



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

**Universitätsklinikum Ulm**





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

**Universitätsklinikum Ulm**

# **Entwicklungspsychopharmakologie**

## **Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie**

**Ulm 2008**



**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





# Teil I

## Antidepressiva bei depressiven 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).

Die Verhaltensaktivierung war eine häufige Begründung für Abbrecher in den vier auswertbaren klinischen Studien mit spezifischen Angaben zu Kindern.

Prinzipiell ist aber zwischen dem relativen Risiko für Suizidalität, das für die SSRI über alle Studien bisher bei 1,95 (95% Konfidenzintervall 1,28-2,98) liegt, und zwischen parasuizidalen Handlungen und Suizidgedanken zu unterscheiden, das bei 1,90 bzw. 1,74 (1,00-3,63 bzw. 1,06-2,86) lag (Hammad 2006).

Surrogatmarkers Suizidalität für vollendete Suizide durch die FDA bei ihrer Reanalyse sinnvoll???? (Klein 2006)



## Besonderheit „behavioural toxicity“ bei Minderjährigen

**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%

Müdigkeit seltener bei Kindern als bei Jugendlichen oder Erwachsenen,

Erbrechen bei Kindern deutlich häufiger.

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

**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





## 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

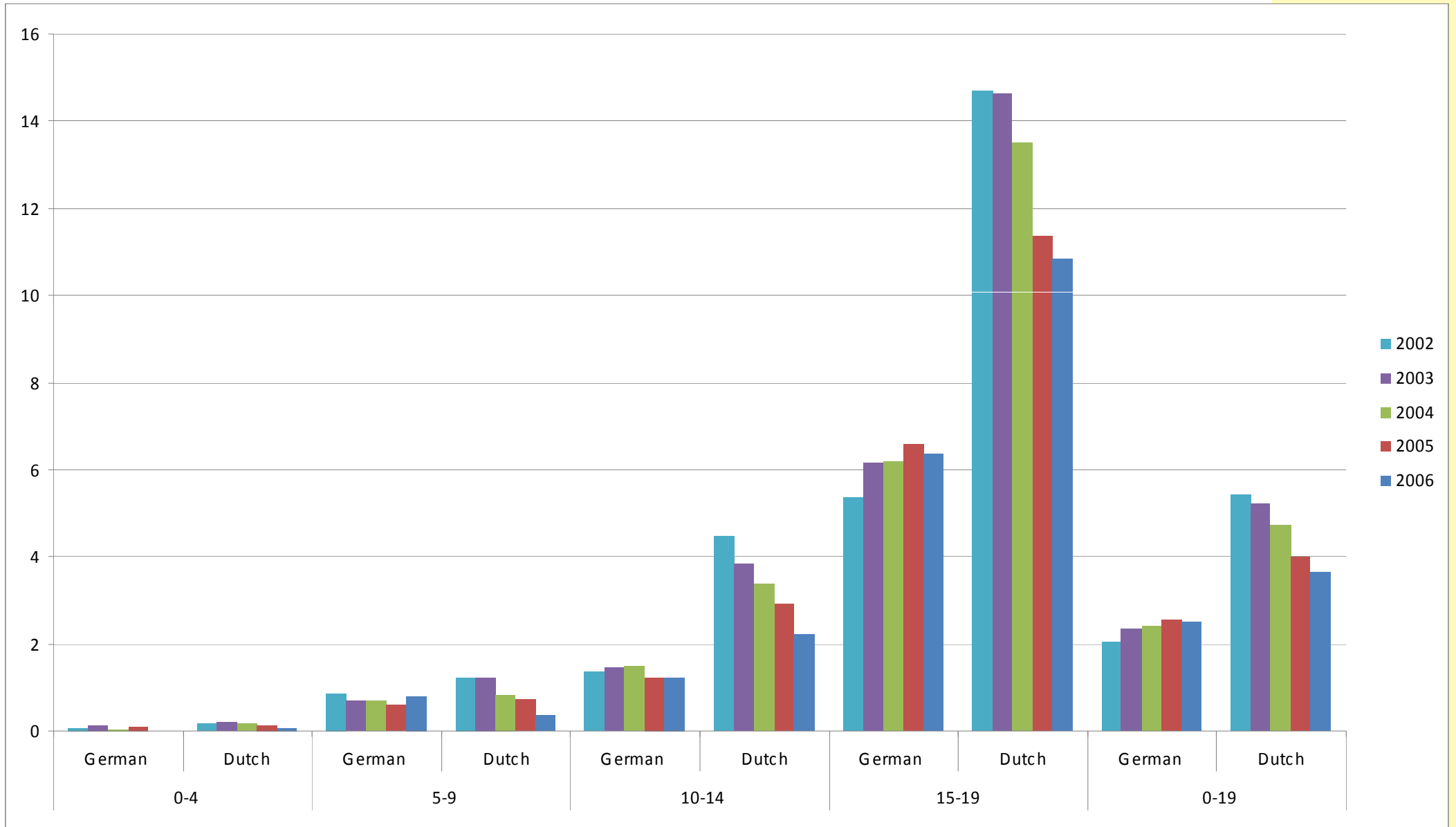
In USA ist eine Polypharmazie üblicher





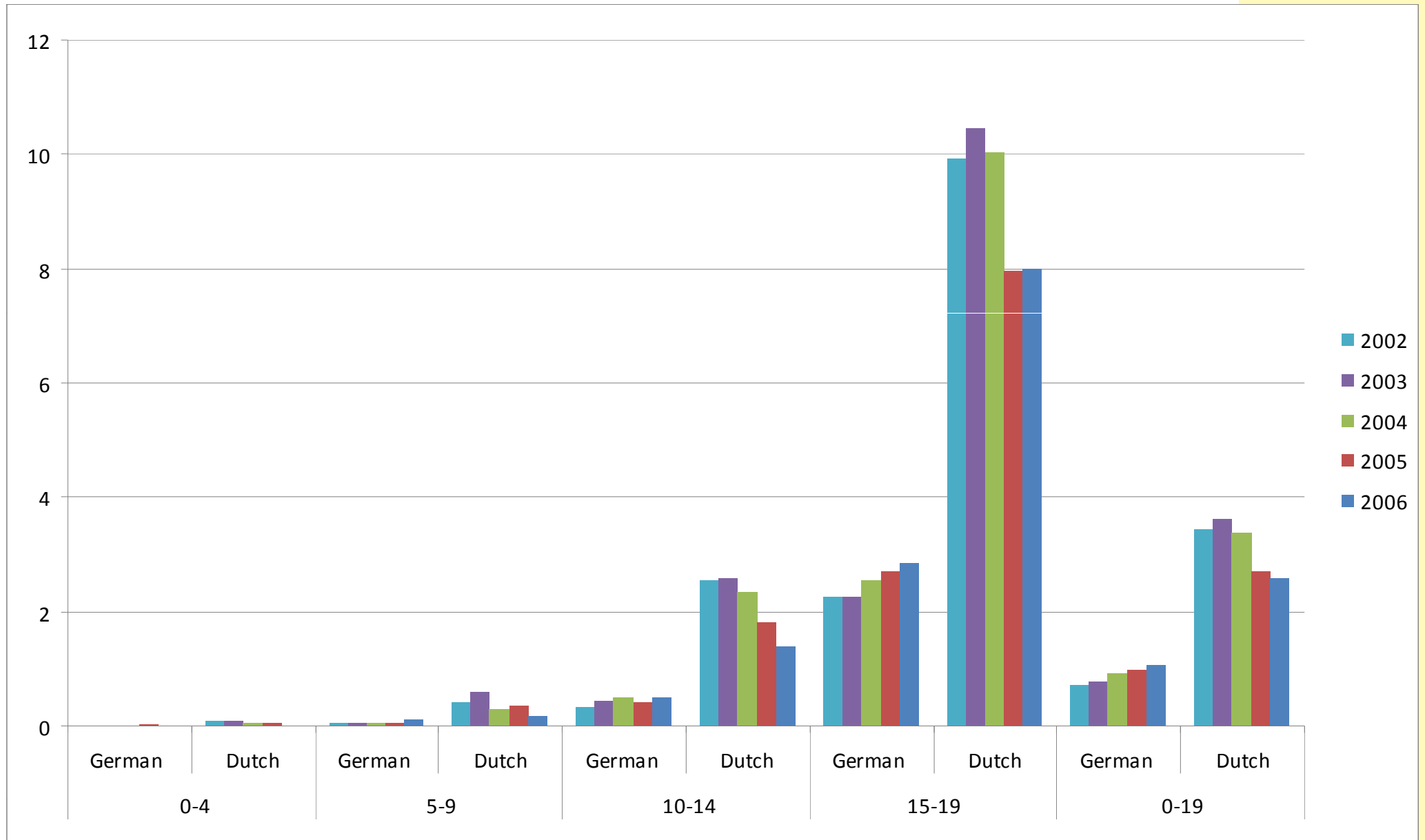
# Vergleich D-NL AD Verordnungen 2002-2006 (GEK)

