

Medikamentöse Behandlung schizophrener Psychosen bei Kindern und Jugendlichen

Prof. Dr. Dr. Christian Bachmann

Curriculum Entwicklungspsychopharmakologie | Ulm, 1.10.2021

Interessenskonflikte

In den vergangenen drei Jahren:

Übersetzerhonorar: Schattauer, Springer

Wiss. Förderung: BMBF, G-BA/ Innovationsfonds

Advisory Boards: ---

Aktien/Anteile: ---

Hintergrund I

- Early-onset-Schizophrenie, d.h. Beginn <18 Jahre: selten (40/100.000)
- Ungünstigere Prognose als Adult-onset-Schizophrenie („poor outcome“ bei 60 %, mehr therapieresistente Schizophrenie)
- Große Variationsbreite hinsichtlich der Behandlung von Schizophrenie-Spektrum-Störungen bei Kindern und Jugendlichen ... oft abhängig von Chef/in und „Schule“
- Datenbasis: extrem schmal für KiJu, FU ca. 8 Wo., nur selten bei FEP-Patienten, kleine Fallzahlen (z.B. N=54 in RCT zu CLZ bei COS; Sporn 2007)
- Review zu 19 Studien mit insgesamt 2.338 Teilnehmern:
„Low quality evidence demonstrated that antipsychotics have small beneficial effects on psychotic symptoms (SMD = -0.42)“
- Verhältnis Reviews zu Originalarbeiten 1:2, fast immer auf Erwachsenenendaten ausgesuchter Patienten basierend und von einer extrem kleinen Gruppe von Autoren verfasst (Leucht, Correll, ...)

Hintergrund II

- Weiterhin nicht unproblematische Nähe von pharmazeutischer Industrie und Klinik/Wissenschaft

European Child & Adolescent Psychiatry (2020) 29:1195–1205
<https://doi.org/10.1007/s00787-019-01425-2>

ORIGINAL CONTRIBUTION

Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis

Celso Arango¹ · Daisy Ng-Mak² · Elaine Finn³ · Aidan Byrne³ · Antony Loebel¹

Acknowledgements This study was funded by Sunovion Pharmaceuticals, Inc. Technical writing support was provided by MD Stensland, PhD and GF Elphick, PhD of Agile Outcomes Research, Inc. under the direction of the authors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest DNg-Mak and A Loebel are employees of Sunovion Pharmaceuticals Inc. E Finn and A Byrne were consultants paid by Sunovion Pharmaceuticals Inc. to conduct the study analysis. C Arango has been a consultant to or has received honoraria or grants from Acadia, Angellini, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck,

Fragen

1. Welche Akutmedikation sollten Patienten mit Schizophrenie erhalten?
2. Was ist das optimale Antipsychotikum für eine Dauertherapie?
3. Was sollte bei ausbleibender klinischer Response passieren?
4. Wann sollte Clozapin zum Einsatz kommen?
5. Wie ist es mit Auslassversuchen bzw. Dosisreduktion im Verlauf?
6. Wie ist der Stellenwert der neueren Antipsychotika („Dritte Generation“)?
7. Was ist an neuen antipsychotischen Substanzen in der Pipeline?



Welche Akutmedikation?

Akutmedikation

- Benzodiazepine (NICE 2013)
- Review von 13 Studien mit eher (mittel-)mäßiger Qualität
Wirksamkeitsvergleich von Haloperidol mit verschiedenen Antipsychotika bei erster schizophrener Episode
- Amisulprid (SMD -0.37) > Olanzapin > Ziprasidon > Risperidon
- ► **Alle vier AP möglich, Haloperidol eher suboptimale Akutmedikation**





Was ist das optimale Antipsychotikum für eine Dauertherapie?

