

Psychopharmakotherapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Intelligenzminderung und expansivem herausforderndem Verhalten

Frank Häbeler, Olaf Reis und Steffen Weirich, Rostock

Menschen mit einer Intelligenzminderung (IM) weisen im Vergleich zur normal intelligenten Allgemeinbevölkerung eine höhere Vulnerabilität für die Ausprägung komorbider bzw. koinzidenter somatischer und psychischer Störungen auf. Eine besondere interdisziplinäre Herausforderung stellt fremd- und autoaggressives Verhalten dar, welches oft neben sozio- und psychotherapeutischen Interventionen auch der psychopharmakologischen Behandlung bedarf. Hierbei kommt es auf eine gute Kooperation zwischen der Kinder- und Jugendpsychiatrie und der Psychiatrie an. Der Artikel widmet sich den speziellen Indikationen für eine solche psychopharmakologische Behandlung, den Häufigkeiten medikamentöser Therapien und den einzelnen Medikamentengruppen im Kindes- und Jugend- sowie im Erwachsenenalter. Nicht zuletzt geht er kritisch auf die häufig praktizierte, aber oft nicht indizierte Polypharmazie ein.

Schlüsselwörter: Intelligenzminderung, Psychopharmakotherapie im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter, Polypharmazie

Psychopharmakotherapie 2019;26:315–21.

Definition, Epidemiologie und Verlauf

Intelligenzminderung (IM) mit einem Intelligenzquotienten (IQ) <70 wird laut ICD-10 wie folgt definiert: „Ein Zustand von verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten; besonders beeinträchtigt sind Fertigkeiten, die sich in der Entwicklungsperiode manifestieren und die zum Intelligenzniveau beitragen, wie Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten“ [27].

Bei einer Intelligenzminderung handelt es sich um ein zeitstabiles persönlichkeitsimmanentes Merkmal, wobei die individuellen Beeinträchtigungen von Fertigkeiten abhängig vom Alter und den damit verbundenen Entwicklungsaufgaben zu unterschiedlichen Funktionsbeeinträchtigungen im Alltag führen. Damit stellt Intelligenzminderung keine psychiatrische Erkrankung dar, sondern ein Personenmerkmal, mit des-



Psychopharmacotherapy in children, adolescents, and adults with intellectual disabilities and challenging behaviour

People with intellectual disabilities show an increased vulnerability for comorbid or coincident somatic and mental disorders compared to the general population. Disruptive aggressive behavior endangering self and others presents a major challenge to interdisciplinary teams and needs to be treated. Besides sociotherapeutic and psychotherapeutic interventions often psychopharmacological treatment is needed. This paper describes particular indications for psychopharmacological treatment, the incidence of its use, and characterizes groups of psychopharmaceuticals separately. It also critically discusses polypharmacy as a strategy often used in the treatment of people with intellectual disability.

Key words: Intellectual disability, psychopharmacotherapy in children, adolescents and adults, polypharmacy

sen Auftreten sich die Wahrscheinlichkeiten von assoziierten Risiken erhöhen.

Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung schwankt in epidemiologischen Studien in Abhängigkeit vom Schweregrad der Intelligenzminderung zwischen 0,6 und 1,8% [8, 34]. In einer aktuellen Studie betrug sie unter den 3- bis 17-Jährigen 1,1% [37]. Das männliche Geschlecht überwiegt leicht (male gender ratio 1,2–1,4), was zum Teil an den zahlreichen X-chromosomal gendefekten liegt.

Komorbiditäten

Im Vergleich zur normal intelligenten Allgemeinbevölkerung leidet ein größerer Anteil der Menschen mit Intelligenzminderung an komorbiden oder koinzidenten gesundheitlichen Problemen, sowohl somatischen Beschwerden und Erkrankungen

Prof. Dr. med. habil. Frank Häbeler, Tagesklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der GGP-Gruppe, Dierkower Höhe 14, 18146 Rostock, E-Mail: frank.haessler@ggp-gruppe.de

Priv.-Doz. Dr. phil. Olaf Reis, Dr. med. Steffen Weirich, Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock

als auch psychischen Auffälligkeiten und Störungen (10 bis 45 %; Odds-Ratio 1,5–4,0), was eine Herausforderung allgemein für die Diagnostik und Behandlung und speziell für die Transition darstellt [7, 14, 41, 47]. So sind bei Menschen mit Intelligenzminderung die Prävalenzen für unter anderem schizophrene, affektive, organisch-psychische, Angst- und Zwangsstörungen, posttraumatische Belastungsstörungen, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten sowie Suizidalität deutlich erhöht.

