

## **Zum Einsatz 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 Jugendpsychiater für die off-label-Verordnung der in Deutschland für die Indikation Depression nicht zugelassenen SSRI entschieden.

Im Mai 2003 lagen 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 ein (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 Suizidalität unter SSRI-Behandlung eindeutig Stellung zu nehmen. Zusätzliche Auswertungsergebnisse werden erst für September diesen Jahres erwartet. (Übersicht zum FDA-Hearing vom 2. Februar 2004 unter:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4006s1.htm>).

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 auch 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 Be-

handlungsmöglichkeit mit SSRI. Ähnliches gilt für die Therapie von Ängsten im Rahmen posttraumatischer Belastungsstörungen, so dass 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: zwei Studien zu Fluoxetin für die Altersgruppe der 8- bis 17jährigen 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 fand sich für Paroxetin und Venlafaxin, widersprüchliche Ergebnisse je nach Studie zeigten sich bei Citalopram und Sertralin. 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 zwei unterschiedlichen Ausgangssituationen differenziert werden.

#### **a) 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 „Ausschleichen“ 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.

b) Neubehandlungen von depressiven Störungen im Kindes- und Jugendalter

Für eine medikamentöse Behandlung depressiver Störungen sind generelle Empfehlungen z.Z. 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 legt den Klinikern nahe, auf Fluoxetin auszuweichen, weil aufgrund der Datenlage am ehesten ein Nutzen für die Patienten zu erwarten sei. 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, so dass 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. 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.

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 aufgefordert 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 sogenannte Gruppennutzen dar, der beinhaltet, dass z.B. in einer Placebo-kontrollierten 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. Kinder- und Jugendpsychiater 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.

Professor Dr. J.M. Fegert

Professor Dr. B. Herpertz-Dahlmann  
Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für  
Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

#### Literatur

Fegert J.M. Entwicklungspsychopharmakologie: Terra incognita oder Forschungswüste? Nervenheilkunde (2003) 2/03: 3-5.

Fegert J.M. Depressionsbehandlung mit SSRI in der Kinder- und Jugendpsychiatrie – Ein Forschungs- oder ein Informationsdebakel? Nervenheilkunde (2004) 23: 60-64.

Ramchandani P. Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. British Medical Journal 2004, 328: 3-4

Zito JM, Derivan AT, Greenhill L. Making research data available: an ethical imperative demonstrated by the SSRI debacle. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, in press.