Kinder- und Jugend-
psychiatrie / Psychotherapie
Universitätsklinikum Ulm

Depression, Angst und Zwang-
SSRI + weitere Substanzen

Paul L. Plener

AGNP Berlin
2015

Interessenskonflikte

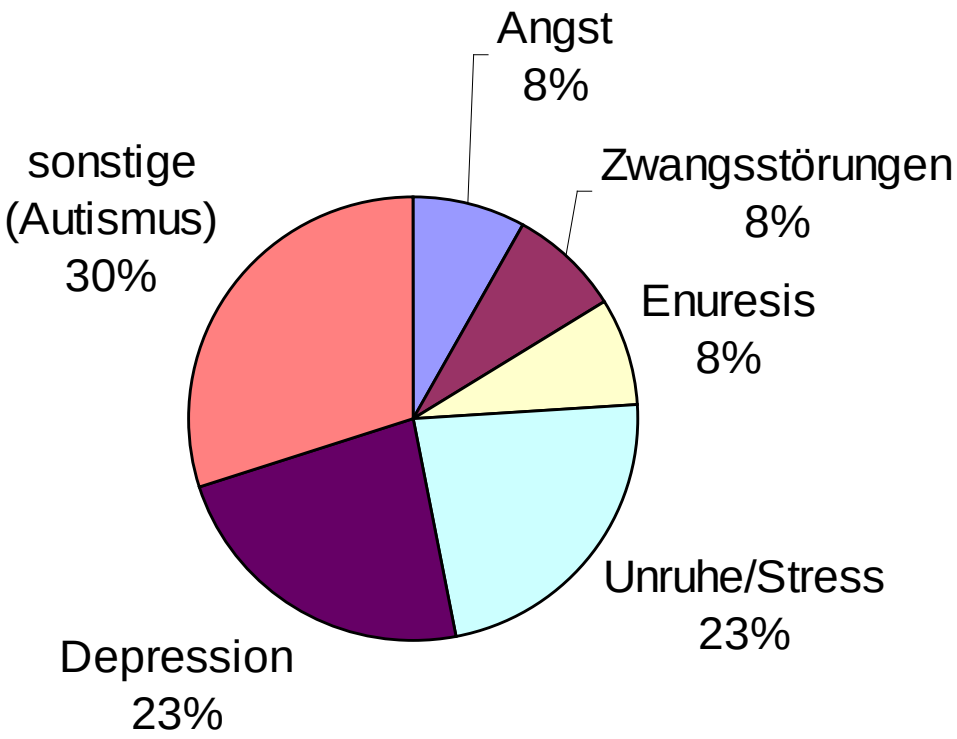
Forschungsförderung	Advisor/ Consultant	Arbeitgeber	Speakers' Bureau	Bücher, Lizenzen	Aktienbesitz
BMBF		Universitäts-klinik Ulm		Springer	
BfArM				Hogrefe	
Lundbeck pharm.					
Stiftung ambulante Kinder- und Jugendpsychiatrie					
Baden Württemberg Stiftung					
Tiroler Landeskrankenhäuser AG					

Überblick

- Einleitung
- Wirkweise von SSRIs
- UAWs
- Depression
  - Fluoxetin
- Zwang
- Andere Antidepressiva

Wofür werden Antidepressiva verschrieben?

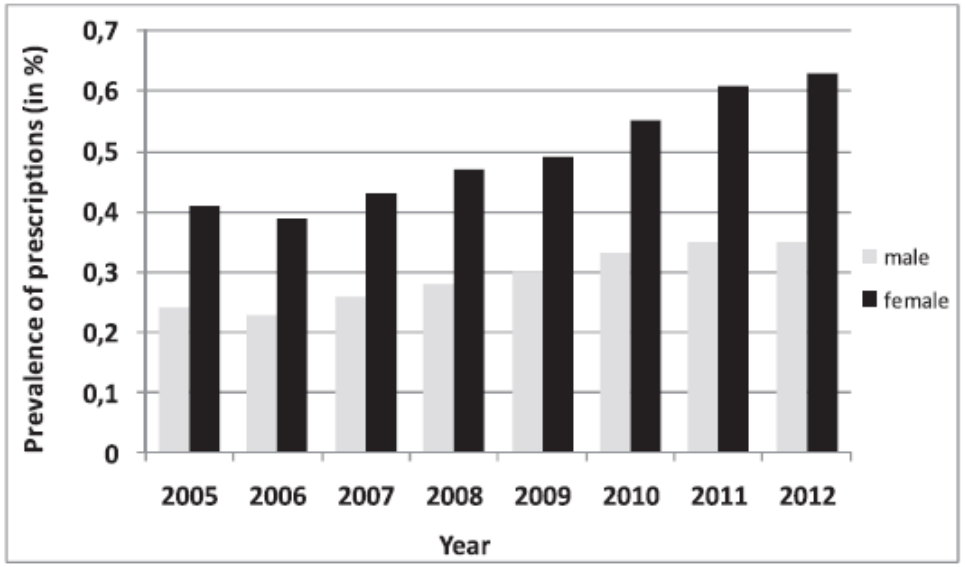
AD: Behandlungsindikation: KiGGS – Daten



