



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





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

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

**dgkjp Kongress 2007  
14. - 17. März 2007 Aachen**

**Michael Kölch**





## Übersicht Antidepressiva

Tricyclika

SSRIs

Phytopharmaka

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

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

Psychopharmakologische Behandlung: seit 2003 SSRI Verwirrung bzw. Unklarheiten

Die Daten zu SSRI-Studien wurden inzwischen reanalysiert und Metaanalysen durchgeführt, die zeigten, dass es bisher außer für Fluoxetin keinen überzeugenden Wirknachweis für die SSRI gibt (Whittington et al. 2004, Hammad et al. 2006).

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“

Vor allem das tatsächlich erhöhte Risiko von Suizidgedanken bei Jugendlichen machte das Kosten-Nutzen-Verhältnis für den Einsatz der meisten SSRI negativ (Hammad et al. 2006).

Arzneimittelsituation in der KJP unbefriedigend/oft nicht evidenzbasiert:

Problemlage erkennbar am Sozialgerichtsurteil Dresden (Schepker, Kölch, Lippert, Fegert 2006)





## Besonderheit „behavioural toxicity“ bei Minderjährigen

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

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.

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

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)





## Substanzgruppen

Tri- und Tetracyclische Antidepressiva = TCA

*Bsp. Anafranil, Tofranil, Saroten*

Selektive Serotonin bzw. Noradrenalin Reuptake Inhibitoren =  
SSRI – SNRI

*Bsp. Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Reboxetin*

Phytopharmaka

*Bsp. Johanniskraut*



# Verschreibungspraxis in Deutschland

## Psychopharmakoepidemiologie

Zwei Stichproben: GEK und AOK Baden-Württemberg

- GEK 2001-2003
- AOK I/1999

Alle Verordnungen wurden mittels ATC-Code identifiziert und klassifiziert (ATC Code N06A )

<u>GEK</u>	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>
<b>Einschluss 0-19J</b>	281.423	278.318	278.025	279.083
<b>mit AD</b>	966	938	1.030	1.045
<b>Männl.</b>	143.301	141.835	142.000	142.546
<b>mit AD</b>	431	426	450	412
<b>Weibl.</b>	138.122	136.483	136.025	136.537
<b>mit AD</b>	535	512	580	633





# Ergebnisse AOK I

Kölch, Bücheler, Fegert, Gleiter,  
Psychopharmakotherapie 2006

- AOK I/1999
- 27% aller Kinder 0 und ≤16 Jahre in BW
- Insgesamt 1.740.000 Verordnungen
- Insgesamt 681 AD-Verordnungen bei Kindern unter 17 Jahren identifiziert.
- AD stellen 0,043% aller Verordnungen der untersuchten Stichprobe dar.
- Die off-label-Quote der AD bei Minderjährigen macht 0,12% (absolut 249) aller off-label-Verordnungen aus.

	Anzahl der Verordnungen	Anteil der AD-Verordnungen  Wirkstoffspez. off-label Quote  (%)	Anzahl der Verschreibungen in den Altersgruppen				
			N	0-11 Monate	1-2 Jahre	3-6 Jahre	7-11 Jahre
Verordnungen AD	681	100,00					
Insgesamt	249	35,56					
Johanniskrautpräparate	268 147	39,35 54,85	0 0	5 5	22 22	101 100	140 20
Johanniskraut-Kombinationspräparate	96 25	14,10 26,04	0 0	0 0	11 10	30 15	55 0





# Ergebnisse Psychopharmakoepidemiologie

Fegert, Koelch, Zito, Glaeske, Jahnsen J Child Adolesc Psychopharmacol 2006

- 2000-2003: Prävalenz ADs geringer Anstieg von 0.34 auf 0.37,
- Relevante Geschlechtsunterschiede: weiblich 0.37 : 0.46%, männlich 0.3 : 0.29%
- Kaum Veränderungen in den verordneten Substanzgruppen (SSRI, TCA, SJW)
- SSRIs: Anstieg von 0.316 in 2000 auf 0.792 in 2003
  
- Auch in dieser Stichprobe: SJW und TCA sind die bei Minderjährigen am häufigsten verordneten AD in Deutschland
  - SJW: 2001 50.3%; 2002 47.6%; 2003 37.4% aller AD-Verordnungen
  
- 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.





# 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

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

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





## Aktuelle Empfehlung

- ▶ 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



## SSRI

### **Pharmakodynamik:**

Wirkung:

Wiederaufnahme-Hemmung von Serotonin in Synapsen

Fluoxetin 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





## Fluoxetin

Zugelassen ab 8 Jahren für MDD (Kapseln und Saft) 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

<u>mögliche Nebenwirkungen</u>	
<b>häufig</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-leichte Unruhezustände</li><li>-Schlafstörungen</li><li>-Kopfschmerzen</li><li>-Schwindel</li><li>-Übelkeit</li></ul>	<b>selten</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-allergische Hautreaktionen</li><li>-Blutbildveränderungen mit Erniedrigung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten)</li><li>- Erhöhung des Blutdrucks</li><li>- Sexuelle Funktionsstörungen</li></ul>



## 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





## 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 die Mittel der Wahl.
- 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
- 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 n belegt in ihrer Wirksamkeit
- Leitlinie DGKJP Pharmaka als Therapieoption erwähnt:
- *„Von einer Ausnahme abgesehen ist die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (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)





## 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

