

**Stellungnahme der Kommission „Entwicklungspsychopharmakologie“ der DGKJP, BAG und des BKJPP zur
Einschränkung der Anwendungsdauer von Risperidon auf 6 Wochen
Kurzzeitbehandlung von anhaltenden Aggressionen bei Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung
(vgl. Fachinformation vom Jan. 2011)**

Ralf W. Dittmann und Frank Häßler

Da es in den letzten Wochen zum o. g. Sachverhalt viele Anfragen von verunsicherten Eltern gab, aber auch von Kolleginnen und Kollegen sowie einzelne Anforderungen bezüglich ausführlicher Begründungen von Seiten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (MDK), soll die folgende Stellungnahme der Information, Orientierung und Argumentation dienen.

Einleitung

Menschen mit einer geistigen Behinderung besitzen eine erhöhte Vulnerabilität, sowohl somatisch als auch psychisch zu erkranken. Die medizinische Komorbidität und die Prävalenzraten für psychische Störungen sind mindestens 3-4mal so hoch wie in der allgemeinen Bevölkerung. Der Schweregrad einer Intelligenzminderung sowie begleitende somatische Störungen haben aber unzweifelhaft Auswirkungen auf die Ausprägung einer Psychopathologie und damit auf die Prävalenz psychischer Störungen, die für fremd aggressives Verhalten zwischen 23 und 62% und für auto aggressives Verhalten zwischen 10 und 25% liegt (Ballinger et al. 1991; Baumeister et al. 1993; Santosh und Baird 1999; Deb et al. 2001).

Häufig lässt sich eine relativ stabile intraindividuelle Persistenz insbesondere selbstverletzenden Verhaltens (SVV) beobachten. Aggressives Verhalten verhindert nicht nur oft soziale Inklusion sondern stellt auch für das psychosoziale Umfeld eine große Herausforderung dar. Die bei Vorliegen derartiger anhaltender Aggression indizierte Pharmakotherapie sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss allgemeiner und spezieller psycho- und soziotherapeutischer sowie pädagogischer Maßnahmen eingebettet sein (Häßler 2011; vgl. Fachinformation Risperidon, 2011).

Risperidon

Da zu Risperidon in der Indikation aggressives Verhalten bei Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung eine gute Datenlage bezüglich kontrollierter Studien, die vorwiegend über 4 bis 6 Wochen gingen, zu verzeichnen ist (Ipser und Stein 2007; Häßler und Reis 2010) und die Effektstärken zwischen 0.7 und 0.8 liegen (Pappadopoulos et al. 2006), hat diese Substanz eine Zulassung in dieser Indikation erhalten, die laut aktueller Fachinformation zu Risperdal vom Januar 2011 unter 4.1 bezüglich der Anwendungsdauer auf maximal 6 Wochen limitiert ist, z.B.:

„RISPERDAL ist indiziert zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggressivität bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderer störender Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert...“

Die entsprechende Begründung des Committees for Medicine Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) (vgl.: Risperdal_referral_EMA_Art30AnnI-IV_deutsch_081112.pdf) vom November 2008 lautete dazu:

„Für das Anwendungsgebiet Schwere Aggressionen bei Kindern/Jugendlichen mit Verhaltensstörung bewertete der CHMP das Sicherheitsprofil bei Kindern/Jugendlichen und verlangte weitere Klarstellungen vor allem in Bezug auf die Gegenanzeigen und die Unstimmigkeiten zwischen der aktuellen Sicherheitsübersicht (April 2008) und der letzten Sicherheitsübersicht vom Januar 2008 (liegen den Autoren im Wortlaut nicht vor). Nach Ansicht der CHMP ist die Regression der Geschlechtsreife zwar nicht belegt, doch die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels stellt fest, dass „die Wirkungen der Langzeitbehandlung auf Geschlechtsreife und Körpergröße nicht ausreichend untersucht wurden“. Ohne ausreichende Berücksichtigung vorliegender offener Studien mit längerer Anwendungsdauer (über 6 Wochen) gelten die 6-wöchigen Kurzzeitstudien als die wichtigsten Wirksamkeitsstudien, weil das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen schlechter zu sein scheint als bei Erwachsenen.“

Der CHMP erörterte auch die Anwendung von Risperidon bei Kindern mit normalen intellektuellen Fähigkeiten und stellte fest, dass die kontrollierten Studien überwiegend bei Kindern mit grenzwertigem IQ oder geistiger Retardierung durchgeführt wurden. Gemäß dem Sicherheitsprofil von Risperidon bei Kindern sollte die Anwendungspopulation nicht auf Kinder und Jugendliche mit normalem IQ erweitert werden.

Auch Kinder mit autistischen Störungen werden laut CHMP nicht in die vorgeschlagene Indikation einbezogen.

Kommentar

Da die Begrenzung der Anwendungsdauer auf maximal 6 Wochen in der einzigen o. g. Indikation im Kindes- und Jugendalter aus Sicht der EMA auf fehlenden kontrollierten Studien mit einem längeren Untersuchungszeitraum bzw. einer nicht ausreichenden Datenlage beruht, bedurfte es von Seiten der Pharmazeutischen Industrie oder von Seiten der verantwortlichen Politik einer schnellstmöglichen Initiierung bzw. Unterstützung derartiger doppel-blinder, plazebo-kontrollierter Studien, die über einen Zeitraum von 6 Wochen hinaus gehen.

Über eine finanzielle Förderung der Europäischen Union (FP7 Programm) ist ein solches internationales Studienprogramm in Gang gesetzt worden, die zugehörigen Studien (bei Störung des Sozialverhaltens, bei Kindern und Jugendlichen mit mindestens Normalbegabung) befinden sich in der Vorbereitungsphase (PERS Projekt, <http://www.gnd.ro/persproject/>; EMEA-001034-PIP01-10).

