



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

Universitätsklinikum Ulm





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

Universitätsklinikum Ulm

Entwicklungspsychopharmakologie

Antidepressiva in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

Rostock 2007



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

Arzneimittelsituation in der KJP unbefriedigend/oft nicht evidenzbasiert

Psychopharmakologische Behandlung: seit 2003 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).



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“

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).

“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

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

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.



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)



Substanzgruppen

Tri- und Tetracyclische Antidepressiva = TCA

Bsp. Anafranil, Tofranil, Amitriptylin

Selektive Serotonin bzw. Noradrenalin Reuptake Inhibitoren =
SSRI – SNRI

Bsp. Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram

Reboxetin, Venlafloxin,

Mirtazapin

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>
Einschluss 0-19J mit AD	281.423 966	278.318 938	278.025 1.030	279.083 1.045
Männl. mit AD	143.301 431	141.835 426	142.000 450	142.546 412
Weibl. mit AD	138.122 535	136.483 512	136.025 580	136.537 633





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 n	Anteil der AD-Verordnungen Wirkstoffspez. off-label Quote (%)	Anzahl der Verschreibungen in den Altersgruppen				
			0-11 Monate	1-2 Jahre	3-6 Jahre	7-11 Jahre	12-16 Jahre
Verordnungen AD Insgesamt	681 249	100,00 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





ORIGINAL REPORT

Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison^{†,‡}

Julie M. Zito PhD^{1*}, Hilde Tobi PhD², Lolkje T.W. de Jong-van den Berg PhD²,
 Joerg M. Fegert MD³, Daniel J. Safer MD⁴, Katrin Janhsen PhD⁵, Dorte Gilså Hansen PhD⁶,
 James F. Gardner ScM¹ and Gerd Glaeske PhD⁵

Table 1. Antidepressant prevalence and 95% confidence intervals per 1000 enrollees in insured populations from four countries according to age and gender and for the total youth population less than 20-year-old

Age group, years	US s-CHIP			Netherlands			Germany			Denmark		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total	Males	Females	Total
	63,374	68,783	127,157	37,024	35,546	72,570	245,522	235,158	480,680	57,070	54,382	111,452
0–4	1.41 1.0–1.9	0.59 0.4–0.9	1.00 0.8–1.3	0.22 0.0–0.8	0.12 0.0–0.7	0.17 0.0–0.5	0.20 0.1–0.3	—	0.10 0.04–0.16	—	0.07 0.0–0.4	0.03 0.0–0.2
5–9	22.36 19.9–25.0	7.36 5.9–9.0	15.01 13.6–16.6	3.02 2.0–4.4	1.04 0.5–2.0	2.04 1.4–2.8	1.09 0.8–1.4	0.71 0.5–0.9	0.90 0.7–1.1	0.45 0.2–0.9	0.27 0.1–0.7	0.36 0.2–0.7
10–14	46.70 42.6–51.1	32.60 29.1–36.4	39.73 37.0–42.6	5.26 3.9–7.0	2.38 1.5–3.6	3.81 3.0–4.8	1.36 1.1–1.6	0.71 0.5–0.9	1.05 0.9–1.2	1.17 0.7–1.9	0.85 0.4–1.5	1.01 0.7–1.5
15–19	50.34 45.4–55.7	52.06 47.7–56.8	51.32 48.0–54.8	12.15 10.1–14.5	17.85 15.2–21.0	14.89 13.2–16.7	1.22 1.0–1.5	2.59 2.2–3.0	1.90 1.7–2.1	3.98 3.0–5.2	8.53 7.0–10.3	6.21 5.3–7.3
Total	18.23 17.2–19.3	14.30 13.4–15.3	16.26 15.6–17.0	5.29 4.6–6.1	5.46 4.7–6.3	5.37 4.9–5.9	1.00 0.9–1.1	1.16 1.0–1.3	1.09 1.0–1.2	1.30 1.0–1.6	2.23 1.9–2.7	1.75 1.5–2.0