Zunehmend ins Blickfeld geraten ältere Menschen mit einer Intelligenzminderung. Diese wiesen in einer schwedischen Registerstudie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Rate an affektiven und Angststörungen auf. Die intelligenzgeminderten Patienten mit einer Affekt- und Angststörung hatten in dieser Studie eine 11-mal höhere Rate an weiteren psychiatrischen Komorbiditäten wie Persönlichkeitsstörungen und unspezifischen Psychosen [39].

Verhaltensauffälligkeiten lassen sich in externalisierende und internalisierende Auffälligkeiten einteilen. Zur ersten Gruppe gehören beispielsweise verbale und destruktive Aggressivität sowie auto- und fremdaggressive Verhaltensformen, zur zweiten Gruppe zählen ängstliche Verhaltensweisen und sozialer Rückzug. Aggressives Verhalten stellt bei Menschen mit Intelligenzminderung ein häufiges Problem und damit oft eine interdisziplinäre Herausforderung dar („challenging behavior“) [40]. Die Prävalenzzahlen bei Erwachsenen liegen nach neueren Untersuchungen zwischen 18,1 % [2] und 25 % [49, 50], je nach Definition und Unterteilung in weniger oder mehr herausforderndes Verhalten; hierbei ist Letzteres 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 et al. [13] allgemein je nach Schweregrad der Intelligenzminderung in 17 bis 24 % Verhaltensauffälligkeiten.

Psychopharmaka Allgemeine Aspekte

Wenn eine komorbide psychiatrische Störung medikamentös behandelt werden soll, sind in Deutschland die relevanten Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zu beachten. Ein relativ aktueller Überblick über effektive psychopharmakologische Behandlungsstrategien und zu beachtende Nutzen-Risiko-Abwägungen findet sich bei Molina-Ruiz et al. [38].

Eine Psychopharmakotherapie sollte immer als nachgeordnete Interventionsstrategie in ein Gesamtbehandlungskonzept unter primärer Ausschöpfung allgemeiner und spezieller psycho- und soziotherapeutischer sowie pädagogischer Maßnahmen in Abhängigkeit von einer differenziellen Indikation eingebettet sein [23]. Bei ausgeprägtem häufigem und anhaltendem herausforderndem Verhalten ist eine medikamentöse Intervention indiziert. Die am häufigsten verabreichten Psy-

chopharmaka sind Antipsychotika [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. Die aktuelle Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [40] empfiehlt den Einsatz von Antipsychotika erst dann, wenn alle anderen therapeutischen Interventionen in einem angemessenen Zeitraum zu keinem Effekt geführt haben, die Behandlung koexistenter gesundheitlicher Probleme keine Verhaltensänderung bewirkte und das Risiko für die betroffenen Person, sich selbst oder anderen zu schaden, hoch ist. Somit zielt die Therapie mit Antipsychotika primär nicht nur auf die Behandlung psychotischer Symptome, sondern auch auf die Beeinflussung problematischen Verhaltens (z. B. fremd- und eigenaggressives Verhalten) oder auch Leidensdruck erzeugende Stereotypien, Hyperaktivität und schwere Affektregulationsstörungen.

Vor Beginn der Psychopharmakotherapie sollte nach angemessener und dokumentierter Aufklärung eine rechtsverbindliche Zustimmung eingeholt werden, das heißt bei Kindern und Jugendlichen von den Sorgeberechtigten. Erwachsene, die die Tragweite der Einwilligung zur Behandlung selbst absehen, können selbst einwilligen, ansonsten der gesetzliche Betreuer. Zu einer angemessenen Aufklärung gehört auch die Erörterung von Alternativen, der angestrebten Dauer der Behandlung, von Risiken und Wahrscheinlichkeiten bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen. Im Hinblick auf § 1904 und § 1906 BGB kommt der Entscheidung, ob es sich um eine Heilbehandlung oder eine „freiheitsentziehende Maßnahme“ durch den Einsatz von Medikamenten handelt, eine juristische Bedeutung zu. Bei einer Heilbehandlung, soweit sie nicht mit einer extremen Gefährdung des Betroffenen einhergeht, reicht die Zustimmung des Personensorgeberechtigten bzw. Betreuers aus. Bei zugelassenen Medikamenten, insbesondere Neuroleptika, muss von einer extremen Gefährdung a priori nicht ausgegangen werden. Im Falle „freiheitsentziehender Maßnahmen“ bedarf es der Zustimmung des Vormundschaftsgerichts bzw. des Familiengerichts. Weiterhin sind frühere Psychopharmaka-Behandlungen hinsichtlich ihrer Effizienz vs. Nichteffizienz und der aufgetretenen Nebenwirkungen unbedingt zu berücksichtigen.

In Anlehnung an die Richtlinien der World Psychiatric Association (WPA) [10] sollten folgende Empfehlungen beachtet werden:

- Es ist sicherzustellen, dass alle notwendigen körperlichen, apparativen (z. B. EKG und EEG) und laborchemischen Untersuchungen durchgeführt wurden.
- Es ist sicherzustellen, 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 Medikaments sicherstellt 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.
- Es ist sicherzustellen, dass ein angemessenes Follow-up arrangiert ist und auch durchgeführt wird.
- Der Einsatz mehrerer Psychopharmaka gegen „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 ist.