Kölch et al., 2009

AD: Pharmakoepidemiologie

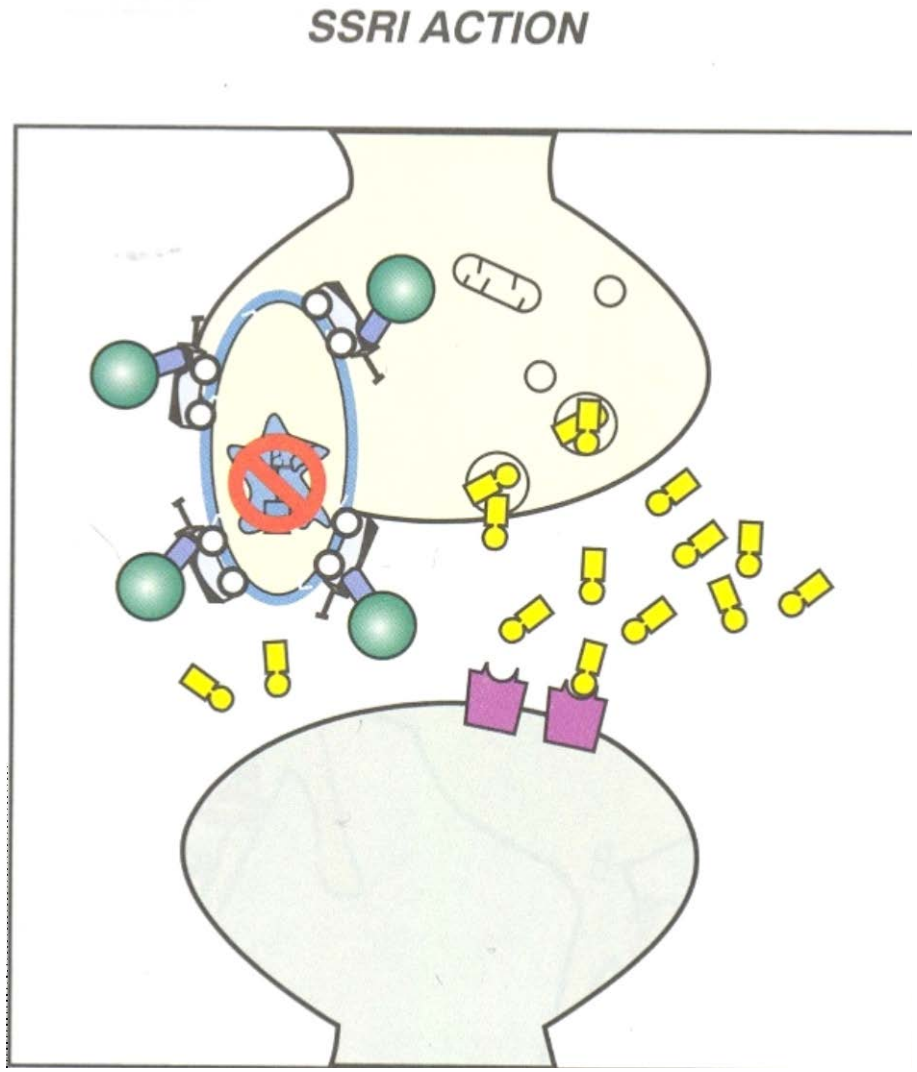
- BARMER GEK Daten: 2005-2012
- N=1,4-1,6 Millionen Kinder und Jugendliche
- Anstieg: 49,2% (von 0,32 auf 0,48)
- Signifikanter Anstieg nur in Altersgruppe 15-19
- Anstieg der SSRIs, Abnahme der TCAs



	2005	%	2012	%
1	Fluoxetin	12,2	Fluoxetin	24,3
2	Johanniskraut	11,0	Citalopram	15,7
3	Opipramol	10,0	Opipramol	7,6
4	Citalopram	9,4	Mirtazapin	7,3
5	Imipramin	8,1	Amitryptilin	5,5

Hoffmann et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014

SSRIs- Wie funktioniert das ?



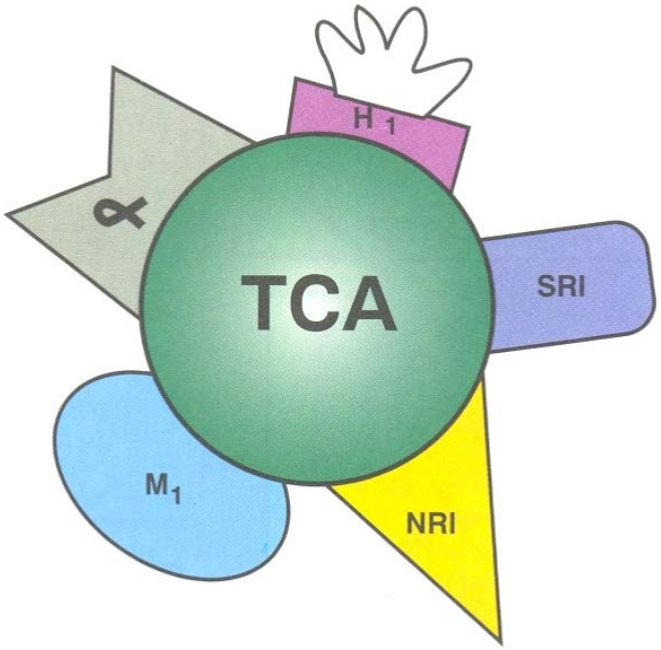
SSRIs- Wie funktioniert das ?