## Prävalenz/1000



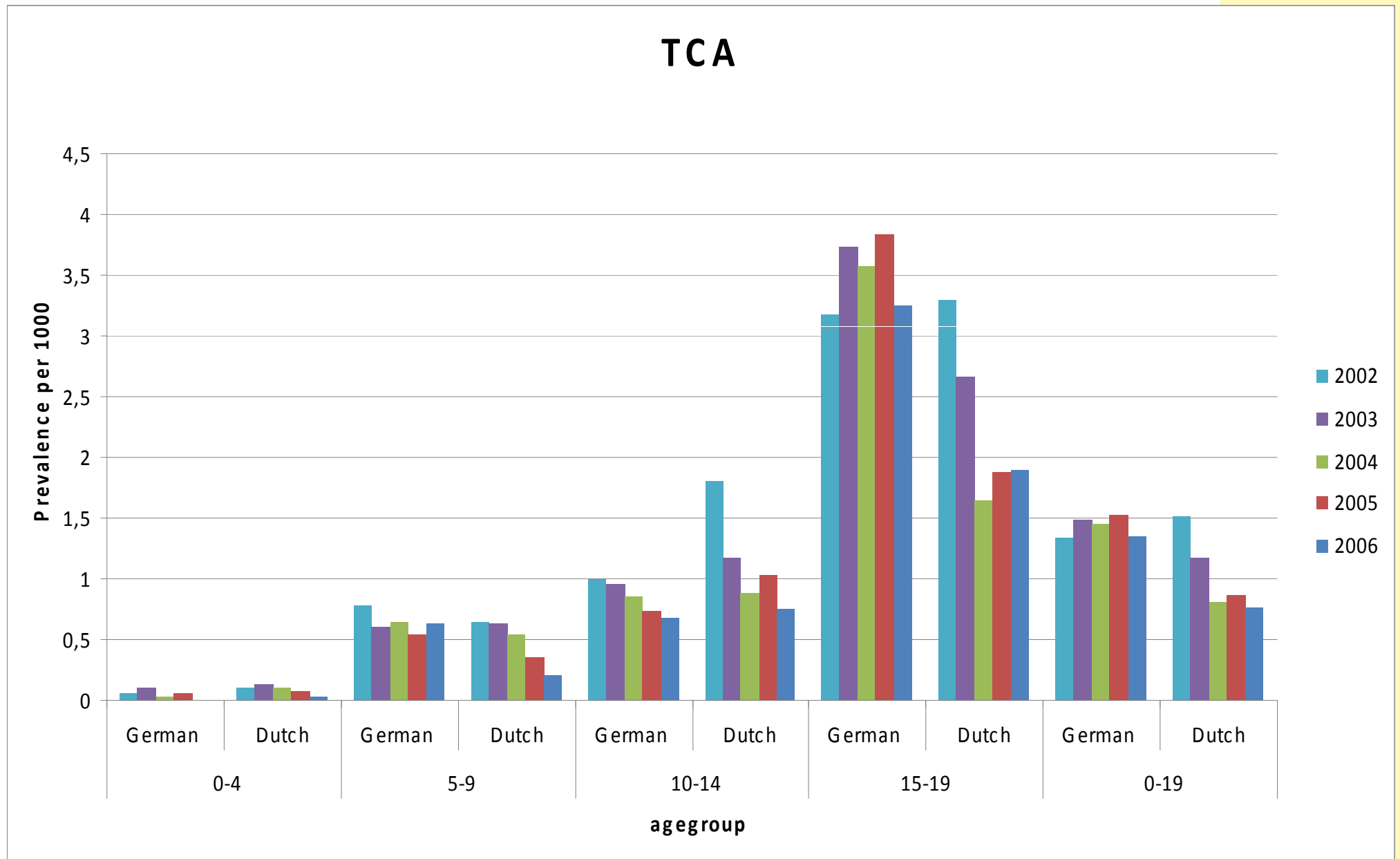


# D-NL Vergleich 2002-2006 Verordnungen SSRI Prävalenz/1000





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





## Tatsächlicher Gebrauch, angegebene Indikation und Variablen Sozialstatus oder Psychische Auffälligkeit - KiGGS

	Gesamt	Mädchen	Jungen
Prävalenz/1000	0,71 (KI-95%: 0,36-1,41)	1,09 (KI-95%: 0,48-2,49)	0,36 (KI-95%: 0,10-1,21)

- Werden auffällige Kinder behandelt?
- SDQ: Globalskala: 68% auffällig vs. 32% unauffällig, aber kein bestimmtes Muster in Subskalen
- Welche Indikationen werden angegeben?

23% Enuresis

23% Unruhe, Stress

7,7% Depression

7,7% Zwangsstörung

7,7% Angst

weitere wie Autismus etc.



## 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



## 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

[Suicide Trends Among Youths and Young Adults Aged 10-24 Years-United States, 1990-2004](#)

***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.*** From 1990 through 2003, the total suicide rate for 10 to 24 year olds declined by 28.5 percent (9.48 to 6.78 deaths per 100,000), however, between 2003 and 2004, the overall rate of suicide climbed among this age group by 8 percent (6.78 to 7.32 deaths per 100,000), the largest single-year rise in 15 years. It is important for parents, health care professionals, and educators to recognize the warning signs of suicide in youth such as talking about taking one's life, feeling sad or hopeless about the future. Parents should also look for changes in eating or sleeping habits and even losing the desire to take part in favorite activities.

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.** The rate of hanging/suffocation suicides among 10-14 year old girls more than doubled between 2003 and 2004, increasing by 119 percent. In 2004, approximately 161,000 youth and young adults between the ages of 10 and 24 received medical care for self-inflicted injuries at Emergency Departments across the United States.

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





## Diskussion in den USA

 **MSNBC.com**

**Newsweek**

---

### **Teens and Antidepressants: Did Warnings Go Too Far?**

Did an effort to reduce teen suicides backfire?

By Tony Dokoupil

**Newsweek**

Are the two trends connected? Many experts say yes. "All the data point in one direction: antidepressants save lives and untreated depression kills people," says Dr. Kelly Posner, a Columbia University child psychiatrist. She and others cite an unwitting instigator: the Food and Drug Administration—which may have scared parents and doctors away from SSRIs in 2003 when it issued a health-advisory warning of a potential link between the popular drugs and teen suicide. The agency, assisted at the time by Posner, followed up in 2004 with a "black box" warning of an "increased risk of suicidal thinking and behavior among children and adolescents." Now, amid fears that it's done more harm than good, there are calls for the FDA to modify and even repeal its black box. "I think the FDA has made a very serious mistake. It should lift its black-box warning because all it's doing is killing kids," says Dr. Robert Gibbons, of the University of Illinois's Center for Health Statistics. (Gibbons was a dissenting member of the FDA advisory committee that voted for the black box.) Others agree, including Dr. John Mann, a suicide expert at Columbia University, who fought the warning on the ground that it would have a chilling effect on treatment. "Short of rescinding, the FDA should shift its balance to reflect new wisdom about the beneficial effects of antidepressants," he says. Drugmakers continue to support the FDA but also suspect its actions have had a dangerous impact.

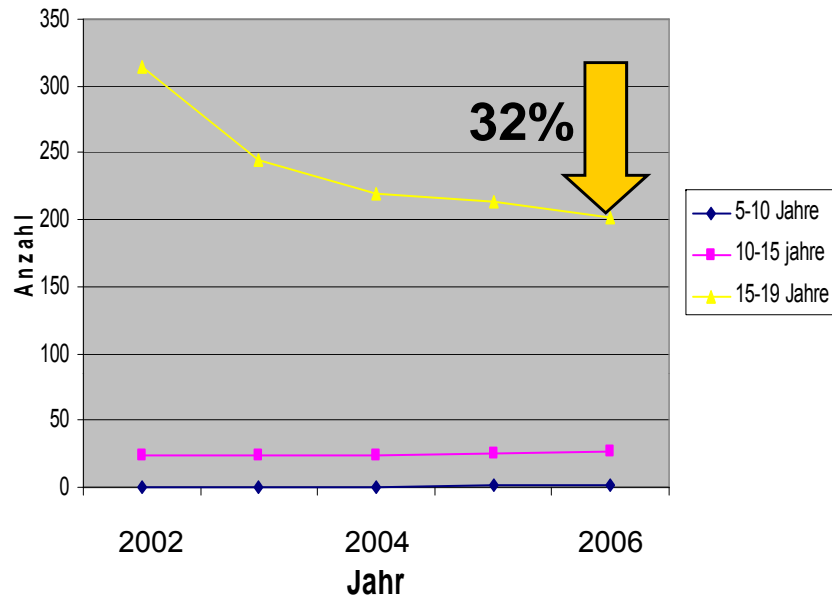
URL: <http://www.msnbc.msn.com/id/19649893/site/newsweek/>



