



**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**

Universitätsklinikum Ulm

Entwicklungspsychopharmakologie

Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

**DGPPN-workshop
Berlin 2009**

Michael Kölch





Übersicht Antidepressiva

Tricyclika

SSRIs

Phytopharmaka

MPH

Fettsäuren

Neuroleptika

Einsatzgebiete von Antidepressiva:

AD sind nicht nur in der Pharmakotherapie der Depression etabliert, sondern werden bei verschiedenen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbildern eingesetzt.

Mögliche Indikationsgebiete:

Zwangsstörungen

Enuresis

Mutismus

PTSD

Essstörungen

Depressive
Störungen



Haupteinsatzgebiet Depression

WHO: für die Industrienationen das “first line public health issue” mit enormen Auswirkungen auf

- ▶ Lebensqualität der Betroffenen,
- ▶ mit immensen Folgekosten

für das Gesundheitssystem,

wie auch die Volkswirtschaften insgesamt

(WHO 2002, Grünbuch der EU 2005)

Kinder und Jugendliche: Prävalenz von ca. 3-10 %, (Birmaher et al. 1996, Doi et al 2001, TADS 2004)

deutliche Mädchenwendigkeit der Erkrankung (2:1)

ungefähr 50 % der Erkrankungen zeigen einen bis in das Erwachsenenalter andauernden Verlauf (Weissman et al. 1999). Andererseits remittiert fast die Hälfte der Depressionen bei Minderjährigen innerhalb eines Jahres (NICE 2005).

Depression erhöht das Risiko für einen Suizid (Harrington 2001).





Aktuelle Fragen in der Diagnostik und Therapie der depressiven Erkrankungen bei Minderjährigen

Arzneimittelsituation in der KJP unbefriedigend/oft nicht evidenzbasiert

Psychopharmakologische Behandlung: seit 2004 SSRI
Verwirrung bzw. Unklarheiten

Die Daten zu SSRI-Studien wurden inzwischen reanalysiert und Metaanalysen durchgeführt,

- ▶ bisher außer für Fluoxetin kein überzeugender Wirknachweis für die SSRI

(Whittington et al. 2004, Hammad et al. 2006).

- ▶ neuere Ergebnisse für Escitalopram in klinischen Studien





Aktuelle Fragen in der Diagnostik und Therapie der depressiven Erkrankungen bei Minderjährigen

Bestehen spezifische Nebenwirkungen bei Minderjährigen, die durch klinische Prüfungen bei Erwachsenen nicht erkannt werden? Neben bekannten physiologischen Besonderheiten bei MJ ICH-groups („Kinder sind keine kleinen Erwachsenen“) auch auf Verhaltensebene Besonderheiten ? „Behavioural toxicity“

“behavioural toxicity“: Damit ist eine vermehrte Aktivierung des Patienten gemeint, die einen Zusammenhang mit suizidalen Gedanken und Verhalten haben kann (Hammad 2004).



Besonderheit „behavioural toxicity“ bei Minderjährigen

Überblick über die Risikobewertung bei **Hammad et al. (2006)** und **Mosholder et al. (2006)**.

Safer und Zito (2006): Analyse aller publizierten Studien mit SSRI: deutliche altersspezifische Unterschiede im Nebenwirkungsspektrum bei Minderjährigen.

Generell: Risiko für „Suizidalität“ SSRI 4%, Placebo 2%

Aktivierung bei Kindern 2–3-mal häufiger, als bei Jugendlichen, am seltensten bei Erwachsenen.

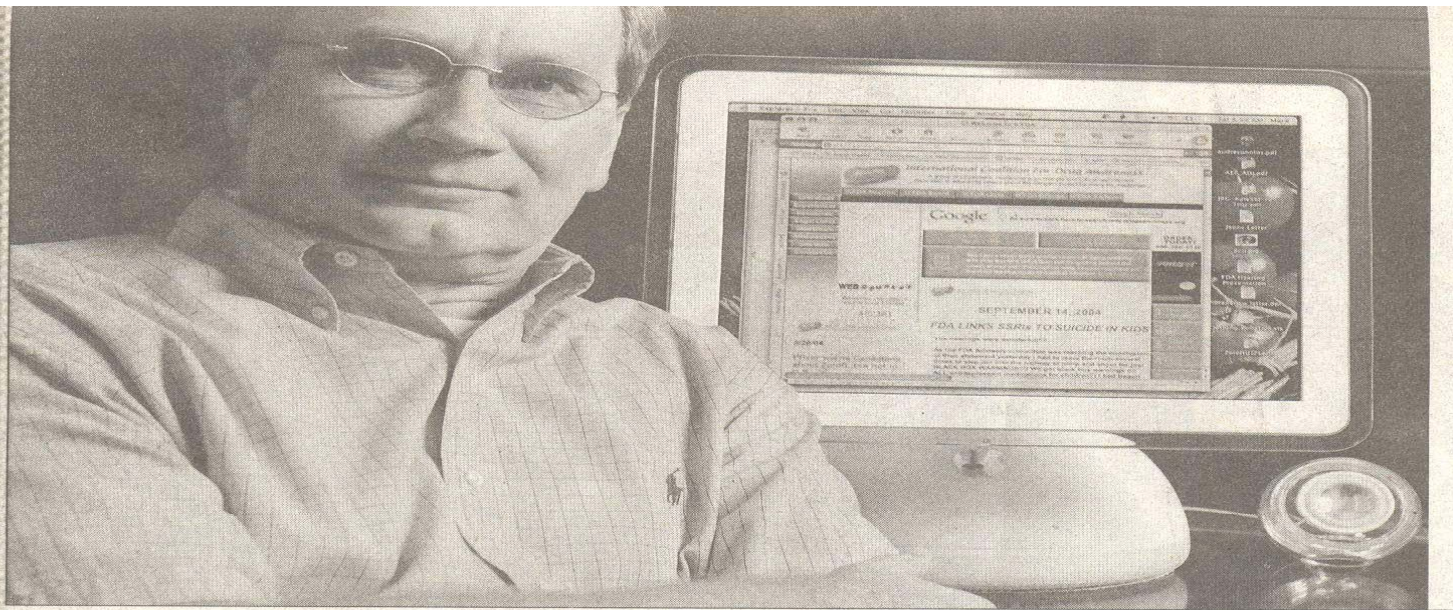
Müdigkeit seltener bei Kindern als bei Jugendlichen oder Erwachsenen, Erbrechen bei Kindern deutlich häufiger.

Dubicka et al. (2006): Metaanalyse Daten Committee on Safety of Medicines (CSM) + Literatursuche 2004-2005

Self-harm/suicide related behaviour bei knapp 5% (71) Jugendlichen vs. 3% (38) Pbo

Suizidale Gedanken/suizidale Impulse nicht statist. signifikant mehr





SEA CHANGE: Mark Miller's website highlights risks for children taking antidepressants. Miller was instrumental in getting the FDA to issue warnings on the drugs. In 1997, Miller's 13-year-old son, Matt, killed himself after he started taking an antidepressant. Photographs by L.G. Patterson For the Times

Parents' Crusade Forces Dangers of Antidepressants Into Spotlight

Too many found out too late about suicide and violent behavior risks in children and demanded a response from the government.

By ELIZABETH SHOGREN
Times Staff Writer

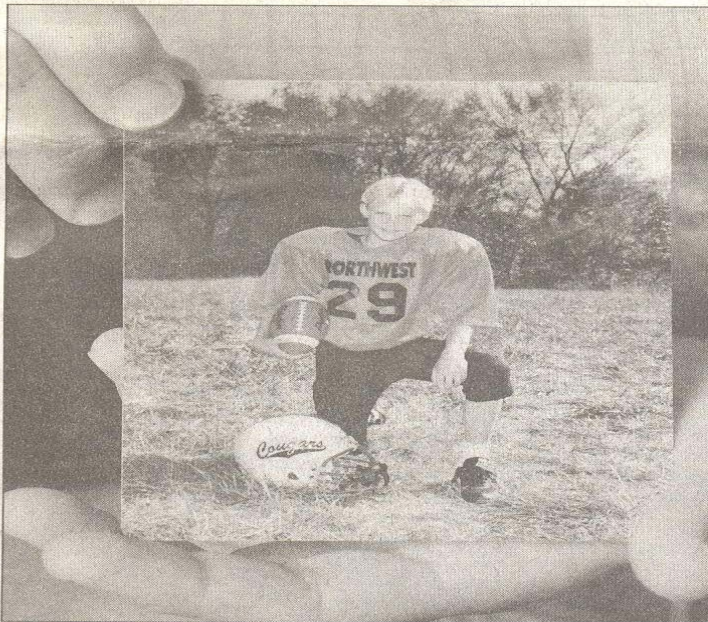
WASHINGTON — Seven years ago, Mark Miller's 13-year-old son, Matt, who loved to ride bikes and play video games and excelled at making origami animals, hanged himself in his bedroom closet. His parents were devastated — and mystified.

"He had never threatened suicide," Miller recalled. "The only thing that had changed that week in his life was the medication."

Seven days before his death, Matt had begun taking Zoloft, a popular antidepressant prescribed by his doctor.

His father, struggling to understand what had happened, dived into the Internet, where he found books on the risks of antidepressants. He was soon convinced that the drug had caused Matt's death.

Miller helped start a website about the risks of the anti-



LOST TO SUICIDE: Matt Miller at age 11. He hanged himself when he was 13 while taking Zoloft.

But while on the antidepressant, Michelle, who had never attempted to harm herself or others, slammed her brother's head into a wall, went after another teenager with a baseball bat and attempted to take her own life. Van Syckel came across Miller's drug awareness website in 2002, as she was trying to ease her daughter of Paxil. Soon she was spending most of her time trying to get someone in power to warn other parents of the dangers of antidepressants. Most political leaders ignored her letters; one exception was Sen. Charles E. Schumer (D-N.Y.), who asked her to join him at a news conference in New York calling on the FDA to discourage the use of Paxil by children.

Then she turned to her own congressman, Rep. Michael Ferguson (R-N.J.). Ferguson became a major force behind a House subcommittee's investigation of the safety of the antidepressants and the role of drug companies and the FDA. "It was [Van Syckel] who really got my attention and prompted me to take an active and leading role," Ferguson said. It was not easy, he said, to get members of Congress to focus on the issue during an election year, when the country was already absorbed by terrorism and the





Emotional Lability

Adverse event text was searched in the following way:

Preferred term is '*emotional lability*'

and the verbatim term includes any reference to:

'*attempt*'

'*cut*'

'*gas*'

'*hang*'

'*hung*'

'*jump*'

'*mutilat*' [includes '*mutilate*', '*mutilated*', '*mutilation*']

'*overdos*'

'*self damag*' or '*self-damag*'

'*self harm*' or '*self-harm*'

'*self inflict*' or '*self-inflict*'

'*self injur*' or '*self-injur*'

'*shoot*'

'*slash*'

'*suic*'

or the preferred term is '*overdose*' or '*intentional overdose*'.



Für andere Therapieverfahren: Nebenwirkungen nicht immer gut belegt!

Suicide Attempts Among Patients Starting Depression Treatment With Medications or Psychotherapy

Gregory E. Simon, M.D., M.P.H.

James Savarino, Ph.D.

Objective: This study compared the time patterns of suicide attempts among outpatients starting depression treatment with medication or psychotherapy.

Method: Outpatient claims from a pre-paid health plan were used to identify new episodes of depression treatment beginning with an antidepressant prescription in primary care (N=70,368), an antidepressant prescription from a psychiatrist (N=7,297), or an initial psychotherapy visit (N=54,123). Outpatient and inpatient claims were used to identify suicide attempts or possible suicide attempts during the 90 days before and 180 days after the start of treatment.

Results: Overall incidence of suicide attempt was highest among patients receiving antidepressant prescriptions from psychiatrists (1,124 per 100,000), lower among those starting psychotherapy (778 per 100,000), and lowest among those re-

ceiving antidepressant prescriptions in primary care (301 per 100,000). The pattern of attempts over time was the same in all three groups: highest in the month before starting treatment, next highest in the month after starting treatment, and declining thereafter. Results were unchanged after eliminating patients receiving overlapping treatment with medication and psychotherapy. Overall incidence of suicide attempt was higher in adolescents and young adults, but the time pattern was the same across all three treatments.

Conclusions: The pattern of suicide attempts before and after starting antidepressant treatment is not specific to medication. Differences between treatments and changes over time probably reflect referral patterns and the expected improvement in suicidal ideation after the start of treatment.