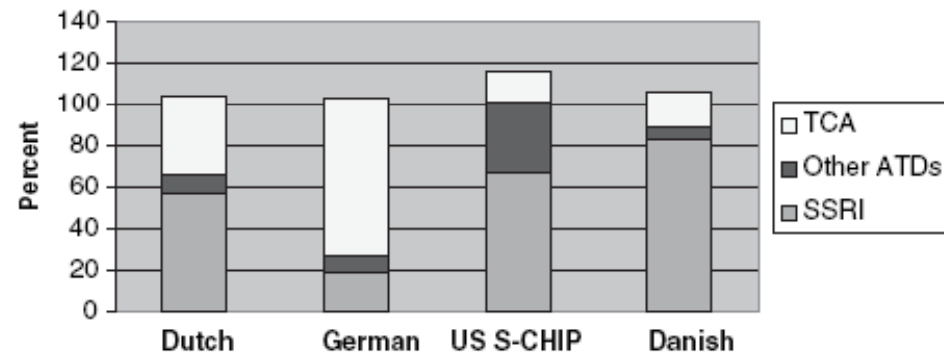




Table 3. Leading antidepressants as a proportion of all anti-depressant users

	Dutch		German		US-SCHIP	
	<i>n</i> = 390	%	<i>n</i> = 459	%	<i>n</i> = 2067	%
Drug 1	Paroxetine	27	Imipramine	34	Paroxetine	24
Drug 2	Amitriptyline	16	Amitriptyline	12	Sertraline	23
Drug 3	Fluoxetine	14	Opipramol	12	Fluoxetine	18
Drug 4	Imipramine	14	Doxepine	10	Bupropion	18
Drug 5	Fluvoxamine	9	Fluoxetine	7	Trazodone	7
>1 drug	5.9%		5.0%		21.3%	

Proportional Subclass Use Among ATD Users in Year 2000 for 3 Subclasses: SSRIs, Other ATDs and TCAs





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

- 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.





Ergebnisse multi-nationaler pharmakoepidemiologischer Studien

In USA Prävalenz für AD 3–15 fach größer als in europäischen Ländern.

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.



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/>





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.





Aktuelle Empfehlung Texas Medication Algorithm Project

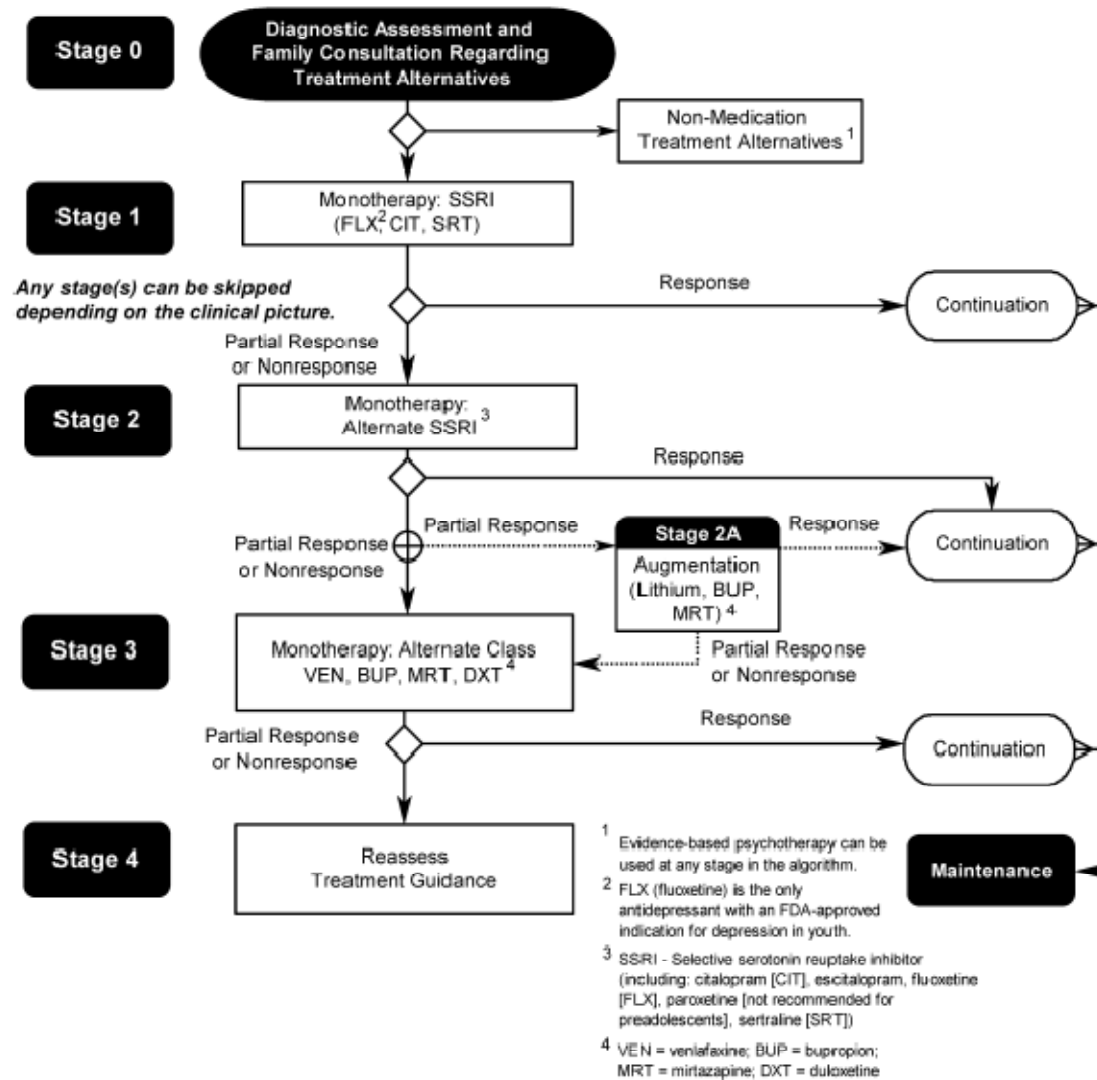


Fig. 1 Medication algorithm for treating children and adolescents who meet *DSM-IV* criteria for major depressive disorder. FDA = U.S. Food and Drug Administration. Revised based on Hughes et al. (1999). (This algorithm is in the public domain and may be used and reprinted without special permission. The authors appreciate proper citation. The authors bear no responsibility for the use of these guidelines by third parties.)