Was sagt die Evidenz I

Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis



Maximilian Huhn, Adriani Nikolakopoulou, Johannes Schneider-Thoma, Marc Krause, Myrto Samara, Natalie Peter, Thomas Arndt, Lio Bäckers, Philipp Rothe, Andrea Cipriani, John Davis, Georgia Salanti, Stefan Leucht



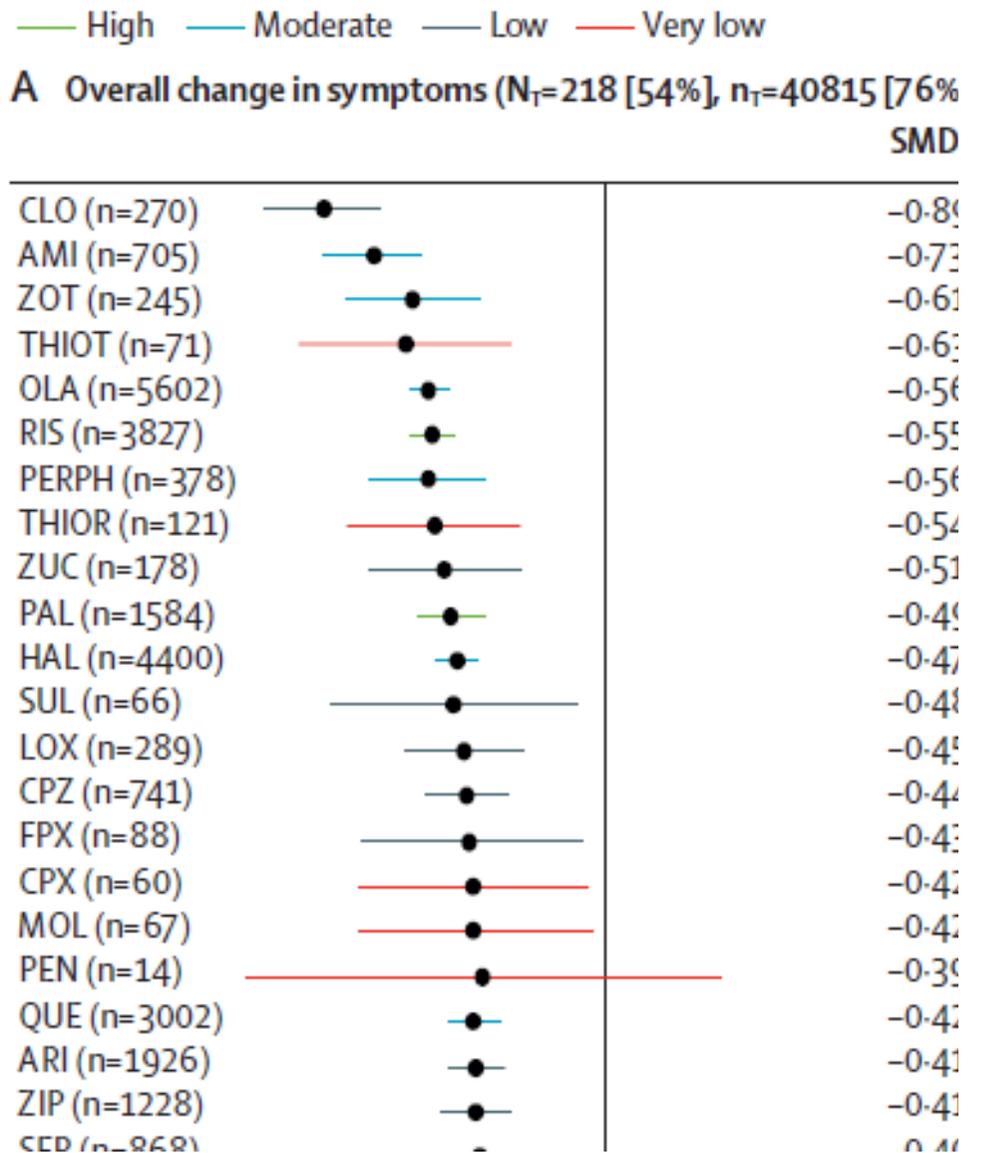
Summary

Background Schizophrenia is one of the most common, burdensome, and costly psychiatric disorders in adults *Lancet* 2019; 394:939-51

- Meta-Analyse von 402 Studien mit 53 463 Teilnehmern
- 32 oral verfügbare antipsychotische Substanzen
- Daten für folgende Outcomes:
Gesamtsymptomatik, negative Symptome, positive Symptome, Depression, soziales Funktionsniveau, Therapieabbruch
- Daten für folgende UAW:
Gewichtszunahme, Parkinson, Akathisie, Prolaktinerhöhung, QTc-Verlängerung, Sedierung, anticholinerge Symptome

Was sagt die Evidenz II

► „There are some efficacy differences between antipsychotics, but most of them are gradual rather than discrete. Differences in side-effects are more marked.“



Oder ... gibt es doch klinisch relevante Unterschiede?