(Am J Psychiatry 2007; 164:1029–1034)



Depressive Symptoms and Clinical Status During the Treatment of Adolescent Suicide Attempters Study

BENEDETTO VITIELLO, M.D., DAVID BRENT, M.D., LAURENCE L. GREENHILL, M.D.,
GRAHAM EMSLIE, M.D., KAREN WELLS, PH.D., JOHN T. WALKUP, M.D.,
BARBARA STANLEY, PH.D., OSCAR BUKSTEIN, M.D., BETSY D. KENNARD, PSY.D.,
SCOTT COMPTON, PH.D., BARBARA COFFEY, M.D., MARY F. CWIK, PH.D.,
KELLY POSNER, PH.D., ANN WAGNER, PH.D., JOHN S. MARCH, M.D., MARK RIDDLE, M.D.,
TINA GOLDSTEIN, PH.D., JOHN CURRY, PH.D., LISA CAPASSO, B.A., TARYN MAYES, M.S.,
SA SHEN, PH.D., SONIA S. GUGGA, M.S., BLAKE J. TURNER, PH.D., SHANNON BARNETT, M.D.,
AND JAMIE ZELAZNY, B.S.N., M.P.H.

ABSTRACT

Objective: To examine the course of depression during the treatment of adolescents with depression who had recently attempted suicide. **Method:** Adolescents ($N = 124$), ages 12 to 18 years, with a 90-day history of suicide attempt, a current diagnosis of depressive disorder (96.0% had major depressive disorder), and a Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) score of 36 or higher, entered a 6-month treatment with antidepressant medication, cognitive-behavioral therapy focused on suicide prevention, or their combination (Comb), at five academic sites. Treatment assignment could be either random or chosen by study participants. Intent-to-treat, mixed effects regression models of depression and other relevant ratings were estimated. Improvement and remission rates were computed with the last observation carried forward. **Results:** Most patients ($n = 104$ or 84%) chose treatment assignment, and overall, three fourths ($n = 93$) received Comb. In Comb, CDRS-R declined from a baseline adjusted mean of 49.6 (SD 12.3) to 38.3 (8.0) at week 12 and to 27.0 (10.1) at week 24 ($p < .0001$), with a Clinical Global Impression—defined improvement rate of 58.0% at week 12 and 72.2% at week 24 and a remission (CDRS-R ≤ 28) rate of 32.5% at week 12 and 50.0% at week 24. The CDRS-R and the Scale for Suicidal Ideation scores were correlated at baseline ($r = 0.43$, $p < .0001$) and declined in parallel. **Conclusions:** When vigorously treated with a combination of medication and psychotherapy, adolescents with depression who have recently attempted suicide show rates of improvement and remission of depression that seem comparable to those observed in nonsuicidal adolescents with depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2009;48(10):00–00. **Key Words:** adolescents, suicide, depression, treatment. Clinical trial registration information—Treatment of Adolescent Suicide Attempters (TASA). URL: <http://clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT00080158.





Pharmakoepidemiologie

Internationale Unterschiede in Verordnungspraxis:

Bis 2004:

15fach höhere Verordnungen von AD in den USA vs. D

3fach höhere Verordnungen von AD in den NL vs. D

Substanzspektrum sehr verschieden:

USA, NL: SSRI

D: TCA + Phytopharmaka

Anstieg (vor 2004!) der AD Verordnungen in USA weit größer als
In Europa.

In den USA werden mehr Jungen mit AD behandelt

In USA ist eine Polypharmazie üblicher





Nach 2004 dramatischer Rückgang der Verordnungen in USA und einigen europäischen Ländern

Nemeroff et al. 2007

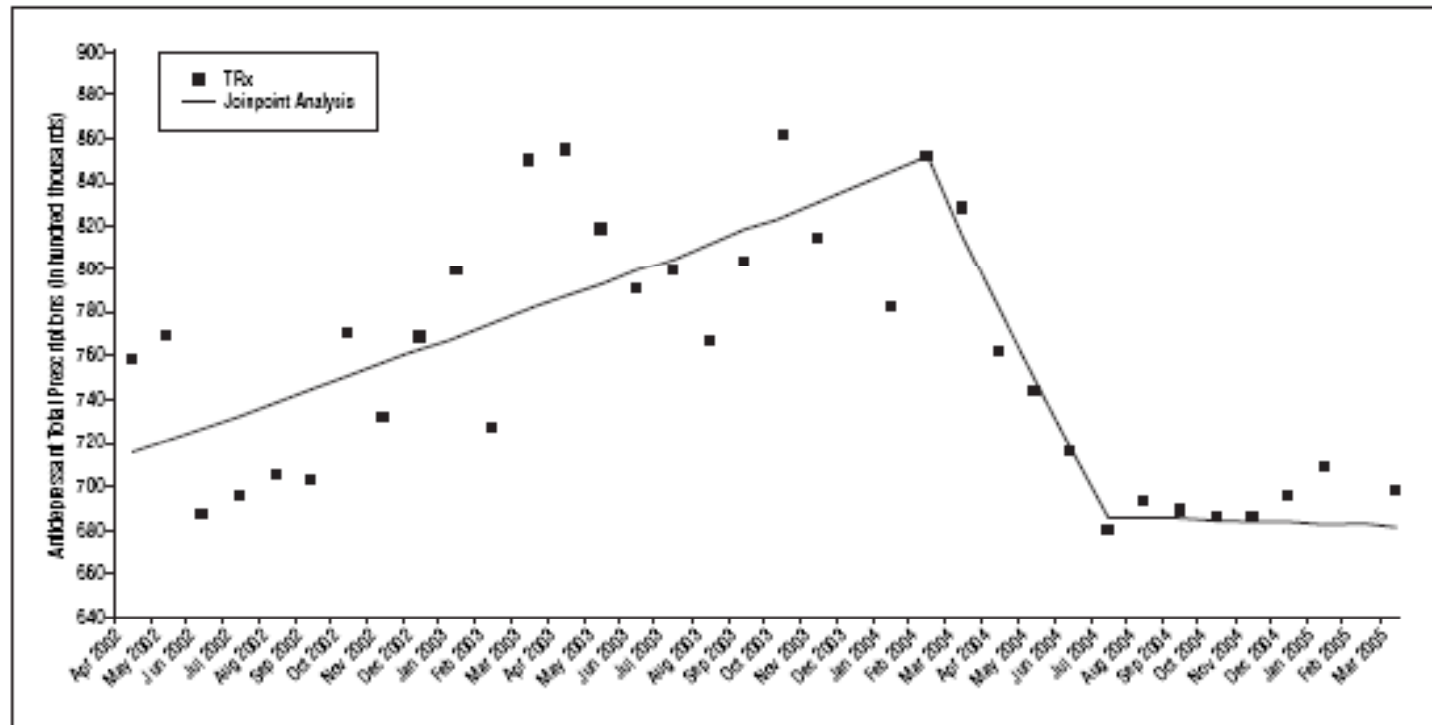


Figure 3. Antidepressant prescribing trend among those from birth to the age of 17 years.⁶⁴ In October 2003 and March 2004, there were Food and Drug Administration (FDA) public health advisories; and in September 2004, there was an FDA advisory panel meeting. TRx indicates total prescriptions. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:466-472

- Rückgang der Verschreibungsquoten von SSRI bis zu 25%
- Zusammenhang mit ansteigenden Suizidraten? Gibbons et al. 2006



Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents

Robert D. Gibbons, Ph.D.

C. Hendricks Brown, Ph.D.

Kwan Hur, Ph.D.

Sue M. Marcus, Ph.D.

Dulal K. Bhaumik, Ph.D.

Joëlle A. Erkens, Pharm.D., Ph.D.

Ron M.C. Herings, Pharm.D., Ph.D.

J. John Mann, M.D.

Objective: In 2003 and 2004, U.S. and European regulators issued public health warnings about a possible association between antidepressants and suicidal thinking and behavior. The authors assessed whether these warnings discouraged use of antidepressants in children and adolescents and whether they led to increases in suicide rates as a result of untreated depression.

Method: The authors examined U.S. and Dutch data on prescription rates for selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) from 2003 to 2005 in children and adolescents (patients up to age 19), as well as suicide rates for children and adolescents, using available data (through 2004 in the United States and through 2005 in the Netherlands). They used Poisson regression analyses to determine the overall association between antidepressant prescription rates and suicide rates, adjusted for sex and age, during the periods preceding and immediately following the public health warnings.

Results: SSRI prescriptions for youths decreased by approximately 22% in both the United States and the Netherlands after the warnings were issued. In the Netherlands, the youth suicide rate increased by 49% between 2003 and 2005 and shows a significant inverse association with SSRI prescriptions. In the United States, youth suicide rates increased by 14% between 2003 and 2004, which is the largest year-to-year change in suicide rates in this population since the Centers for Disease Control and Prevention began systematically collecting suicide data in 1979.

Conclusions: In both the United States and the Netherlands, SSRI prescriptions for children and adolescents decreased after U.S. and European regulatory agencies issued warnings about a possible suicide risk with antidepressant use in pediatric patients, and these decreases were associated with increases in suicide rates in children and adolescents.

(Am J Psychiatry 2007; 164:1356–1363)





Gibbons et al. Verordnungen und Suizide in den USA 2002-2004

FIGURE 1. SSRI Prescription Rates in the United States, 2002–2005, Stratified by Age Group and Expressed as a Percentage of the 2003 Rate

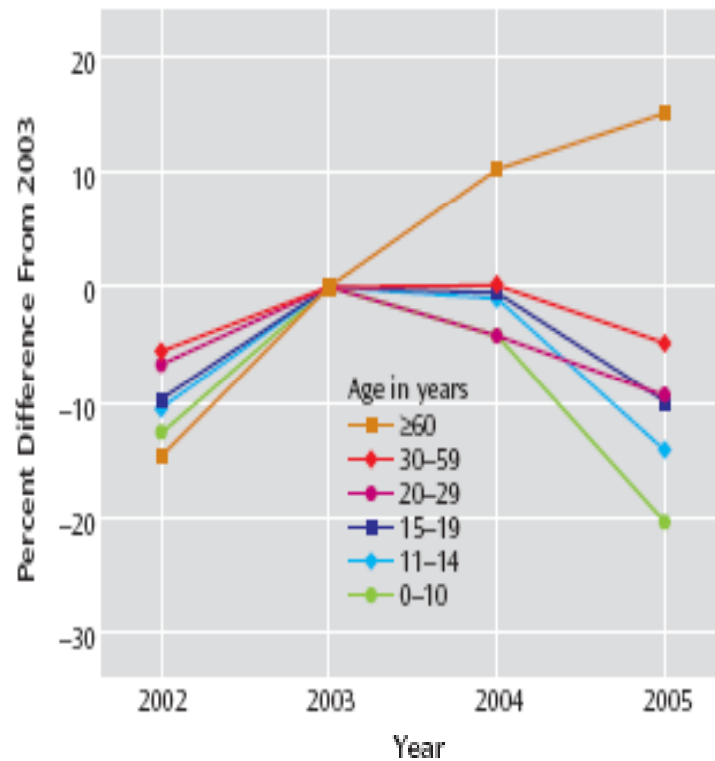
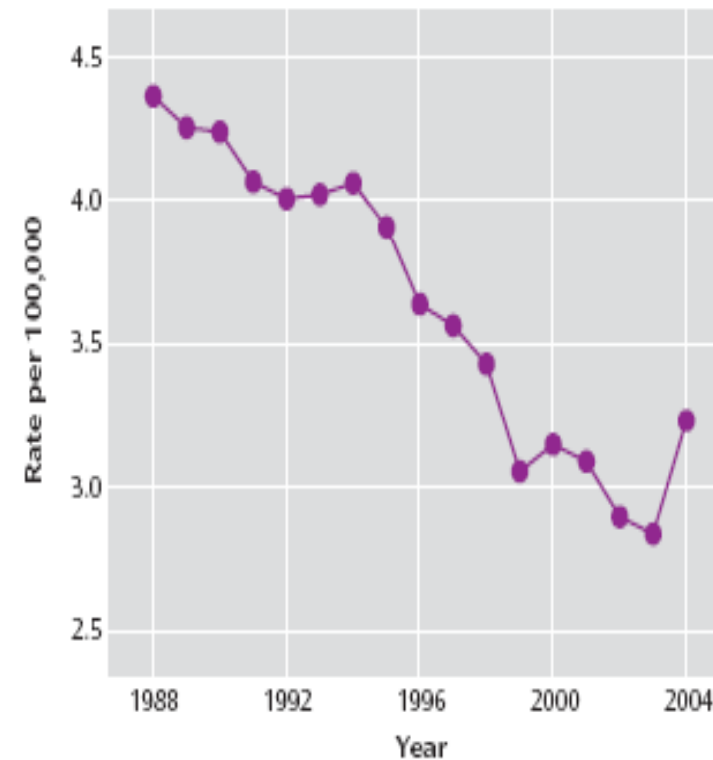


FIGURE 2. Suicide Rate in Children and Adolescents (Ages 5–19 Years) in the United States, 1988–2004





Diskussion in den USA

Suicide Trends Among Youths and Young Adults Aged 10–24 Years — United States, 1990–2004

PRESS CONTACT: National Center for Injury Prevention and Control
Media Relations (770) 488-4902

Study results show the largest increase in youth and young adult suicide rates in 15 years. The most noted change occurred in hanging/suffocation suicides among 10-14 year old girls.

