

Behandlung aggressiven Verhaltens bei Menschen mit Intelligenzminderung

Therapeutischer Stellenwert des Antipsychotikums Zuclopenthixol

Frank Häbler, Rostock, Christoph Hiemke, Mainz, und Thomas Glaser, Leverkusen

Menschen mit einer Intelligenzminderung besitzen im Vergleich zur normal intelligenten Allgemeinbevölkerung eine höhere Vulnerabilität für die Ausprägung komorbider bzw. koinzidenter somatischer und psychischer Störungen. Eine besondere interdisziplinäre Herausforderung stellt aggressives Verhalten dar, welches oft neben sozio- und psychotherapeutischen Interventionen auch der psychopharmakologischen Behandlung bedarf. Dabei kommen in erster Linie Antipsychotika zum Einsatz. Insbesondere für das Antipsychotikum der ersten Generation Zuclopenthixol liegen sowohl für Erwachsene als auch bei Kindern und Jugendlichen randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte sowie auch einige offene Studien in diesem Indikationsbereich vor. Die Studienergebnisse bewiesen die signifikante Überlegenheit von Zuclopenthixol gegenüber Placebo bereits in niedrigen Dosierungen von im Mittel 10 mg/Tag. In einem Dosierungsbereich bis 20 mg/Tag sind einschränkende Nebenwirkungen nicht zu erwarten. Damit wird Zuclopenthixol auch in der aktuellen Leitlinie für die Behandlung von aggressivem Verhalten bei Menschen mit Intelligenzminderung empfohlen.

Schlüsselwörter: Intelligenzminderung, Verhaltensauffälligkeiten, Aggressivität, Zuclopenthixol

Psychopharmakotherapie 2018;25:52–7.

Im Vergleich zur normal intelligenten Allgemeinbevölkerung leidet ein größerer Anteil der Menschen mit Intelligenzminderung (IQ < 70) an komorbiden oder koinzidenten gesundheitlichen Problemen, sowohl somatischen Beschwerden und Erkrankungen als auch psychischen Auffälligkeiten und Störungen [4, 8, 10, 30, 33]. So sind bei Menschen mit Intelligenzminderung die Prävalenzen für unter anderem schizophrene, affektive und organisch-psychische Störungen, Angst- und Zwangsstörungen, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten deutlich erhöht. Letztere lassen sich in externalisierende und internalisierende Verhaltensauffälligkeiten einteilen. Zur ersten Gruppe gehören beispielsweise verbale, destruktive, auto- und fremdaggressive Verhaltensformen, zur zweiten Gruppe zählen ängstliche Verhaltensweisen und sozialer Rückzug. Insbesondere aggressives Verhalten stellt bei Menschen mit Intelligenzminderung

ein häufiges Problem und damit oft eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Die Prävalenzzahlen für herausforderndes Verhalten (challenging behavior) bei Erwachsenen liegen nach neueren Untersuchungen zwischen 18,1 [2] und 25% [37], je nach Definition und Unterteilung in weniger oder mehr herausforderndes Verhalten; Letzteres ist dadurch gekennzeichnet, dass es täglich auftritt, die gesellschaftliche Teilhabe erheblich einschränkt, physische Interventionen zur Gefahrenabwehr erforderlich macht oder in schwere Selbstverletzungen einmündet. Bei Kindern fanden Einfeld und Mitarbeiter, je nach Schweregrad der Intelligenzminderung, in 17 bis 24% Verhaltensauffälligkeiten [9]. Insbesondere impulsiv-aggressives Verhalten mit Eigen- und Fremdgefährdung, welches zu einer Einschränkung der gesellschaftlichen Teilhabe führt, erfordert zusammen mit nichtmedikamentösen Behandlungsstrategien häufig

eine pharmakotherapeutische Intervention [6, 8, 15, 19, 24].

Die Verabreichung von Psychopharmaka an Menschen mit Intelligenzminderung zur Behandlung von psychiatrischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten bedarf einer sorgfältigen Abwägung von Nutzen und Risiko, der besonderen Beachtung von ethischen und rechtlichen Aspekten und soll den in der aktuellen Leitlinie „Intelligenzminderung“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Prof. Dr. med. Frank Häbler, Gesellschaft für Gesundheit und Pädagogik mbH (GGP), Tagesklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Dierkower Höhe 14, 18146 Rostock, E-Mail: Frank.Haessler@ggp-gruppe.de
Prof. Dr. Christoph Hiemke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz
Dr. Thomas Glaser, Bayer Vital GmbH, Geb. K56, 51368 Leverkusen