- Kopf-an-Kopf-Vergleich von Amisulprid, Aripiprazol und Olanzapin
- Norwegen und Österreich
- Pragmatische, semi-randomisierte* Studie, 144 Erwachsene mit F20.X
*“Treatment allocation was open to patients and staff, and starting dose, treatment changes, and adjustments were left to the discretion of the treating physician”
- 1 Jahr Beobachtungszeit, primäres Outcome: PANSS (bei Start: 78.4 Punkte)
- **Amisulprid: -32.7 Punkte**
Aripiprazol: -21.9 Punkte (p=0.027)
Olanzapin: - 23.3 Punkte (p=0.025)
- ▶ **Wirklich interessante Studie, (a) wg. des realistischen Designs und (b) weil Amisulprid in den USA, wo viele Med.studien durchgeführt wurden, erst seit 2020 zugelassen ist, und daher in vergl. Studien kaum vorkommt**

Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine in patients with schizophrenia-spectrum disorders (BeSt InTro): a pragmatic, rater-blind, semi-randomised trial 

Erik Johnsen, Rune A Kroken*, Else-Marie Løberg, Maria Rettenbacher, Inge Joa, Tor Ketil Larsen, Solveig Klæbo Reitan, Berit Walla, Renata Alisauksiene, Liss Geril Anda, Christoffer Bartz-Johannessen, Jan Øystein Berle, Jill Bjarke, Farivar Fathian, Kenneth Hugdahl, Eirik Kjelby, Igne Sinkeviciute, Silje Skrede, Lena Stabell, Vidar M Steen, W Wolfgang Fleischhacker*

Summary

Background Amisulpride, aripiprazole, and olanzapine are first-line atypical antipsychotics that have not previously been compared head-to-head in a pragmatic trial. We aimed to compare the efficacy and safety of these agents in a *Lancet Psychiatry* 2020; 7: 945-54

Doch noch eine kinder- und jugendpsychiatrische Studie...die MAPS-Studie



Antipsychotic medication versus psychological intervention versus a combination of both in adolescents with first-episode psychosis (MAPS): a multicentre, three-arm, randomised controlled pilot and feasibility study



Anthony P Morrison, Melissa Pyle, Daniel Maughan, Louise Johns, Daniel Freeman, Matthew R Broome, Nusrat Husain, David Fowler, Jemma Hudson, Graeme MacLennan, John Norrie, David Shiers, Chris Hollis, Anthony James, on behalf of the MAPS group*

Lancet Psychiatry 2020;
7:788-800

Summary

Background Evidence for the effectiveness of treatments in early-onset psychosis is sparse. Current guidance for the treatment of early-onset psychosis is mostly extrapolated from trials in adult populations. The UK National Institut

- Randomisiert-kontrollierte Machbarkeitsstudie aus UK mit sieben Studienzentren
- Drei Behandlungsarme: Antipsychotikum vs. CBT plus Familienintervention vs. Kombination, Outcome: PANSS
- Studienteilnehmer: N=61, 14-18 Jahre alt, ggw. psychotische Symptome, Erstdiagnose vor einem Jahr (Sz, SA, wahnhaftige Strg.)
- max. 12 Mon. Beobachtungszeit, 84% haben mind. 6 Mon. teilgenommen
- 6-Monats-Ergebnisse:
 - Antipsychotikum: 68,6 (-6,2 Punkte)
 - Psychotherapie: 59,8 (-13,1 Punkte)
 - Kombination: 62,0 (-13,9 Punkte)
- ▶ **Machbarkeit erwiesen, aber unklar, ob eine hinreichend große Studie in absehbarer Zeit realisierbar ist**

3

Was tun bei ausbleibender Response?

Was tun bei ausbleibender Response?