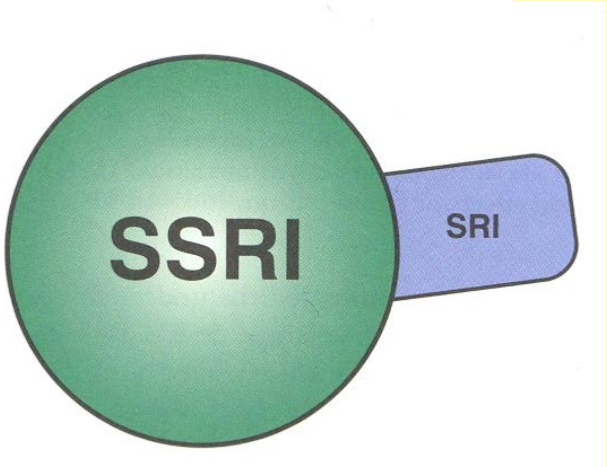
- Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer blockieren im ZNS die zelluläre Rückspeicherung des freigesetzten Serotonins: Konzentration ↑

- Modell: Zuerst erfolgt Anstieg an den somatodendritischen Zellendigungen im Raphekern, dann erst an den terminalen Enden des Axons -> verspätete Wirkung.

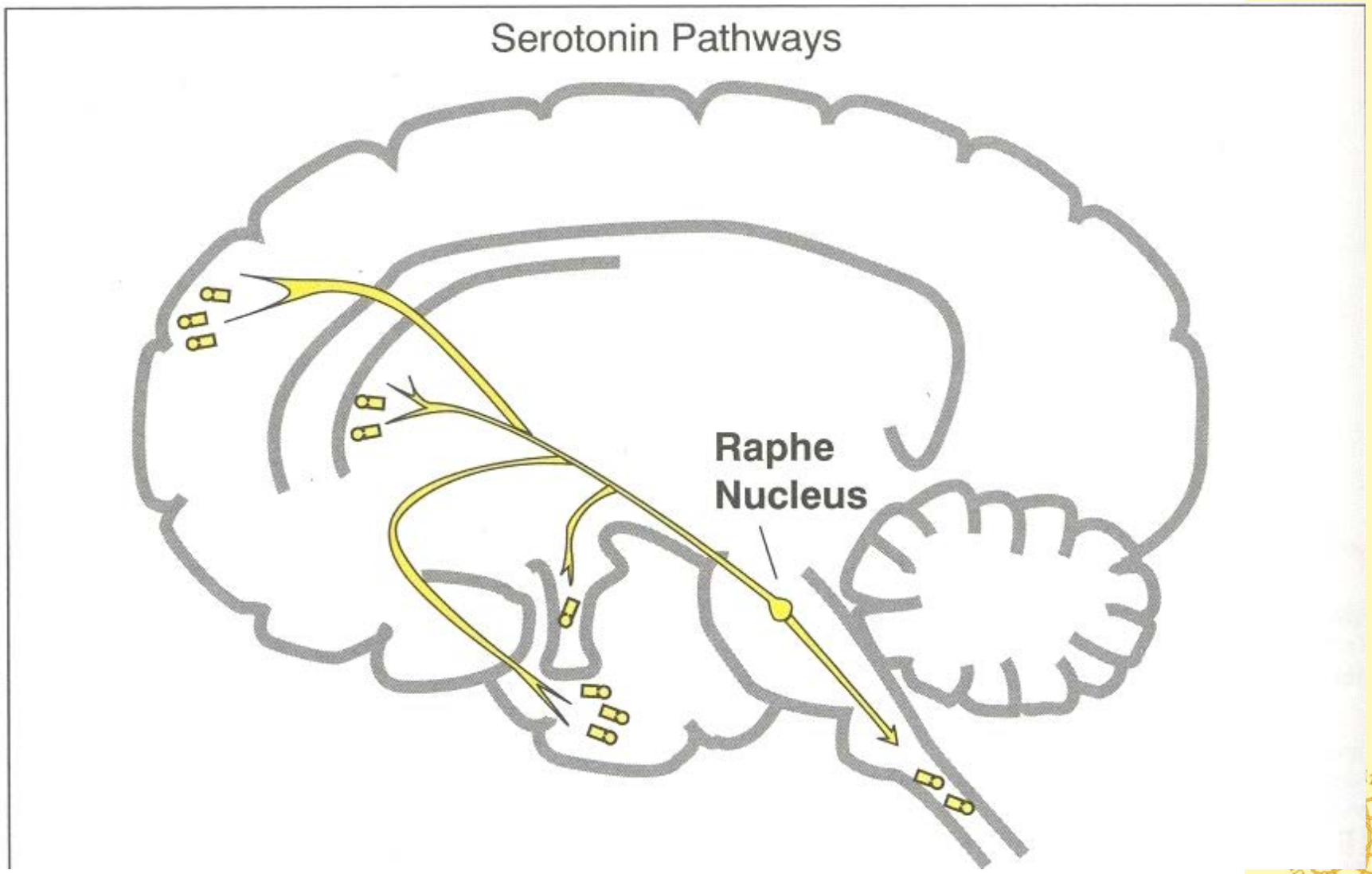
- ODER: Alternativhypothese nach Harmer: rasche Änderung von negativen Kognitionen, Stimmung folgt sekundär

SSRIs- Wie funktioniert das ?