festgelegten Grundsätzen folgen. Die hier am häufigsten verabreichten Psychopharmaka sind Antipsychotika [15, 24]. Auch wenn die Datenlage für Antipsychotika zur Behandlung aggressiven Verhaltens bei Menschen mit Intelligenzminderung lückenhaft ist, so haben sie im Gegensatz zu Antidepressiva, Anxiolytika und Phasenprophylaktika dennoch eine Berechtigung [31]. Die aktuelle Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015) [32] empfiehlt den Einsatz von Antipsychotika dann, wenn alle anderen therapeutischen Interventionen alleine in einem angemessenen Zeitraum zu keinem Effekt geführt haben, die Behandlung koexistenter gesundheitlicher Probleme keine Verhaltensänderung bewirkte und das Risiko für die betroffene Person hoch ist, sich selbst oder anderen zu schaden. Somit zielt die Therapie mit Antipsychotika primär nicht nur auf die Behandlung psychotischer Symptome, sondern auch auf die Beeinflussung problematischen Verhaltens wie fremd- und eigenaggressives Verhalten oder auch einen Leidensdruck erzeugende Stereotypien, Hyperaktivität und schwere Affektregulationsstörungen. Nur für wenige Antipsychotika sowohl der ersten (FGA) wie auch der zweiten (SGA) Generation sind kontrollierte randomisierte klinische Studien für Patienten mit Intelligenzminderung durchgeführt worden. Am besten untersucht sind Risperidon, Thioridazin, Aripiprazol, Haloperidol, Olanzapin und Zuclopenthixol [15, 24, 31]. Für die Behandlung von aggressiven psychomotorischen Erregungszuständen bei Menschen mit Intelligenzminderung sind in Deutschland Risperidon, Melperon und Zuclopenthixol zugelassen.

Ziel des vorliegenden Artikels ist es, die verfügbare klinische Evidenz für den Einsatz von Zuclopenthixol bei Patienten mit Intelligenzminderung zusammenzufassen. Neben der Betrachtung des rezeptorpharmakologischen Profils und der wenigen klinischen Studien aus den 80er- und 90er-Jahren werden schwerpunktmäßig die Ergebnisse von zwei kontrollierten Studien zusammengefasst, die mit identischem Design an Erwachsenen wie auch an Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung durchgeführt wurden [13, 18].

Zuclopenthixol

Zuclopenthixol ist ein mittelpotentes „First-Generation“-Antipsychotikum (FGA) aus der chemischen Klasse der Thioxanthene. Es ist das cis(Z)-Isomer und eine Weiterentwicklung von Clopenthixol, das bereits Anfang der 60er-Jahre als Neuroleptikum entwickelt und in den Markt eingeführt wurde. Zuclopenthixol ist in Deutschland in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar. Für die orale Anwendung steht es als Hydrochlorid in Tabletten- und Tropfenform zur Verfügung sowie zur Injektion als Acetat (Kurzzeit-Depot) und Decanoat (Depot). Abhängig von der Darreichungsform ist es für verschiedene Anwendungsgebiete zugelassen. So kann es eingesetzt werden zur Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Psychosen, von Manien, von psychomotorischen und aggressiven Erregungszuständen bei Demenz sowie von psychomotorischen Erregungszuständen bei geistiger Behinderung. Seine Wirksamkeit bei schizophrenen Patienten [22, 26, 27] sowie bei der Therapie von Aggressivität

und psychomotorischen Erregungszuständen [7, 16] ist in zahlreichen klinischen Studien gezeigt worden. Für die Behandlung von psychomotorischen Erregungsstörungen bei Menschen mit Intelligenzminderung sind die oralen Darreichungsformen von Zuclopenthixol (als Hydrochlorid in Tabletten und Tropfen) indiziert.

Rezeptorpharmakologie

Wie viele Antipsychotika der ersten und zweiten Generation interagiert auch Zuclopenthixol mit einer Reihe verschiedener Neurotransmitter-Rezeptoren [16]. Es ist ein hochaffiner Antagonist an Dopamin-D₁- und -D₂-Rezeptoren sowie an Serotonin(5-HT)-_{2A}-Rezeptoren. Mit moderater Affinität bindet Zuclopenthixol an 5-HT_{2C}- und Histamin H₁-Rezeptoren, nur geringe Affinität hat es zu α_2 -adrenergen und muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren [23].

Mit der hohen Affinität zu Dopamin-D₂- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren ähnelt das Rezeptorprofil von Zuclopenthixol dem von einigen Antipsychotika der zweiten Generation (SGA), beispielsweise von Risperidon, unterscheidet sich andererseits dadurch aber deutlich von dem von Haloperidol und anderen „klassischen“ FGA (Abb. 1). Diese Kombination einer Wechselwirkung mit sowohl D₂- wie auch 5-HT-Rezeptoren ist wahrscheinlich die pharmakologische Basis für die ausgeprägte antiaggressive Wirksamkeit von Zuclopenthixol [41].

