/72 (18%) der MPH bekamen wegen NW aus der Studie
- Irritabilität (N=6) war der häufigste Grund für das Absetzen

RUPP Autism Network. Arch Gen Psych., 2005;62(11):1266-74

MPH bei PDD: Zusammenfassung

- 1) In niedriger Dosierung (12.5-25 mg/day), hilft diese Medikation ca. 50-60% der Kinder.
- 2) Bei niedriger Dosierung ist eine verbesserung un ca.20% erreichbar
- 3) Bei niedriger Dosierung wird die Medikation gut vertragen
- 4) Höhere Dosierungen bewirken kaum einen zusätzlichen Benefit und können das Risiko adverserEffekte erhöhen

SRIIs bei Autismus

Begündung für diesen Ansatz

SRIIs sind bei OCD effektiv. Möglicherweise könnten daher auch gedankliche “preoccupations”
Und repetitives Verhalten bei Autismus positiv
Beeinflusst werden.

Quiz Frage #3

Zwanghaft (zwingendes) Verhalten bei Kindern mit Autismus und Kindern mit OCD sind analog zu sehen

a)Richtig: Zwanghaftes Verhalten definiert OCD und tritt auch bei Autismus auf.

b)Falsch: “Zwanghaftes” Verhalten beim Autismus bezieht sich üblicherweise auf Verhalten welches das Kind intendiert tun will. Beim OCD wollen die Kinder die Handlungen nicht vollziehen – sie müssen.

Behandlung Repetitiven Verhaltens bei PDD

Med.	Plazebo		N > 40
	offen	kontroll.	
Fluoxetine	X	X	X
Fluvoxamine	X	X	
Citalopram	X		X
Sertraline	X		
Clomipramine*	X	X	

* Üblicherweise nicht bei PDD verwendet

SSRI-induzierte Aktivierung

- Gruppe einiger oder aller Verhalten
 - Schlafstörungen
 - ↑ motor. Aktivität
 - ↑ Impulsivität
 - Redseligkeit
 - Aggression

Neuropharm

February, 2009

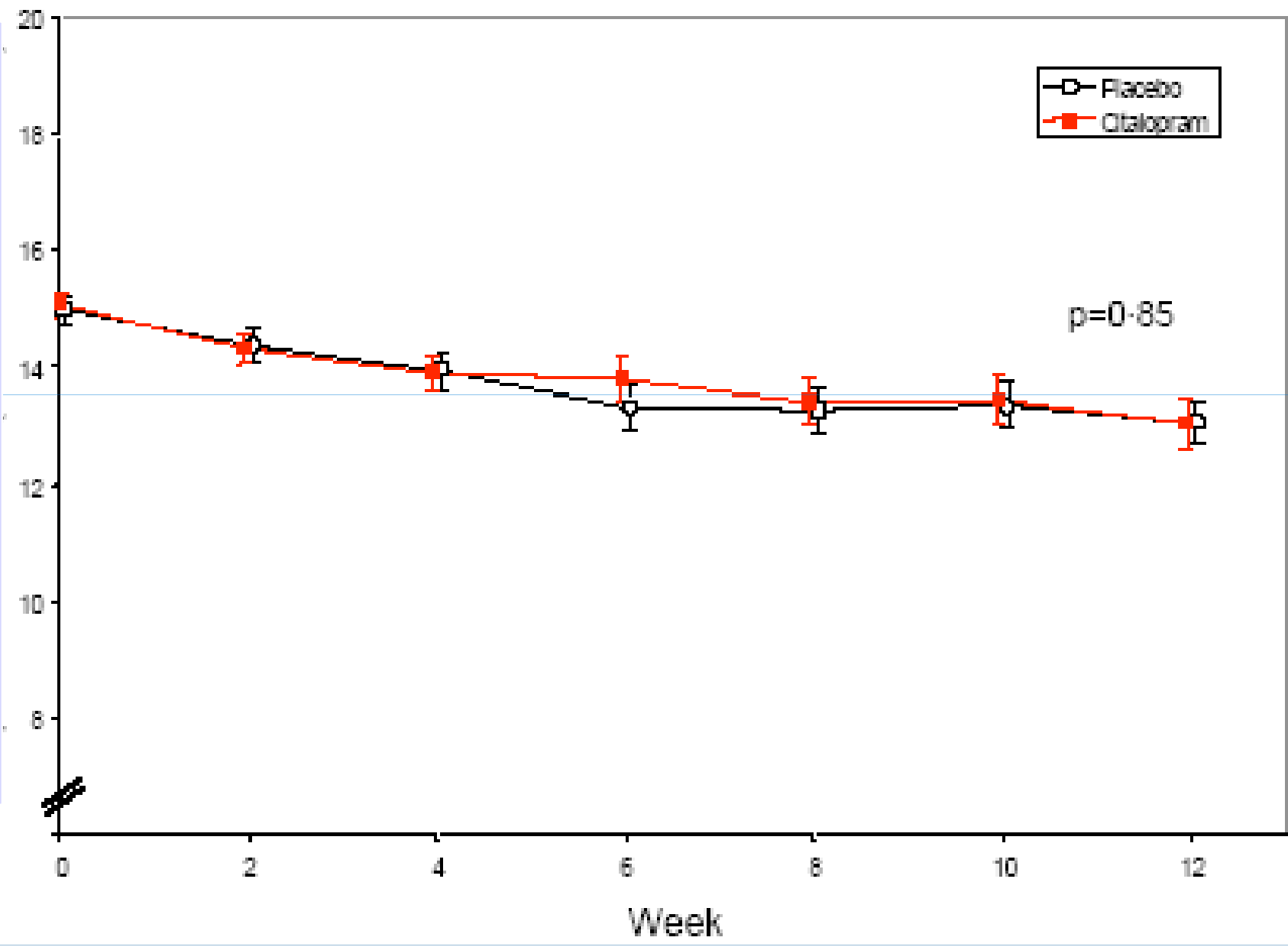
“Neuropharm Group plc” teilt mit dass die Phase III der
“SOFIA study of NPL-2008 in Autistic Disorder” den ihr
Ziel nicht erreicht hat.