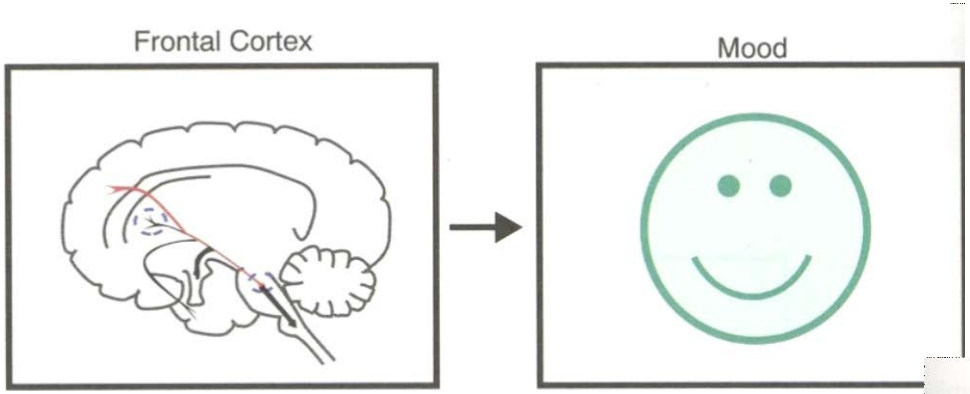


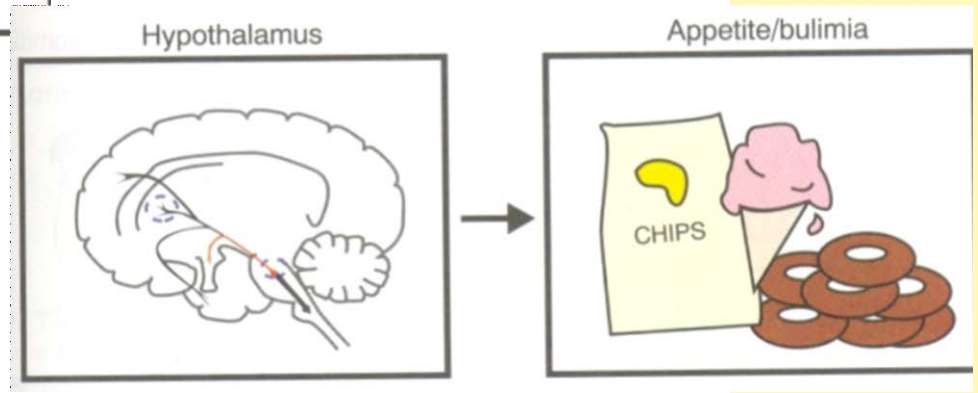


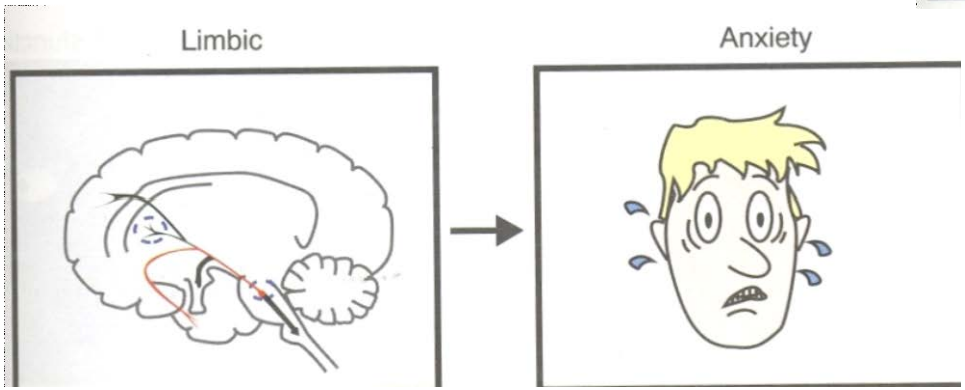
SSRIs- Wie funktioniert das ?



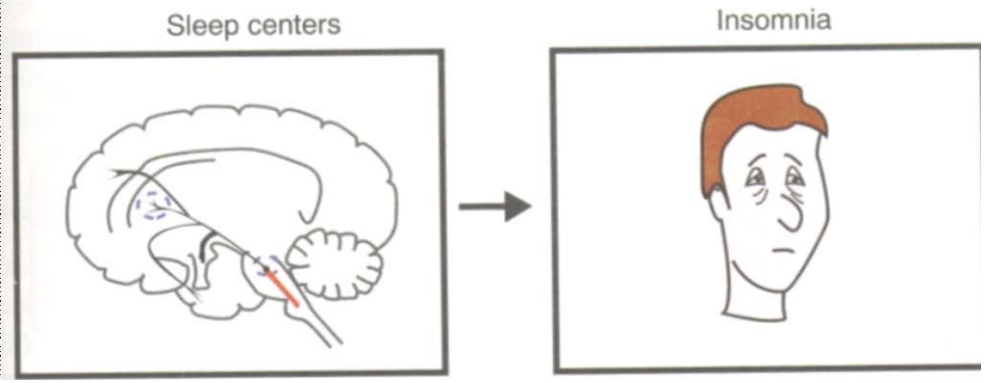
SSRIs- Wie funktioniert das ?

