

J. M. Fegert¹ · B. Herpertz-Dahlmann²

¹ Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm

² Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen

Zur Problematik der Gabe von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI) bei depressiven Kindern und Jugendlichen

Aufgrund des deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu den Trizyklika haben sich in den letzten Jahren immer mehr Kinder- und Jugendpsychiatern für die Off-label-Verordnung der in Deutschland für die Indikation Depression nicht zugelassenen SSRI entschieden.

Im Mai 2003 lag der englischen Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) sowie der Food and Drug-Administration, USA (FDA), der Bericht einer Expertenkommission vor, die Daten der Fa. Glaxo-Smith-Kline zu einer erhöhten Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit Paroxetin kritisch bewertete.

Während die englische Behörde daraufhin eine explizite Kontraindikation für den Einsatz von Paroxetin bei Minderjährigen aussprach, reagierte die FDA zurückhaltender und beschränkte sich auf die *Empfehlung*, Paroxetin nicht bei depressiven Kindern und Jugendlichen einzusetzen. Darüber hinaus forderte die amerikanische Behörde Behandlungsdaten zu weiteren SSRI (Fluoxetin, Sertralin, Fluvoxamin etc.). Trotz intensiver Bemühungen, die u. a. daran scheiterten, dass die Hersteller unerwünschte Behandlungsereignisse unterschiedlich bewerteten und klassifizierten, war es der FDA bis heute nicht möglich, zu der Frage einer erhöhten Suizida-

lität unter SSRI-Behandlung eindeutig Stellung zu nehmen. Zusätzliche Auswertungsergebnisse werden erst für September dieses Jahres erwartet (Übersicht zum FDA-Hearing vom 2. Februar 2004 unter: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4006s1.htm>).

Die Europäische Zulassungsbehörde EMEA befasste sich ebenfalls mit der Frage SSRI bei Kindern und Erwachsenen. Berichterstatter waren Barbara van Zwieten von der holländischen Behörde und Francis Rotblat von der englischen MHRA. Am 25. April 2004 erschien als Ergebnis dieser Sitzung ein „Question and Answer“-Papier zu Paroxetin (EMEA/CPMP/1696/04/Final) [3].

Im Lancet wurden veröffentlichte und nicht veröffentlichte Daten zur Behandlung von SSRI bei Kindern gegenübergestellt. Mit der Ausnahme von Fluoxetin ergab sich für SSRI bei Einbeziehung der unveröffentlichten Daten ein fragliches oder ungünstiges Wirkungs-Risiko-Verhältnis [7].

Aufgrund der schwierigen Verordnungssituation in Deutschland, unkritischer Pressereaktionen und zunehmend verunsicherter Eltern war es den Autoren ein Anliegen, sich zur Behandlungsindikation mit SSRI im Kindes- und Jugendalter zu äußern, wobei es sich nur um eine vorläufige Stellungnahme handeln kann.

Für die Indikation „Zwangsstörung“ ist in Deutschland ein SSRI-Präparat zugelassen. Auch andere SSRI zeigen bei dieser Behandlungsindikation signifikante Effekte. Bei Angststörungen ist die Datenlage zwar weniger exzellent wie bei den Zwangsstörungen, aber auch hier mehren sich die Hinweise für eine wirksame Behandlungsmöglichkeit mit SSRI. Ähnliches gilt für die Therapie von Ängsten im Rahmen posttraumatischer Belastungsstörungen, sodass hier nur die Frage der Behandlung depressiver Störungen im Kindes- und Jugendalter zur Diskussion steht.

Der amerikanischen Zulassungsbehörde liegen insgesamt 15 Studien mit mehreren tausend Probanden zur Indikation „Depression im Kindes- und Jugendalter“ vor: 2 Studien zu Fluoxetin für die Altersgruppe der 8- bis 17-Jährigen zeigten einen positiven Behandlungserfolg auf. Für die anderen SSRI waren die Ergebnisse je nach Studie diskrepant, oder es ließ sich kein eindeutiger positiver oder negativer Effekt nachweisen.

Eine erhöhte Suizidalität im Vergleich zu Placebo fand sich für Paroxetin und Venlafaxin. Bei Einbeziehung der unveröf-

Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.

fentlichten Daten zeigte sich auch für Citalopram und Sertralin ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis mit unzureichender antidepressiver Wirksamkeit und möglicherweise erhöhter Suizidalität. Für Nefazodon und Mirtazapin war die Datenlage nicht ausreichend, um eine Aussage bezüglich der Suizidalität machen zu können.