(....)Between 1990 and 2003, the overall suicide rate for 10-24 year olds declined by 28 percent. **Between 2003 and 2004, however, the rate climbed by 8 percent, the largest single-year climb in 15 years.**

Copied MMRM sum. (<http://www.cdc.gov/od/oc/media/mmwrnews/2007/n070906.htm>)

 **MSNBC.com**

Newsweek

Teens and Antidepressants: Did Warnings Go Too Far?

Did an effort to reduce teen suicides backfire?

By Tony Dokoupil

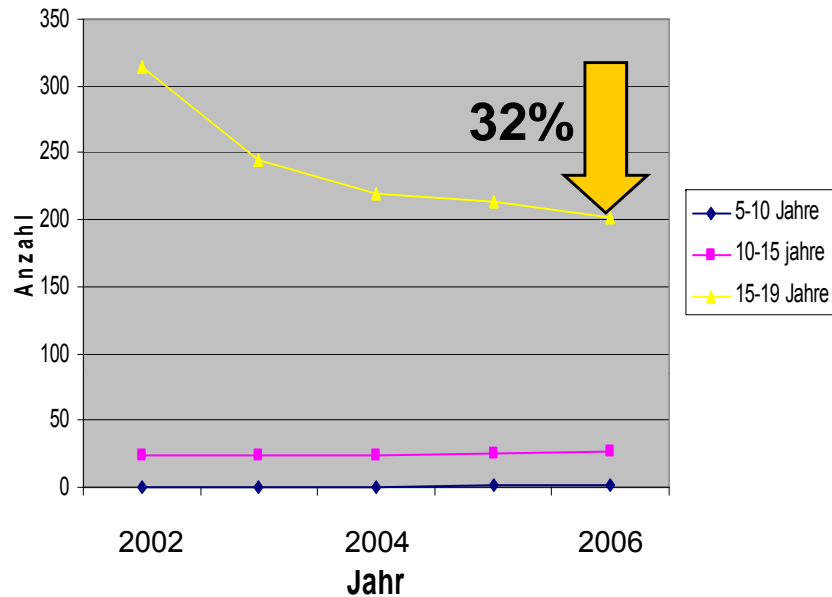
Newsweek



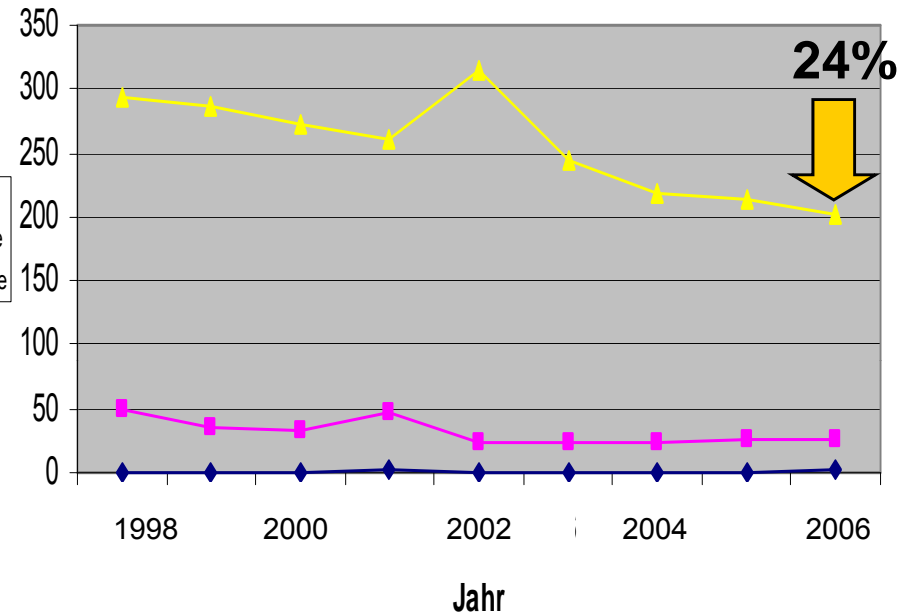


Zusammenhänge Verordnungen und Suizide?

Suizide in Deutschland 2002-2006



Suizide Kinder + Jugendliche in Deutschland 1998-2006



2002-2006: 22% Anstieg AD Verordnungen (2.05 auf 2.51/1000)

2002-2006: 32% Abnahme der Suizide 0-19 Jährige (von 338 auf 231/Jahr)

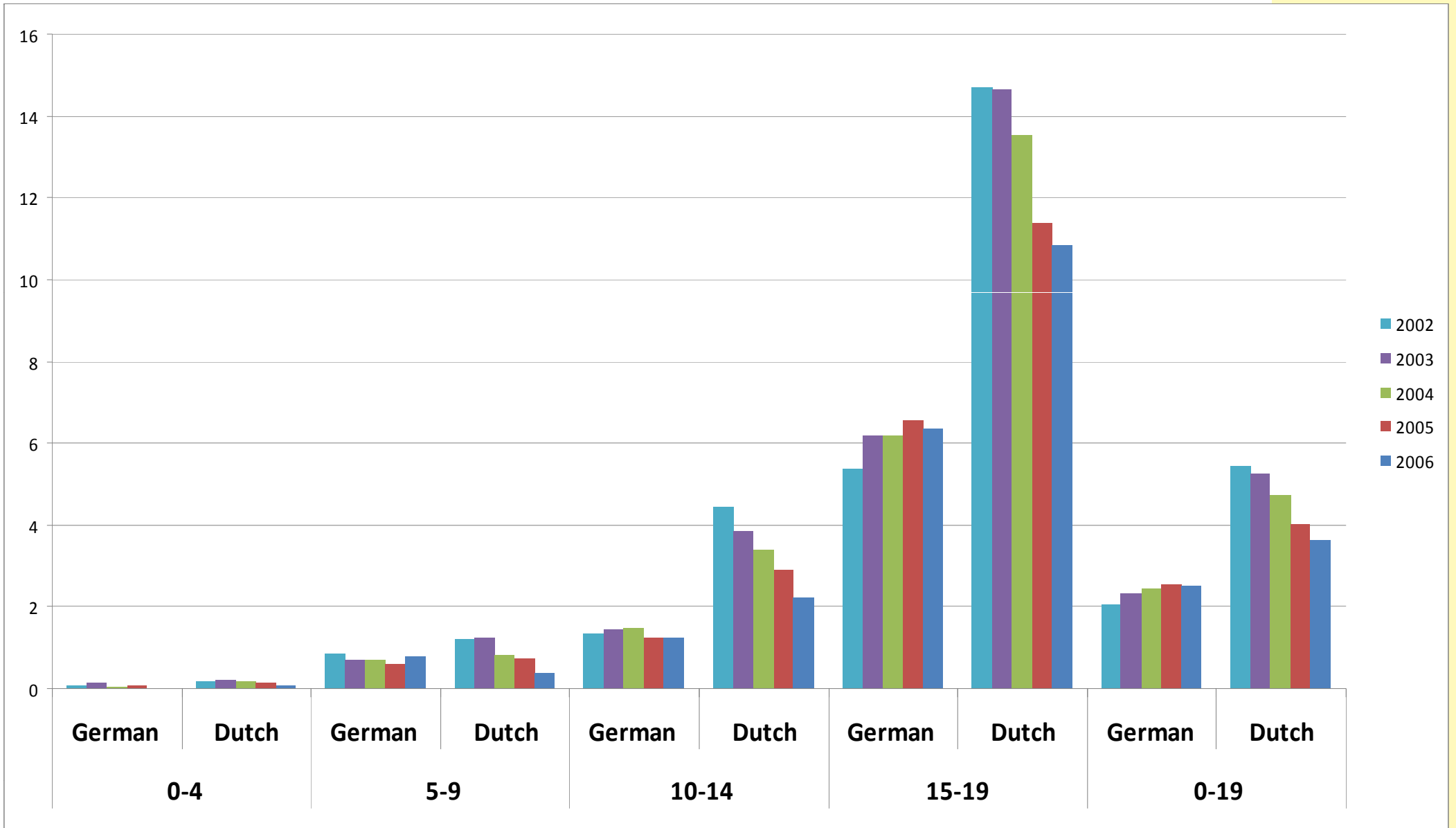
Aber bei Berücksichtigung eines anderen Zeitraums:

2000-2006: 130% Anstieg der AD Verordnungen (1.09 auf 2.51)

2000-2006: 24% Abnahme der Suizide 0-19 Jährige (305 auf 231/Jahr)

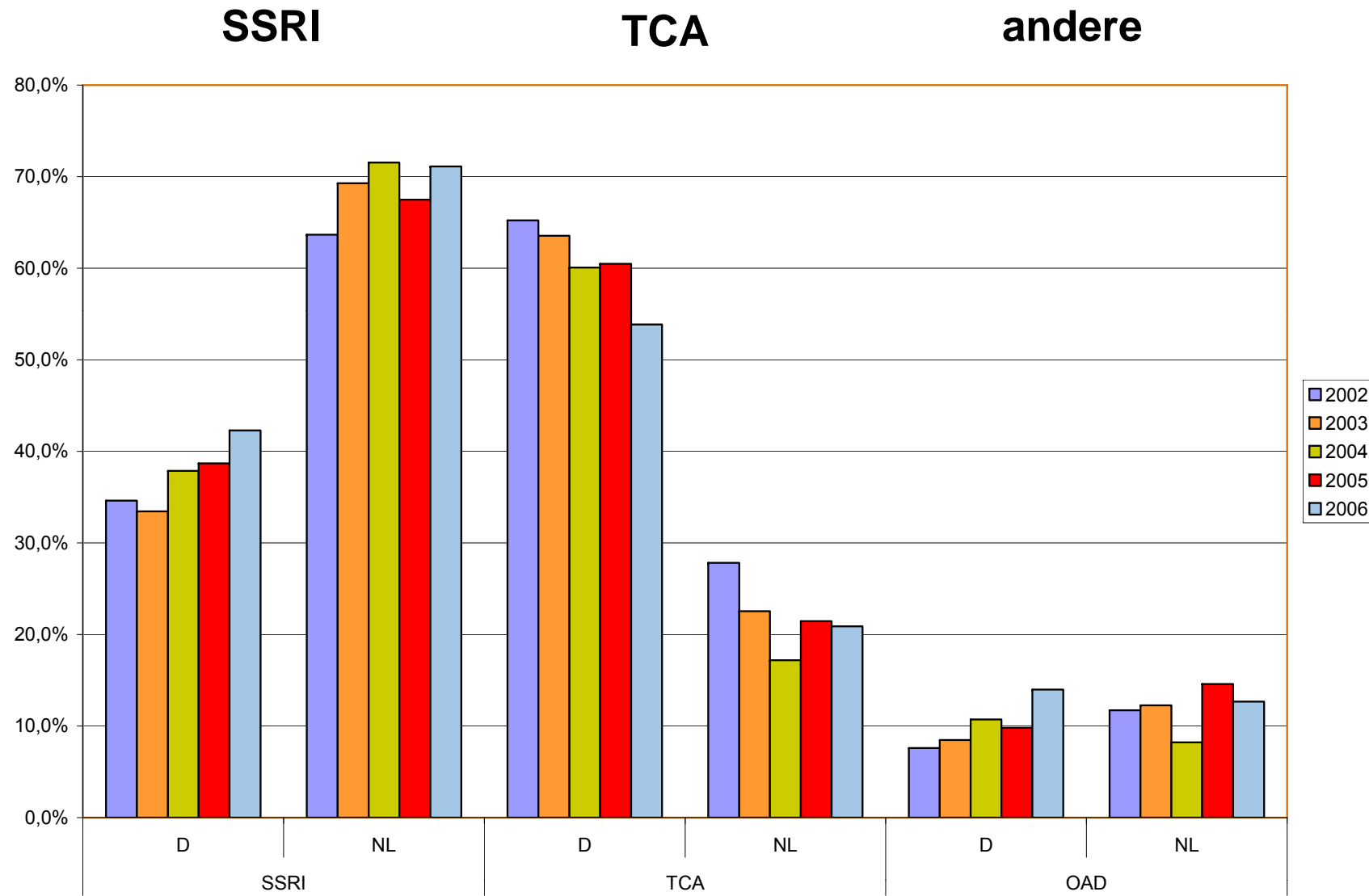


Vergleich D-NL AD Verordnungen 2002-2006 (GEK) Prävalenz/1000





Verhältnis der Substanzklassen 2002-2006 D vs. NL





KiGGS – Daten: Prävalenz und Indikation (Kölch et al. J Child Adolesc Psychopharm in press)