Pharmakokinetik

Zuclopenthixol-Hydrochlorid wird rasch resorbiert, maximale Plasmaspiegel werden nach drei bis vier Stunden erreicht [1]. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt im Mittel 20 Stunden (Bereich 12 bis 29 Stunden), was eine tägliche Einmalgabe ermöglicht. Bei Verabreichung im Abstand von 12 Stunden, werden stabile Plasmaspiegel von Zuclopenthixol erreicht, die nach fünf bis sechs Tagen im Steady-State sind. Die Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Effekts etwa 44%. Die Metabolisierung von

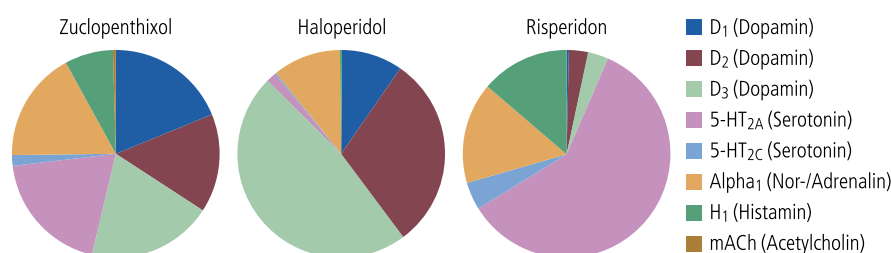


Abb. 1. Schematische Darstellung der Rezeptorprofile von Zuclopenthixol, Haloperidol und Risperidon. Die der Darstellung zugrunde liegenden Rezeptoraffinitätsdaten stammen aus [16].

Zuclopenthixol erfolgt über Sulfoxidation, N-Dealkylierung und Konjugation mit Glucuronsäure. Daran beteiligt sind zu einem gewissen Teil die Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) CYP2D6 und CYP3A4 [5]. Bei Kombination mit Inhibitoren oder Induktoren dieser Enzyme, wie Paroxetin oder Fluoxetin als Inhibitoren von CYP2D6 oder Carbamazepin als Induktor von CYP3A4, besteht die Möglichkeit für Wechselwirkungen. Die verfügbaren Daten zeigen, dass Fluoxetin und Paroxetin potente Inhibitoren des Metabolismus von Zuclopenthixol sind [5].

Klinische Daten

Ältere Studien

Seit Anfang der 80er-Jahre wurde Zuclopenthixol aufgrund seiner antiaggressiven Wirkung bei Kindern und Erwachsenen mit Intelligenzminderung eingesetzt. **Tabelle 1** gibt einen Überblick über fünf Studien bei Erwachsenen und über eine Studie, die mit Kindern durchgeführt wurde.

Da für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit Placebo-kontrollierte Studien entscheidend sind, wird im Folgenden auf die beiden Vergleichsstudien zu Haloperidol [25, 29] sowie die offene Studie von Grinshpoon et al. [11] und die offene Studie bei Kindern [39] nur kurz eingegangen. In der Stu-

die von Karsten et al. [25] wurden 100 intelligenzgeminderte Patienten mit psychomotorischen Erregungszuständen über 12 Wochen doppelblind oral entweder mit Zuclopenthixol (mittlere Dosis nach 12 Wochen 34 mg/Tag) oder Haloperidol (5 mg/Tag) behandelt. Malt et al. [29] verglichen Zuclopenthixol (mittlere Dosis 5,5 mg/Tag) mit Haloperidol (1,56 mg/Tag) in einer doppelblinden Cross-over-Studie (2-mal 8 Wochen, 1 Woche Auswaschphase) bei 34 verhaltensauffälligen lernbehinderten Patienten. Abhängig von den verwendeten Beurteilungsinstrumenten wurde in beiden Studien eine im Vergleich zu Haloperidol überlegene Wirksamkeit von Zuclopenthixol gezeigt. Anders als in diesen beiden Studien wurden aggressive chronisch schizophrene (n=10) und psychotische intelligenzgeminderte (n=6) Patienten in der Untersuchung von Grinshpoon et al. [11] mit Zuclopenthixoldecanoat bis zu neun Monate behandelt. Gemäß der Brief Psychiatric Rating Scale wurde für die Gesamtgruppe eine signifikante Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten beobachtet. Spivak et al. [39] führten eine offene Studie mit Zuclopenthixol (bis zu 26 mg/Tag) bei 15 geistig zurückgebliebenen Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensstörungen über 12 Wochen durch.