STAART Consortium: Citalopram bei PDD

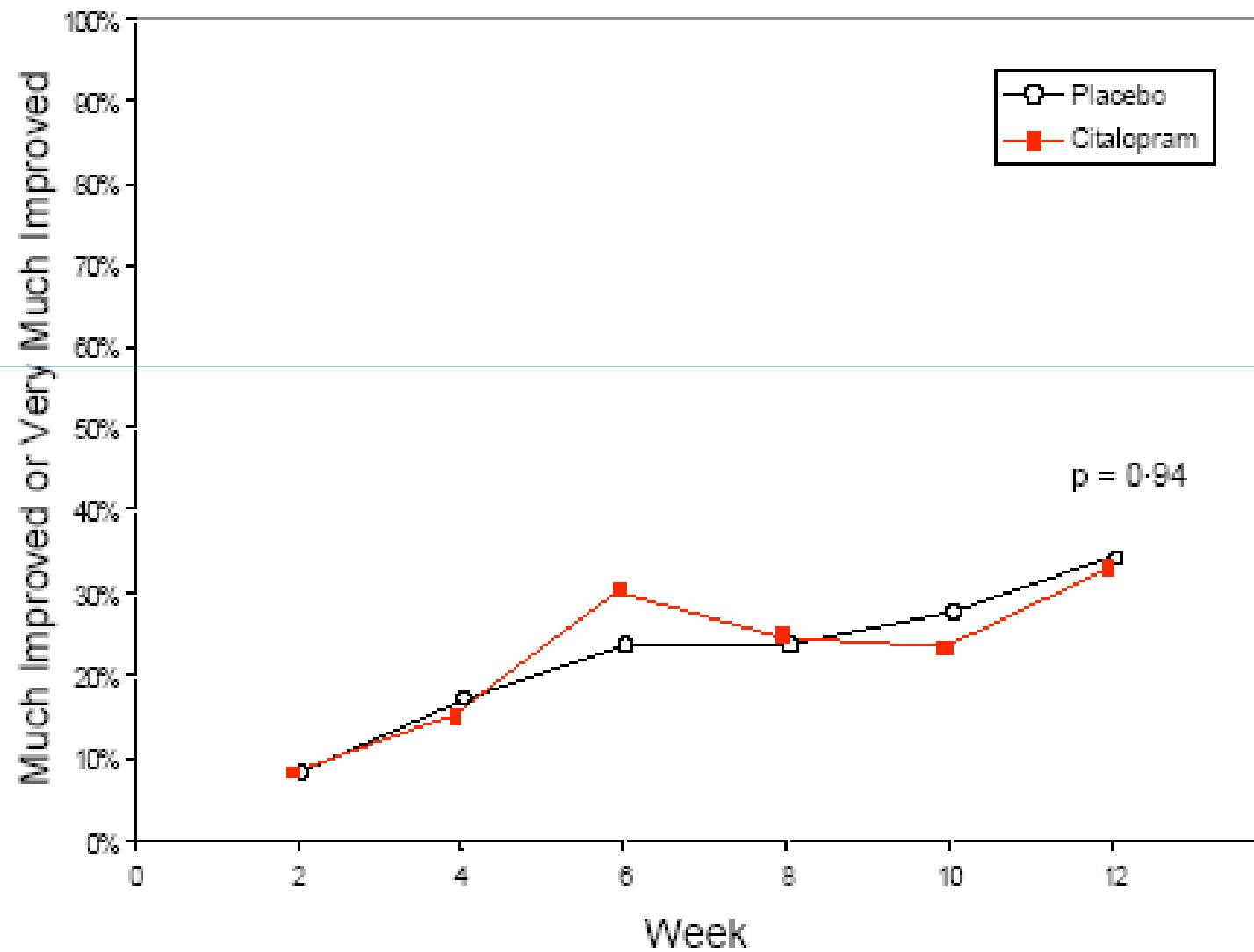
- Citalopram vs Placebo
- 149 Teilnehmern mit PDD (Alter 5 bis 17) zufällig zugeteilt zu Citalopram oder Placebo für 12 Wochen
- Primäre Outcome Indikatoren: globale Verbesserung und ein klinisches Mass für repetitives Verhalten (CYBOCS-PDD).

Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale- modified for PDD

CYBOCS-PDD



Clinical Global Impression-Improvement Scale



Citalopram vs Plazebo: Nebenwirkungen*

<u>Adverse Event</u>	<u>CITAL</u>	<u>PLA</u>
	<u>N (%)</u>	<u>N (%)</u>
↑Energie	28 (38.4%)	15 (19.7%)
↑Impulsivität	14 (19.2%)	5 (6.6%)
↓ Konzentration	9 (12.3%)	2 (2.6%)
↑ Hyperaktivität	9 (12.3%)	2 (2.6%)
↑ Stereotypien	8 (11.0%)	1 (1.3%)
Durchfall	19 (26.0%)	9 (11.8%)
↑ Init. Schlafstrg.	17 (23.3%)	7 (9.2%)

* < .05;

King et al., STAART Group (in press) Arch Gen Psych

Citalopram vs Placebo: Nebenwirkungen*

<u>Adverse Event</u>	<u>CITAL</u>	<u>PLA</u>
	<u>N (%)</u>	<u>N (%)</u>
↑ Energie	28 (38.4%)	15 (19.7%) ✓
↑ Impulsivität	14 (19.2%)	5 (6.6%) ✓
↓ Konzentration	9 (12.3%)	2 (2.6%) ✓
↑ Hyperaktivität	9 (12.3%)	2 (2.6%) ✓
↑ Stereotypien	8 (11.0%)	1 (1.3%)
Durchfall	19 (26.0%)	9 (11.8%)
↑ Init. Schlafstrg.	17 (23.3%)	7 (9.2%) ✓

✓ = elements of activation

SSRIs in ASD: Zusammenfassung

- Geringen Evidenz für eine Anwendung bei Kindern mit ASD
 - Keine Evidenz für ↓ repetitiven Verhaltens, Rigidität oder Schwierigkeiten mit Übergängen
- Die Übertragung von Daten betreff. OCD führt in die falsche Richtung
- SSRI-induzierte Aktivierung kommt häufig bei Kindern mit ASD vor — dosisabhängig
- Umfassende Studies sind notwendig um den möglichen Benefit betreff Angstsymptomatik bei ASD zu klären

Atypische Antipsychotika bei ASD

Med.	Plazebo		N > 40
	offen	kontroll.	
Risperidone	X	X	X
Olanzapine	X		
Ziprasidone	X		
Quetiapine	X		
Aripiprazole	X	X*	X*

*Ergebnisse noch ausständig

“Research Units on Pediatric
Psychopharmacology Autism
Network”

“Risperidone Trial”

Risperidone bei Kindern mit Autismus und “Tantrums”, Aggression, Selbstverletzendem Verhalten

- 8-Wochen, zufällig zugeordnet, doppelt-blind, Placebo-kontroll., Parallelgruppen (N=101)
- 8-Wochen, offene Weiterführung für die die auf Placebo nicht ansprachen
- 4-Monate, offen für alle die die ansprachen (N=63)
- 2-Monate, zufällig zugeordnet, doppelt-blind, “discontinuation study”/ Absetzversuch (N=32)

RUPP Risperidone: Stichprobe

- N=101 (82 Buben, 19 Mädchen)
 - Risperidone: N=49
 - Placebo: N=52
- Mittleres Alter = 8.8 years (range 5-17)

RUPP Autism Network. NEJM, 347(5): 314-321.