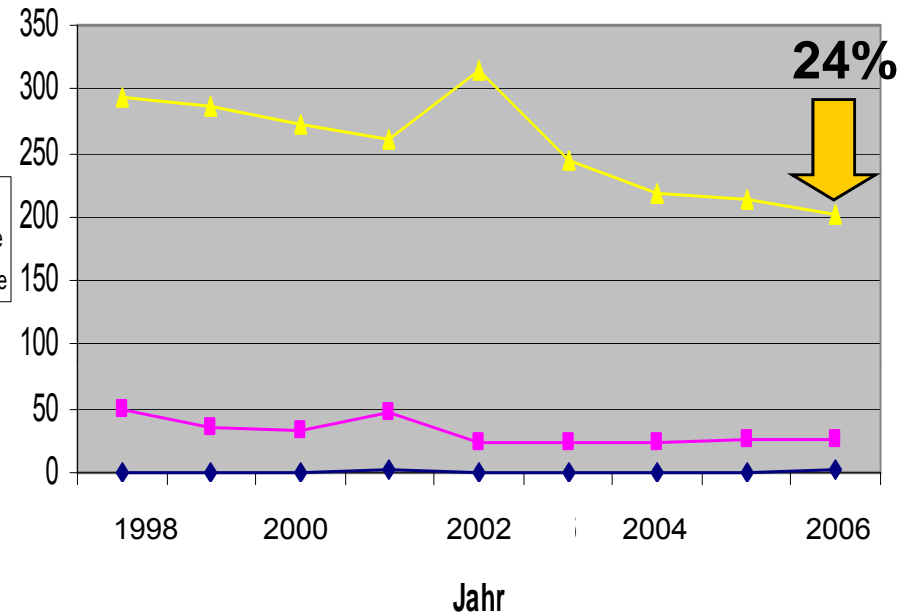


## Zusammenhänge Verordnungen und Suizide?

### 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)

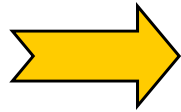
2000-2006: 24% Abnahme der Suizide 0-19 Jährige (305 auf 231/Jahr)



# Therapie der MDD bei Kindern und Jugendlichen

Bezug auf Leitlinien, Studien, eigene Erfahrung?

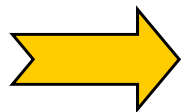
Leitlinien



nationale Unterschiede

Datenbasis im Vergleich zu anderen Störungen klein: NICE (2005): 26 (17 publ.)  
klin. Studien, 1987-2004: Daten über 3.874 Patienten

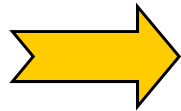
Studien



Übertragbarkeit auf konkrete  
Behandlungssituation?

Studien meist nicht naturalistische Bedingungen, kaum kombinierte  
Behandlungen, ausgewählte Teilnehmer, Bias

eigene  
Erfahrung



Replizierbarkeit und  
Sicherheit?

Wie wird Pharmakosicherheit erfasst, seltene NW, wie Wirkung oder Nicht-  
Wirkung?



# 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 Fluoxetine positiver  
Effekt

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

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



## Efficacy of antidepressants in juvenile depression: a meta-analysis

Tsapalos, Soladnaie 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: Interaktion mit anderen AM!! (Benzos, Neuroleptika)