Sie konnten eine deutliche Verbesserung der Verhaltensauffälligkeiten bei insgesamt guter Verträglichkeit feststellen. In den zwei Placebo-kontrollierten Studien von Izmeth et al. (n=116) [21] und Singh & Owino (n=52) [38] wurde ein „Discontinuation“-Design verwendet, bei dem nach einer mehrwöchigen Einwaschphase die Responder doppelblind in eine Verum- und eine Placebo-Gruppe randomisiert wurden. In beiden Studien betrug die Doppelblindphase 12 Wochen. Während bei Singh & Owino Zuclopenthixol-Tabletten (mittlere Dosis 34 mg/Tag, Bereich 10–80 mg/Tag in der Doppelblindphase) verabreicht wurden, gaben Izmeth et al. Zuclopenthixoldecanoat als intramuskuläre Injektionen (mittlere Wochen-dosis 119 mg, Bereich 50 mg/3 Wochen – 600 mg/Woche). Bei Izmeth et al. [21] brachen insgesamt 14 Patienten aus der Placebo-Gruppe und vier Patienten aus der Verum-Gruppe wegen einer Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrads ihrer Verhaltensstörung die Studie vorzeitig ab. Bezüglich des Zielparameters Fremdaggressivität fand sich sowohl nach sechs Wochen als auch nach zehn Wochen ein signifikanter Effekt zugunsten von Zuclopenthixol. Bei Singh & Owino [38] zeigte sich über den gesamten Verlauf keine Verschlechterung in der Verum-Gruppe,

Tab. 1. Studien mit Zuclopenthixol bei Patienten mit Intelligenzminderung

	Anzahl/Alter [n/Jahre]	Dosis [mg]	Ergebnisse	Referenz
I. Im Vergleich zu Haloperidol				
Doppelblind, randomisiert, 12 Wochen	100/25,4	Z: 34 H: 5	Z > H in Woche 8 und 12 NW: Z < H CGI p < 0,001	Karsten et al., 1981
Cross-over, doppelblind, 2 × 8 Wochen	34/36,8	Z: 5,5 H: 1,6	Z > H CGI p < 0,01 SHBS p < 0,001	Malt et al., 1995
II. Im Vergleich zu Placebo				
Doppelblind, randomisiert, 12 Wochen	116/31,0	ZD: 119/Woche i. m.	CGI/SBRS: Z > P	Izmeth et al., 1988
Doppelblind, randomisiert, 12 Wochen	52/34	Z: 34	CGA: Z > P BDA: Z > P, p < 0,05	Singh & Owino, 1992
Offen, 9 Monate	16/40,1	ZD: 200–300 i. m.	BPRS: Abnahme, besonders Erregung, Feindseligkeit	Grinshpoon et al., 1998
Offen, 12 Wochen	15/12,5	Z: 13,6	CBP-NSA: sign. Abnahme, p < 0,001	Spivak et al., 2001

Z: Zuclopenthixol; H: Haloperidol; ZD: Zuclopenthixoldecanoat; P: Placebo; BDA: Behavioral disorder assessment; BPRS: Brief psychiatric rating scale; CBP-NSA: Checklist for behavior problems involving limited or no social awareness; CGA: Clinical global assessment; CGI: Clinical global impression; NW: Nebenwirkungen; SBRS: Specific behavior rating scale; SHBS: Schedule for handicaps, behavior and skills (mod. nach [16])

während in der Placebo-Gruppe eine signifikante Verschlechterung in Woche 14 und am Ende der Studie festzustellen war. Neun (von 25) Patienten aus der Placebo-Gruppe und nur zwei (von 27) Patienten aus der Verum-Gruppe beendeten die Studie vorzeitig. Im Allgemeinen waren in beiden Studien Nebenwirkungen gering ausgeprägt, unproblematisch und therapeutisch gut zu beherrschen. In der Studie von Izmeth et al. wurden überraschenderweise in der Placebo-Gruppe mehr Nebenwirkungen beobachtet (vor allem Angstzustände) als in der Verum-Gruppe [21]. Bei Singh & Owino [38] hingegen war die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen in der Verum-Gruppe geringfügig höher als in der Placebo-Gruppe. Generell handelte es sich um Neuroleptika-spezifische Nebenwirkungen wie extrapyramidal-motorische Symptome, Hypersalivation und Angst/Erregung.