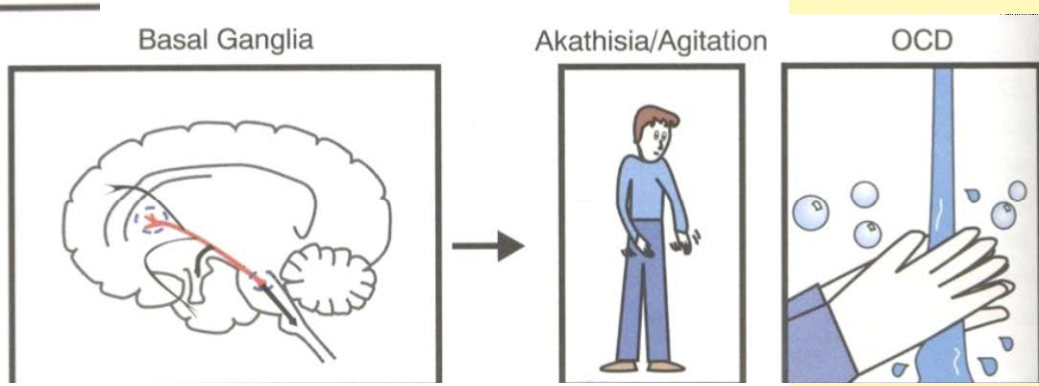


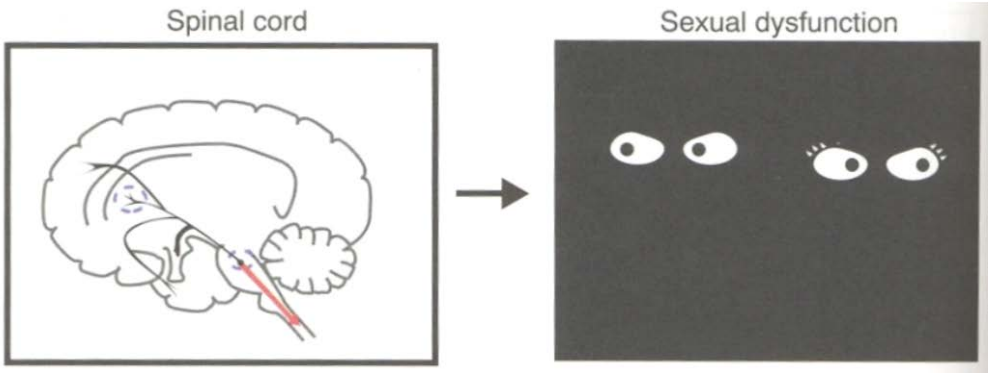




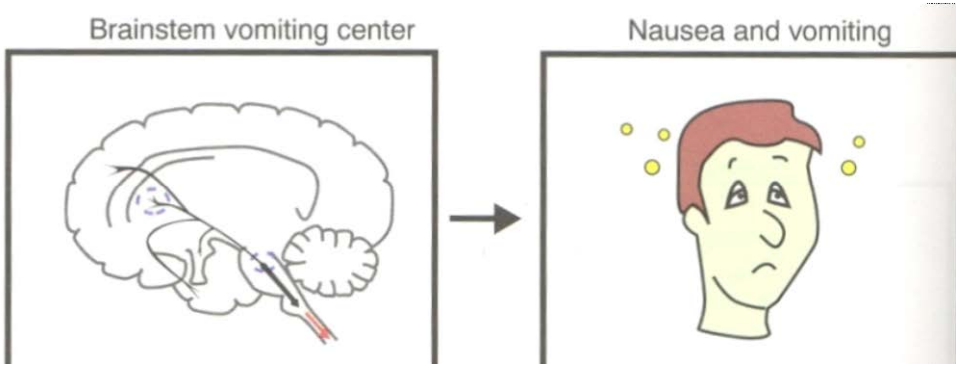
SSRIs- Wie funktioniert das ?