ABC Irritabilität Werte: “Baseline” und Endpunkt bezogen auf Behandlungsgruppen

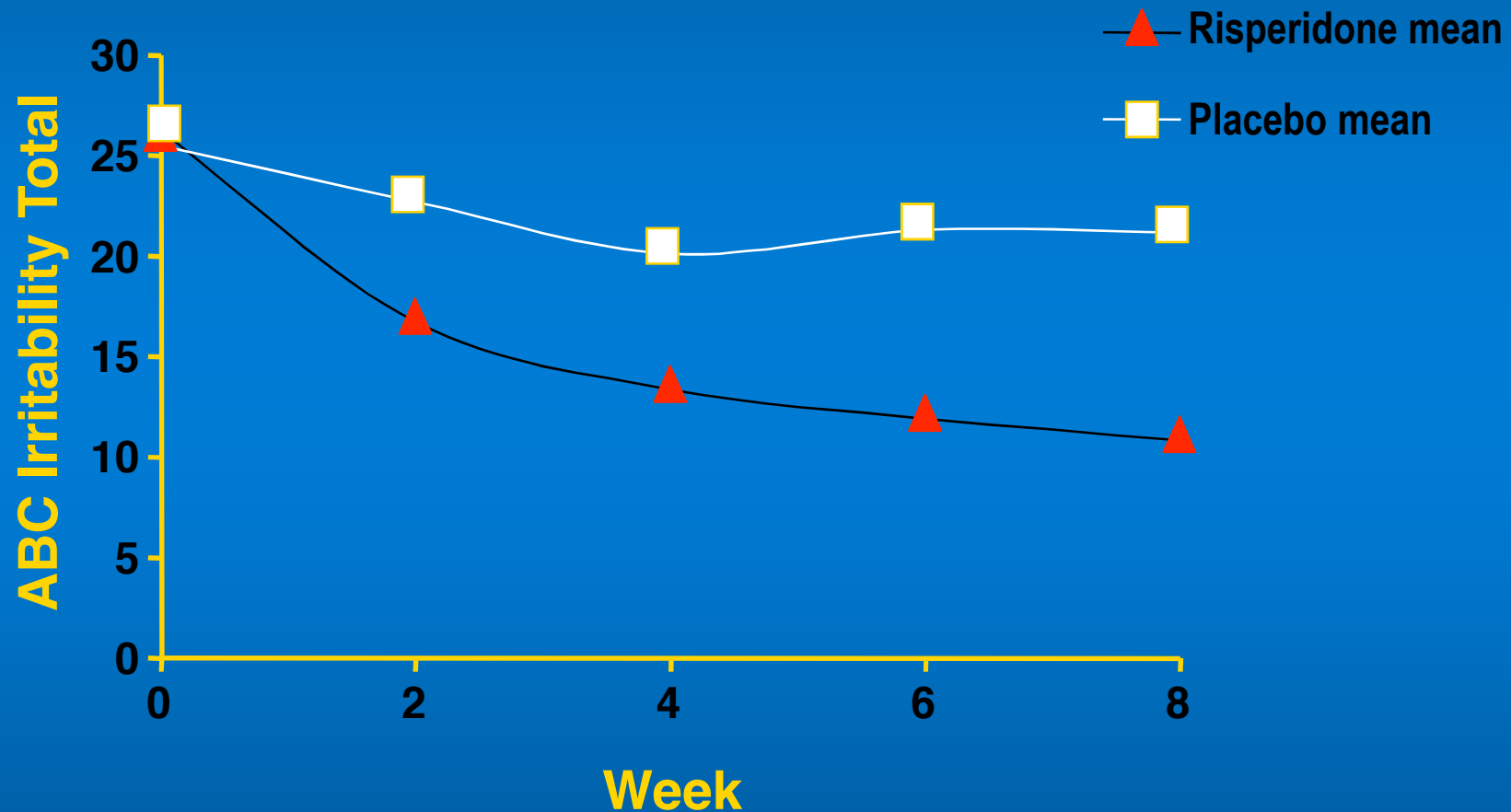
ABC Scale	Risperidone		Plazebo	
	Baseline M-W. (SD)	Endpoint M-W. (SD)	Baseline M-W. (SD)	Endpoint M-W. (SD)
Irritabilität	26.2 (7.9)	11.3 (7.4)	25.5 (6.6)	21.9 (9.5)

Mean Dose=1.8 mg/day

$p < 0.0001$; Effect Size = 1.3;

RUPP Autism Network. NEJM, 347(5): 314-321.

RUPP Autism Network: Irritab. Werte



RUPP Autism Network. NEJM, 347(5): 314-321.