Table: Prevalence (per 1000) of psychotropic medication by gender; distribution of SDQ scores and SES of the users of psychotropic medication

	Psychotropic medication		Antipsychotics		Antidepressants		Anxiolytics		Sedatives	
	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls
Total N of participants (male/female)	82 (53/29)		22 (18/4)		13 (4/9)		7 (4/3)		42 (28/14)	
Total prevalence (weighted)	4.81 (95% CI: 3.70-6.26)		1.09 (95% CI: 0.67-1.78)		0.71 (95% CI: 0.35-1.41)		0.44 (95% CI: 0.20-0.95)		2.73 (95% CI: 1.95-3.81)	
Prevalence by sex (weighted)	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls	Boys	Girls
95% CI	6.03 4.40-8.26	3.53 2.38-5.24	1.83 1.07-3.13	0.32 0.10-1.01	0.35 0.10-1.21	1.10 0.48-2.48	0.51 0.18-1.44	0.36 -0.11-1.20	3.49 2.36-5.16	1.93 1.10-3.35

Werden auffällige Kinder behandelt?

SDQ: Globalskala: 68% auffällig vs. 32% unauffällig, aber kein bestimmtes Muster in Subskalen

Wie schätzten Eltern die Antidepressiva ein?

Wirksamkeit

sehr gut: 16,67% , gut: 75,0%

Wie lange wird behandelt?

1-12 Monate: 42% >12 Monate: 33%

Gibt es einen Zusammenhang zwischen Medikation und Sozialstatus?

Kein Zusammenhang soziökonomischer Status und Medikation





Trends in der Verordnungspraxis 2002-2006

Prävalenz und Inzidenz für AD in Deutschland stieg in den letzten Jahren um ca. 25%, insbesondere für SSRI

In anderen Ländern Prävalenz ↓ nach 2004 aber immer noch deutlich höher als in D

Deutschland: TCA weiterhin führend (nicht nur an kleinere Kinder!), aber Anstieg bei SSRI.

Hoher Anteil Phytopharmaka in D (2002 47.6%; 2003 37.4% aller AD)

Der tatsächliche Gebrauch ist geringer als Verordnungszahlen

Geringer Anstieg der Komedikation/Medikation mit mehr als einer Substanz:

- 5.18% mehr als ein AM in 2000 zu 6.7% in 2003;
- 4.14% mehr als eine Substanzklasse (zB TCA + SSRI) in 2000 vs. 5.55% in 2003

Das Indikationsspektrum für AD ist breit

Fazit:

weiterhin unterschiedliche Verordnungsmuster mit offenen Fragen zu Evidenzbasierung & Zusammenhängen mit Suiziden





Trends in USA

Rückgang der Verschreibungsquoten von SSRI bis zu 25%

Nemeroff, 2007, Rosack 2005

Zusammenhang mit ansteigenden Suizidraten???

Gibbons et al. 2006

Post mortem Analysen: kein Hinweis auf Einnahme von SSRI vor Suizid (Gray et al. 2003)

Side effects of FDA intervention:

Re-think of black box warning



Fazit Verordnungspraxis

Weiterhin unterschiedliche Verordnungsmuster international

- Prävalenz und Inzidenz für AD in Deutschland stieg in den letzten Jahren
- In anderen Ländern Prävalenz ↓ nach 2004 aber immer noch deutlich höher als in D
- Deutschland: TCA weiterhin führend (nicht nur an kleinere Kinder!), aber Anstieg bei SSRI.
- Hoher Anteil Phytopharmaka in D

Keine Überversorgung in Deutschland

- Der tatsächliche Gebrauch scheint geringer als Verordnungszahlen

Das Indikationsspektrum für AD ist breit

Zusammenhänge Verordnungen mit Suiziden nicht belegt



Leitlinien – internationaler Vergleich

Kölch, Fegert Praxis Kinderpsychol 2007

Guidelines unterscheiden sich in der Therapieempfehlung hinsichtlich konkreter Angaben über Stoffgruppen/Substanzen und Hierarchisierung der Entscheidung über Einsatz von AM - UK NICE (2005)

- 26 klinische Studien 17 publiziert, 9 nicht publ., 1987-2004
- Daten über 3.874 Studienteilnehmer
- präzise Algorithmen zur Behandlungsentscheidung

Hughes et al. Texas Algorithm Project

Treatment of Adolescents with Depression Study (TADS) 2004 & 2005 & 2006

Whittington et al. 2004: nur Fluoxetin zeigt positives Kosten-Nutzen-Verhältnis





Aktuelle Empfehlung NICE

- ▶ Pharmakotherapie nicht bei leichter MDD, nicht bei moderate to severe MDD as first line
- ▶ Kein Hinweis, dass Pharmakotherapie positiven Effekt auf psychosoziales Funktionsniveau hat
- ▶ Einzig Fluoxetin ausreichend wirksam bei schwerer und langdauernder Depression
- ▶ Andere SSRI nicht ausreichend wirksam bzw. cost-benefit Verhältnis negativ
- ▶ TCA keine Wirkung

Wenn Fluoxetin nicht ausreichend wirksam: Citalporam und Sertralin second-line Alternativen



Aktuelle Empfehlung Texas Medication Algorithm Project

Texas Children's Medication Algorithm Project: Update From Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder

CARROLL W. HUGHES, PH.D., GRAHAM J. EMSLIE, M.D., M. LYNN CRISMON, PHARM.D., KELLY POSNER, PH.D., BORIS BIRMAHER, M.D., NEAL RYAN, M.D., PETER JENSEN, M.D., JOHN CURRY, PH.D., BENEDETTO VITIELLO, M.D., MOLLY LOPEZ, PH.D., STEVE P. SHON, M.D., STEVEN R. PLISZKA, M.D., MADHUKAR H. TRIVEDI, M.D., AND THE TEXAS CONSENSUS CONFERENCE PANEL ON MEDICATION TREATMENT OF CHILDHOOD MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 46:6, JUNE 2007:667-686

Conclusions:

Evidence and expert clinical consensus support the use of selected antidepressants in the treatment of depression in youths. The use of the recommended antidepressant medications requires appropriate monitoring of suicidality and potential adverse effects and consideration of other evidence-based treatment alternatives such as cognitive behavioral therapies.





DGKJPP-Leitlinie 2007

Nur als Teil eines therapeutischen Gesamtplans nach eingehender kinder- und jugendpsychiatrischer Diagnostik und Erhebung des somatischen Status

Orientierung am klinischen Bild und Schweregrad, nicht an ätiologischen Hypothesen

Besonders bei schweren Formen und bei Suizidalität zu erwägen

Umfassende Aufklärung der Patienten und Eltern auch über unerwünschte Nebenwirkungen

Einschleichende Dosierung, in sehr schweren Fällen aber auch Infusionstherapie (stationär).

Pulsmessung, Routine- (bzw. spezifische) Laboruntersuchungen, EEG und EKG vor Therapiebeginn und zur Verlaufsdokumentation, Kontrolle des Zahnstatus

Zeitlich begrenzte, aber ausreichend lange verabreichte Medikation (mindestens 3 Wochen).

Bei Nichtansprechen der Medikation Wechsel in eine andere Medikamentengruppe

Zurückhaltung beim Einsatz von Tranquilizern

Vermeidung von Kombinationspräparaten

Schrittweises Ausschleichen





Indikationsstellung nach klinischem Bild

Engmaschige Betreuung und Beobachtung der Suizidgefahr

TCA sollten wegen möglicher kardialer NW und weil kaum wirksamer als Placebo nicht eingesetzt werden.

SSRI (Fluoxetin, Sertralin) können empfohlen werden...Sicherheitshinweise

Große Zurückhaltung ist bei MAO-Hemmern (Moclobemid) in höherer Dosierung geboten wegen möglicher starker Nebenwirkungen und erhöhter Suizidgefahr

Bei den im Jugendalter eher seltenen schweren rezidivierenden Formen ist eine Phasenprophylaxe mit Carbamazepin (Tegretal, Timonil) oder Lithiumsalzen (Quilonum, Hypnorex) indiziert.



SSRI

Bridges et al. 2007: Metaanalyse der SSRI Trials zu
MDD, Zwangsstörungen und Angststörungen

MDD:	15 Studien (1552):	NNT 10
Zwangsstör.:	6 Studien (363):	NNT 6
Angststör.:	6 Studien (562):	NNT 3

Effekte: jüngere Kinder unter 12 Jahren: nur Fluoxetin positiver
Effekt

Entscheidend für Effekt bei MDD: Dauer, Alter (und Anzahl der
Studienzentren)

Je kürzer die Dauer, desto effektiver: Spontanremission???

Table 1. Characteristics of Placebo-Controlled Trials of Antidepressants in Children and Adolescents, by Indication

Source	Intervention	No. of Patients Randomized	Age Range, y	No. of Treatment wk	No. of Study Sites	Country	Published	Quality ^a	Placebo Run-in Period	Funding Source	Average Duration of Illness, mo	Female, %
Major Depressive Disorder												
Simeon et al, ²³ 1990	Fluoxetine (20-60 mg/d) or placebo	40	13-18	6	1	Canada	Yes	0.40	Yes	Industry	NA	55
Emslie et al, ⁴ 1997	Fluoxetine (20 mg/d) or placebo	96	7-17	8	1	United States	Yes	0.93	Yes	NIMH	3	46
Keller et al, ¹⁴ 2001	Paroxetine (20-40 mg/d) or placebo	180 ^b	12-18	8	12	United States, Canada	Yes	0.85	No	Industry	14	64
Emslie et al, ²⁴ 2002	Fluoxetine (10 mg/d for 1 wk, then 20 mg/d) or placebo	219	8-17	9	16	United States	Yes	0.88	Yes	Industry	14	49
Wagner et al, ¹⁵ 2003	Sertraline (50-200 mg/d) or placebo	376	6-17	10	53	United States, India, Canada, Costa Rica, Mexico	Yes	0.95	No	Industry	NA	51
TADS Study Team, ⁵ 2004	Fluoxetine (10-40 mg/d) or placebo	221 ^c	12-17	12	13	United States	Yes	1.00	No	NIMH ^d	8 (median)	54
Berard et al, ¹⁷ 2006	Paroxetine (20-40 mg/d) or placebo	286	13-18	12	33	International ^e	Yes	0.97	Yes	Industry	NA	66
Emslie et al, ¹⁶ 2006	Paroxetine (10-50 mg/d) or placebo	206	7-17	8	41	United States, Canada	Yes	0.98	No	Industry	26	47
von Knorring et al, ²⁵ 2006	Citalopram (10-40 mg/d) or placebo	244	13-18	12	31	International ^f	Yes	0.49	No	Industry	NA	74
Wagner et al, ¹⁰ 2004	Citalopram (20-40 mg/d) or placebo	178	7-17	8	21	United States	Yes	0.66	Yes	Industry	20	53