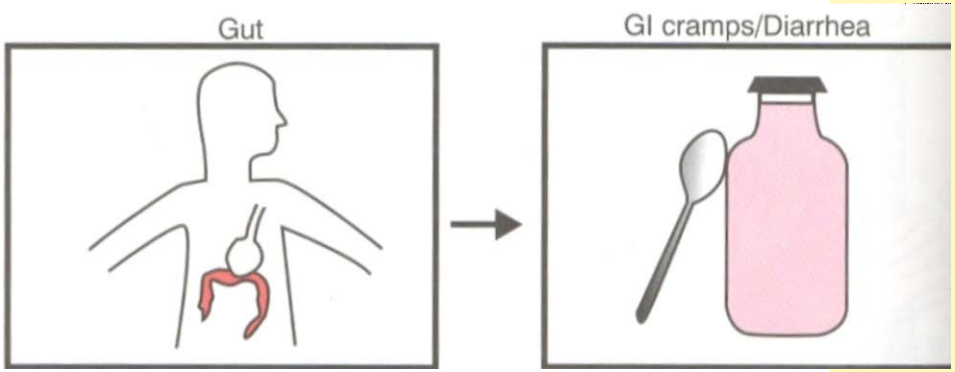






SSRIs- Wie funktioniert das ?





SSRIs-Was gibt´s für UAWs ?

Häufig:
- leichte Unruhezustände
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit

Selten:
- Allergische Hautreaktionen
- Blutbildveränderungen mit Erniedrigung der Leukozyten
- Erhöhung des Blutdrucks

CAVE ! Keine Kombination mit MAO Hemmern !

Probleme der Pharmakotherapie bei MDD

➢Altersspezifische Unterschiede bei Nebenwirkungen von SSRI (Safer & Zito 2006):

Erbrechen:	Kinder > Jugendliche
Aktivierung/“beh. toxicity“:	Kinder > Jugendliche > Erwachsene
Risiko für „Suizidalität“:	SSRI 4%, Placebo 2%

SSRIs- Suizidalität

- 2004 Black Box Warning der FDA
- Zuvor Kontraindikationsstellung der MHRA
- Keine Suizide aber Suizidversuche und Suizidgedanken unter dieser Medikation

TORDIA Studie

12 Wochen RCT:

anderer SSRI

anderer SSRI + CBT

Venlaflaxin

Venlaflaxin + CBT

Ergebnis:

CBT+ Medikation erbrachte größten Erfolg

Switching to Another SSRI or to Venlafaxine With or Without Cognitive Behavioral Therapy for Adolescents With SSRI-Resistant Depression

The TORDIA Randomized Controlled Trial

David Brent, MD
Graham Emslie, MD
Greg Clarke, PhD
Karen Dineen Wagner, MD, PhD
Joan Rosenbaum Asarnow, PhD
Marty Keller, MD
Benedetto Vitiello, MD
Louise Ritz, MBA
Satish Iyengar, PhD
Kaleab Abebe, MA
Boris Birmaher, MD
Neal Ryan, MD
Betsy Kennard, PsyD
Carroll Hughes, PhD
Lynn DeBar, PhD
James McCracken, MD
Michael Strober, PhD
Robert Suddath, MD
Anthony Spirito, PhD
Henrietta Leonard, MD†
Nadine Melhem, PhD
Giovanna Porta, MS
Matthew Onorato, LCSW
Jamie Zelazny, MPH, RN

Context Only about 60% of adolescents with depression will show an adequate clinical response to an initial treatment trial with a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). There are no data to guide clinicians on subsequent treatment strategy.

Objective To evaluate the relative efficacy of 4 treatment strategies in adolescents who continued to have depression despite adequate initial treatment with an SSRI.

Design, Setting, and Participants Randomized controlled trial of a clinical sample of 334 patients aged 12 to 18 years with a primary diagnosis of major depressive disorder that had not responded to a 2-month initial treatment with an SSRI, conducted at 6 US academic and community clinics from 2000-2006.

Interventions Twelve weeks of: (1) switch to a second, different SSRI (paroxetine, citalopram, or fluoxetine, 20-40 mg); (2) switch to a different SSRI plus cognitive behavioral therapy; (3) switch to venlafaxine (150-225 mg); or (4) switch to venlafaxine plus cognitive behavioral therapy.

Main Outcome Measures Clinical Global Impressions-Improvement score of 2 or less (much or very much improved) and a decrease of at least 50% in the Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R); and change in CDRS-R over time.

Results Cognitive behavioral therapy plus a switch to either medication regimen showed a higher response rate (54.8%; 95% confidence interval [CI], 47%-62%) than a medication switch alone (40.5%; 95% CI, 33%-48%; $P=.009$), but there was no difference in response rate between venlafaxine and a second SSRI (48.2%; 95% CI, 41%-56% vs 47.0%; 95% CI, 40%-55%; $P=.83$). There were no differential treatment effects on change in the CDRS-R, self-rated depressive symptoms, suicidal ideation, or on the rate of harm-related or any other adverse events. There was a greater increase in diastolic blood pressure and pulse and more frequent occurrence of skin problems during venlafaxine than SSRI treatment.