Für Menschen mit Intelligenzminderung und einer zusätzlichen psychischen Störung gelten die gleichen Behandlungskriterien wie für nicht intelligenzgeminderte Personen. Dennoch sollte stets mit einer geringeren Dosis begonnen und in langsameren Schritten die Dosis gesteigert werden („start low, go slow“) [19]. Da Menschen mit einer Intelligenzminderung besonders vulnerabel, das heißt generell anfälliger für Nebenwirkungen sind, sollte deren Auftreten systematisch und regelmäßig mit entsprechend validierten Skalen erfasst werden [33]; dazu zählen die „Dyskinesia Identification System Condensed User Scale“ (DISCUS) und die „Matson Evaluation of the Drug Side Effects“ (MEDS). Mithilfe der MEDS lassen sich nicht nur extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen, sondern gleichzeitig auch gastrointestinale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen dokumentieren [32].

Viele der bei Erwachsenen eingesetzten modernen Psychopharmaka besitzen keine oder eine nur auf einige Indikationen beschränkte Zulassung im Kindes- und Jugendalter. Bei einer fehlenden Zulassung können diese Medikamente im Rahmen eines therapeutischen Heilversuchs (sogenannter „Off-Label-Use“) eingesetzt werden, wobei dann besonders strenge Maßstäbe an die Aufklärung und Dokumentation anzulegen sind. Zu beachten ist auch, dass es bei dieser Anwendung Probleme mit der Kostenerstattung durch die jeweilige Krankenkasse geben kann.

Kinder und Jugendliche Indikationen

In einer eigenen Befragung wurde an kinder- und jugendpsychiatrischen Einrichtungen zunächst erfasst, bei welchen Störungen bzw. Symptomen eine Psychopharmakotherapie in der Akut- und in der Dauerbehandlung von Patienten mit Intelligenzminderung indiziert wäre [25]. Mit 61 bzw. 52 % der Nennungen stellten Aggressivität und Autoaggressivität sowohl in der Akut- als auch in der Dauerbehandlung die häufigste Indikation für eine Therapie mit Psychopharmaka dar. Darauf folgten mit 50 bzw. 39 % Konzentrationsstörungen und Hyperaktivität. Den dritten Platz belegten mit 35 bzw. 20 % der

Nennungen Depressionen und andere affektive Störungen. Als vierthäufigste Behandlungsindikation wurden Psychosen mit 20 % genannt. Weitere 17 % entfielen sowohl in der Akut- als auch in der Dauerbehandlung auf Impulskontrollstörungen. Auch in der Untersuchung von Scheifes et al. [46] erhielten 35 % der Kinder mit einer psychiatrischen Diagnose wie Autismus-Spektrum-Störung (ASS), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Psychose und affektive Störung mindestens ein Psychopharmakon. Unter den Kindern mit allgemeinen Verhaltensproblemen waren es 41,2 % und unter denen mit herausforderndem Verhalten sogar 50 %.

Prävalenz

In einer Untersuchung von de Bildt et al. [11] erhielten 9,6 % der intelligenzgeminderten Kinder und Jugendlichen Psychopharmaka. Dieser Anteil lag doppelt so hoch in einer australischen Studie, in der 20 % der 176 Kinder und Jugendlichen im Alter von 11 bis 19 Jahren Psychopharmaka erhielten. In der niederländischen Studie von Scheifes et al. [46] betrug dieser Anteil 29,4 %, wobei fast 40 % der 472 Probanden älter als 18 Jahre waren. 15,3 % der Kinder und Jugendlichen erhielten Antipsychotika und 14,8 % Stimulanzien.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich einzig und allein auf den Einsatz von Antipsychotika, Antidepressiva und Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung bezüglich eines Problemverhaltens.

Antipsychotika

Zuclopenthixol

Bereits 1999 unterstrichen Santosh u. Baird: „Zuclopenthixol is the only conventional antipsychotic that has any positive effect on chronic behavioural disturbances“ [44].

Dies konnte auch bei Kindern und Jugendlichen in einer randomisierten doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bestätigt werden, in der sich Zuclopenthixol als wirksam und nebenwirkungsarm erwies [21]. Die durchschnittliche Dosis lag bei 7,9 mg/Tag. Es empfiehlt sich der Beginn mit einer Tagesdosis von 2 bis 6 mg und eine langsame Steigerung auf 12 bis maximal 16 mg/Tag. Weitere Dosissteigerungen sind meistens nicht erforderlich bzw. erhöhen das Risiko von Nebenwirkungen, da sich die individuelle Ansprechbarkeit auf Zuclopenthixol schon in den beschriebenen niedrigen Dosierungen zeigt („Alles-oder-nichts-Prinzip“).