- Grundsätzlich normierte Beobachtungsskalen einsetzen (z.B. PANSS, CGI), um den klinischen Verlauf zu objektivieren
- TDM zum Ausschluss Rapid Metaboliser/ mangelnde Adhärenz
- Diagnose überprüfen
- **Ab wann kann mangelnde Besserung als Non-Response gewertet werden?**
- **Dosissteigerung, antipsychotische Augmentation oder Switch?**

Ab wann kann von non-Response ausgegangen werden?

- Post hoc-Auswertung einer 6-Wochen-Studie
- Jugendliche im Alter von 13–17 Jahren mit Schizophrenie
- Olanzapin vs. Placebo
- Großteil der Symptombesserung erfolgt früh im Therapieverlauf, early response (>20% Symptombesserung) nach 3 Wochen bester Prädiktor
- Befunde decken sich weitgehend mit Daten bei Erwachsenen (2 Wochen)

Eur Child Adolesc Psychiatry (2015) 24:1485–1496
DOI 10.1007/s00787-015-0725-1



ORIGINAL CONTRIBUTION

Early response or nonresponse at week 2 and week 3 predict ultimate response or nonresponse in adolescents with schizophrenia treated with olanzapine: results from a 6-week randomized, placebo-controlled trial

Marie Stentbjerg-Olesen¹ · Stephen J. Ganocy² · Robert L. Findling³ · Kiki Chang⁴ ·
Melissa P. DelBello⁵ · John M. Kane^{6,7,8,9} · Mauricio Tohen¹⁰ · Pia Jeppesen¹ ·
Christoph U. Correll^{6,7,8,9}



Cochrane Database of Systematic Reviews

Dosissteigerung oder Switch?

Increasing antipsychotic dose versus switching antipsychotic for non response in schizophrenia (Review)

Samara MT, Klupp E, Helfer B, Rothe PH, Schneider-Thoma J, Leucht S

- Review mit Einschluss EINER doppelblinden Studie sehr schlechter Qualität aus 1993 (N=29)
- Studienarme: Fluphenazin (Lyogen®) 20 mg/d fortgeführt (Einschluss: non-response nach 4 Wochen) vs. Dosissteigerung (Fluphenazin 80 mg/d) vs. Switch (Haloperidol 20 mg/d)
- Keine eindeutigen Gruppenunterschiede hinsichtlich aller Outcomes nach 4 Wochen
- ▶ **“There is extremely limited evidence and no clear conclusions can be drawn. There is an urgent need for further trials in order to determine the optimal treatment strategy for people with schizophrenia who do not respond to their initial antipsychotic treatment.”**

Adjuvantes Antipsychotikum?

- Metaanalyse von 16 Studien (N=694 Pat.): Augmentation ist Monotherapie hinsichtlich allgemeiner Symptombesserung überlegen (SMD=-0.53, p=0.002) ...
- ...allerdings nur in Studien schlechter Qualität...
- In hochwertigen Studien: KEIN Unterschied!
- Negativsymptome: sign. Besserung bei Augmentierung mit Aripiprazol (SMD=-0.41).
- ▶ **Keine qualitativ gute Evidenz für antipsychotische Augmentation, außer Aripiprazol bei Negativsymptomatik**

Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis

Britta Galling^{1,3}, Alexandra Roldán⁴, Katsuhiko Hagi^{2,5}, Liz Rietschel⁶, Frozan Walyzada², Wei Zheng⁷, Xiao-Lan Cao⁸, Yu-Tao Xiang⁹, Mathias Zink¹⁰, John M. Kane^{2,3,11,12}, Jimmi Nielsen^{3,14}, Stefan Leucht¹⁵, Christoph U. Correll^{2,3,11,12}

¹Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ²Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA; ³Hofstra Northwell School of Medicine, Hempstead, NY, USA; ⁴Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Sumitomo Dainippon Pharma Co., Tokyo, Japan; ⁶University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁷Guangzhou Brain Hospital, Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, China; ⁸Department of Psychiatry, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China; ⁹Unit of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, University of Macao, Taipa, Macao, SAR, China; ¹⁰Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ¹¹Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA; ¹²Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA; ¹³Department of Psychiatry, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark; ¹⁴Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; ¹⁵Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München, Munich, Germany



Ab wann Clozapin?