Empfehlungen für die klinische Praxis

Bezüglich der Entscheidung für eine Behandlung mit SSRI muss zwischen 2 unterschiedlichen Ausgangssituationen differenziert werden [5].

Fortführung einer bereits begonnenen Behandlung von Depressionen

Bei Jugendlichen mit Depression, die bisher gut auf die Behandlung mit SSRI angesprochen haben, sollte die Medikation keinesfalls abrupt abgebrochen werden. Nach der derzeitigen Datenlage wurden auch in der Phase des Absetzens parasuizidale Handlungen und Suizidversuche beobachtet. Vielmehr sollte eine Güterabwägung in einem gemeinsamen Gespräch mit Patient und Sorgeberechtigtem erfolgen. Zeigte die bisherige Therapie keine oder nur geringe positive Effekte, wäre ein langsames „Ausgleichen“ unter gezielter Beobachtung zu empfehlen. Bei bisherigen guten Behandlungserfolgen sollten Eltern und Betroffene ausführlich informiert werden, ohne die Therapie vor dem Hintergrund des derzeitigen Wissens zu unterbrechen. Hier geht u. E. die Empfehlung der britischen Zulassungsbehörde zu weit und könnte ihrerseits zu einer Gefährdung für den Patienten führen.

In jedem Fall müssen die Aufklärungsgespräche ausführlich mit dem Hinweis dokumentiert werden, dass auf die derzeitige Debatte mit unklarem wissenschaftlichen Ausgang hingewiesen wurde und eine Abwägung von Nutzen und Risiko stattgefunden hat. Zusätzlich muss auf zugelassene Alternativen (meist Trizyklika) und deren z. T. erhebliche Nebenwirkungen hingewiesen werden. Auch hier empfiehlt sich eine Dokumentation. Mit den Eltern ist darüber hinaus über mögliche Warnhinweise auf Suizidalität sowie ein Sicherheitsmanagement zu sprechen.

Neubehandlungen von depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter

Für eine medikamentöse Behandlung depressiver Störungen sind generelle Empfehlungen zurzeit kaum möglich. Es sollte eine grundsätzliche Abwägung zwischen zugelassenen und nicht zugelassenen Alternativen stattfinden, wobei die Daten der für die Behandlung von Kindern zugelassenen Trizyklika fast alle älteren Datums sind und sich vielfach auf andere Indikationen (z. B. Enuresis nocturna) beziehen. Die britische Zulassungsbehörde und die FDA legen den Klinikern nahe, auf Fluoxetin auszuweichen, weil aufgrund der Datenlage am ehesten ein Nutzen für die Patienten zu erwarten sei. Allerdings wird aufgrund der Datenlage von anderen Autoren auch ein eindeutiger Nutzen von Fluoxetin bestritten [1]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der langen Halbwertszeit von Fluoxetin ziehen manche Kliniker andere SSRI vor, mit denen sie gute Erfahrungen gemacht haben. Im Einzelfall sollte die Entscheidung für ein bestimmtes Medikament mit dem Personensorgeberechtigten und dem Betroffenen genau besprochen, begründet und dokumentiert werden. Am wenigsten geklärt ist die Situation bei den kombinierten Serotonin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmern, sodass hier besondere Vorsicht geboten ist.

Der Vergleich von pharmakoepidemiologischen Daten aus Deutschland und den USA zeigt auf, dass SSRI im ambulanten Setting in Deutschland wesentlich zurückhaltender rezeptiert werden [6]. Es kann daher von größerer Vorsicht in Deutschland ausgegangen werden, wobei vor dem Hintergrund der derzeitigen Datenlage gewarnt werden sollte, ganz auf diese wertvolle Behandlungsmöglichkeit zu verzichten [2].

Folgerungen für die zukünftige Zulassung von Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen

Unternehmen, die z. B. in den USA über ausreichende Daten über die Zulassung eines Medikamentes im Kindes- und Jugendalter verfügen, sollten von den Fachgesellschaften mit Nachdruck aufgefor-

dert werden (ggf. auch gesetzlich dazu veranlasst werden), in Deutschland eine Zulassung für diesen Patientenkreis zu beantragen. In diesem Zusammenhang appellieren wir an die Fa. Lilly, sich für eine europäische Zulassung für Fluoxetin einzusetzen. Hier wäre es auch sinnvoll, wenn das Expertengremium „Kinderarzneimittel“ für den Off-label-Gebrauch von Fluoxetin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen eine Empfehlung aussprechen würde.