Risperidon

Risperidon hat für die Indikation „impulsiv-aggressives Verhalten“ eine Zulassung (für 6 Wochen), weil die Wirkung auf aggressives und selbstverletzendes Verhalten in randomisierten doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte [4, 36]. Als effektiv haben sich ein Beginn mit 0,5 mg/Tag und eine langsame Auftitrierung um 0,5 mg alle drei Tage auf 2 bis 4 mg/Tag erwiesen [18].

Andere atypische Neuroleptika

Aripiprazol ist zugelassen für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren. Das Medikament wurde aber auch bei autistischer Störung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren (>75% unter 13 Jahre) in zwei 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien mit flexibler Dosis (2–15 mg/Tag; [43]) beziehungsweise mit fester Dosis (5, 10 oder 15 mg/Tag; [31]) sowie in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. Auf der Grundlage dieser Studien schloss die Cochrane Collaboration, dass Aripiprazol vor allem Reizbarkeit und Hyperaktivität sowie Zwangsstörungen verbesserte. Als Nebenwirkungen sind besonders Gewichtszunahme, Sedierung und Tremor zu nennen [6].

Zu Quetiapin, Olanzapin, Clozapin und Ziprasidon liegen keine aktuellen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studien bei Kindern und Erwachsenen vor, die außerhalb der Indikation psychiatrische Störungen wie Schizophrenien, Depression oder Manie durchgeführt worden wären [45]. Aus eigenen Erfahrungen der Autoren heraus profitieren aggressive Jugendliche mit Intelligenzminderung, die weder auf Risperidon noch auf Zuclopenthixol ausreichend respondiert haben, häufig von Quetiapin in Tagesdosen von 150 bis 400 mg.

Antidepressiva

Die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen mit Problemverhalten bei einer ASS ist gering [26]. Eine neue Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration kam sogar zu der Schlussfolgerung, dass es keinen Beweis für die Wirksamkeit von SSRI bei Kindern mit ASS gibt, aber alarmierende Hinweise für deren Risiko [55]. Sollten sie dennoch verabreicht werden, ist besonders auf Nebenwirkungen wie QT-Zeit-Verlängerung, Tremor, Tachykardie und auch zerebrale Anfälle zu achten.

Stimulanzien

Zu der Therapie einer ADHS(Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)-Symptomatik bei Menschen mit Intelligenzminderung bieten sich ebenso wie bei normal intelligenten Kindern und Jugendlichen Stimulanzien an. Stimulanzien sind bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung allerdings seltener hinreichend wirksam. Nebenwirkungen sind zudem häufiger und dann auch ausgeprägter als in der Population der Kinder und Jugendlichen ohne Intelligenzminderung [20, 51]. Der wichtigste Prädiktor für einen positiven Behandlungseffekt ist ein IQ > 50 [1].

Atomoxetin

Atomoxetin hat sich als nicht wirksam in der Behandlung einer ADHS-Symptomatik bei intelligenzgeminderten Kindern und Jugendlichen erwiesen [35].

Guanfacin

Erste Fallstudien erbrachten einen großen Effekt von Guanfacin auf das hyperaktive Verhalten und einen moderaten Effekt auf Irritabilität bei Kindern mit Trisomie 21. Insgesamt konnte unter Guanfacin das klinisch problematische Verhalten reduziert werden [5].

Transition

Im Übergang in das Erwachsenenalter (Transition) sollte eine effektive Psychopharmakotherapie nach kritischer Prüfung unter Beachtung der geänderten Zulassungsbestimmungen fortgeführt werden (Tab. 1). Wünschenswert wäre eine ausreichend finanzierte überlappende Versorgung durch den übergebenden Kinder- und Jugendpsychiater und den weiter behandelnden Psychiater.

Erwachsene Indikationen

Psychische Störungen wie schizophrene Psychosen und Manien sowie Symptome wie Irritierbarkeit, Agitiertheit und Weinen scheinen die häufigsten Indikationen für den Einsatz von Psychopharmaka im Erwachsenenalter zu sein, auch wenn es generell an empirischer Evidenz und speziell für viele off Label eingesetzte Psychopharmaka fehlt [48, 50].

Prävalenz

Die Prävalenzraten für Psychopharmaka bei Menschen mit Intelligenzminderung liegen in den westlichen, englischsprachigen Ländern zwischen 35 und 58% [29]. Im Rahmen einer in drei Versorgungsregionen in Deutschland durchgeführten Studie erhielten 20% der 351 in die Analyse eingegangenen Patienten mit leichter oder mittelgradiger Intelligenzminderung ein Psychopharmakon, 16% davon ein Antipsychotikum [48].