RUPP Risperidone Study: Nebenwirkungen

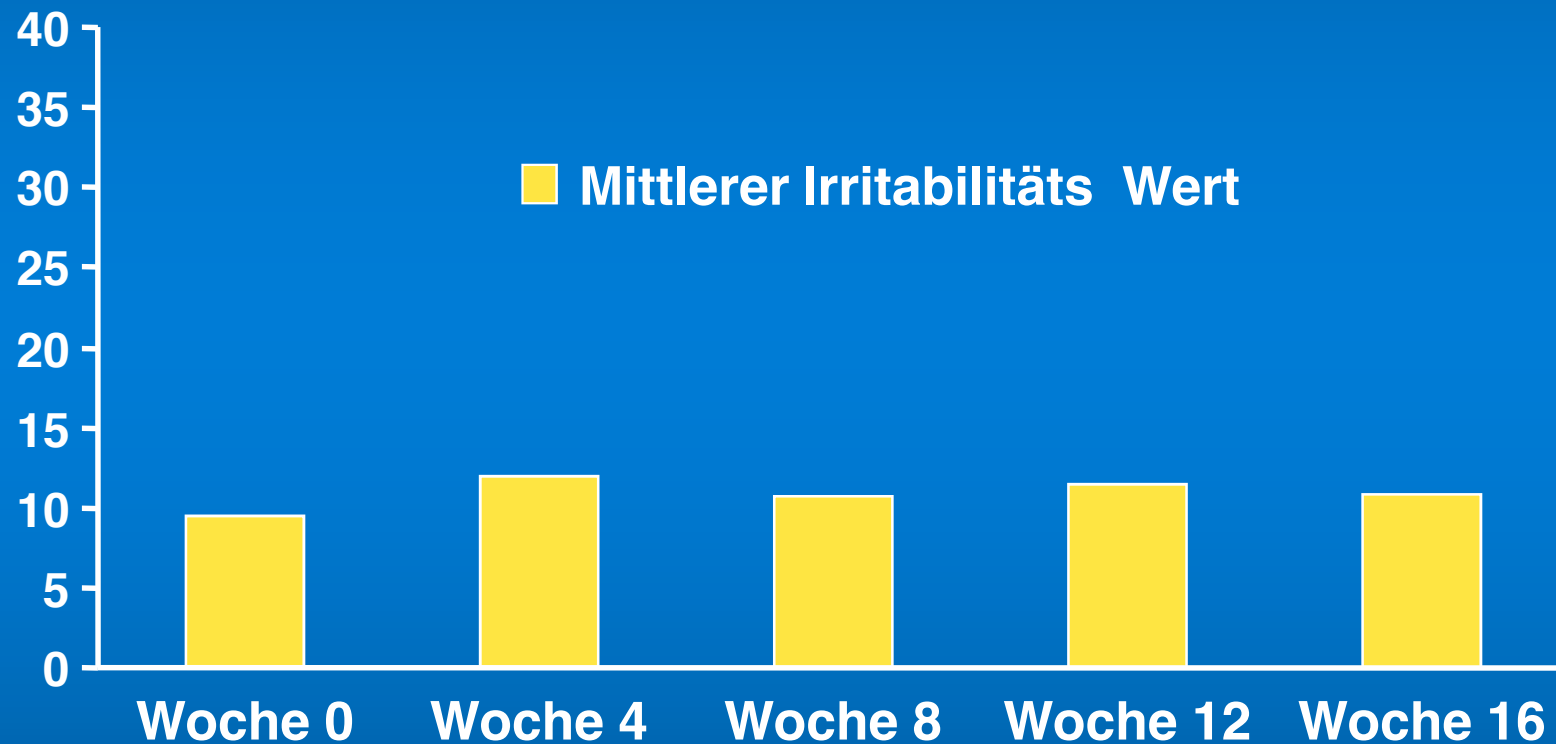
Nebenwirkungen	RISP (N=49) N (%)	PLA (N=52) N (%)	p-Value
↑ Appetite (mild)	24 (49.0)	15 (28.8)	0.05
↑ Appetite (mässig)	12 (24.5)	2 (3.8)	0.01
Müdigkeit	29 (59.2)	14 (26.9)	0.002
Schläfrigkeit	24 (49.0)	6 (11.8)	<0.001
verm. Speichelfl.	13 (26.5)	3 (5.8)	0.01
Tremor	7 (14.3)	1 (1.9)	0.05
Mittl. Gew.Zunahme (kg)	2.7 ± 2.9	0.8 ± 2.2	<0.01

RUPP Autism Network. NEJM, 347(5): 314-321.