Conclusions For adolescents with depression not responding to an adequate initial treatment with an SSRI, the combination of cognitive behavioral therapy and a switch to another antidepressant resulted in a higher rate of clinical response than did a medication switch alone. However, a switch to another SSRI was just as efficacious as a switch to venlafaxine and resulted in fewer adverse effects.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00018902

JAMA. 2008;299(8):901-913 www.jama.com

A DOLESCENT DEPRESSION IS A common, chronic, recurrent, and impairing condition that accounts for a substantial proportion of the disability and mortality incurred in this age group.[1,2] Untreated depression results in impairment in school, interpersonal relationships, occupational adjustment, and in-

Author Affiliations: University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania (Drs Brent, Iyengar, Birmaher, Ryan, and Melhem, Messrs Abebe and Onorato, and Miss Porta and Zelazny); University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas (Drs Emslie, Kennard, and Hughes); Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon (Drs Clarke and DeBar); The University of Texas Medical Branch, Galveston (Dr Wagner); University of California, Los Angeles (Drs Rosenbaum Asarnow, McCracken, Strober, and Suddath); Brown University, Providence, Rhode Island (Drs Keller, Spirito, and Leonard); and National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland (Drs Vitiello and Ms Ritz). Mr Onorato is now with Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio.
†Deceased.
Corresponding Author: David Brent, MD, Western Psychiatric Institute and Clinic, 3811 O'Hara St, Room 215 Bellefield Towers, Pittsburgh, PA 15213 (brentda@dpm.edu).

©2008 American Medical Association. All rights reserved.

TORDIA

- Vor und nach „black-box“:
- Deutlich mehr suizidale (20.9% vs. 8.8% x^2=9.18, p=.002) und selbstverletzende Handlungen (17.6% vs. 2.2%, x^2=23.47, p<.001) entdeckt durch systematisches Monitoring.
- Ebenso mehr Suizidversuche (6.5% vs. 3.9%, x^2=1.22, p=.27)
- Keine statistisch signifikanter Effekt der Behandlung (Venlafaxin vs.SSRI) auf suizidales oder selbstverletzendes Verhalten
- Teilnehmer mit einem erhöhten Score an Suizidgedanken (SIQ>35) zeigten häufiger suizidales od. selbstverletzendes Verhalten unter Venlafaxin als unter SSRI (37.2% vs. 23.3%, x^2=3.83; p=.05)

Brent et al., 2009

Altersabhängiges Risiko: DSH

- N=162.625 mit depressiver Erkrankung:

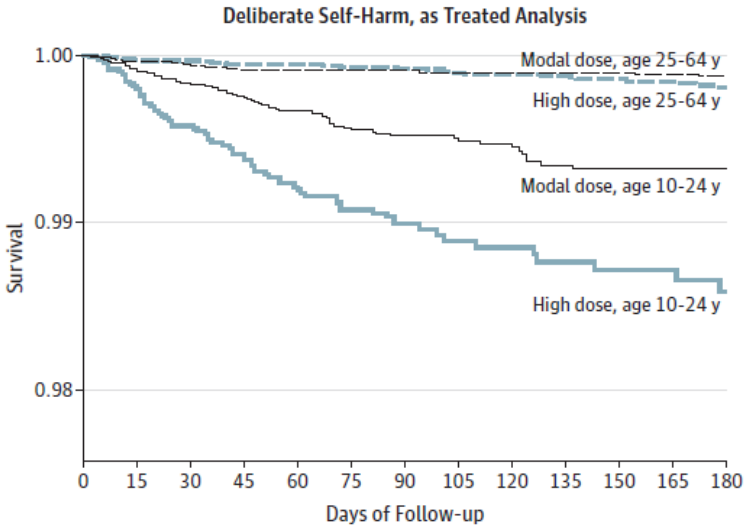
  10-64 Jahre

- Hochdosistherapie:
  - Fluoxetin: >20mg,
  - Sertralin:>50mg.
  - Citalopram: >20mg

- Bei Beginn von Hochdosistherapie in Patienten <24 Jahre: Risiko für selbtschädigendes Verhalten verdoppelt (HR: 2,2)

- D.h. ein zusätzlicher Ereignis/ 150 Patienten
- NNH: 136

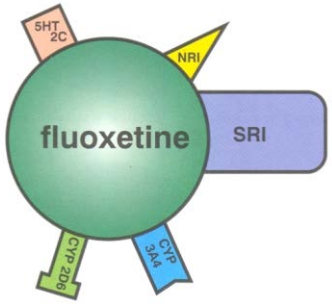
Figure 1. Probability of Remaining Free of Deliberate Self-harm and Time Since Initiating High- vs Modal-Dose Antidepressant Therapy, by Age Group

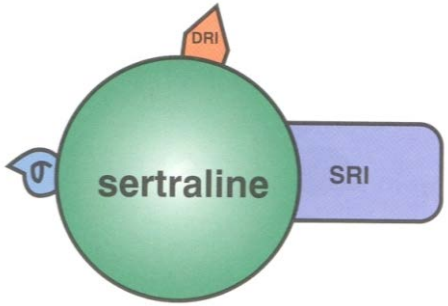


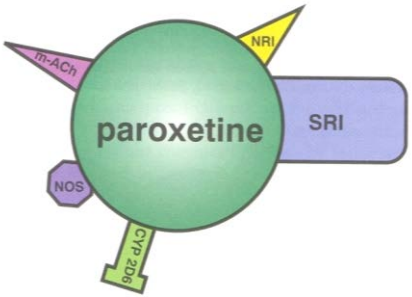
Miller et al., 2014

SSRIs- Welche gibt´s da ?