Antipsychotika

Zuclopenthixol

Eine eigene randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Doppelblindstudie mit insgesamt 39 intelligenzgeminderten Patienten (Placebo: n=20, Zuclopenthixol: n=19) zwischen 18 und 50 Jahren zeigte über 16 Wochen eine signifikante Überlegenheit von Zuclopenthixol gegenüber Placebo. Die Responderrate (MOAS-Score) betrug in der Intention-to-treat-Population (ITT) 36,8% vs. 5% (p<0,02), in der Per-Protocol-(PP-)Population 41,2% vs. 5,9% (p<0,04). Zuclopenthixol wurde in einer mittleren Dosierung von 11,4 mg/Tag eingesetzt. Hinsichtlich der Verträglichkeit ergaben sich keine Unterschiede zur Placebo-Gruppe [16, 17]. Beginnend mit 2 bis 6 mg/Tag liegt die Höchstdosis bei 20 mg/Tag.

Risperidon

Gagiano et al. [15] verabreichten über vier Wochen 39 Erwachsenen 1 bis 4 mg/Tag Risperidon. In der Risperidon-

Tab. 1. Zulassungsstatus der aufgeführten wirksamen Psychopharmaka laut Fachinformationen, Stand 12.09.2019

Wirkstoff (Handelsname® [Beispiel])	Relevante Indikationen	Altersbereich
Zuclopenthixol (Ciatyl Z)	Psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz, psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung, akute und chronische Schizophrenie, Manie	Anwendungsbeschränkung Kinder und ältere Patienten
Risperidon (Risperdal)	Schizophrenie, assoziierte bipolare Störungen, Kurzzeitbehandlung von (bis zu 6 Wochen) bei anhaltender Aggressivität bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, symptomatische Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggressivität bei Verhaltensstörungen bei Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlichen intellektuellen Fähigkeiten	Ab 5 Jahre bei Verhaltensstörungen, alle anderen Indikationen ab 18 Jahre
Aripiprazol (Abilify)	Schizophrenie	Ab 15 Jahre
Methylphenidat (Medikinet, Ritalin, Equasym, Concerta; Medikinet adult, Ritalin adult)	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	6–17 Jahre; ab 18 Jahre
Atomoxetin (Strattera)	ADHS	Ab 6 Jahre
Guanfacin (Intuniv)	ADHS	6–17 Jahre
Clomipramin (Anafranil)	Depressive Syndrome, Zwangsstörungen, Phobien, Panikstörungen, Schlafähmung, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie, langfristige Schmerzbehandlung, Schlafähmung, Kataplexie, hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie	Bei depressiven Störungen unter 18 Jahre nur im Ausnahmefall
Paroxetin (Seroxat)	Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression), Zwangsstörung, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, sozialer Angststörung/sozialer Phobie, generalisierter Angststörung, posttraumatischer Belastungsstörung	Ab 18 Jahre
Naltrexon	Zusätzliche Behandlung innerhalb eines umfassenden Therapieprogramms einschließlich psychologischer Begleitung für entwöhnte Patienten, die Opioid-abhängig waren und zur Unterstützung der Abstinenz bei Alkoholabhängigkeit	Ab 18 Jahre
Valproinsäure (Ergenyl, Orfiril)	Generalisierte Anfälle in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch klonischen Anfällen Fokale und sekundär generalisierte Anfälle Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird	Cave: gebärfähige Jugendliche, Frauen Bei epileptischen Anfällen im Kleinkindalter nur in Ausnahmefällen als Monotherapie, ab 18 Jahren zur Manie-Behandlung
Topiramamat (Topamax)	Fokale Anfälle und sekundär generalisierte Anfälle	
	■ Monotherapie	Ab 6 Jahre
	■ Zusatztherapie	Ab 2 Jahre
	Prophylaxe Migräne-Kopfschmerzen	

Gruppe zeigten 58,2% eine Verbesserung in der Aberrant Behaviour Checklist (ABC) gegenüber 31,3% in der Placebo-Gruppe (n=38). Über Nebenwirkungen berichteten 59% in der Verum-Gruppe und 66% in der Placebo-Gruppe. EPMS (extrapyramidale motorische Störungen), Müdigkeit, Verletzungen und Kopfschmerzen standen im Vordergrund der angegebenen Nebenwirkungen. Gewichtszunahme, metabolische Veränderungen und eine Erhöhung des Prolactinspiegels müssen beachtet werden. In einer von Tyrer et al. publizierten 3-armigen Studie mit 86 nicht psychotischen, aggressiven, intelligenzgeminderten Personen ergab sich kein Vorteil von Risperidon gegenüber Haloperidol und Placebo [53]. Die Datenerhebung stützte sich aber maßgeblich auf Telefoninter-

views. Das Zielsymptom Aggressivität wurde nicht hinsichtlich der Auftretenspersistenz differenziert. Die empfohlene und zu empfehlende Dosis liegt zwischen 0,5 und 4 mg/Tag. Bei einer Depottherapie haben Dosen über 50 mg alle 14 Tage keinen zusätzlichen Effekt, erhöhen nur das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere von EPMS [12].