Im Rahmen der 12. Novellierung des Arzneimittelgesetzes hat sich der Gesetzgeber entschlossen, das deutsche Arzneimittelgesetz an schon erfolgte europäische Regularien anzupassen und damit bessere Studien zum Wohl von Kindern und Jugendlichen zu ermöglichen. Einen zentralen Streitpunkt in der Debatte um das Arzneimittelrecht stellt dabei der sog. Gruppennutzen dar, der beinhaltet, dass z. B. in einer placebokontrollierten Studie auch Probanden eingeschlossen werden, die nicht direkt von der Studie profitieren. Von unserer Seite sollte gefordert werden, dass Daten, die mit dem Argument des Gruppennutzens erhoben wurden, auch der spezifischen Krankheitsgruppe und ihren Behandlern zur Verfügung gestellt werden [8]. Kinder- und Jugendpsychiatern sollten sich daher nicht an Studien beteiligen, bei denen diese Informationsnotwendigkeit nicht geklärt wurde.

Die hier beschriebene Schwierigkeit bei der Verordnung von SSRI im Kindes- und Jugendalter macht deutlich, dass die Problematik des Off-label-Gebrauchs von Medikamenten in Deutschland und anderswo nicht gelöst ist. Hier sind nicht nur verstärkte Bemühungen der Industrie, sondern auch des Staates zu fordern. Erste wichtige Schritte zur Initiierung klinischer Studien sind durch die Initiative des BMBF und der DFG erzielt worden. Die amerikanische Gesetzgebung hat mit immer stärkeren Anreizen, aber auch größeren Auflagen bei der Durchführung von Studien dazu beigetragen, dass eine große Zahl von Daten zu den neueren Antidepressiva erhoben wurde. Berücksichtigt man die führende Rolle der amerikanischen Zulassungsbehörde, muss auch für Deutschland und Europa die Möglichkeit einer stärkeren

staatlichen Einflussnahme zum Wohle von schutzbedürftigen Patienten, insbesondere unserer Kinder und Jugendlichen, gefordert werden.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. B. Herpertz-Dahlmann

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie,
Universitätsklinikum Aachen,
Neuenhofer Weg 21, 52074 Aachen
E-Mail: bherpertz-dahlmann@ukaachen.de

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

1. Arznei-Telegramm (2004) SSRI bei Kindern: Negativdaten unterdrückt und verschleiert. 35:45–46
2. Brent DA, Birmaher B (2004) British warnings on SSRIs questioned. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:379–380
3. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (2004) Questions and answers on paroxetine. EMA/CPMP/1696/04/Final
4. Fegert JM (2003) Entwicklungspsychopharmakologie: Terra incognita oder Forschungswüste? *Nervenheilkunde* 22:3–5
5. Fegert JM (2004) Depressionsbehandlung mit SSRI in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Ein Forschungs- oder ein Informationsdebakel? *Nervenheilkunde* 23:60–64
6. Ramchandani P (2004) Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *BMJ* 328:3–4
7. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P et al. (2004) Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363:1341–1345
8. Zito JM, Derivan AT, Greenhill L (2004) Making research data available: an ethical imperative demonstrated by the SSRI debacle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* (in press)

Volker Arolt, Albert Diefenbacher (Hrsg.) Psychiatrie in der klinischen Medizin

Konsiliarpsychiatrie, -psychosomatik
und -psychotherapie

Darmstadt: Steinkopff 2004, 674 S., 27 Abb.,
102 Tab., (ISBN 3-7985-1327-9), 128.00 EU