Bis zum Vorliegen der Ergebnisse dieser Studien sollte eine zeitlich nicht eingeschränkte Anwendung in der Übergangsphase möglich sein (entsprechend der vorhergehenden Fachinformation vom März 2004), die durch die Krankenkassen erstattungspflichtig ist.

1. Eine offene Langzeitstudie über 52 Wochen, die für die gute Verträglichkeit von Risperidon spricht, da nur 9% der 504 eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen aufgrund von Nebenwirkungen (Prolaktinspiegelerhöhungen und Gewichtszunahme) die Studie abbrachen (Croonenberghs et al. 2005), unterstützt die Argumentation bezüglich einer nicht eingeschränkten Anwendung in einer Übergangsphase.

2. Die Limitierung auf max. 6 Wochen geht an den Bedürfnissen der betroffenen Kinder und Jugendlichen und der daraus resultierenden Versorgungssituation in Familien und Institutionen vorbei, und sie gefährdet eklatant die gesellschaftliche Teilhabe der Behinderten. Darüber hinaus steht eine derartige Einschränkung dem § 25 der UN-Behindertenrechtskonvention entgegen. Zugelassene medikamentöse Alternativen zeichnen sich nicht etwa durch eine bessere Studienlage, insbesondere nicht in der längerfristigen Anwendung und insbesondere nicht hinsichtlich dieser Zielgruppe aus.
3. Es muss als unethisch angesehen werden und ist ärztlich nicht zu verantworten, im Einzelfall eine klinisch effiziente Behandlung eines Patienten aufgrund formaler Einschränkungen (hier die 6-Wochen-Grenze) abbrechen zu müssen und damit potentiell einen Rückfall schwerwiegender Symptomatik zu provozieren. Solche Unterbrechungen einer wirksamen psychopharmakologischen Behandlung können häufig zu einem generell schlechteren Behandlungsergebnis führen (Häßler et al., in press).
4. Die aktuelle deutschsprachige Fachinformation (vom Januar 2011) enthält einige Unstimmigkeiten:

4a: Beruhend auf dem ersten Beschluss des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) von 1996 müssen Vertragsärzte seit dem 1. Januar 2000 die Diagnosen der von ihnen behandelten Patienten auf den Abrechnungsunterlagen und Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen nach der International Classification of Diseases (ICD-10)-SGBV verschlüsseln (Deutsches Ärzteblatt, Januar 2000). In der Fachinformation ist aber eine diagnostische Einordnung der ‚unterdurchschnittlichen intellektuellen Funktion bzw. der mentalen Retardierung‘ nach dem US-amerikanischen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) gefordert.

4b: Im 2. Absatz unter ‚Verhaltensstörung‘ ist von einer ‚kontinuierlichen Anwendung‘ die Rede, die ‚fortwährend beurteilt und begründet‘ werden muss. Kurzzeitbehandlung (< 6 Wochen) und kontinuierliche Behandlung stehen nach unserer Auffassung in einem Widerspruch zueinander.

4c: Die Indikationsformulierung bezieht sich auf ‚anhaltende Aggression bei Verhaltensstörung ...‘, wobei in der weiteren Ausführung unter 4.1 zum Schweregrad auch von ‚anderen störenden Verhaltensweisen‘, die eine pharmakologische Behandlung erfordern, geschrieben wird. Allgemein störende Verhaltensweisen bei intelligenzgeminderten Kindern und Jugendlichen sollen ja - nach der Indikation - nicht generell pharmakologisch behandelt werden.

Es ist nicht auszuschließen, dass diese missverständlichen Formulierungen auf unzureichenden Übersetzungen aus dem englischsprachigen Original beruhen. Die Formulierungen in den relevanten Dokumenten (Fachinformation und Gebrauchsinformation) werden weitgehend von den zuständigen Zulassungsbehörden, in Abstimmung mit den pharmazeutischen Firmen, festgelegt.

Jenseits der Zulassung und der zugelassenen Indikation kann ein Arzt nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung des Patienten – im Einzelfall, als sog. ‚Heilbehandlungsversuch‘ - jedes Arzneimittel verordnen („off-label“ use), was aber nicht automatisch eine Kostenerstattung durch die zuständige Krankenkasse zur Folge haben muss – siehe Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 23. 5. 2000 - [B 1 KR 2/99 R.](#)

Literatur

Ballinger BR, Ballinger CB, Reid AH, McQueen E (1991) The psychiatric symptoms, diagnoses and care need of 100 mentally handicapped patients. *Br J Psychiatry* 158: 251 – 254

Baumeister AA, Todd ME, Sevin JA (1993) Efficacy and Specificity of Pharmacological Therapies for Behavioral Disorders in Persons with Mental Retardation. *Clin Neuropharmacology* 16:271 – 294

Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, van Dongen S, Risperidone study group (2005) Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:64-72

Deb S, Thomas M, Bright C (2001) Mental disorder in adults with intellectual disability. 2: The rate of behaviour disorders among a community-based population aged between 16 and 64 years. *J Intellect Disabil Res* 45: 506-514

Häßler F, Reis O. (2010) Pharmacotherapy of disruptive behaviour in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev* 16:265-272

Häßler F (2011) *Intelligenzminderung. Eine ärztliche Herausforderung.* Springer, Berlin

Häßler F, Glaser T, Reis O. Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behaviours in adults with mental retardation – A 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry*, in press

Ipser J, Stein DJ (2007) Systematic review of pharmacotherapy of disruptive disorder in children and adolescents. *Psychopharmacology* 191:127-140

Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS (2006) Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: Efficacy and effect size. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:27-39

Santosh PJ, Baird G (1999) Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. *The Lancet*; 354:233-242

Mannheim, den 13.07.2011