Antidepressiva

Die einzige randomisierte kontrollierte Studie (Cross-over-Design), in der Antidepressiva bei Verhaltensproblemen von Erwachsenen mit Intelligenzminderung eingesetzt wurde, stammt aus dem Jahre 1995 [30]. Insgesamt sechs von zehn eingeschlossenen Patienten profitierten von Clomipramin. In

einer neueren, retrospektiven Studie untersuchten Janowsky et al. [28] an 14 intelligenzgeminderten Erwachsenen den additiven Effekt von 10 bis 40 mg/Tag Paroxetin. Während sich das selbstverletzende Verhalten signifikant besserte, nahm die Fremdaggressivität nicht ab. Branford et al. [3] schätzen den Effekt der SSRI auf Problemverhalten von intelligenzgeminderten Menschen als sehr gering ein. In 65 % aller Behandlungen mit Paroxetin oder Fluoxetin ließen sich bei 33 Erwachsenen keinerlei positive Wirkungen nachweisen.

Opioidantagonisten

Eine alternative Behandlungsstrategie beruht auf der Opioid-Hypothese, die davon ausgeht, dass selbstverletzendes Verhalten (SVV) die endogene Opioid-Ausschüttung triggert und damit zentrale Belohnungssysteme stimuliert. Gleichzeitig verhindert endogenes Opioid, dass der durch SVV ausgelöste Schmerz hemmend auf das Verhalten wirkt. Die Behandlungsalternative besteht somit in der Anwendung von Opioid-Antagonisten (Naltrexon, Naloxon). Die einzige randomisierte kontrollierte Studie, in welcher der Effekt von Naltrexon im Vergleich zu Placebo an 33 Erwachsenen untersucht wurde, kam zu dem Ergebnis, dass Naltrexon in dieser Indikation nicht wirksam ist [54]. Zumindest kurzfristig kann Naltrexon aber SVV in bis zu 47 % aller Fälle reduzieren. Zu dieser Einschätzung kommen Symons et al. anhand ihrer quantitativen Analyse von 27 Publikationen der Jahre 1983 bis 2003 [52].

Mood Stabilizer (Stimmungsstabilisierer)

Auch wenn es keine diesbezüglichen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien gibt, scheinen sowohl Valproinsäure als auch Topiramate einen positiven Effekt auf das Verhalten von Menschen mit Intelligenzminderung zu haben [9].

Kombinationen von Psychopharmaka

Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Menschen mit Intelligenzminderung, denen gleichzeitig mehrere psychotrop wirkende Medikamente verschrieben wurden. In Studien aus Australien, Irland und Kanada nahmen 20 bis 42,1 % der älteren Erwachsenen mit Intelligenzminderung zwischen fünf und neun verschiedene Psychopharmaka ein [42].

Die folgenden Kombinationstherapien stützen sich in erster Linie auf praktische Erfahrungen (experience-based) und weniger auf statistisch abgesicherte, methodisch anspruchsvolle Studien (evidence-based) [22]:

- Konventionelles Antipsychotikum mit konventionellem Antipsychotikum, beispielsweise Haloperidol mit Levomepromazin
- Atypisches Antipsychotikum mit konventionellem Antipsychotikum, beispielsweise Risperidon und Zuclopenthixol
- Atypisches Neuroleptikum (z. B. Risperidon) mit Methylphenidat
- Atypisches Neuroleptikum mit Antidementivum

- Neuroleptika mit Antidepressiva (SSRI)
- Neuroleptika mit Antiepileptika

Bereits in einer Monotherapie können viele Nebenwirkungen auftreten, die sich aufgrund zu wenig beachteter und teils auch nicht bekannter und zu wenig untersuchter Interaktionen bei Polypharmazie zu einem kaum beherrschbaren Problem ausweiten. Mit immer mehr Medikamenten, die verordnet werden, steigen die möglichen Wechselwirkungen und unvorhersehbaren unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen, wobei sich die Nutzen-Risiko-Relation in Richtung des Risikos verschieben kann. Auch nicht primär psychotrop wirkende Medikamente können aufgrund von Interaktionen auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Ebene psychische Veränderungen bis hin zu Psychosen auslösen. Insbesondere Antibiotika in Kombination mit Lithium, Benzodiazepinen, Neuroleptika, Antidepressiva, Methadon und Disulfiram sind dafür bekannt. Da Menschen mit einer Intelligenzminderung nicht nur vulnerabler hinsichtlich des Auftretens psychischer Störungen sind, sondern auch stärker mit somatischen Störungen und Erkrankungen belastet, müssen die Vor- und Nachteile einer Polypharmazie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Die Möglichkeiten einer Monotherapie sollten primär ausgeschöpft werden, ehe eine Kombinationstherapie in Erwägung gezogen wird. Ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) sollte bei einer Polypharmazie gewährleistet sein. Auch die epileptogene Potenz eines jeden Psychopharmakons muss berücksichtigt werden.

