

# Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen?

Sicherheitsbedenken tragen zur Beunruhigung bei – jetzt ist eine neue Studie erschienen

UWE BEISE

Die Therapie depressiver Kinder und Jugendlicher mit Antidepressiva wird von vielen Psychiatern als notwendig erachtet. Für die meisten Antidepressiva liegen aber noch keine überzeugenden Wirksamkeitsnachweise vor. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass die Medikamente womöglich die Suizidgefährdung bei den jungen Patienten erhöhen. Eine aktuelle, firmenunabhängige Studie mit dem SSRI Fluoxetin kommt zu günstigeren Ergebnissen.

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Antidepressiva ist seit längerem ein heisses Eisen. Zu unsicher ist die Datenlage für die allermeisten in Frage kommenden Substanzen, vor allem aber

konnten Bedenken hinsichtlich möglicher Behandlungsrisiken nie vollständig ausgeräumt werden. Im Juni 2003 warnten die Gesundheitsbehörden in England und den USA vor einem erhöhten Suizidrisiko unter Paroxetin. Nach eingehender Prüfung erklärte die britische Regulierungsbehörde, die British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, sämtliche Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen für kontraindiziert – mit Ausnahme von Fluoxetin. Eine Expertenkommission der US-amerikanischen Food and Drug Administration hat Mitte September dieses Jahres die höchste Warnstufe empfohlen. Ein Warnhinweis solle in einer Black Box, einem schwarzen, fett gedruckten Kasten, auf der Produktinformation für Ärzte erscheinen, fordert sie. Zudem verlangen die Experten einen Warnzettel für Patienten beziehungsweise ihre Eltern. Erfahrungsgemäss wird sich die FDA dieses zunächst unverbindliche Votum demnächst zu eigen machen. Ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis konstatieren amerikanische und britische Behörden bislang einzig für Fluoxetin (z.B. Fluctine®), das in diesen Ländern auch für die Therapie von depressiven Kindern und Jugendlichen zugelassen ist. In der Schweiz ist kein Antidepressivum für diesen Patientenkreis zugelassen.

Viele behandelnde Psychiater befinden sich also in einem Dilemma, da sie die medikamentöse Therapie eigentlich oft für unverzichtbar halten, den «Off label»-Einsatz von Antidepressiva aber vor dem Hintergrund der mutmasslichen Risiken rechtfertigen müssen.

Die Lage ist auch deshalb unbefriedigend, weil es schlicht zu wenig Studien bei Kindern und Jugendlichen gibt (siehe auch im Anschluss das Interview mit Ulrich Preuss), die allen Beteiligten mehr Gewissheit ver-

## Merk-sätze

- Bei Kindern und Jugendlichen können Antidepressiva das Suizidrisiko erhöhen. Von den britischen Behörden sind deshalb alle Antidepressiva in diesem Alter für kontraindiziert erklärt worden, mit Ausnahme von Fluoxetin, das auch in den USA für die jungen Patienten zugelassen ist.
- Die kürzlich im JAMA erschienene TADS-Studie zeigt, dass Kinder und Jugendliche mit Major Depression am besten von einer Kombinationstherapie aus Fluoxetin und Verhaltenstherapie profitieren.
- Das Suizidrisiko war unter den mit dem SSRI behandelten Patienten nicht erhöht, allerdings traten unter dem Medikament deutlich häufiger «harm-related» Nebenwirkungen auf, weshalb die Autoren und Kommentatoren ein sehr sorgfältiges Monitoring für erforderlich halten.

schaffen könnten. Klar scheint indes, dass man die bei Erwachsenen erhobenen Studienergebnisse nicht umstandslos auf Kinder und Jugendliche übertragen kann. Erschwerend kommt hinzu, dass offenkundig mehrere einschlägige Studien bei jungen depressiven Patienten unveröffentlicht blieben. Grosse Beachtung fand beispielsweise im April dieses Jahres eine

## Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen?

«Lancet»-Studie, in der die Autoren herausfanden, dass die Ergebnisse unveröffentlichter Studien schlechter ausgefallen waren als die der veröffentlichten. Insgesamt konstatierten die Autoren bei den überprüften SSRI – mit Ausnahme von Fluoxetin – kein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die «Lancet»-Herausgeber sahen sich zu einer geharnischten Protestnote veranlasst: Dass Studien in der Schublade verschwänden, sei eigentlich unvorstellbar und bedeute «einen Missbrauch des Patientenvertrauens durch Ärzte und Industrie». Zudem würden durch das Vorenthalten ungünstiger Resultate die Therapieempfehlungen von Organisationen wie etwa dem National Institute for Clinical

Excellence (NICE) fehlgeleitet. Die Herstellerfirma von Paroxetin (Deroxat®), GlaxoSmithKline, hatte die Vorwürfe gegen sie mit dem Hinweis zurückgewiesen, sie habe die Regulierungsbehörden auf die unpublizierten Daten aufmerksam gemacht. Inzwischen hat die Firma angekündigt, alle Studien für jedermann zugänglich zu machen.

reits mindestens sechs Wochen an. Allerdings waren in der Studie wie auch sonst üblich Patienten mit einem akuten beziehungsweise hohen Suizidrisiko ausgeschlossen worden. Immerhin 30 Prozent hatten jedoch Suizidgedanken bei Eintritt in die Studie.