Aktuellere Studien

Angeregt durch die Ergebnisse der oben genannten Studien wurden zwei neuere doppelblinde Placebo-kontrollierte Studien, eine bei Erwachsenen und eine bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung und persistierendem aggressiven Verhalten durchgeführt [13, 14, 18] (Tab. 2). Bei beiden Studien wurde das bereits oben beschriebene Discontinuation-Design verwendet. In der Studie mit Erwachsenen mit Intelligenzminderung erhielten zunächst 49 Patienten wegen eines mehr als an drei Tagen/Woche auftretenden aggressiven Verhaltens sechs Wochen oral Zuclopenthixol in einem Dosierungsbereich von 2 bis 20 mg/Tag. Nach der darauffolgenden Randomisierung folgte eine 12-wöchige Doppelblindphase, in der 19 Patienten weiter Zuclopenthixol (Verum-Gruppe) und 20 Place-

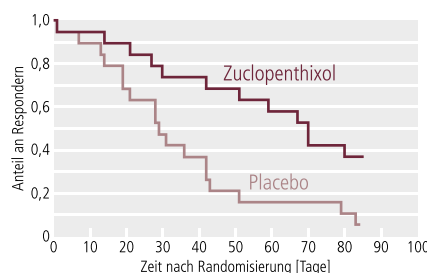


Abb. 2. Kaplan-Meier-Kurve der Response-Rate bei Erwachsenen (Bestand der antiaggressiven Wirkung, die zuvor unter 6-wöchiger offener Behandlung mit Zuclopenthixol erreicht worden war) auf der Basis der gewichteten MOAS-Summenwerte, Intent-to-treat-Analyse, $p=0,005$ [13]; MOAS: Modified overt aggression scale

bo erhielten. Die mittlere Tagesdosis an Zuclopenthixol betrug 11,4 mg. Der Anteil der beständigen Responder lag hinsichtlich der primären Wirksamkeitsvariablen aggressives Verhalten, gemessen mithilfe des gewichteten MOAS-Scores, mit 37% unter Zuclopenthixol signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit 5% (Abb. 2).

Die Verträglichkeit von Zuclopenthixol war mit der von Placebo vergleichbar. In der Verum-Gruppe traten bei zwei Patienten substanzbezogene Nebenwirkungen auf, in der Placebo-Gruppe bei vier Patienten. Extrapyramidal-motorische Symptome und Gewichtszunahme wurden nicht beobachtet.

Nach dem Ende der 12-wöchigen Doppelblindphase erhielten wieder alle Patienten Zuclopenthixol. Insgesamt nahmen 31 der ursprünglich 39 Patienten an dieser offenen Verlängerung der Studie über einen Zeitraum von zwei Jahren teil, wovon 21 sie auch planmäßig beendeten. Diese 21 Patienten profitierten über diesen langen Zeitraum von der Einnahme von Zuclopenthixol hinsichtlich des primären Effekts auf ihr aggressives Verhalten. Die Dosierungen lagen im gleichen Bereich wie

in der doppelblinden Phase. Von klinischer Relevanz könnte der Befund sein, dass insbesondere die Patienten von der Zuclopenthixol-Gabe profitierten, die in die Verum-Gruppe randomisiert worden waren und die Medikation kontinuierlich genommen hatten. Die Placebo-Gruppe dagegen, die vor der Randomisierung ebenso von der Zuclopenthixol-Gabe profitiert hatte, dann aber in der Doppelblindphase Placebo erhielt, erreichte nach Wiedereinstellung auf Zuclopenthixol diese anfänglichen positiven Effekte nicht mehr. Deshalb brachen insgesamt zehn Patienten in der 24-monatigen Verlängerungsphase die Behandlung ab [17].

Die Analyse des Zusammenhangs von Dosis, Serumspiegel und klinischer Wirksamkeit erbrachte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosis und Serumspiegel. Dagegen korrelierten aber weder Dosis noch Serumspiegel mit klinischen Effekten [36]. Dies lag zum einen am Studiendesign mit flexibler Dosierung, das gewählt worden war, weil man ohnehin für Antipsychotika in der Regel keinen Zusammenhang zwischen Spiegel und Wirkung findet [28]. Zum anderen lagen die Serumkonzentrationen bei fast allen untersuchten Probanden über 1 ng/ml. Bei dieser Konzentration wird eine über 60- bis 70%ige Blockierung von Dopamin-D₂-Rezeptoren erreicht [34], die bei Antipsychotika als ausreichend angesehen wird, um eine volle therapeutische Wirkung zu erzielen [12]. Ein therapeutisches Drug-Monitoring kann im Einzelfall bei einer Behandlung mit Zuclopenthixol bei fehlendem Therapieansprechen oder bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sinnvoll sein [20].