Interessenkonflikterklärung

FH: Vortragshonorare von Shire/Takeda
OR, SW: Beihilfe von Bayer zu einer einer abgeschlossenen forschereinitiierten Studie (IIT) des Arbeitskreises

Literatur

1. Aman MG, Buican B, Arnold LE. Methylphenidate treatment in children with borderline IQ and mental retardation: analysis of three aggregated studies. *J Child Adolescent Psychopharmacol* 2003;13:29–40.
2. Bowring DL, Totsika V, Hastings RP, et al. Challenging behaviours in adults with an intellectual disability: A total population study and exploration of risk indices. *Br J Clin Psychol* 2017;56:16–32.
3. Branford D, Bhaumik S, Naik B. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of perseverative and maladaptive behaviours of people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:301–6.
4. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohen-Kettenis P, Melman CT. 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.
5. Capone GT, Brecher L, Bay M. Guanfacine use in children with Down syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) with disruptive behaviours. *J Child Neurol* 2016;31:957–64.
6. Ching H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD009043.
7. Cooper SA, van der Spek R. Epidemiology of mental ill health in adults with intellectual disabilities. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:431–6.
8. David M, Dieterich K, Billette de Villemeur A, Jouk PS, et al. Prevalence and characteristics of children with intellectual disability in a French county. *J Intellect Disabil Res* 2014;58:591–602.
9. Deb S, Unwin GL. Psychotropic medication for behaviour problems in people with intellectual disability: a review of the current literature. *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:461–6.
10. Deb S, Kwok H, Bertelli M, Salvador-Carulla L, et al.; for the Guideline Development Group of the WPA Section on Psychiatry of intellectual disability. In-