Man unterteilte die jungen Patienten in vier Behandlungsgruppen. Sie erhielten entweder Fluoxetin (z.B. Fluctine®) oder Plazebo oder unterzogen sich einer kognitiven Verhaltenstherapie. Die vierte Gruppe erhielt eine Kombinationsbehandlung aus Antidepressivum und Verhaltenstherapie. Die Fluoxetin-Dosis durfte laut Protokoll individuell in einem Bereich von 10 bis 40 mg/Tag angepasst werden, die höchsten Dosen betragen tatsächlich 30 mg/Tag. Die Verhaltenstherapie war auf 15 Sitzungen über 12 Wochen konzipiert. Bei diesem Behandlungsansatz geht es grundsätzlich darum, positive Verhaltensmuster zu aktivieren und negative zu restrukturieren, wobei auch die Angehörigen einbezogen werden. In den Studiengruppen, in denen ausschliesslich Plazebo oder Fluoxetin eingesetzt wurde, war das Vorgehen doppelblind. In den Kombinationstherapien wussten die Patienten um die Medikation. Die klinische Prüfung und Bewertung vollzogen Prüfarzte, die nicht um die jeweilige Therapie wussten.

Immerhin jeder dritte Patient erfuhr unter Plazebo eine Besserung.

Befürchtungen hinsichtlich eines erhöhten Suizidrisikos bestätigten sich in dieser Studie nicht direkt. Suizidgedanken, von denen zu Studienbeginn knapp 30 Prozent gequält wurden, nahmen im Lauf der Therapie ab, und zwar in allen Therapiegruppen. Insgesamt machten 7 Patienten einen Suizidversuch, der in allen Fällen misslang. Nach Auffassung der Studienautoren sollte diese TADS den Ruf nach Einschränkung der medikamentösen Depressionsbehandlung verstummen lassen. «Wir sollten stattdessen die Therapie mit Fluoxetin einem breiten Kreis von bedürftigen Patienten zugänglich machen, natürlich bei einer sehr engmaschigen Überwachung.» Eine zusätzliche Verhaltenstherapie erachteten sie als ebenfalls notwendig, um das Bestmögliche für die Betroffenen zu erreichen.

Bereits vor Publikation der Studie hatte der Studienleiter Professor John March von der Duke University die TADS-Resultate positiv interpretiert: «Die Therapieergebnisse zeigen, dass depressive Kinder und Jugendliche eine wirksame Behandlung erfahren können.» Der Nutzen übertriffe die Risiken bei weitem.

Allerdings ist auch March klar, dass die Kontroverse damit keinesfalls beendet ist. «Wir halten jetzt den Atem an, um abzuwarten, was die FDA sagt», erklärte er noch vor Publikation der Studie gegenüber der «New York Times».

Dass die Antidepressiva Kindern und Jugendlichen keinesfalls leichtfertig und sorglos verabreicht werden können, bestätigt auch diese Studie. Es zeigte sich nämlich, dass unter Fluoxetin die Neigung zu selbst- und fremdgefährdenden Aktivitäten deutlich ausgeprägter war als bei

«Wir sollten Antidepressiva unseren Patienten nicht vorenthalten.»

### Fazit der TADS-Studienautoren

Unterdessen hat eine firmenunabhängige, von den Institutes of Health mit öffentlichen Mitteln durchgeführte Untersuchung keine weiteren Anhaltspunkte für die Risikoträchtigkeit der Antidepressiva-therapie gebracht, zumindest in Bezug auf Fluoxetin. In die Treatment of Adolescents with Depression Study, kurz TADS genannt, wurden 429 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren eingeschlossen. Bei ihnen war erstmals die Diagnose einer Major Depression gestellt worden. Alle Studienteilnehmer waren mittelschwer bis schwer erkrankt. Die depressive Episode vor Aufnahme in die Studie dauerte be-

### TADS-Studie: Kein Hinweis auf erhöhtes Suizidrisiko

Unterdessen hat eine firmenunabhängige, von den Institutes of Health mit öffentlichen Mitteln durchgeführte Untersuchung keine weiteren Anhaltspunkte für die Risikoträchtigkeit der Antidepressiva-therapie gebracht, zumindest in Bezug auf Fluoxetin. In die Treatment of Adolescents with Depression Study, kurz TADS genannt, wurden 429 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren eingeschlossen. Bei ihnen war erstmals die Diagnose einer Major Depression gestellt worden. Alle Studienteilnehmer waren mittelschwer bis schwer erkrankt. Die depressive Episode vor Aufnahme in die Studie dauerte be-

### Fluoxetin plus Verhaltenstherapie schneidet am besten ab

Nach zwölf Wochen Therapie zeigte sich anhand der Children's Depression Rating-Scale-Revised (CDRS-R), dass die Kombination aus Fluoxetin und Verhaltenstherapie allen anderen Therapieplänen überlegen war. Die Responderate betrug für diese Therapie 71 Prozent. Die Fluoxetin-Monotherapie schnitt mit einer Responderate von knapp 61 Prozent deutlich besser ab als die alleinige Verhaltenstherapie, auf die mit 43 Prozent nicht einmal die Hälfte der jungen Patienten ansprach.