Allgemeines zu Clozapin

- Neue S3-Leitlinie Schizophrenie sehr klar: Nach dem 2. Antipsychotikum ohne klinische Besserung unbedingt Clozapin, keine Polypharmazie
- Neben klinischer Effektivität auch positive, gut gesicherte Effekte auf Hospitalisierung, Morbidität, Suizidalität
- In Deutschland noch zu wenig genutzt – nur knapp 50 % der Patienten mit TRS erhalten Clozapin
- **Neu: Gastrointestinale UAW (Ileus) häufiger als vermutet, nicht nur kardiale und hämatologische UAW**
- Auch neu: Zunehmende Erfahrungen mit Rechallenge nach UAW
- Wichtig: Clozapin braucht Geduld, maximale Effekte erst nach 3-6 Monaten

Clozapin als early-stage (first/second-line) treatment?

- Review/ Metaanalyse (15 Studien; 314 CLZ vs. 800 andere AP).
- Clozapin: Als Erst- oder Zweitlinientherapie signifikant besser als andere AP allgemein ($g=0.220$), und ...
- ...im direkten Vergleich auch Risperidon überlegen ($g=0.27$)
- ▶ **Deutliche Anhaltspunkte für eine Überlegenheit von Clozapin ggü. anderen Antipsychotika, jedoch größere klinische Studien erforderlich**
- Aktuell: EARLY-Studie: OLZ vs CLZ second-line (DFG-gefördert, PI: Alkomiet Hasan, Augsburg)



Wie ist es mit Auslassversuchen/ Dosisreduktion?

Absetzversuche

- Hintergrund der Diskussion: Strukturelle Hirnveränderungen im Tiermodell und bei Menschen mit Schizophrenie und Antipsychotika-Therapie zu beobachten
- Einerseits: Assoziation von Hirnvolumen-Reduktion mit schlechterem Outcome – Hinweis auf neurodegenerative Komponente und neuroprotektive Effekte einer Antipsychotika-Therapie?
- Andererseits: Assoziation zwischen höherer Antipsychotika-Exposition und vermehrtem Verlust von Hirnvolumen (Makaken, Menschen)
- Aktuelle Bildgebungsstudie (Pat. mit Schizophrenie, low-dose AP): Abnahme graue Substanz (nicht mit AP assoziiert, eher Ausdruck der Krankheit), Volumenzunahme weiße Substanz und Basalganglien (mit AP-Therapie und tw. auch klinischer Besserung assoziiert)
- Diskussion immer noch nicht abgeschlossen
- Frühere Leitlinien empfohlen (auf sehr dünner Evidenzbasis) Absetzversuche nach 2 bzw. 5 Jahren

Auslassversuche/ Dosisreduktion

Metaanalysen

- Zumindest für die ersten zwei Jahre nach Therapiebeginn hat Erhaltungstherapie einen Vorteil ggü. Absetzen
- Ohne Angabe eines Zeitintervalls:
Bei Dosisreduktion auf "low dose" erhöht sich das Rückfallrisiko um 44%,
bei Reduktion auf "very low dose" erhöht sich das Rückfallrisiko um 72%



Was ist mit den neueren Antipsychotika?

Neue Antipsychotika („Dritte Generation“)

- **Cariprazin (Reagila®):**
Seit 2018 in D, IQWiG/AkdÄ: Geringer Zusatznutzen ggü. RIS als Langzeittherapie bei Negativsymptomen. Lange HWZ, wichtige UAW: Akathisie.
- **Lurasidon (Latuda®):**
GBA 2015: kein klin. Nutzen (PANSS) ggü. OLZ, RIS, QUE. Methodische Schwächen der Zulassungsstudien. Vom Markt genommen.
- **Iloperidon (Fanaptum®):**
Langes Hin-und-her über 10 Jahre hinsichtlich Zulassung, Nutzen fraglich.
- **Brexpiprazol (Rxulti®):**
Zulassung seit 2018. Ursprünglich für ADHS entwickelt, Zul. auch für Depression. Einnahme 1 x täglich, keine sign. Vorteile ggü. Aripiprazol.
- **Asenapin (Sycrest®):**
Seit 2011 Zulassung primär für Bipolare Strg., in den USA auch für Schizophrenie; in D nicht wg. nicht ausreichend belegter Wirksamkeit.



Was ist in der Pipeline?