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**

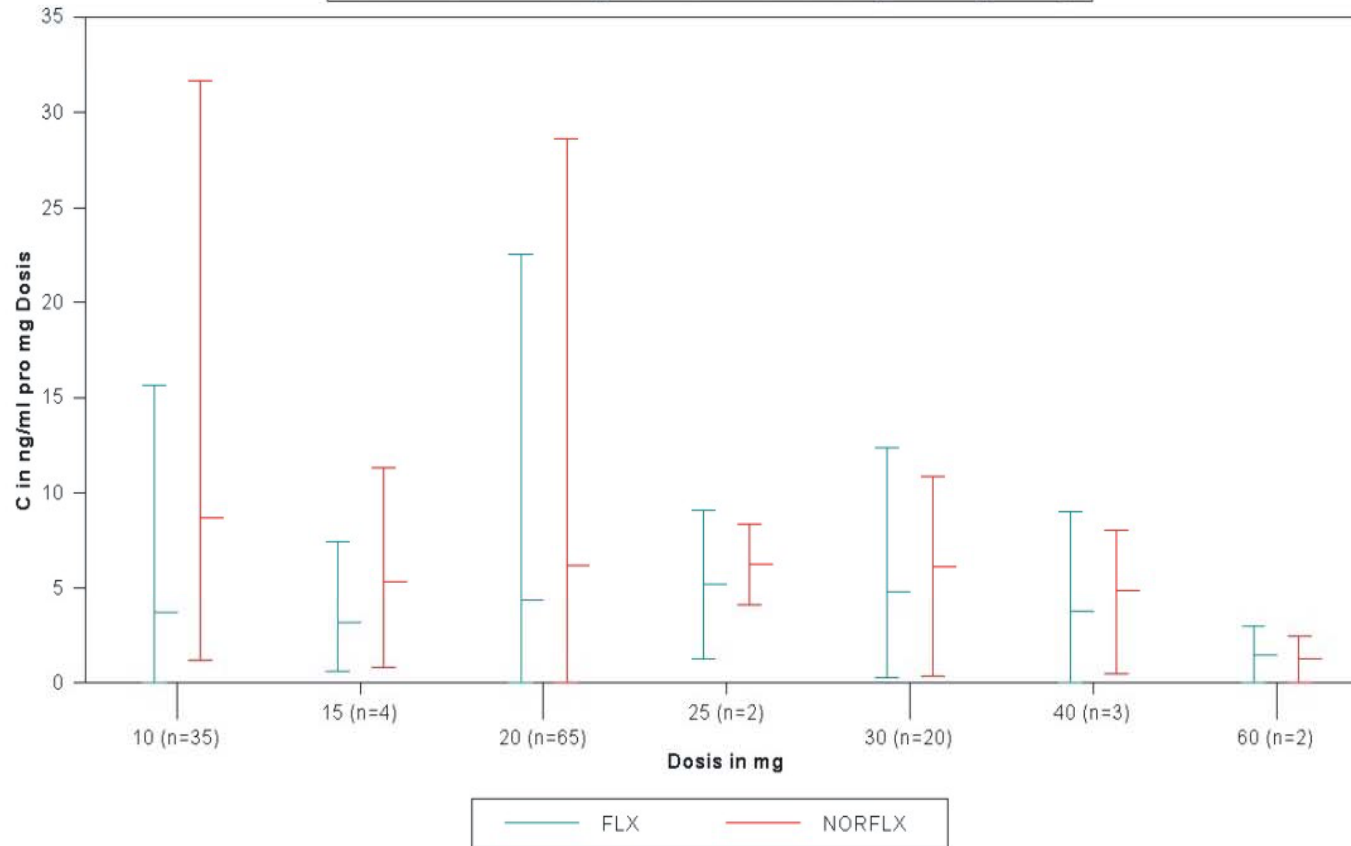
- leichte Unruhezustände
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit

#### **selten**

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

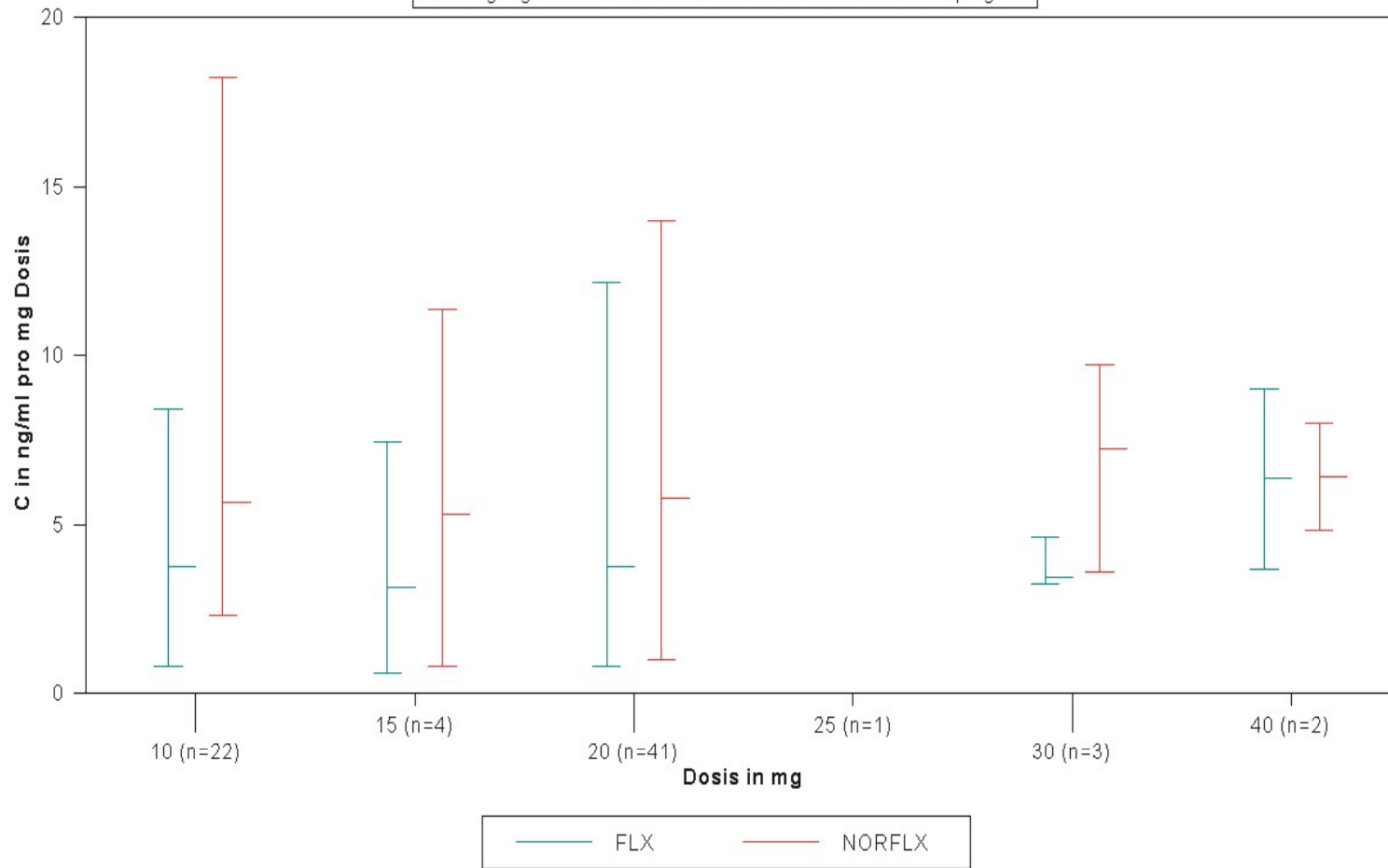


Konz.-Dosis-Beziehung von FLX und NORFLX (Mediane) (n=131)