«Unter der Medikation kann eine Irritation oder Aktivierung auftreten, die ein sehr sorgfältiges Monitoring notwendig macht.»

Richard M. Glass, JAMA-Kommentator

## Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen?

Patienten, die ohne das Medikament blieben. Die Kombination mit der Verhaltenstherapie schien dieses Risiko etwas abzumildern. Nach Meinung des JAMA-Kommentators Richard M. Glass liegt es nahe, dass unter der Medikation offenbar «eine Irritation oder Aktivierung auftreten kann, die ein sehr sorgfältiges Monitoring notwendig macht». Eine definitive Antwort auf die Frage nach der Suizidgefahr bei besonders Gefährdeten liefere diese Studie nicht. Seiner Meinung nach zeigt die TADS aber, dass «sorgfältig ausgewählte Patienten auch medikamentös wirksam behandelt werden können, selbst wenn die Patienten noch an anderen psychischen Krankheiten leiden». Die Studienteilnehmer wiesen nämlich zur Hälfte Dysthymie, Angststörungen, Verhaltensstörungen oder eine Aufmerksamkeits-Hyperaktivitätsstörung auf. Patienten mit solchen Begleiterkrankungen werden in firmengesponserten Studien oftmals ausgeschlossen. Nicht an der Studie teil-

nehmen durften aber Patienten mit bipolarer Störung oder einer Psychose.

Ob Fluoxetin eine singuläre Stellung einnimmt, ist für Glass nicht gesichert, allerdings sei diese Substanz nach Datenlage derzeit alleinige erste Wahl. Die Frage, ob die Verhaltenstherapie für sich wirksam ist, erklärte Glass für offen. Allgemein wurde das schlechte Abschneiden in Fachkreisen anscheinend etwas überrascht aufgenommen, hatten frühere Studien doch günstigere Ergebnisse geliefert. Eine Erklärung für die unbefriedigenden Resultate in TADS könnte laut Glass in der Patientenauswahl liegen. Die Erkrankung war in vielen Fällen chronisch und auch schwer wiegend. Professor David Brent, Psychiater an der Universität Pittsburgh, stellte die Verhaltenstherapie gleich ganz in Frage; für ihn ist die interpersonelle Therapie für diese Patienten besser geeignet und wahrscheinlich auch erfolgversprechender.

*Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Team Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy and their combination for adolescents with depression. JAMA 2004; 292: 807–820.*

*Richard M. Glass: Treatment of adolescents with major depression. JAMA 2004; 292: 861–863.*

*Craig J. Whittington et al.: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. Lancet 2004; 363: 1341–1345.*

*Uwe Beise*

Interessenlage: Die TADS-Studie wurde von den National Institutes of Health mit öffentlichen Mitteln durchgeführt.

## Korrigendum

### Zum Beitrag «Rezidivierende Harnwegsinfektionen bei Frauen» im ARS MEDICI Dossier IX, S. 6–7

In der Tabelle dieses Referats standen einige unklare Dosierungsangaben, worauf uns dankenswerterweise der aufmerksame Leser Dr. Rudolf Ott, Biel, hingewiesen hat. Zur bereinigten nebenstehenden Tabelle ist ferner anzumerken, dass zur Behandlung der akuten, unkomplizierten Harnwegsinfektion der Frau (Zystitis) auch Einmaldosen, zum Beispiel von Ciprofloxacin oder Co-trimoxazol, durchaus gebräuchlich sind.

*Redaktion ARS MEDICI*

Tabelle: **Antibiotika zur Prävention und Therapie von Harnwegsinfektionen** (nach Josip Car, Aziz Sheikh: 10-minute consultation; Recurrent urinary tract infection in women, BMJ Volume 327; 2003: 1204)

Antibiotika	Dosierung für die Behandlung	Dosierung für die Prävention
Ciprofloxacin (z.B. Ciproxin®)	2x125 mg/die für 3 Tage	125 mg/die
Co-amoxiclav (z.B. Augmentin®)	3x375 mg/die für 3 Tage	Keine Angaben vorhanden
Co-trimoxazol (z.B. Bactrim®)	2x160/800 mg/die für 3 Tage	40/200 mg/die (oder 3 x/Woche)
Nitrofurantoin (z.B. Furadantin® retard)	2 x 100 mg/die für 7 Tage	50–100 mg/die
Norfloxacin (z.B. Norflocin®)	2 x 400 mg/die für 3 Tage	200 mg/die
Trimethoprim (Monotrim®)	2 x 200 mg/die für 3 Tage	100 mg/die (oder 3 x/Woche)