Wagner et al, ⁸ 2006	Escitalopram (10-20 mg/d) or placebo	268	6-17	8	25	United States	Yes	0.90	Yes	Industry	16	52
CN104-141 ^{26g}	Nefazodone (100-600 mg/d) or placebo	206	12-17 ^h	8	15	United States	No	ND	No	Industry	17	59
CN104-187 ^{2,27}	Nefazodone (100-300 or 200-600 mg/d) or placebo	284	7-17	8	28	United States	No	ND	No	Industry	NA	49
003-045 ^{27,28 i}	Mirtazapine (15-45 mg/d) or placebo	259	7-17	8	34	United States	No	ND	No	Industry	NA	52
Emslie et al ²⁹	Venlafaxine (37.5-225 mg/d) or placebo	367	7-17	8+taper	51 ⁱ	United States	In press	0.80	Yes	Industry	21	46

(continued)





Efficacy of antidepressants in juvenile depression: a meta-analysis

Tsapakis, Soldani et al. 2008, Br J Psychiatry

30 Medikation vs Placebo RCT (im Mittel 8 Wochen Dauer)

3069 Patienten, Ø 13,5 Jahre

NNT abhängig vom Alter der Patienten: je älter desto kleiner

	NNT		Alters- gruppe	NNT
Alle AD	9		Ki & Ju	10
TCA	14		Ki	21
SSRI	9		Ju	8
Andere AD	8			



Langzeiteffekte? Maintenance Study for Adolescent Depression Cheung et al. 2008 J Child Adoles Psychopharm

Jugendliche mit MDD

Sertralin (13) vs PBO (9) RCT (nach 12+24 w Akut-Phase) 52
Wochen

38 % Sertralin „gesund“ vs 0% PBO

Keine Gruppenunterschiede



Prävention: Ist MPH ein präventives Antidepressivum? Does Pharmacotherapy for ADHD Predict Risk for Later MDD)

Daviss et al. 2008 J Child Adoles Psychopharm

Retrospektive Studie über 75 Jugendliche (11-18 Jahre) mit ADHD
Diagnose

Analyse Patienten mit MDD vs nicht MDD hinsichtlich

Psychotherapie,

Psychopathologie und

Risikofaktoren

Gruppe mit MDD:

längere Phasen unbehandelter ADHD

mehr Mädchen

häufiger Trauma

häufiger frühe Angststörungen und externalisierende Symptomatik

Cox Regression:

Pharmakotherapie ADHD protektiv bzw. vermindert Risiko einer MDD

Trauma erhöht Risiko einer MDD





SSRI: Fluoxetin

Zugelassen ab 8 Jahren für MDD seit Sommer 2006

Beginn einschleichend mit 5mg ???

Dosissteigerung bis 40-60mg; oftmals 20mg ausreichend

Wirklatenz

Besonders zu beachtende Nebenwirkung: Aktivierung

Selten Serotonerges Syndrom bei Absetzen



Fluoxetin

Pharmakodynamik:

Wirkung: Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin in Synapsen

Inhibitor von CYP2D6

Keine anticholinergen/antihistaminergen Eigenschaften

Pharmakokinetik:

Hauptmetabolit: Nor-Fluoxetin

Lange HWZ 1-3 Tage: kumuliert

Vorteil: Vergessen einer Dosis hat kaum Auswirkung

Nachteil: Absetzen dauert lange, Gefahr von Interaktionen auch nach Absetzen

CAVE: Kombination mit MAO-Hemmern

Autoinhibition der Metabolisierung

mögliche Nebenwirkungen

häufig

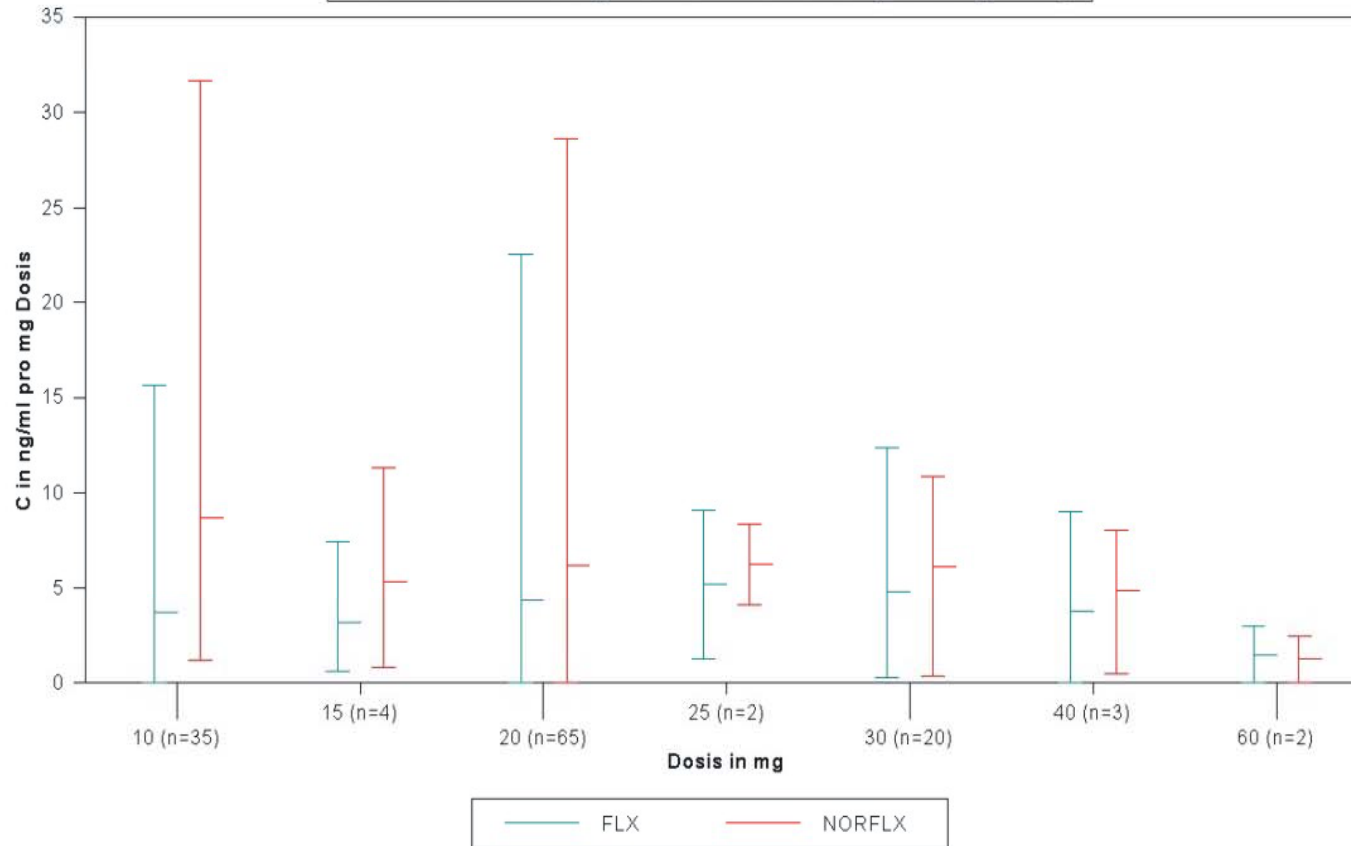
- leichte Unruhezustände
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit

selten

- allergische Hautreaktionen
- Blutbildveränderungen mit Erniedrigung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten)
- Erhöhung des Blutdrucks
- Sexuelle Funktionsstörungen

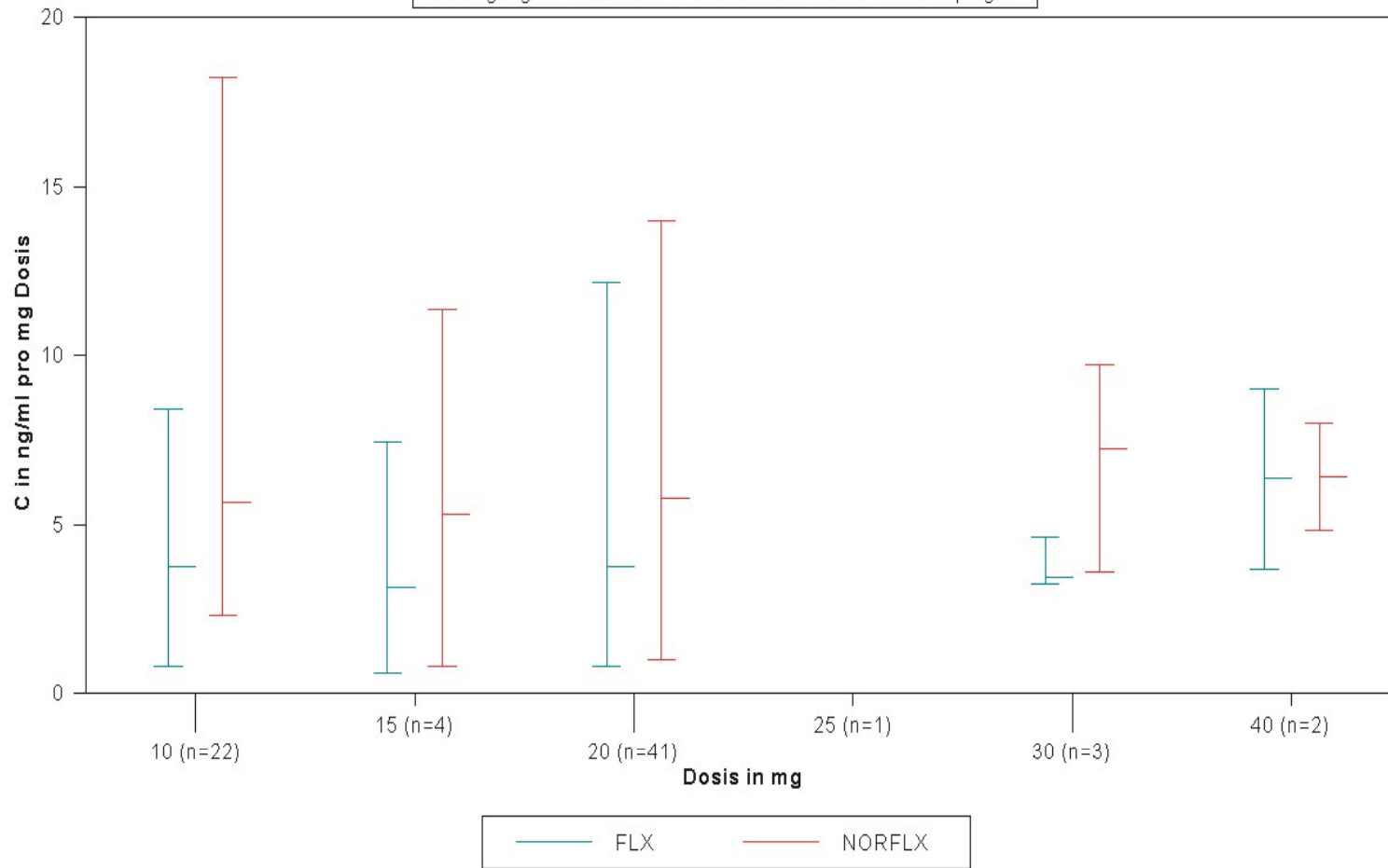


Konz.-Dosis-Beziehung von FLX und NORFLX (Mediane) (n=131)