Das Design der beschriebenen Studie mit Erwachsenen mit Intelligenzminderung wurde in der Studie mit aggressiven Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung in identischer Weise übernommen. Zunächst erhielten 39 Kinder sechs Wochen lang Zuclopenthixol im Dosierungsbereich 4 bis 20 mg/Tag. 62% aller mit Zuclopenthixol in der offenen Phase behandelten Kinder und Jugendlichen waren

Tab. 2. Neuere Studien mit Zuclopenthixol im Vergleich zu Placebo bei Erwachsenen und Kindern mit Intelligenzminderung

	Anzahl/Alter [n/Jahre]	Mittlere Dosis [mg/Tag]	Ergebnisse	Referenz
Doppelblind, randomisiert, 12 Wochen	39/37,1	Z: 11,4	Z > P MOAS $p=0,02$	Häbler et al., 2007; 2008
Doppelblind, randomisiert, 12 Wochen	24/12,7	Z: 7,9	Z > P MOAS $p=0,024$	Häbler et al., 2014

Z: Zuclopenthixol; P: Placebo MOAS: Modified overt aggression scale

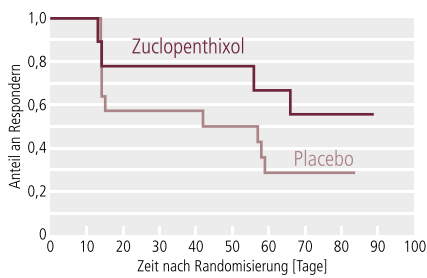


Abb. 3. Kaplan-Meier-Kurve der Responderate bei Kindern (Bestand der antiaggressiven Wirkung, die zuvor unter 6-wöchiger offener Behandlung mit Zuclopenthixol erreicht worden war) auf der Basis der gewichteten MOAS-Summenwerte, Intent-to-treat-Analyse, $p=0,024$ [18]; MOAS: Modified overt aggression scale

Responder. Diese 24 Kinder wurden randomisiert, 15 davon in die Placebo-Gruppe und neun in die Verum-Gruppe. Der Anteil der Responder lag hinsichtlich der primären Wirksamkeitsvariablen aggressives Verhalten gemäß gewichtetem MOAS-Summenwert mit 86% unter Zuclopenthixol signifikant höher als in der Placebo-Gruppe mit 29% (Abb. 3).

Nach der Randomisierung wurden in beiden Gruppen keinerlei Nebenwirkungen registriert.

Die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen in der offenen Phase waren bei den Kindern und Jugendlichen mit 8% doppelt so hoch wie in der Studie bei Erwachsenen, aber wesentlich niedriger als in einer holländischen Studie mit Risperidon bei Adoleszenten mit unterdurchschnittlicher Intelligenz, wo sie bei 26% der Patienten beobachtet wurden [3].

Klinischer Stellenwert von Zuclopenthixol

Zur Anwendung von Zuclopenthixol in der Behandlung von herausforderndem Verhalten, insbesondere impulsiv-aggressiven Verhaltens bei Menschen mit Intelligenzminderung existiert eine Vielzahl von Daten, die Zuclopenthixol übereinstimmend als in dieser Indikation wirksames und gut verträgliches Antipsychotikum ausweisen, das die Verhaltensproblematik rasch und nachhaltig zu verbessern vermag. Bereits 1999, das heißt nach dem Vorliegen der Ergebnisse der älteren Studien, pos-

tulierten Santosh und Baird [35], dass Zuclopenthixol das einzige konventionelle Antipsychotikum ist, das einen positiven Effekt auf chronische Verhaltensstörungen bei Kindern und Erwachsenen mit Intelligenzminderung hat, obwohl es bis zu diesem Zeitpunkt keine entsprechende methodisch hochwertige Studie mit Kindern gab. Die vorliegenden Ergebnisse der neueren Studien bestätigen diese Feststellung.

Entgegen der weit verbreiteten Meinung, dass heutzutage bei einer Gabe eines Antipsychotikums bevorzugt ein SGA statt ein FGA gewählt werden soll, hat sich das FGA Zuclopenthixol als wirksam und gut verträglich erwiesen. Auch wenn eine direkte Vergleichsstudie zwischen Zuclopenthixol und Risperidon bei Menschen mit Intelligenzminderung nicht existiert, so deuten die verfügbaren Daten auf ein vergleichbares Wirkprofil des SGA und des FGA hin. Das SGA Risperidon ist in einer Vielzahl von Studien bei Patienten mit Intelligenzminderung untersucht worden. Die Ergebnisse sprechen überwiegend für eine gute Wirksamkeit, speziell auf autoaggressives Verhalten, aber auch für ein nicht unerhebliches Nebenwirkungsprofil, insbesondere mit Müdigkeit, Rhinitis, Kopfschmerzen, Gewichtszunahme und extrapyramidal-motorischen Symptomen [15]. In der von Tyrer et al. [40] publizierten dreiarmligen Studie ($n=86$) ergab sich kein Vorteil von Risperidon gegenüber Placebo.