- ternational guide to prescribing psychotropic medication for the management of problem behaviours in adults with intellectual disabilities. *World Psychiatry* 2009;8:181–6.
11. de Bildt A, Mulder EJ, Scheers T, Minderaas RB, et al. Pervasive developmental disorders, behavior problems, and psychotropic drug use in children and adolescents with mental retardation. *Pediatrics* 2006;118:E1860–6.
 12. de Leon J, Greenlee B, Barber J, et al. Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2009;30:613–69.
 13. Einfeld SL, Ellis LA, Emerson E. Comorbidity of intellectual disability and mental disorder in children and adolescents: a systematic review. *J Intellect Dev Disabil* 2011;36:137–43.
 14. Emerson E, Einfeld S, Stancliffe RJ. The mental health of young children with intellectual disabilities or borderline intellectual functioning. *Soc Psychiat Epidemiol* 2010;45:579–87.
 15. Gagiano C, Read S, Thorpe L, et al. Short and long-term efficacy and safety of risperidone in adults with disruptive behaviour disorders. *Psychopharmacology* 2005;179:629–36.
 16. Häföler F, Glaser T, Beneke M, Pap AF, et al. Zuclopenthixol in adults with intellectual disabilities and aggressive behaviours. *Br J Psychiat* 2007;190:447–8.
 17. Häföler F, Glaser T, Pap AF, Beneke M, et al. A double-blind placebo-controlled discontinuation study of zuclopenthixol for the treatment of aggressive disruptive behaviours in adults with mental retardation-secondary parameter analyses. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:232–9.
 18. Häföler 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.
 19. Häföler F. Intelligenzminderung. Berlin: Springer, 2011.
 20. Häföler F, Thome J. Intelligenzminderung und ADHS. *Z Kinder-Jugendpsychiatr Psychother* 2012;40:83–94.
 21. Häföler F, Dück A, Jung M, Reis O. Treatment of aggressive behavior in boys with intellectual disabilities using zuclopenthixol. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24:579–81.
 22. Häföler F, Thome J, Reis O. Polypharmacy in the treatment of subjects with intellectual disabilities. *J Neural Transm* 2014; doi:10.1007/s00702-014-1219-x.
 23. Häföler F. Intelligenzminderung. S2K-Leitlinie 2016; MWV, Berlin.
 24. Häföler F, Hiemke C, Glaser T. Behandlung aggressiven Verhaltens bei Menschen mit Intelligenzminderung. *Psychopharmakotherapie* 2018; 25:52–57
 25. Haessler F, Paecckert J, Reis O. Kinder- und jugendpsychiatrische Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung und psychischen Störungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 2019; doi 10.1055/a-0832-2066.
 26. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, et al. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD008372.
 27. ICD-10 Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (2017) ICD-10-GM-2017 F70-F79 Intelligenzstörung. <http://www.icd-code.de/icd/code/F70-F79.html> (12.09.2017).
 28. Janowsky DS, Shetty M, Barnhill J, et al. Serotonergic antidepressant effects on aggression, self-injurious and destructive/disruptive behaviours in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalistic trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:37–48.
 29. Koch A, Dobrindt J, Schützwohl M. Psychotropic medication and psychotherapeutic treatment of adults with intellectual disabilities (PROMPT-ID): a cross-sectional, epidemiological study in Saxony, Germany. *BMJ Open* 2018; doi: 10.1136/bmjopen-2018-025947.
 30. Lewis MH, Bodfish JW, Powell SB, Golden RN. Clomipramine treatment for stereotype and related repetitive movement disorders associated with mental retardation. *Am J Psychiatry* 1995;100:299–312.
 31. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:1110–9.
 32. Matson JL, Fodstad JC, Rivet TT. The convergent and divergent validity of the Matson Evaluation of Drug Side-effects (MEDS) and the Dyskinesia Identification System: Condensed User Scale (DISCUS). *J Intellect Dev Disabil* 2008;33:337–44.
 33. Matson JL, Mahan S. Antipsychotic drug side effects for persons with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 2010;31:1570–6.
 34. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, et al. Prevalence of intellectual disabilities: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil* 2011;32:419–36.
 35. Mazzone L, Reale L, Manninno V, Cocuzza M, et al. Lower IQ is associated with decreased clinical response to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 2011;25:503–9.
 36. Mc Cracken JT, Mc Gough J, Shah B, Cronin P, et al.; and the Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002;347:314–21.
 37. McGuire DO, Tian LH, Yeargin-Allsopp M, Dowling NF, et al. Prevalence of cerebral palsy, intellectual disability, hearing loss, and blindness, National Health Interview Survey, 2009–2016. *Disabil Health J* 2019; doi: 10.1016/j.dhjo.2019.01.005.
 38. Molina-Ruiz RM, Martin-Carbelleda J, Asensio-Moreno I, Montanes-Rada F. A guide to psychopharmacological treatment of patients with intellectual disability in psychiatry. *Int J Psychiatry Med* 2017;52:176–89.
 39. Mrayyan NE, Eberhard J, Ahlström G. The occurrence of comorbidities with affective and anxiety disorders among older people with intellectual disability compared with the general population: a register study. *BMC Psychiatry* 2019;19:166.
 40. NICE guideline 11. Challenging behaviour and learning disability: Prevention and interventions for people with learning disabilities whose behavior challenges. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2015.
 41. 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.
 42. O'Dwyer M, McCallion P, McCarron M, Henman M. Medication use and potentially inappropriate prescribing in older adults with intellectual disabilities: a neglected area of research. *Ther Adv Drug Saf* 2018;9:535–57.
 43. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics* 2009;124:1533–40.
 44. Santosh PJ, Baird G. Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. *Lancet* 1999;354:233–42.
 45. Scheifes A, Stolker JJ, Egberts ACG, Nijman HLL, et al. Representation of people with intellectual disabilities in randomized controlled trials on antipsychotic treatment for behavioural problems. *J Intellect Disabil Res* 2011;55:650–64.
 46. Scheifes A, deJong D, Stolker JJ, Nijman HLL, et al. Prevalence and characteristics of psychotropic drug use in institutionalized children and adolescents with mild intellectual disability. *Res Develop Disabil* 2013;34:3159–67.
 47. Schützwohl M, Koch A, Koslowski N, Puschner B, et al. Mental illness, problem behavior, needs and service use in adults with intellectual disability. *Soc Psychiatry Psychiat Epidemiol* 2016;51:767–76.
 48. Schützwohl M, Voss E, Stiawa M, Salize HJ, et al. Bedingungsfaktoren psychopharmakologischer Behandlung bei leichter oder mittelgradiger Intelligenzminderung. *Nervenarzt* 2017;88:1273–80.
 49. 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.
 50. Sheehan R. Psychotropic prescribing in people with intellectual disability and challenging behavior. *BMJ* 2017;358:j3896.
 51. Simonoff E, Taylor E, Baird G, Bernard S, et al. Randomized controlled double-blind trial of optimal dose methylphenidate in children and adolescents with severe attention deficit hyperactivity disorder and intellectual disability. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:527–35.
 52. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:193–200.
 53. Tyrer P, Oliver-Africana PC, Ahmed Z, et al. Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:57–63.
 54. Willemsen-Swinkels SHN, Buitelaar JK, Nijhof GJ, van Engeland H. Failure of naltrexone hydrochloride to reduce self-injurious and autistic behavior in mentally retarded adults: Double-blind placebo-controlled studies. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:766–77.
 55. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for autism spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD004677.