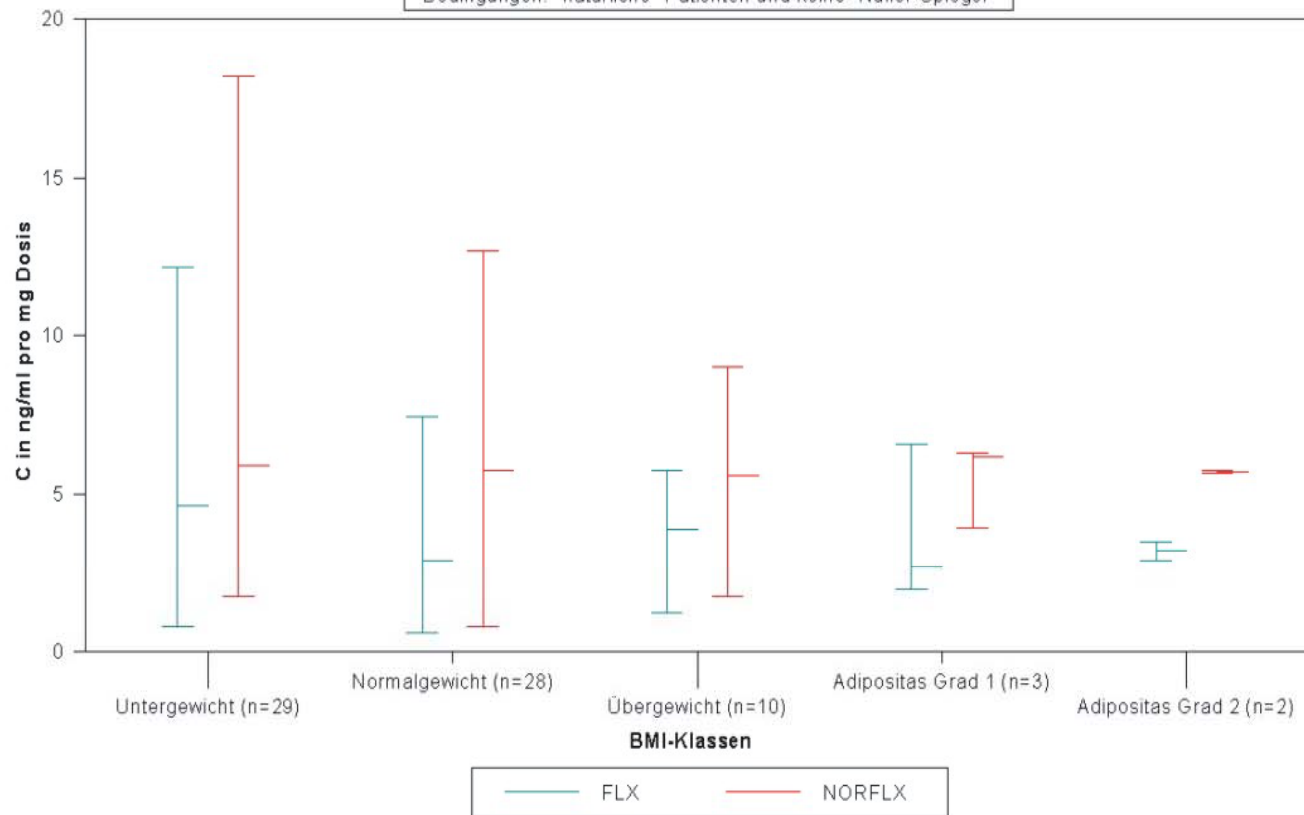
**Konz.-Dosis-Beziehung von FLX und NORFLX (Mediane) (n=73)**

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

**A**DOLESCENT 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.<sup>1,2</sup> 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 Wm Porta and Zelazny); University of Texas Southwestern 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 Dr Ritz) (Dr Onorato is now with National 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).



## Escitalopram: neue Studien in USA



## 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 Escitalproam sein.





# Routineuntersuchungen bei AD-Therapie

Tab. 1.1. Labor				
Labor	Was	Was	Was	
Obligat	Routineparameter	SD-Werte	TDM-Spiegel	
Wann	Prämed, 2, 4w	Prämed	Nach Erreichen der Zieldosis und bei fehlendem Response	
Wann	Ohne NW alle 8-12w			
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





# Aufklärung



## Aufklärungsbogen zur Behandlung mit Fluoxetin

Liebe Eltern, liebe Patientin, lieber Patient

Wir haben Ihnen eine Behandlung mit Fluoxetin (Fluctin®), einem sog. **Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)** empfohlen. Dieses Medikament ist für die Behandlung **depressiver Erkrankungen** bei Minderjährigen ab 8 Jahren **zugelassen**. Die Wirkung setzt in der Regel nach einer Behandlungsdauer von zwei bis drei Wochen ein.