Zuclopenthixol ist in der Behandlung aggressiven Verhaltens bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Intelligenzminderung nicht nur effektiv, sondern auch gut verträglich. Von klinisch praktischer Relevanz ist die Tatsache, dass die Wirkung bereits bei niedriger mittlerer Dosierung im Bereich um 10 mg/Tag einsetzt und hohe Dosierungen nicht erforderlich sind (Erfahrungen aus den Studien, die bei klinischer Anwendung bestätigt werden). Damit ist das Risiko für das Auftreten vor allem von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen gut kontrollierbar. Der allgemeine Grundsatz der Pharmakotherapie bei Menschen mit

Intelligenzminderung „start low and go slow“ gilt auch uneingeschränkt für die Anwendung von Zuclopenthixol. Die Ergebnisse der Studien und die klinischen Erfahrungen sprechen eher für eine kontinuierliche Gabe von Zuclopenthixol bei vorhandener Indikation als für die oft propagierten Auslassversuche, da nach einer Unterbrechung der Behandlung die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen der ursprünglichen Effizienz gering ist.

Pharmakologisch könnte die hochaffine Wechselwirkung von Zuclopenthixol sowohl mit dopaminergen wie auch serotonergen Rezeptoren sowie mit etwas geringerer Affinität auch mit histaminergen Rezeptoren zu seinem spezifischen und günstigen Wirkprofil beitragen. Dadurch unterscheidet sich Zuclopenthixol von einem „klassischen“ FGA wie Haloperidol.

Insgesamt belegen die klinischen und pharmakologischen Daten zusammen mit der jahrzehntelangen klinischen Erfahrung, dass Zuclopenthixol ein wirksames und gut verträgliches Antipsychotikum für die Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit Intelligenzminderung ist und sich in seinem Wirkprofil von dem ebenfalls dafür zugelassenen SGA Risperidon nicht wesentlich unterscheidet.

Interessenskonflikterklärungen

FH erhielt von Bayer Vital GmbH finanzielle Unterstützung bei der Durchführung der Studie als Investigator-initiated Trial.

CH hat für seine Tätigkeiten als Referent oder Berater Honorare von den Firmen Servier und Janssen erhalten. Es besteht kein Interessenkonflikt für diese Arbeit.

TG war bis zu seinem Ruhestand Mitarbeiter der Bayer Vital GmbH und ist derzeit in einer beratenden Funktion für Bayer Vital GmbH tätig.

Treatment of aggressive behavior in intellectually disabled patients. Therapeutic position of the antipsychotic zuclopenthixol

People with intellectual disabilities have a higher vulnerability to suffer from comorbid somatic or psychic disorders as compared to the general population. In particular, aggressive behavior is an interdisciplinary challenge, which often deserves social and psychotherapeutic interventions in addition to psychopharmacological treatment. For the latter, primarily antipsychotic drugs are used. Especially for the first-generation antipsychotic zuclopenthixol a number of both placebo-controlled double-blind and open label studies

with adults as well as with children and adolescents have been performed in this indication. The results of these studies proved the superiority of zuclopenthixol over placebo already in mean dosages as low as 10 mg/day. In a dose range up to 20 mg/day limiting side effects are unlikely. Consequently, in the actual guideline zuclopenthixol is recommended for treatment of aggressive behavior in intellectually disabled patients.

Key words: Intellectual disability, behavioral disturbances, aggression, zuclopenthixol