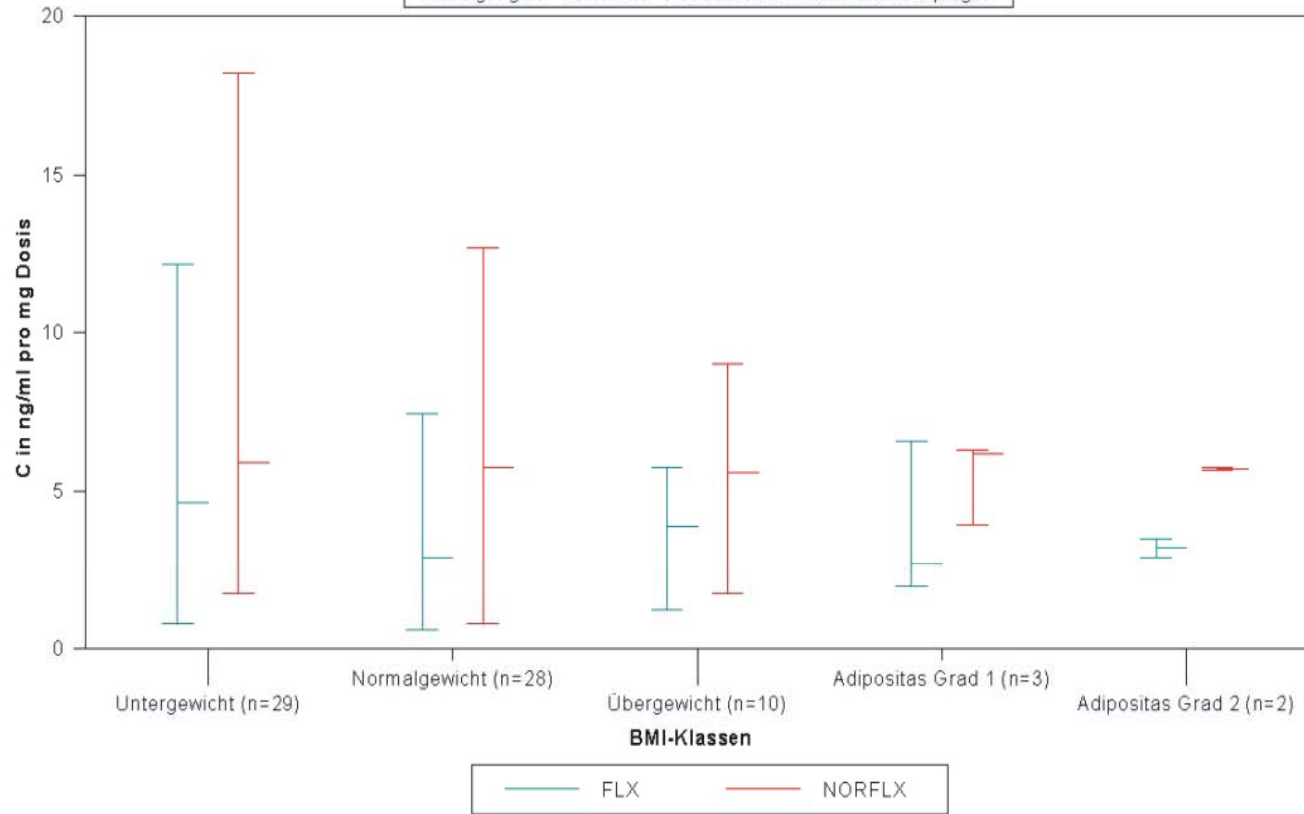
Konz.-Dosis-Beziehung von FLX und NORFLX (Mediane) (n=73)

Bedingungen: "natürliche" Patienten und keine "Null-Spiegel"



Konz.-BMI-Beziehung von FLX und NORFLX (Mediane) (n=72)

Bedingungen: "natürliche" Patienten und keine "Null-Spiegel"





12 Wochen RCT:

- a) anderer SSRI
- b) anderer SSRI + CBT
- c) Venlafloxin
- d) Venlafloxin + CBT

Ergebnis:

CBT+ Medikation erbrachte größten Erfolg

Switching to Another SSRI or to Venlafaxine With or Without Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With SSRI-Resistant Depression

The TORDIA Randomized Controlled Trial

David Brent, MD
 Graham Esolia, MD
 Greg Clarke, PhD
 Karen Dineen Wagner, MD, PhD
 Joan Rosenbaum Assunow, PhD
 Marty Keller, MD
 Benedetto Vitiello, MD
 Louise Ritz, MBA
 Satish Iyengar, PhD
 Kalaab Abebe, MA
 Boris Birmaher, MD
 Neal Ryan, MD
 Betsy Kennard, PsyD
 Carroll Hughes, PhD
 Lynn DeBar, PhD
 James McCracken, MD
 Michael Strober, PhD
 Robert Suddath, MD
 Anthony Spirito, PhD
 Henrietta Leonard, MD†
 Nadine Melham, PhD
 Giovanna Porta, MS
 Matthew Onorato, LCSW
 Jamie Zelazny, MPH, RN

Context: Only about 60% of adolescents with depression will show an adequate clinical response to an initial treatment trial with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). There are no data to guide clinicians on subsequent treatment strategy.

Objective: To evaluate the relative efficacy of 4 treatment strategies in adolescents who continued to have depression despite adequate initial treatment with an SSRI.

Design, Setting, and Participants: Randomized controlled trial of a clinical sample of 334 patients aged 12 to 18 years with a primary diagnosis of major depressive disorder that had not responded to a 2-month initial treatment with an SSRI, conducted at 6 US academic and community clinics from 2000-2006.

Interventions: Twelve weeks of: (1) switch to a second, different SSRI (paroxetine, citalopram, or fluoxetine, 20-40 mg/d); (2) switch to a different SSRI plus cognitive behavioral therapy; (3) switch to venlafaxine (150-225 mg/d); or (4) switch to venlafaxine plus cognitive behavioral therapy.

Main Outcome Measures: Clinical Global Impressions-Improvement score of 2 or less (much or very much improved) and a decrease of at least 50% in the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R); and change in CDRS-R over time.

Results: Cognitive behavioral therapy plus a switch to either medication regimen showed a higher response rate (54.8%; 95% confidence interval [CI], 47%-62%) than a medication switch alone (40.5%; 95% CI, 33%-48%; $P = .009$), but there was no difference in response rate between venlafaxine and a second SSRI (48.2%; 95% CI, 41%-56% vs 47.0%; 95% CI, 40%-55%; $P = .83$). There were no differential treatment effects on change in the CDRS-R, self-rated depressive symptoms, suicidal ideation, or on the rate of harm-related or any other adverse events. There was a greater increase in diastolic blood pressure and pulse and more frequent occurrence of skin problems during venlafaxine than SSRI treatment.

Conclusions: For adolescents with depression not responding to an adequate initial treatment with an SSRI, the combination of cognitive behavioral therapy and a switch to another antidepressant resulted in a higher rate of clinical response than did a medication switch alone. However, a switch to another SSRI was just as efficacious as a switch to venlafaxine and resulted in fewer adverse effects.

Trial Registration: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00018902

JAMA. 2008;299(2):201-212

www.jama.com

ADOLESCENT DEPRESSION IS A common, chronic, recurrent, and impairing condition that accounts for a substantial proportion of the disability and mortality incurred in this age group.^{1,2} Untreated depression results in impairment in school, interpersonal relationships, occupational adjustment, and in-

Author Affiliations: University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania (Dr Brent, Iyengar, Birmaher, Ryan, and Weiten, Mason, Abebe, and Onorato, and Mrs Porta and Zelazny); University of Texas Southern Medical Center at Dallas (Dr Esolia, Kennard, and Hughes); Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon (Dr Clarke and DeBar); The University of Texas Medical Branch, Galveston (Dr Wagner); University of California, Los Angeles (Dr Rosenbaum Assunow, McCracken, Strober, and Suddath); Oregon

University, Providence, Rhode Island (Dr Keller, Spirito, and Leonard); and National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland (Dr Vitiello and Ms Ritz) (Dr Onorato is now with Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio).
†Deceased.
Corresponding Author: David Brent, MD, Western Psychiatric Institute and Clinic, 3811 O'Hara St, Room 215 Bellefield Towers, Pittsburgh, PA 15213 (brentd@upmc.edu).



Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders.

Kronenberg et al.. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2007;17(6):741-50.

Polymorphismen Serotonin Transporter Gen und Wirksamkeit und NW von Escitalopram bei Kindern und Jugendlichen mit MDD) und/oder Angststörungen

7- 18 J. DSM-IV-TR: MDD +/- Angststörung

8-week open trial: 20-40 mg/day Citalopram.

Genotypisierung: short (s) versus long (l) Form der 5-HTTLPR
Polymorphismen des Serotonintransporters

Zusammenhang Genotyp und Outcome / NW

5-HTTLPR ss Genotyp zeigten weniger deutlichen Response (CDRS-R) im Vergleich zu sl/ll Genotypen ($\beta = 0.67$, $z = 2.02$, $p = 0.04$).

5-HTTLPR ss zeigten weniger Agitiertheit (6.3% vs. 32.8%, $p = 0.05$).

5-HTTLPR ss höhere Scores Suizidalität ($\beta = 0.76$, $z = 2.04$, $p = 0.04$) (# 13 der CDRS-R)

5-HTTLPR ss Genotyp war mit schlechterer klinischer Response verbunden. Der Polymorphismus könnte ein genetischer Marker für die Effektivität von Escitalopram sein.





Übersicht mögliche Einsatzgebiete von Antidepressiva jenseits depressiver Störungen

AD: nicht nur in der Pharmakotherapie der Depression etabliert, sondern werden bei verschiedenen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbildern eingesetzt.

Mögliche Indikationsgebiete:

Zwangsstörungen

Angststörungen

Enuresis

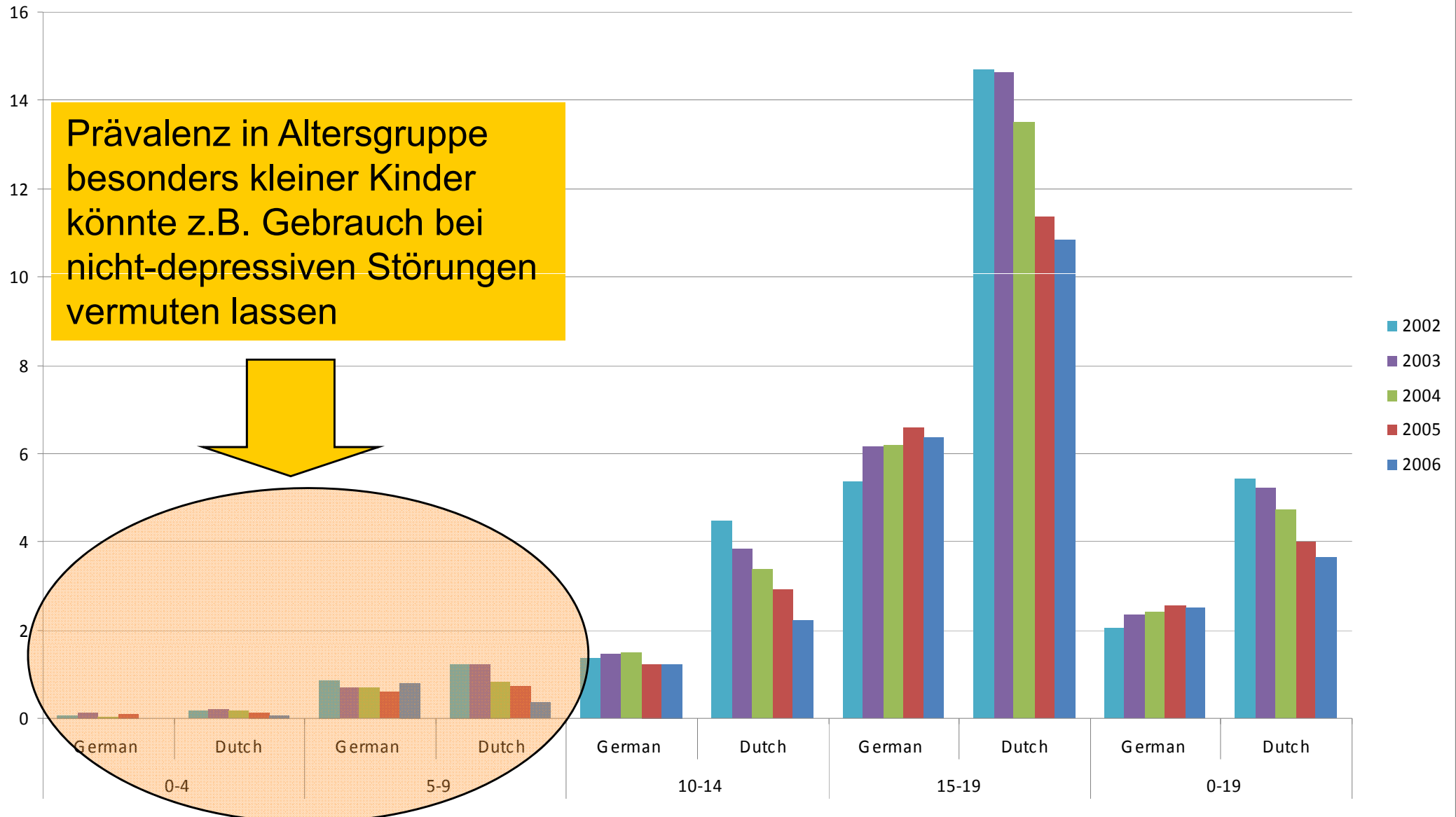
Essstörungen

PTSD

Mutismus

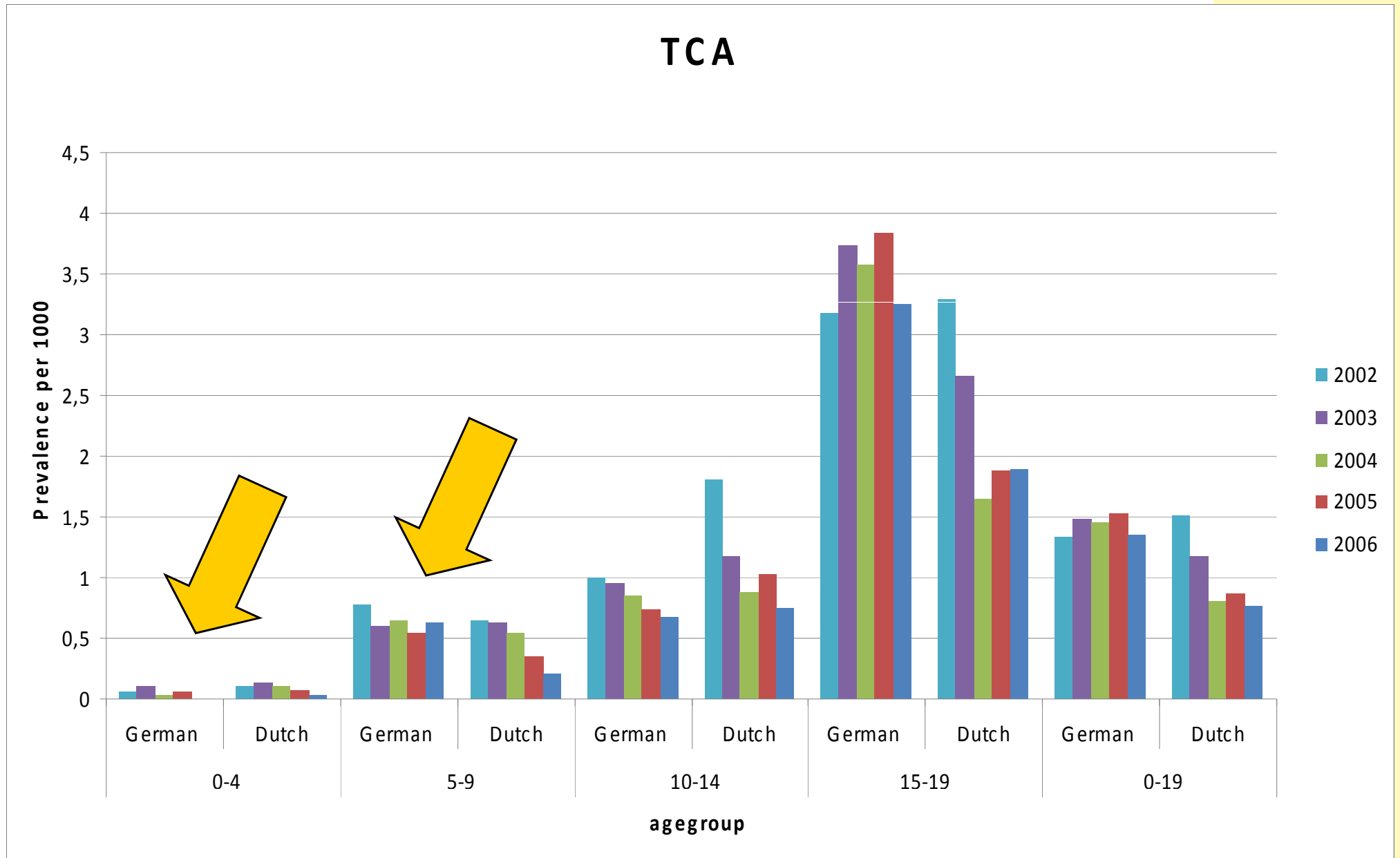


Vergleich D-NL AD Verordnungen 2002-2006 (GEK) Prävalenz/1000





D-NL-Vergleich TCA (GEK) Prävalenz/1000

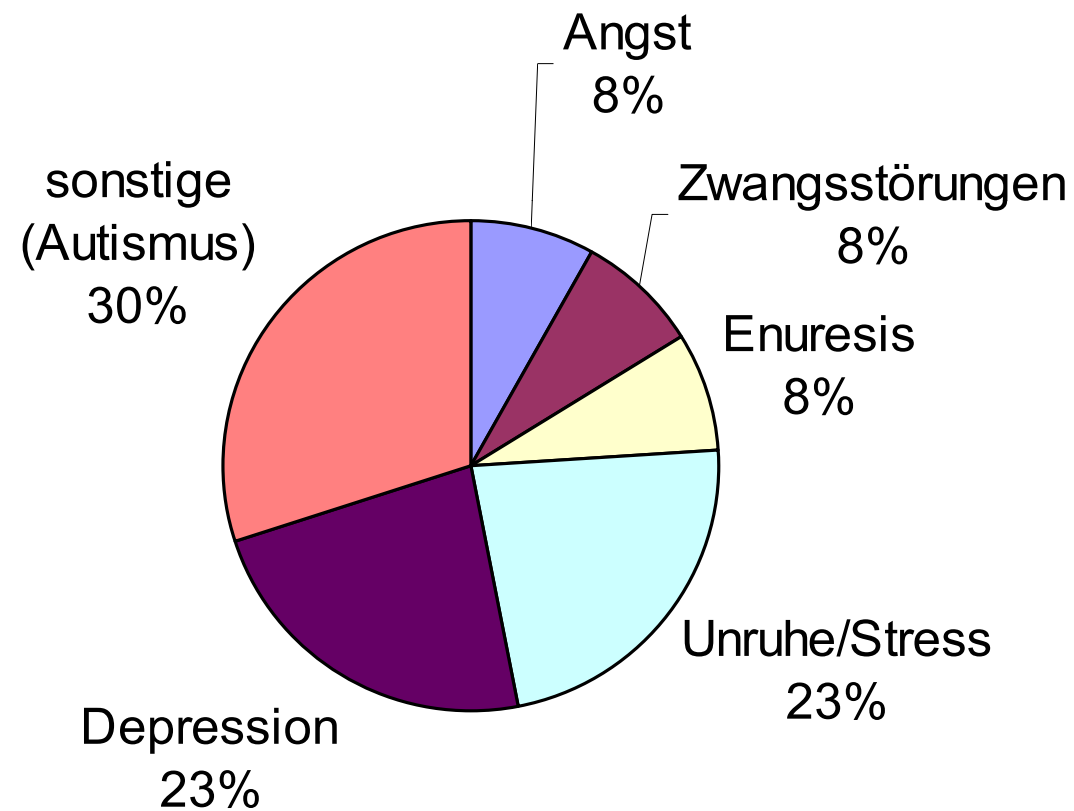




KiGGS – Daten

(Kölch et al. J Child Adolesc Psychopharm in press)

- Welche Indikationen werden angegeben?





Entscheidungsrationalen für den Einsatz von AD bei nicht-depressiven Störungen

- Generell kann gelten, eine Medikation mit AD bei nichtdepressiven Störungen ist zu erwägen unter den Aspekten:
 - Chronizität,
 - Schweregrad,
 - Einstellung
- **Einzelne Störungsbilder**
 - Zwangsstörungen
 - Angststörungen
 - Mutismus
 - Enuresis
 - PTSD
 - Essstörungen



I. Zwangsstörungen

- Zugelassenes AM: Fluvoxamin ab 8 Jahren
- **Hierarchie der Behandlungsentscheidungen und Beratung (DGKJPP)**
- Die Behandlung wird in der Regel als multimodale Behandlung durchgeführt. Diese kann folgende Interventionen umfassen:
Aufklärung und Beratung der Eltern **Pharmakotherapie zur Verminderung der Zwangssymptomatik.**
- **NICE:**
- *„There is evidence supporting the treatment of OCD in children and young people with SSRIs.“ “However, in severe or chronic cases, where CBT has been ineffective or is unavailable, or where the patient chooses medication, this is an effective treatment option, either alone or ideally with, CBT.“ NICE 2006*
- 14 Studien:
 - efficacy data 1.034 MJ,
 - tolerability data: 1.068 MJ



Bridges et al. 2007: Metaanalyse der SSRI Trials zu MDD, Zwangsstörungen und Angststörungen

- Zwangsstör.:** **6 Studien (363):** **NNT 6**

Table 1. Characteristics of Placebo-Controlled Trials of Antidepressants in Children and Adolescents, by Indication (cont)

Source	Intervention	No. of Patients Randomized	Age Range, y	No. of Treatment wk	No. of Study Sites	Country	Published	Quality ^a	Placebo Run-in Period	Funding Source	Average Duration of Illness, mo	Female, %
Obsessive-Compulsive Disorder												
March et al, ⁷ 1998	Sertraline (25-200 mg/d) or placebo	189	6-17	12	12	United States	Yes	0.86	Yes	Industry	56	47
Geller et al, ⁸ 2001	Fluoxetine (20-60 mg/d) or placebo	103	7-17	13	21	United States	Yes	0.91	No	Industry	NA	52
Riddle et al, ⁹ 2001	Fluvoxamine (50-200 mg/d) or placebo	120	8-17	10	17	United States	Yes	0.84	Yes	Industry	43	47
Liebowitz et al, ²⁰ 2002	Fluoxetine (20-80 mg/d) or placebo	43	6-18	8	2	United States	Yes	0.72	No	NIMH/industry	NA	42
Geller et al, ⁶ 2004	Paroxetine (10-50 mg/d) or placebo	207	7-17	10	39	United States, Canada	Yes	0.96	No	Industry	51	42
POTS Study Team, ¹⁰ 2004	Sertraline (25-200 mg/d) or placebo	56 ^k	7-17	12	3	United States	Yes	1.00	No	NIMH ^d	NA	45





Leitlinie DGKJPP: Pharmakotherapie bei Zwangsstörungen

- SSRI effektiv und gelten aufgrund ihrer heterogeneren und oft geringeren Nebenwirkungen als Präparate der **ersten Wahl**.
- Dosierung Fluoxetin: 20-40 mg/d, bei Fluvoxamin und Sertralin bis 200 mg/d.
- Paroxetin keine vergleichbaren Erfahrungen an Kindern und Jugendlichen
- NW: besonders zu Beginn und dosisabhängig. Beginn einschleichend

- Die längsten Erfahrungen liegen für das trizyklische Antidepressivum Clomipramin vor.
- Dosierung: 3 mg/kg KG und Tag liegen, höchstens jedoch bei 200 mg Tagesdosis. NW: Mundtrockenheit.



Zwangsstörungen

- Der Wirkungseintritt muss mindestens 4-6 Wochen abgewartet werden.
- Wenn nach 10-12 Wochen keine Veränderung: Wechsel des Medikamentes oder eine Kombinationsbehandlung.
- Bei sehr schweren Zwangserkrankungen hat sich die zusätzliche Gabe eines Neuroleptikums bewährt.
- Langfristige Pharmakotherapie, langsames Absetzen (Monate).
- Zu den erwähnten Substanzen gibt es gut kontrollierte randomisierte Studien ► Evidenzgrad von I-II



Fluvoxamin

- Zugelassen ab 8 Jahren bei Zwangserkrankungen
- Dosierung: 25-50mg initial
- Zieldosis 1,5-4,5mg/d; 100-300mg/d
- Tgl. 2-3 Dosen
- HWZ: 15-22 Stunden

- Riddle MA, et al.: Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial.
- J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001 Feb;40(2):222-9.