Der anzuzeigende Band trägt der zunehmenden praktischen wie wissenschaftlichen Bedeutung konsiliarischer Tätigkeit in Psychiatrie und Psychotherapie Rechnung. Es handelt sich um einen umfassenden Überblick über das Gebiet, zu dem neben den beiden Herausgebern weitere 38 Autorinnen und Autoren beitragen. Der Band gliedert sich in einen allgemeinen und einen speziellen Teil. Im allgemeinen Teil werden das Aufgabengebiet der Konsiliarpsychiatrie umrissen, Angaben über die Häufigkeit seelischer Störungen bei körperlich Kranken gemacht sowie die Entwicklung und Zukunftsperspektiven der konsiliarpsychiatrischen Versorgung dargestellt. Angemessene Berücksichtigung findet das Thema der Lebensqualität und deren Erfassung im Kontext von körperlichen Erkrankungen und die Frage, was dies für die praktische Tätigkeit des psychiatrischen Konsiliariums bedeutet. Erfreulicherweise widmet sich ein eigenes Kapitel dem lange stiefmütterlich behandelten Bereich des Umganges mit schwerstkranken und sterbenden Patienten. Gleich mehrere Kapitel erörtern den Einsatz von Psychopharmaka insbesondere mit Blick auf die Behandlung somatoformer und Schmerzstörungen. Schliesslich werden wesentliche rechtliche Begriffe wie etwa Geschäfts- und Einwilligungsfähigkeit erläutert und die ethischen Rahmenbedingungen der Konsiliarpsychiatrie diskutiert.

Der zweite Abschnitt des Bandes beschäftigt sich in insgesamt 20 Kapiteln mit verschiedenen Störungsbildern. Dabei kommt eine das ganze Fach charakterisierende Problematik zum Tragen: Es geht in der Konsiliarpsychiatrie stets auch um die Frage, in welche Richtung die Kausalität verläuft: Resultiert aus einer vorbestehenden körperlichen Erkrankung eine seelische? Beeinflusst eine vorbestehende seelische Erkrankung Verlauf oder gar Genese einer körperlichen Störung? Liegen beide Kausalitätsrichtungen zugleich vor? Entsprechend dieser Ambiguität des Faches fallen die Kapitelüberschriften verschieden aus.

Es finden sich etwa ein Abschnitt „Psychische Störungen bei Epilepsie“ (Kapitel 28), einer über „Herzkrankungen“ (Kapitel 26) sowie ein weiterer über körperliche Erkrankungen, die eben auch bei psychiatrischen Patienten auftauchen können, ohne dass eine implizite Annahme zur Kausalität gemacht wird (Kapitel 13). Dass sich diese komplexe Situation des Faches im Aufbau des Buches abbildet, ist selbstverständlich und durchaus wünschenswert. Auf den mit der Materie noch wenig vertrauten Leser kann freilich irritierend wirken, nach der Überschrift des zweiten Abschnittes „Psychische Störungen bei körperlich Kranken“ sogleich das Kapitel „Körperliche Erkrankungen bei psychiatrischen Patienten“ vorzufinden. Diese grundsätzliche Problematik wird zwar durchaus angesprochen, allerdings nur im einleitenden Kapitel 2, nicht aber später bei den einzelnen Krankheitsbildern.

Freilich sind spezielle nosologische Fragen und Abgrenzungsprobleme nicht Hauptgegenstand des Bandes, der sich vielmehr in ausdrücklich pragmatischer Art und Weise dem Thema nähert. So werden sowohl Syndrome abgehandelt (etwa Kapitel 14, Delir) als auch umschriebene Krankheitsbilder (etwa im Kapitel 15 „Demenz“) und der grosse Bereich der Abhängigkeit von illegalen Drogen (Kapitel 18). Den neuropsychologischen Folgen von Schädel-Hirn-Traumen, oft eher knapp abgehandelt, widmet sich ein eigenes Kapitel. Besondere Berücksichtigung findet auch das umfassende Aufgabengebiet der Konsiliarpsychiatrie in Gynäkologie und Geburtshilfe.

Trotz der vielen Autorinnen und Autoren wirkt das Buch als Einheit. Gliederung und Stil der einzelnen Kapitel sind recht gut aufeinander abgestimmt und in sinnvoller Art mit Tabellen ergänzt. Positiv hervorzuheben sind die durchgängig ausführlichen und sorgfältigen Literaturangaben, so dass dem Leser eine vertiefende Beschäftigung mit einzelnen Themen erleichtert wird. Insgesamt handelt es sich nicht nur um einen Sammelband, sondern um eine umfassende, praxisnah gehaltene und gut lesbare Darstellung konsiliarpsychiatrischen Arbeitens. Das Buch kann sowohl für die studentische Ausbildung als auch für die spätere ärztliche Weiterbildung und Fortbildung ausdrücklich empfohlen werden.

Prof. Dr. Paul Hoff (Zürich)