### mögliche Nebenwirkungen

#### **häufig**

- leichte Unruhezustände
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit
- Appetitlosigkeit
- Durchfall
- Zittern
- Zwangsgähnen

#### **gelegentlich / selten**

- allergische Hautreaktionen
- sexuelle Funktionsstörungen
- vermehrtes Auftreten von Suizidgedanken

In Kombination mit MAO-Hemmern (z.B. Aurorix) oder tryptophanhaltigen Medikamenten kann ein lebensbedrohliches Serotoninsyndrom (Symptome: Agitation, Vigilanzstörungen, Myoklonien, Hyperreflexie, Schwitzen, Tremor, Diarrhö, Hyperthermie) ausgelöst werden. Bei Anzeichen dieser Symptome müssen Sie umgehend einen Arzt aufsuchen. MAO-Hemmer müssen mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung mit einem SSRI abgesetzt werden. **Bei Kombinationen mit anderen, auch frei verkäuflichen Medikamenten (z.B. Johanniskraut) sollten Sie Ihren Arzt in jedem Fall um Rat fragen.**

Für alle Medikamente gilt, dass besonders zu Beginn der Behandlung die Reaktionsbereitschaft herabgesetzt sein kann und die Fahrtüchtigkeit herabgesetzt ist. Da es mit Alkohol und Drogen zu Wechselwirkungen kommen kann, sollte auf diese verzichtet werden. Bei Mädchen und jungen Frauen ist auf eine sichere Methode der Empfängnisverhütung zu achten, da eine keimschädigende Wirkung nicht auszuschließen ist.

Ebenfalls zur Behandlung der Depression bei Minderjährigen sind ältere, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, zugelassen, wie zum Beispiel

---

Medikamentenname

Wirkstoffname

Für diese Medikamente gibt es aber keinen Beleg für ihre Wirksamkeit bei Minderjährigen. Sie können die Krampfschwelle senken und können Nebenwirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem mit möglichen EKG-Veränderungen und Herz- Rhythmusstörungen sowie Blutdrucksenkungen haben, die bei einer Überdosierung lebensbedrohlich werden können.





## **Vermehrtes Auftreten von Suizidgedanken als Nebenwirkungen von SSRI**

**Nach Auswertungen von klinischen Studien hat die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) einen Warnhinweis herausgegeben, der den Einsatz aller Antidepressiva im Kindes- und Jugendalter betrifft und sich auf Suizidgedanken und suizidale Handlungen als Nebenwirkung bezieht. Zwar war in keiner dieser Studien ein vollendeter Selbstmord aufgetreten, dennoch scheinen in den ersten Monaten der Behandlung mit SSRI Selbstmordgedanken und entsprechendes Verhalten bei Minderjährigen öfter aufzutreten.**

**Die älteren trizyklischen Antidepressiva haben sich zur Behandlung der Depression im Kindes- und Jugendalter in zahlreichen Studien als nicht erfolgreich erwiesen. Verhaltenstherapeutische Interventionen können das Risiko von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten reduzieren und haben darüber hinaus einen nachgewiesenen antidepressiven Effekt. Deshalb sollte eine medikamentöse Behandlung in der Regel im Rahmen eines multimodalen therapeutischen Konzepts eingesetzt werden.**

**Aus klinischer Sicht kann auf den Einsatz von Fluoxetin speziell in der Behandlung von Depressionen und Zwangsstörungen bei älteren Kindern und Jugendlichen nicht verzichtet werden. Insbesondere Depressionen müssen kompetent behandelt werden, um der Gefahr einer Chronifizierung zu begegnen.**

**Es ist während der Behandlung wichtig, dass Sie ausführlich mit Ihrem Arzt über das Risiko selbstverletzenden Verhaltens, suizidaler Gedanken und suizidaler Handlungen reden. Möglichkeiten der Vorbeugung sind eine erhöhte Aufmerksamkeit von allen Familienangehörigen und anderen Personen, die im Umfeld des betroffenen Kindes leben. Es ist wichtig, dass Sie in engem Kontakt mit ihrem behandelnden Arzt bleiben, und dass das Medikament nicht ohne Absprache abgesetzt wird. Die Amerikanische Fachgesellschaft empfiehlt in den ersten vier Wochen wöchentlich einen Arztkontakt und danach zweiwöchig bis zur 12. Behandlungswoche. Selbstverständlich sollte der Arzt umgehend informiert werden, wenn Probleme oder Fragen auftauchen.**





## Besonderheit: Phytopharmaka

Kölch, Bücheler, Fegert, Gleiter Psychopharmakotherapie 2006

NICE: keine Studie berücksichtigt

International 2 Studien mit MJ mit SJW publiziert

	<u>Findling 2003</u>	<u>Huebner 2001</u>
– Studientyp	Open-label	PMSS/AWB
– Geringes N	33	101
– Kurze Dauer	6 w	8 w
– outcome-measures	CDRS	Rating Ärzte

Huebner et al. nicht verwertbar

Findling et al. als pilot-trial

Keine Relevanz für Praxis ableitbar





## Aripiprazol?

Sokolski KN. Adjunctive aripiprazole for bupropion-resistant major depression. *Ann Pharmacother.* 2008 Jul;42(7):1124-9.

Despite the availability of different classes of drugs for the treatment of depressive and anxiety disorders, there are a number of clinically significant unmet needs, such as a high prevalence of treatment resistance, partial response, subsyndromal symptomatology, recurrence and relapse. With the approval of atypical antipsychotics, which are associated with a lower adverse effect burden than typical antipsychotics, consideration of their off-label use for the treatment of affective disorders and various other psychiatric disorders has become a viable option. However, consideration should be given to the US FDA black box warning indicating that atypical antipsychotics may increase mortality risk, particularly in the elderly population with dementia-related psychosis. There has been much conjecture about the utility of these atypical drugs to facilitate traditional antidepressant therapy, either in combination (from the initiation of therapy) or as adjunctive therapy (in the case of partial/incomplete response). Nevertheless, at present, available evidence from randomized, placebo-controlled trials is sparse, and a formal risk/benefit assessment of the use of these agents in a nonpsychotic patient population is not yet possible.