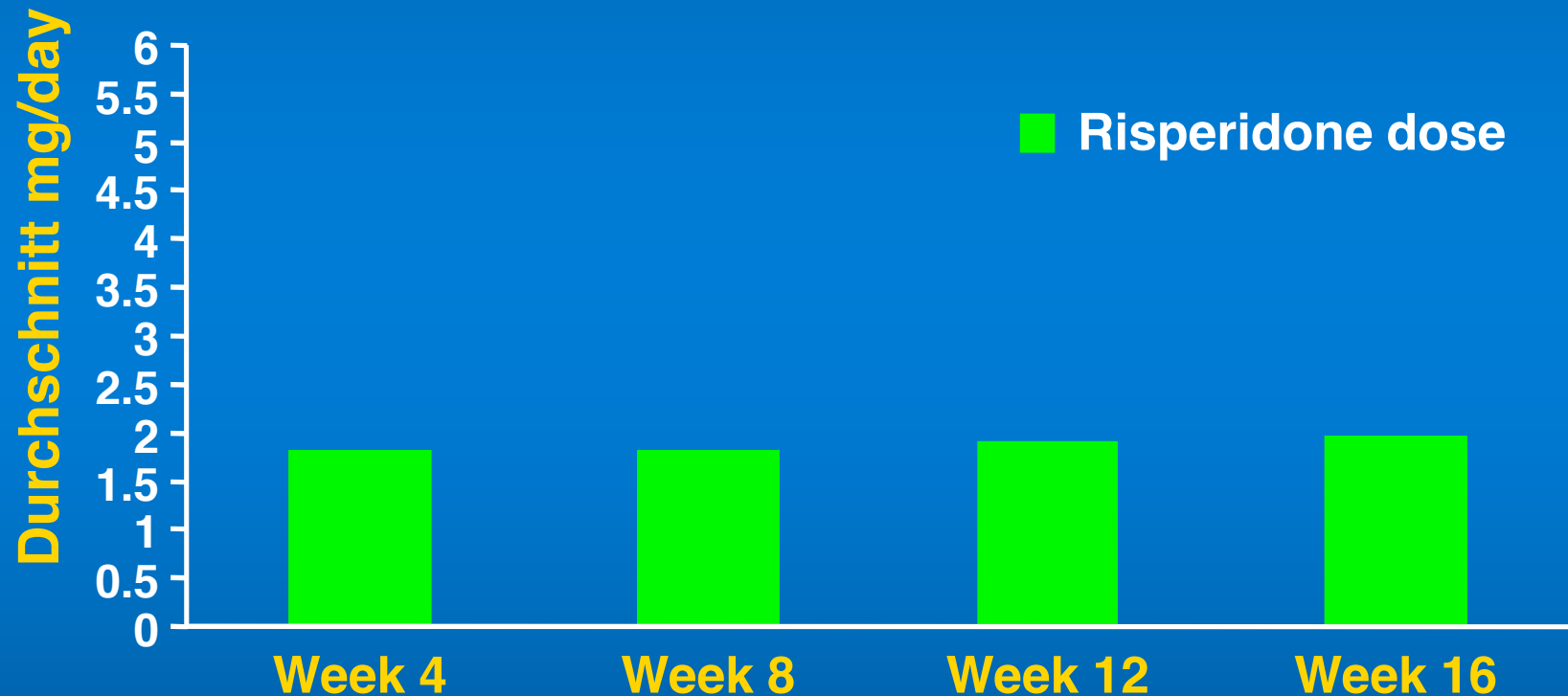
4 Monate offen

RUPP Autism Network. Am J Psychiatry. 2005;162(7):1361-9

ABC Irritabilitäts Werte pro Woche offene Phase (N=63)



Mittlere Dosis in Open-Label Phase Risperidone



Risperidone Weiterführung: Gewichtszunahmen

- N=63 Studie für weiter 6 Monate weiter geführt
- Mittlere Gewichtszunahmen= 5.6 ± 3.9 kg
 - Keine eindeutigen Prediktoren für die Gewichtszunahme
 - Gewichtszunahme am grössten in den ersten 2 Monaten
 - 1.4 kg/Monat vs. im Schnitt 0.88 kg/Monat
- Beobachtung und Beratung betreff Diät und Gewicht zu Beginn der Behandlung notwendig.

Risperidone bei PDD: Zusammenfassung

An Mütter: wenn Sie ihr Kind mit PDD + “tantrums”, Aggression, Selbstverletzendem Verhalten mit Risperidone behandeln lassen:

- 1) Bei niedriger und mittlerer Dosis (1.25 bis 2.0 mg/Tag), hilf diese Medikation ca. 70% der Kinder.
- 2) Bei niedriger und mittlerer Dosis erreicht man damit ca. 50% Verbesserung bezügl. “tantrums”, Aggression, Selbstverletzendem Verhalten.
- 3) Bei niedriger und mittlerer Dosis wird die Medikation gut toleriert und die Vorteile verbleiben über die Zeit
- 4) Die Gewichtszunahme stellt ein Problem dar und bedarf Beobachtung und immer Behandlung

RUPP Autism Network:
Risperidone allein vs.
Risperidone + Eltern Training

RUPP Autism Network, JAm Acad Child Adoles Psychiatry, in press

Risperidone allein vs Risperidone + Elterntraining

Design

- 6-Monate Studie
- 124 Teilnehmer (Alter 4 bis 13 Jahre)
- Zufällige Zuordnung
 - Risperidone allein (N=49) oder
 - Risperidone + Elterntraining (N=75)

Risperidone allein vs Risperidone + ET

Studien Modell:

Medikation ↓ “tantrums”, Aggression und selbst verletzendes Verhalten als Voraussetzung für ET welches die Alltagsskills verbessern soll.

Beide Behandlungsformen sind auf verwandte jedoch zu differenzierende Outcomes ausgerichtet.