Literatur

1. Aaes-Jørgensen T. Serum concentrations of cis (Z)-clopenthixol or trans(E)-clopenthixol after administration of cis (Z)-clopenthixol and clopenthixol to human volunteers. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64(Suppl 294):64–9.
2. Bowring DL, Totsika V, Hastings RP, et al. Challenging behaviors in adults with an intellectual disability: A total population study and exploration of risk indices. *Br J Clin Psychol* 2017;56:16–32.
3. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CTM. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry* 2001;62:239–48.
4. Cooper SA, van der Speck R. Epidemiology of mental ill health in adults with intellectual disabilities. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:431–6.
5. Davies SJC, Westin AA, Castberg I, Lewis G, et al. Characterisation of zuclopenthixol metabolism by in vitro and therapeutic drug monitoring studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:444–53.
6. Deb S, Unwin GL. Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature. *Curr Opin Psychiat* 2007;20:461–6.
7. Degner D, Bleich S, Kropp S, Landen H, et al. Zuclopenthixol bei geronto-psychiatrischen Patienten. *Psychopharmakotherapie* 2001;8:152–7.
8. Eady N, Courtenay K, Strydom A. Pharmacological management of behavioural and psychiatric symptoms in older adults with intellectual disability. *Drugs Aging* 2015;32:95–102.
9. Einfeld SL, Ellis LA, Emerson E. Comorbidity of intellectual disability and mental disorder in children and adolescents; a systematic review. *J Intell Dev Disabil* 2011;36:137–43.
10. Emerson E, Einfeld S, Stancliffe RJ. The mental health of young children with intellectual disabilities or borderline intellectual functioning. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2010;45:579–87.
11. Grinshpoon A, Moskowitz M, Valevski A, Kreizman A, et al. Zuclopenthixol D1/D2 antagonist, for treatment of chronic aggressive schizophrenia and psychotic oligophrenic patients. *Eur Psychiatry* 1998;13:273–5.
12. Gründer G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, et al. Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:236–48.
13. Häbller F, Glaser T, Beneke M, Pap AF, et al. Zuclopenthixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviors: discontinuation study. *Br J Psychiatry* 2007;190:447–8.
14. Häbller F, Glaser T, Pap AF, Beneke M, et al. A double-blind placebo-controlled discontinuation study of zuclopenthixol for the treatment of aggressive disruptive behaviors in adults with mental retardation-secondary parameter analyses. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:232–9.
15. Häbller F, Reis O. Pharmacotherapy of disruptive behavior in mentally retarded subjects: A review of the current literature. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16:265–72.
16. Häbller F, Messer T, Glaser T. Rationale Therapie von Aggressivität und psychomotorischen Erregungszuständen mit Zuclopenthixol. *Die Psychiatrie* 2011;8:43–51.
17. Häbller F, Glaser T, Reis O. Effects of zuclopenthixol on aggressive disruptive behavior in adults with mental retardation-A 2-year follow-up on a withdrawal study. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:339–43.
18. Häbller F, Dück A, Jung M, Reis O. Treatment of aggressive behavior problems in boys with intellectual disabilities using zuclopenthixol. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:579–81.
19. Häbller F. Intelligenzminderung und Verhaltensstörungen – psychopharmakologische Zugänge. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2015;14:1–4.
20. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62.
21. Izmeth M, Khan SY, Kumarjeewa DI, Shivanathan S, et al. Zuclopenthixol decanoate in the management of behavioral disorders in mentally handicapped patients. *Pharmacotherapeutica* 1988;5:217–27.
22. Jayakody K, Gibson RC, Kumar A, Gunadasa S. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD000525.
23. Jeffries JJ. Use of the neuroleptic zuclopenthixol. *Today's Ther Trends* 1996;14:45–54.
24. Ji NY, Findling RL. Pharmacotherapy for mental health problems in people with intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:103–25.
25. Karsten D, Kivimäki T, Linna SL. Neuroleptic treatment of oligophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64(Suppl):39–45.
26. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005474.
27. Lacey M, Jayaram MB. Zuclopenthixol versus placebo for schizophrenia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD010598.
28. Lopez LV, Kane JM. Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: a review of the literature. *Schizophr Res* 2013;147:368–74.
29. Malt UF, Nystad R, Bache T, Noren O. Efficacy of zuclopenthixol in comparison to haloperidol in the treatment of mentally retarded with behavior disorders. *Br J Psychiatry* 1995;166:374–7.
30. Matthews T, Weston N, Baxter H, Felce D, et al. A general practice-based prevalence study of epilepsy among adults with intellectual disabilities and of its association with psychiatric disorder, behavior disturbance and career stress. *J Intell Disabil Res* 2008;52:163–73.
31. McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological interventions for challenging behavior in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2015;15:303.
32. NICE guideline 11. Challenging behavior and learning disabilities: Prevention and interventions for people with learning disabilities whose behavior challenges. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2015.
33. Oeseburg B, Jansen DEMC, Dijkstra GJ, Groothoff JW, et al. Prevalence of chronic disease in adolescents with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2010;31:698–704.
34. Reimold M, Solbach C, Noda S, Schaefer JE, et al. Occupancy of dopamine D(1), D(2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology* 2007;190:241–9.
35. Santosh PJ, Baird G. Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. *Lancet* 1999;354:233–42.
36. Schwarz V, Reis O, Glaser T, Thome J, et al. Therapeutic drug monitoring of zuclopenthixol in a double-blind placebo-controlled discontinuation study in adults with intellectual disabilities and aggressive behavior. *Pharmacopsychiatry* 2014;47:29–32.
37. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, et al. Mental illness, challenging behavior, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. *BMJ* 2015;351:h4326, doi: 10.1136/bmj.h4326.
38. Singh I, Owino WJ. A double-blind comparison of zuclopenthixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped inpatients with associated behavioral problems. *J Intell Disabil Res* 1992;23:541–9.
39. Spivak B, Mozes T, Mester R, Kodelik M, et al. Zuclopenthixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: An open label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:279–84.
40. Tyrer P, Oliver-Africana PC, Brown WT, et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behavior in patients with intellectual disability: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:57–63.
41. Willner P. The neurobiology of aggression: implication for the pharmacotherapy of aggressive challenging behavior by people with intellectual disabilities. *J Intell Disabil Res* 2015;59:82–92.