- ► Wirkung oft schon innerhalb der ersten Wochen feststellbar



II. Angststörungen

SSRI nicht zugelassen, TCA nicht belegt in ihrer Wirksamkeit

Leitlinie DGKJP: Pharmaka als Therapieoption erwähnt:

„Von einer Ausnahme abgesehen ist die Wirksamkeit von SSRIs im Gegensatz zum Erwachsenenalter im Kindes- und Jugendalter nur durch offene Studien belegt.“

Panikstörung

„Pharmakotherapie; Antidepressiva (bevorzugt SSRIs), Benzodiazepine (z.B. Clonazepam) oder Beta-Rezeptorenblocker“

Generalisierte Angststörung *„Pharmakotherapie kann u.U. einer Psychotherapie vorgeschaltet werden; als Präparate stehen Antidepressiva (bevorzugt SSRIs, insbesondere Fluvoxamin)“*



Bridges et al. 2007: Metaanalyse der SSRI Trials zu MDD, Zwangsstörungen und Angststörungen

Angststör.: 6 Studien (562): NNT 3

Non-Obsessive-Compulsive Anxiety Disorder

Generalized Anxiety Disorder

Rynn et al ³¹ 2001	Sertraline (25 mg/d for 1 wk, then 50 mg/d) or placebo	22	5-17	9	1	United States	Yes	0.91	No	NIMH	NA	23
----------------------------------	--	----	------	---	---	---------------	-----	------	----	------	----	----

Rynn et al ³² 2007	Venlafaxine (37.5-225 mg/d) or placebo	323	6-17	8+taper	59	United States	Yes	0.83	Yes	Industry	39	43
----------------------------------	--	-----	------	---------	----	---------------	-----	------	-----	----------	----	----

Social Anxiety Disorder/Social Phobia

Wagner et al, ¹⁵ 2004	Paroxetine (10-60 mg/d) or placebo	322	8-17	16	38	United States, Canada, Belgium, South Africa	Yes	0.95	No	Industry	NA	50
-------------------------------------	------------------------------------	-----	------	----	----	--	-----	------	----	----------	----	----

March et al ^{33,34}	Venlafaxine (37.5-225 mg/d) or placebo	293	8-17	16+taper	44	United States	In press	ND	No	Industry	58	57
------------------------------	--	-----	------	----------	----	---------------	----------	----	----	----------	----	----

Social Phobia or Separation/Generalized Anxiety Disorder

RUPP Anxiety Study Group, ¹ 2001	Fluvoxamine (50-300 mg/d) or placebo	128	6-17	8	5	United States	Yes	0.80	No	NIMH/industry	NA	40
--	--------------------------------------	-----	------	---	---	---------------	-----	------	----	---------------	----	----

Birmaher et al, ¹² 2003	Fluoxetine (10 mg/d for 1 wk, then 20 mg/d) or placebo	74	7-17	12	1	United States	Yes	0.88	No	NIMH ^d	NA	54
------------------------------------	--	----	------	----	---	---------------	-----	------	----	-------------------	----	----





Bailly, D. (2006). "Efficacy of selective serotonin reuptake inhibitor treatment in children and adolescents." Presse Med **35**(9 Pt 2): 1293-302.

Only several placebo-controlled studies suggest that the SSRIs (fluoxetine, sertraline and fluvoxamine) may have **some utility** in the treatment of **anxiety disorders (generalized anxiety, separation anxiety, social phobias) in children and teens**. The additional benefits from SSRIs for this indication nonetheless require confirmation.

Overall, although the currently available data show SSRIs to be moderately effective and useful in treating anxiety disorders and depression in children and adolescents, future studies must focus on more precise identification of their indications, especially relative to psychotherapeutic strategies, which are still considered to be the first-line treatment in these disorders. From **a legal point of view, only sertraline has been authorized in France for the treatment of obsessive-compulsive disorders in this population.**





Keeton, C. P., A. C. Kolos, et al. (2009). "Pediatric generalized anxiety disorder: epidemiology, diagnosis, and management." Paediatr Drugs **11**(3): 171-83.

Evidence suggests that the **combination of CBT plus sertraline offers additional benefit compared with either treatment alone.**

With pharmacotherapy, systematic tracking of treatment-emergent adverse events such as headaches, stomach aches, behavioral activation, worsening symptoms, and emerging suicidal thoughts is important.

Recommended starting doses are **fluvoxamine 25 mg/day, fluoxetine 10 mg/day, and sertraline 25 mg/day**, though lower starting doses are possible. Dosing can be adjusted as often as weekly with the goal of achieving a high-quality response, while minimizing side effects.

Long-term treatment with medication has not been well studied; however, to achieve optimal long-term outcome extended use of medication may be required. It is recommended to **continue medication for approximately 1 year following remission in symptoms**, and when discontinuing medication to choose a stress-free time of the year. If symptoms return, medication re-initiation should be considered seriously.





FLUVOXAMINE FOR THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

THE RESEARCH UNIT ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY ANXIETY STUDY GROUP*

N Engl J Med, Vol. 344, No. 17 · April 26, 2001

ABSTRACT

Background Drugs that selectively inhibit serotonin reuptake are effective treatments for adults with mood and anxiety disorders, but limited data are available on the safety and efficacy of serotonin-reuptake inhibitors in children with anxiety disorders.

Methods We studied 123 children who were 6 to 17 years of age; who met the criteria for social phobia, separation anxiety disorder, or generalized anxiety disorder; and who had received psychological treatment for three weeks without improvement. The children were randomly assigned to receive fluvoxamine (at a maximum of 300 mg per day) or placebo for eight weeks and were evaluated with rating scales designed to assess the degree of anxiety and impairment.

Results Children in the fluvoxamine group had a mean (\pm SD) decrease of 9.7 ± 6.9 points in symptoms of anxiety on the Pediatric Anxiety Rating Scale (range of possible scores, 0 to 25, with higher scores indicating greater anxiety), as compared with a decrease of 3.1 ± 4.8 points among children in the placebo group ($P < 0.001$). On the Clinical Global Impressions-Improvement scale, 48 of 63 children in the fluvoxamine group (76 percent) had a response to the treatment, as indicated by a score of less than 4, as compared with 19 of 65 children in the placebo group (29 percent, $P < 0.001$). Five children in the fluvoxamine group (8 percent) discontinued treatment because of adverse events, as compared with one child in the placebo group (2 percent).

Conclusions Fluvoxamine is an effective treatment for children and adolescents with social phobia, separation anxiety disorder, or generalized anxiety disorder. (N Engl J Med 2001;344:1279-85.)

Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society.

**Ergebnis:
Fluvoxamin effektiv
gegenüber Placebo**





Rynn et al. 2007 und March et al. 2007: Venlafloxin

Rynn: 2 Studien mit 320 Patienten 6-17 Jahre über 8 Wochen

Diagnose GAD; Venlafloxin ER vs. PBO (Dosis 37,5 bis 225mg)

Wirksamkeitsmessung mittels eines composite scores aus K-SADS:
Veränderung baseline zu Woche 8

Ergebnis:

Studie 1: signifikante Verbesserung

Studie 2: nur in secondary outcomes

Insgesamt hohe PBO Response von beinahe 50%!

NW: Appetitlosigkeit/Gewichtsverlust, Schmerzsyndrome

Statistisch signifikante Veränderungen somatischen Daten bei
Venlafloxin (cave: Kürze der Studie!)

March: Studie mit 293 Patienten 8-17 Jahre über 16 Wochen, Dosis wie
bei Rynn; Diagnose soziale Phobie

Ergebnis: effektiv CGI: 56 vs. 37%

3 Patienten mit Verum entwickelten behandlungsbedürftige suizidale
Symptome





Weitere Substanzen

Paroxetin bei sozialer Phobie

Wagner et al. 2004: effektiv n= 322 (8-11Jahre) 16 Wochen

Sertralin bei generalisierter Angst

Rynn et al. 2001: effektiv n=22 (5-17 Jahre), 9 Wochen,
komorbide Depression erlaubt...



Enuresis

- Zugelassenes AM : **Imipramin**
- Imipramin (auch andere TCA) haben einen eindeutig antidiuretischen Effekt (Evidenz I).
- Aufgrund von kardialen unerwünschten Wirkungen: Indikation zunehmend zurückhaltender.
- Beachte bei Imipramin-Gabe:
 - genaue Familienanamnese und körperliche Untersuchung,
 - 3 EKG-Ableitungen (vor, während der Aufsättigungsphase und während des Steady-States mit einer Dauer von mindestens 2 Minuten).
 - Keine Verschreibung von TCA bei verlängertem QTc.
 - Beginn mit einer niedrigen Dosierung von 10-25 mg abends (= 1 mg/kg KG/d),
 - Erhöhung alle 4-5 Tage um 20-30% bis maximal zum Steady-State von 3 mg/kg KG/d in 2-3 Dosen.



Mutismus DSM-IV: 313.23, ICD-10: F94.0

- Mädchen häufiger als Jungen betroffen (Prävalenz unter 1%)
- Risikofaktoren u.a. Migration, Angststörungen
- Dauer zwischen 5.3 and 5.7 Jahren (Melfsen & Warnke, 2007).
- Follow-up Studien: Langzeitprognose schlecht: 61 % der Patienten mit Mutismus in der Kindheit hatten Probleme in der Kommunikationsfähigkeit im Erwachsenenalter (Remschmidt, et al., 2001).
- **Pharmakotherapie** ist indiziert, wenn eine deutliche Beteiligung von Angst vorliegt oder der ausschließliche Einsatz nichtmedikamentöser Behandlungsverfahren keine Besserung erzielte.
- „Günstige Wirkungen“ von SSRI berichtet (z.B. Fluoxetin in Tagesdosen von 20-60 mg, derzeit jedoch nur als "Heilversuch" möglich).



FLX ist die am besten untersuchte Behandlungsoption bei selektivem Mutismus (Kaakeh & Stumpf, 2008)

- SSRI haben die höchste Evidenz für Wirkung bei kindlichem Mutismus
- Black & Uhde (1994): kleine Untersuchung mit Fluoxetin (n=15) double-blind, placebo controlled study.
- Weiter gibt es einige case reports
- Ein open trial (n=21) (Dummit et al., 1996)
- Eine Langzeitstudie (n=17), signifikante Verbesserung des Funktionsniveaus unter SSRIs (Manassis & Tannock, 2008).
- Erfahrungen mit anderen Antidepressiva sind begrenzt, also nicht zu verallgemeinern
- Kurzfristig kann die Gabe von angstreduzierenden Benzodiazepinen hilfreich sein.



Pharmakotherapie bei PTSD im Kindes- und Jugendalter



A pilot randomized controlled trial of combined trauma-focused CBT and sertraline for childhood PTSD symptoms.

Cohen JA, Mannarino AP, Perel JM, Staron V. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Jul;46(7):811-9

- **Sertraline bei PTSD?**
- Both groups experienced significant improvement in posttraumatic stress disorder and other clinical outcomes from pre- to posttreatment with no significant group x time differences between groups except in Child Global Assessment Scale ratings, which favored the TF-CBT + sertraline group.
- CONCLUSIONS:
- **Only minimal evidence suggests a benefit to adding sertraline to TF-CBT.** A drawback of adding sertraline was determining whether TF-CBT or sertraline caused clinical improvement for children with comorbid depression. Current evidence therefore supports an initial trial of TF-CBT or other evidence-supported psychotherapy for most children with PTSD symptoms before adding medication.





Essstörungen

- Es gibt keinen Hinweis, dass sich primär die Essstörungen unter AD Therapie bessern.
- Komorbide depressive Symptome können mit AD behandelt werden, wenn sie hinreichend sind für eine Diagnose. Allerdings geschieht dies nicht auf Basis einer hinreichenden Evidenz



Praktische Pharmakotherapie

- Substanzwahl:
- Wahl der Substanz anhand Evidenz, Zulassung und Erfahrung:
- z.B. Fluoxetin bei MDD, Fluvoxamin bei OCD 1. Wahl in Deutschland
- Evt. weitere SSRI 2. Wahl
- Z.B. bei schwerer Zwangsstörung kann ein atypisches NL indiziert sein

- Bei MDD und Angststörungen: Psychotherapie, wenn keine (rasche) Verbesserung Medikation erwägen, Substanzwahl aus SSRI, bei Angststörungen alle off-label
- Keine Langzeittherapie mit Benzodiazepinen

- Sicherheitsuntersuchungen



Routineuntersuchungen bei AD-Therapie

Tab. 1.1. Labor				
Labor	Was	Was	Was	
Obligat	Routineparameter	SD-Werte	(TDM-Spiegel)	
Wann	Prämed + ca. 2- 4w	Prämed	Nach Erreichen der Zieldosis und bei fehlendem Response	
Wann	Ohne NW ca. alle 12w			
Wann	Mit NW: nach Bedarf häufiger			

Tab. 1.2. Apparative Untersuchungen				
Substanz	EKG	EEG		
SSRI	Prämed	Prämed		
	Nach Aufdosierung	Nach Aufdosierung		
TCA	Prämed	Prämed		
	Nach Aufdosierung und regelmäßig im Verlauf	Nach Aufdosierung		
wWoche/n				





Diskussion und Fragen





**Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie**

Universitätsklinikum Ulm

• **Dr. Michael Kölch**

**Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie /
Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm**

Steinhövelstraße 5

89075 Ulm

www.uniklinik-ulm.de/kjpp



Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Jörg M. Fegert