Stichprobencharakteristik

Variablen	MED	COMB
Alter	7.5	7.4
HSQ Schwere	4.2	4.3
Irritabilität	29.7 (6.10)	29.3 (6.97)
Autismus	32 (65.3)	49 (65.3)
PDD-NOS	13 (26.5)	22 (29.3)
Asperger's	4 (8.2)	4 (5.3)
Durchsch IQ	11 (22.5)	28 (38.4)*

*P < .05

Positive Reaktionen (CGI-Improvement > 3)

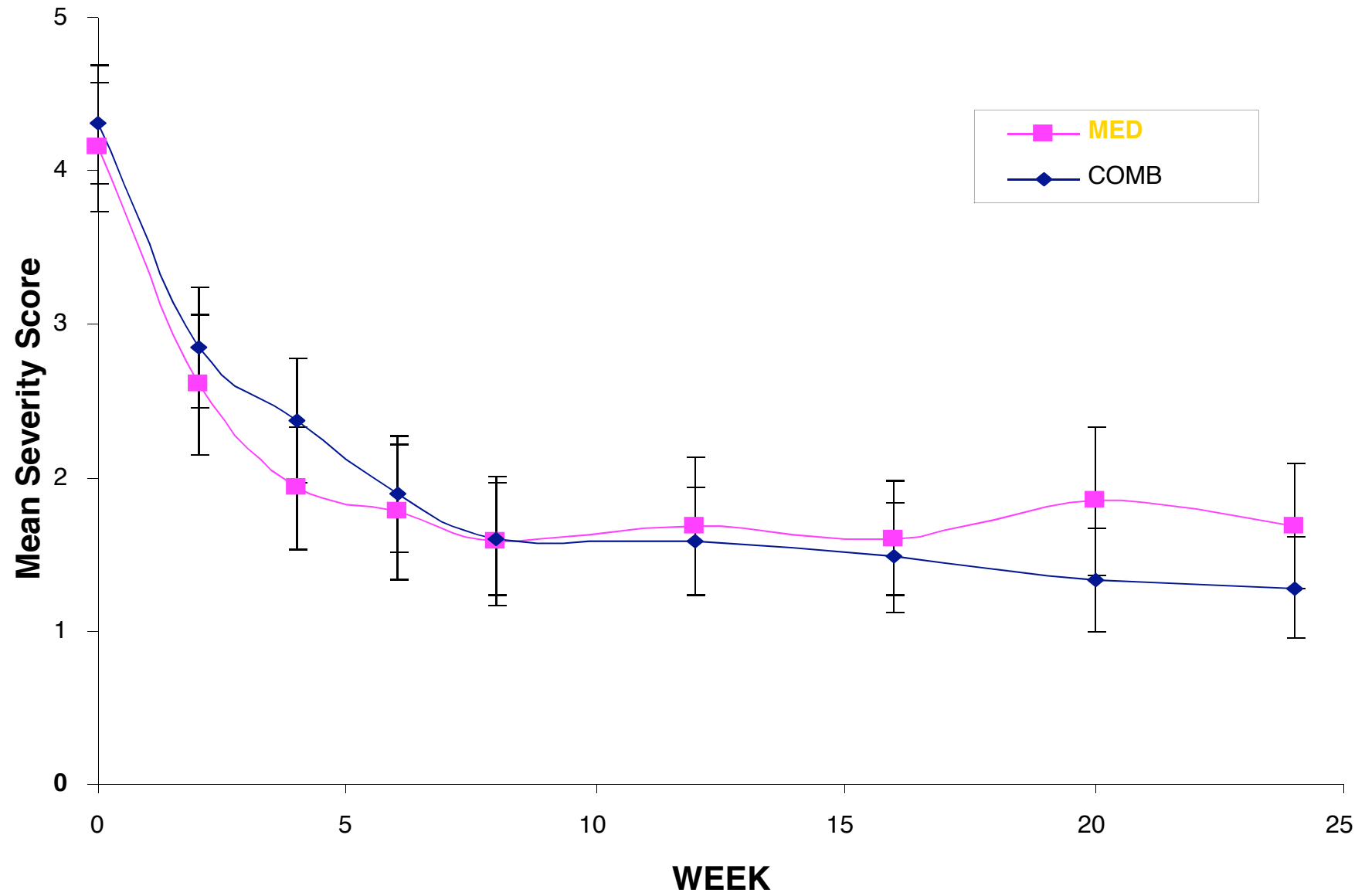
Behandl. Gruppe	N (%) CGI-I > 3		
	Woche 8	Woche 24	p (Woche 24)
MED allein	41 (87)	36 (77)	
COMB	60 (86)	61 (87)	NS