Antipsychotisch wirksame Substanzen in der Pipeline

- **SEP-363856** (TAAR1-Agonist)
nach 4 Wo. -17 PANSS-Punkte in der Verum-Gruppe
- **ITI-007/ Lumateperon**
Serotonin/Glutamat/Dopamin-Modulator
Fokus: weniger UAWs
Kritik an RCT-Design und Pharmanähe; Vergleichsdaten fehlen, ggf. für TRS
- **BI 425809** (Glycin-Transporter-Inhibitor)
Fokus: Kognition
Phase2-RCT
- **Olanzapin plus Samidorphan** (Opioid-Rez.-Anta)
Fokus: weniger Gewichtszunahme
Gewichtszunahme $\geq 10\%$: 18% vs. 30%; NNT=7
- **Erythropoetin** (verbesserte Neuroplastizität)
Fokus: Kognition



JAMA Psychiatry | Original Investigation

Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia A Randomized Clinical Trial

Christoph U. Correll, MD; Robert E. Davis, PhD; Michal Weingart, PhD; Jelena Saillard, MS, MBA; Cedric O'Gorman, MD, MBA; John M. Kane, MD; Jeffrey A. Lieberman, MD; Carol A. Tamminga, MD; Sharon Mates, PhD; Kimberly E. Vanover, PhD

Kritik an RCT-Design und Pharmanähe; Vergleichsdaten fehlen, ggf. für TRS

Efficacy and safety of the novel glycine transporter inhibitor BI 425809 once daily in patients with schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study

Wolfgang Fleischhacker, Jana Podhorna, Martina Gröschl, Sanjay Hake, Yihua Zhao, Songqiao Huang, Richard SE Keefe, Michael Desch, Ronald Brenner, David P Walling, Emilio Mantero-Arenza, Kazuyuki Nakagome, Stephane Pollertier

Summary

Background Cognitive impairment associated with schizophrenia predicts poor functional outcomes, but currently no approved pharmacotherapy is available. This study investigated whether the glycine transporter-1 inhibitor BI 425809 improves cognition in patients with schizophrenia.

Petersen et al. *Trials* (2018) 19:611
<https://doi.org/10.1186/s13063-018-2995-7>

STUDY PROTOCOL

Open Access

Effects of recombinant human erythropoietin on cognition and neural activity in remitted patients with mood disorders and first-degree relatives of patients with psychiatric disorders: a study protocol for a randomized controlled trial

Jeff Zapp Petersen^{1,2}, Lejla Sjaric Schmidt¹, Maj Vinberg^{1,6}, Martin Balslev Jørgensen^{1,6}, Ida Høegeman¹, Hannekore Ehteshami^{1,4}, Gitte Moos Knudsen⁵, Lars Vedel Kessing^{1,6} and Kamilla Woznica Mikowik^{1,2*}

Zusammenfassung

- 1. Welche Akutmedikation sollten Patienten mit Schizophrenie erhalten?**
Benzodiazepine und/oder irgendein Antipsychotikum außer Haldol... (zB RIS; AMI)
- 2. Was ist das optimale Antipsychotikum für eine Dauertherapie?**
Nach Effektstärken: Amisulprid, Risperidon, Olanzapin.
Aber: Individuelle Berücksichtigung des UAW-Spektrums
- 3. Was sollte bei ausbleibender klinischer Response passieren?**
Nach max. 3 Wochen ohne sign. Response: Switch auf anderes AP.
- 4. Wann sollte Clozapin zum Einsatz kommen?** Spätestens nach Wirkungslosigkeit eines 2. AP (keine Polypharmazie!) Geduld haben, unbedingt auf GI-UAW achten
- 5. Wie ist es mit Absetzversuchen?** Nach aktuellem Stand profitieren nur wenige Pat. von Dosisreduktion oder Absetzen. Individuelle Entscheidung.
- 6. Wie ist der Stellenwert der neueren Antipsychotika der 3. Gen.?** Bescheiden.
- 7. Was ist an Antipsychotika in der Pipeline?** Einige neue Wirkmechanismen, für die nächsten 3 Jahre eher nichts für die KJPP-Praxis.
- 8. Wünschenswert: naturalistische klinische Studien, analog zu OPUS YOUNG (DK)**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

christian.bachmann@uniklinik-ulm.de