**As a representative agent from the atypical antipsychotic class with a novel mechanism of action and a relatively low adverse effect burden, aripiprazole represents an interesting potential treatment for depressive and anxiety disorders.**

In this review, we focus on the rationale for the use of aripiprazole in these disorders. Preclinical data suggests that aripiprazole has a number of possible mechanisms of action that may be important in the treatment of depressive and anxiety disorders. Such mechanisms include aripiprazole action at serotonin (5-HT) receptors as a 5-HT<sub>1A</sub> partial receptor agonist, a 5-HT<sub>2C</sub> partial receptor agonist and a 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist. Aripiprazole also acts as a dopamine D<sub>2</sub> partial receptor agonist, and has a possible action at adrenergic receptors. Furthermore, aripiprazole may have possible neuroprotective effects.

Clinical studies demonstrate that aripiprazole may be useful in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, treatment-resistant depression and possibly anxiety disorders. Clinical data also suggest that aripiprazole may have a lower adverse effect burden than the other atypical drugs. Future research may confirm the potential utility of aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders.





## Augmentierung

The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

[Marcus RN](#), [McQuade RD](#), [Carson WH](#), [Hennicken D](#), [Fava M](#), [Simon JS](#), [Trivedi MH](#), [Thase ME](#), [Berman RM](#). J Clin Psychopharmacol. 2008 28(2):156-65.

Remission rates were significantly greater with adjunctive aripiprazole than placebo (25.4% vs 15.2%;  $P = 0.016$ ) as were response rates (32.4% vs 17.4%;  $P < 0.001$ ).

Adverse events occurring in 10% of patients or more with adjunctive placebo or aripiprazole were akathisia (4.2% vs 25.9%), headache (10.5% vs 9.0%), and fatigue (3.7% vs 10.1%).

Incidence of adverse events leading to discontinuation was low (adjunctive placebo [1.1%] vs adjunctive aripiprazole [3.7%]).

Aripiprazole is an effective and safe adjunctive therapy as demonstrated in this short-term study for patients who are nonresponsive to standard ADT.





## Teil II

### weitere Indikationen von Antidepressiva



## Weitere Indikationen I

- Zwangsstörungen
- Zugelassenes AM: Fluvoxamin ab 8 Jahren
- **Hierarchie der Behandlungsentscheidungen und Beratung**
- Die Behandlung wird in der Regel als multimodale Behandlung durchgeführt. Diese kann folgende Interventionen umfassen:
  - Aufklärung und Beratung der Eltern, des Kindes oder Jugendlichen
  - Intervention in der Familie zur Verminderung der Symptomatik mittels familiärer Kontrolle
  - Psychotherapeutische Interventionen
  - Pharmakotherapie zur Verminderung der Zwangssymptomatik.



## Leitlinie DGKJPP: Pharmakotherapie bei Zwangsstörungen

- 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.
- SSRI vergleichbar 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



## 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



## NICE-guideline zu Zwangsstörungen

- *„There is evidence supporting the treatment of OCD in children and young people with SSRIs.“ NICE 2006*
- 14 Studien:
  - efficacy data 1.034 MJ,
  - tolerability data: 1.068 MJ
- Wann sollten AM eingesetzt werden?
- *„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*



## Fluvoxamin

- Zugelassen ab 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.



## Weitere Indikationen - 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)“
- 1 RCT in USA:
- Fluvoxamin effektiv gegenüber Placebo

## FLUVOXAMINE FOR THE TREATMENT OF ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

THE RESEARCH UNIT ON PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY ANXIETY STUDY GROUP\*

### 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 128 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  $9.7 \pm 6.9$  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  $3.1 \pm 4.8$  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.

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





## Weitere Indikationen II - Enuresis

- Zugelassenes AM : **Imipramin**
- Imipramin (auch andere TCA) haben einen eindeutig antidiuretischen Effekt (Evidenz I).
- Aufgrund von kardialen unerwünschten Wirkungen (Todesfälle): 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.



## Weitere Indikationen III - Mutismus

- **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).
- Erfahrungen mit anderen Antidepressiva sind begrenzt, also nicht zu verallgemeinern
- Kurzfristig kann die Gabe von angstreduzierenden Benzodiazepinen hilfreich sein.



## Weitere Indikationen IV

- Posttraumatische Belastungsstörung: flash-backs
- Studien zur Wirksamkeit von SSRI
- Leitlinie DGKJPP:
- **Pharmakotherapie:** Relative Indikation
- Empfohlene Substanzen (IV): Propanolol (Typ II Kinder)  
Fluoxetin  
Carbamazepin  
Clonidin.



## NICE- guideline (2005) zur Pharmakotherapie bei PTSD im Kindes- und Jugendalter

### 9.8 Clinical summary of pharmacological interventions

At present there is too little evidence from RCTs, controlled trials, open-label studies or case-control studies to recommend the use of any psychotropic medication to treat PTSD in children or young people.

114 Children and young people with PTSD

Keine AM-Studie entsprach den NICE-Kriterien

Nur ein RCT (Robert *et al*, 1999) wurde gefunden: 1 Woche Imipramine vs chloralhydrate (25 Kinder (Brandopfer), Alter 2–19J).

Outcome measures: Remissionsrate verschiedener Symptome, aber nicht spezifisch für PTSD

Open-label trials: Reduktion von Symptomen

Propranolol (Famularo *et al*, 1988),

Clonidine (Perry 1994; Harmon, Riggs 1996; Horrigan 1996),

Carbamazepine (Loof *et al*, 1995)





## Neuere Studie: Sertraline

- [Cohen JA, Mannarino AP, Perel JM, Staron V. :](#)
- **A pilot randomized controlled trial of combined trauma-focused CBT and sertraline for childhood PTSD symptoms.**  
*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2007 Jul;46(7):811-9*
- 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.





## 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](http://www.uniklinik-ulm.de/kjpp)**



Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Jörg M. Fegert