HSQ, ABC-Irritabilität Outcomes

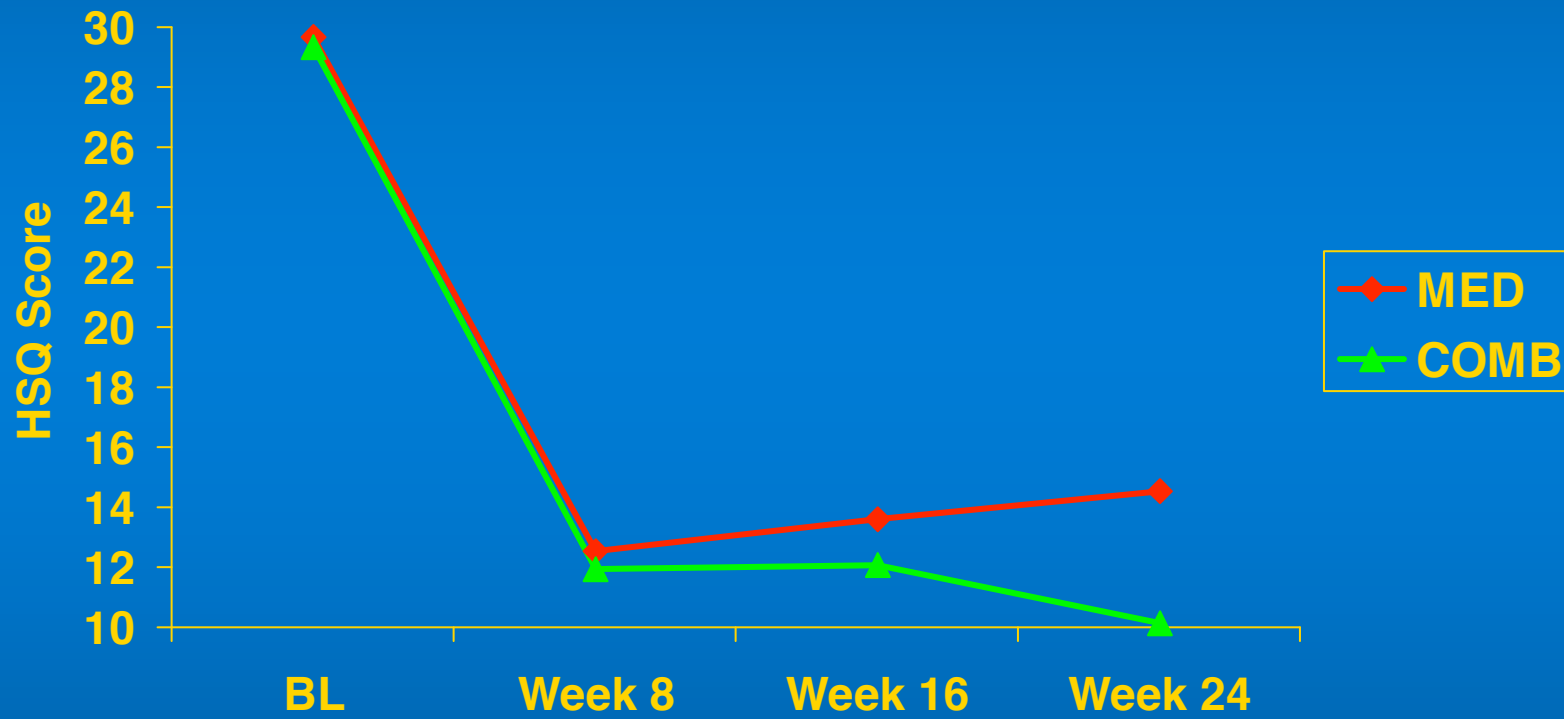
Variable	Bedingung	BL	Wk 24	P
HSQ	MED	4.2	1.7	.006
	KOMB.	4.3	1.2	
ABC Irritabilität	MED	29.7	14.5	.01
	KOMB.	29.3	11.0	

RUPP Autism Network, Am Acad Child Adoles Psychiatry, 10/08

Parent-rated Home Situations Questionnaire Scores at Baseline Through Week 24 with LSMeans



ABC Irritability



E.S. = .48

Atypical Antipsychotics in ASD

<u>Med.</u>	<u>Effizienz</u>	<u>Verträglich.</u>
Risperidone	+++	OK (Gew.)
Olanzapine	≈ (unaur. überprf.)	- (Gew.)
Ziprasidone	≈ (unaur. überprf.)	OK
Quetiapine	- (für Aggression)	OK
Aripiprazole	≈ (unaur. überprf.)*	OK

*Resulte ausständig

Atypische Antipsychotica: Zusammenfassung

- Hilfreich für ↓ “Tantrums”, Aggression, Selbstverletzendes Verhalten.
- Die Kombination mit einem strukturierten Elterntraining könnte die Effekte verstärken
- Die Dauer der Behandlung ist unklar, das Absetzen mit 6 Monaten war verbunden mit Rückfällen
- Risperidone ist zugelassen und am besten untersucht
- Gewichtszunahmen und damit verbundene metabolische Strg. Benötigen Beobachtung.

Thank you