DGKJPP-Leitlinie 2007

Pharmakotherapie. Grundlegende Aspekte des pharmakologischen Vorgehens:

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.





Generelles Problem der Leitlinien

Zugrundeliegende Fallzahlen gering im Vergleich z.B. Somatik
McArdle 2006

Studienbedingungen vs. real-life-Bedingungen
Goodyer et al. 2007



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???



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



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



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE/PSYCHOTHERAPIE ULM

Aufklärungsbogen zur Behandlung mit Fluoxetin

Liebe Eltern, liebe Patientin, lieber Patient

Wir haben Ihnen eine Behandlung mit Fluoxetin (Fluctin®), einem **Serotoninwiederaufnahmeemmer* (SSRI)** empfohlen. Dieses Medikament ist für die Behandlung **depressiver Erkrankungen** bei Minderjährigen ab 8 Jahren **zugelassen**. Fluoxetin wird **zur Behandlung von Depressionen** eingesetzt. Eine Antriebsschwäche kann vermindert werden. Die Wirkung setzt nach einer Behandlungsdauer von zwei bis drei Wochen ein.

mögliche Nebenwirkungen

Häufig	Selten
- leichte Unruhezustände	- allergische Hautreaktionen
- Schlafstörungen	- Blutbildveränderungen mit Erniedrigung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten)
- Kopfschmerzen	- Erhöhung des Blutdrucks
- Schwindel	- Sexuelle Funktionsstörungen
- Übelkeit	

Bei Überdosierung sowie bei abruptem Absetzen hoher Dosierungen können Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Reizbarkeit auftreten. Auf die Entwicklung einer Abhängigkeit besteht kein Hinweis.

Suizidgedanken und suizidale Handlungen 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 öfter aufzutreten. Dies scheint ein Phänomen zu sein, das vor allem Minderjährige betrifft.

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.

Zusammenfassung:

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.

Bei Kombinationen mit anderen Medikamenten sollten Sie Ihren Arzt in jedem Fall um Rat fragen.

Fluoxetin darf nicht in Zusammenhang mit tryptophanhaltigen Produkten kombiniert werden (wie z.B. dem Migränemittel *Sumatriptan*®), und auch nicht mit speziellen Antidepressiva (sogenannte Monoaminoxidasehemmer, wie *Aurox*®), da sonst ein lebensbedrohliches Serotonin-Syndrom mit Durchfall, Speichelfluss, Fieber, Koordinationsstörungen, Zittern und Verwirrtheit ausgelöst werden kann. Bei Anzeichen dieser Symptome müssen Sie umgehend einen Arzt aufsuchen. Inhibitoren der Monoaminoxidase müssen mind. vier Wochen vor Beginn der Einnahme eines SSRI abgesetzt werden. Unter der Behandlung werden regelmäßige Kontrollen des Blutbildes empfohlen.

Ebenfalls zur Behandlung der Depression bei Minderjährigen sind ältere, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, für die es aber keinen Beleg für ihre Wirksamkeit bei Minderjährigen gibt. 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

Medikamentenname _____

Wirkstoffname _____

Für alle Antidepressiva 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, muss auf diese verzichtet werden. Bei Mädchen und jungen Frauen ist auf eine sichere Methode der Empfängnisverhütung zu achten, da eine keim-schädigende Wirkung nicht auszuschließen ist.

Ein Aufklärungsgespräch mit der Möglichkeit, Fragen zu stellen, wurde geführt. Die Fragen wurden in verständlicher Art und ausführlich beantwortet. Über Risiken und Nebenwirkungen, sowie alternative therapeutische Möglichkeiten wurde ich/ wurden wir aufgeklärt. Folgendes wurde insbesondere besprochen:

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich/ erklären wir uns mit der Behandlung meines/unseres Kindes _____ mit dem Arzneimittel Fluoxetin bis auf Widerruf einverstanden.

Unterschrift der/ des Sorgeberechtigten _____

Unterschrift der Patientin/ des Patienten _____

Datum _____

Unterschrift der /des behandelnden Ärztin/ Arztes _____

Telefonisch erreichbar unter: _____





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 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 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 ± 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.

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



Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Jörg M. Fegert