- Fluoxetin (Fluctin®)
- Sertralin (Zoloft ®)
- Paroxetin (Seroxat ®)
- Fluvoxamin (Fevarin ®)
- Citalopram (Cipramil ®)
- Escitalopram (Cipralex ®)







Leitlinie Depression

Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen

Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie (S3)

AWMF-Registernummer 028 - 043

Empfehlung LL 2013

Ältere Kinder und Jugendliche mit depressiven Störungen sollen eine kognitiv-verhaltenstherapeutische oder eine interpersonelle Psychotherapie oder das Medikament Fluoxetin oder eine Kombination aus kognitiv-verhaltenstherapeutischer Psychotherapie und Fluoxetin erhalten. ***(Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A)***

Einer Psychotherapie ist Vorrang zu geben, da eine Pharmakotherapie zu einer Verstärkung von Suizidgedanken und weiteren unerwünschten Nebenwirkungen führen könnte. ***(Starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A)***

Depression

Fluoxetin

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller	Indikation
Tabletten	10mg	Neuraxpharm	Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren, bei mittelgradiger bis schwerer Episode einer Major Depression, wenn die Depression nach 4-6 Sitzungen nicht auf eine psychologische Behandlung anspricht.
	20 mg	Beta, Neuraxpharm, Stada, Ratiopharm, Teva, *Krewel-Meuselbach (Fluxet® 20mg Snap-Tab®)	
	40mg	Neuraxpharm	
Hartkapseln	20 mg	AbZ, Beta, Mylan Dura, Neuraxpharm, Krewel-Meuselbach (Fluxet®) Stada, Teva, *Wörwag (Fluoxgamma®)	
Lösung zum Einnehmen	20 mg / 5 ml	*Ratiopharm	

***Hinweis in Fachinfo: "Fluoxetin sollte nicht [...] unter 18 Jahren angewendet werden"**

SSRI: Fluoxetin

Zugelassen ab 8 Jahren für MDD

Dosissteigerung bis 40-60mg; oftmals 20mg ausreichend

Wirklatenz

Besonders zu beachtende Nebenwirkung: Aktivierung

Lange HWZ 1-3 Tage: kumuliert
Vorteil: Vergessen einer Dosis hat kaum Auswirkung
Nachteil: Absetzen dauert lange, Gefahr von Interaktionen auch nach Absetzen

Efficacy of antidepressants in juvenile depression: a meta-analysis

Tsapakis, Soldani et al. 2008, Br J Psychiatry

30 Medikation vs Placebo RCT (im Mittel 8 Wochen Dauer)
3069 Patienten, Ø 13,5 Jahre
NNT abhängig vom Alter der Patienten: je älter desto kleiner

	NNT		Alters-gruppe	NNT
Alle AD	9		Ki & Ju	10
TCA	14		Ki	21
SSRI	9		Ju	8
Andere AD	8			

mögliche Einsatzgebiete von Antidepressiva jenseits depressiver Störungen

AD: nicht nur in der Pharmakotherapie der Depression etabliert, sondern werden bei verschiedenen kinder- und jugendpsychiatrischen Störungsbildern eingesetzt.

SSRI – TCA- Phytopharmaka – „andere“

Mögliche Indikationsgebiete:

- Zwangsstörungen
- Angststörungen
- Enuresis
- Essstörungen
- PTSD
- Mutismus

SSRI: NNT

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

Zwangsstörungen

Fluvoxamin

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller	Indikation
Filmtabletten	50 mg 100 mg	Abbott (Fevarin®), Aliud, Ratiopharm, Teva, Neuraxpharm, STADA	• Ab 8 Jahren • bei Zwangsstörungen

keine Zulassung für Depression unter 18 Jahre!

Zwangsstörungen

Sertralin

Formulierung	Dosisstärke	Hersteller	Indikation
Filmtabletten	50 mg 100 mg	Pfizer (Zoloft®), ,AbZ, Bluefish, CT, Heumann, Hormosan Krewel-Meuselbach (Sertralon®), Mylan Dura, Ratiopharm, Stada, Teva, Aristo, *=>Hinweis in Fachinfo: „ Sollte nicht unter 18 Jahren angewendet werden"*	• Ab 6 Jahren, • Zwangsstörungen Zugelassen seit 1996
Konzentrat zur Herstellung einer Lösung	20 mg/ml	Pfizer (Zoloft®)	

Fluvoxamin und Sertralin

Fluvoxamin:

Zugelassen ab 8 Jahren bei Zwangserkrankungen

Dosierung: 25-50mg initial

Zieldosis1,5-4,5mg/d; 100-300mg/d

Tgl. 2-3 Dosen

HWZ: 15-22 Stunden

Sertralin:

Zwangsstör. b. Erw. u. pädiatr. Pat. im Alter v. 6-17 J.

kann CYP2D6 leicht bis mäßig hemmen

Tmax=4-8h, T1/2= 26h

initial 50 mg 1-mal tgl.; 6-12 J.: initial 25 mg 1-mal tgl. - nach 1 Wo. kann d. Dos. auf 50 mg 1-mal tgl. erhöht werden.

Antidepressiva

Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer

- SSRIs = *selective serotonine reuptake inhibitors*

  Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin

- SNRIs = *selective noradrenaline reuptake inhibitors*

  Maprotelin, Reboxetin

- Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

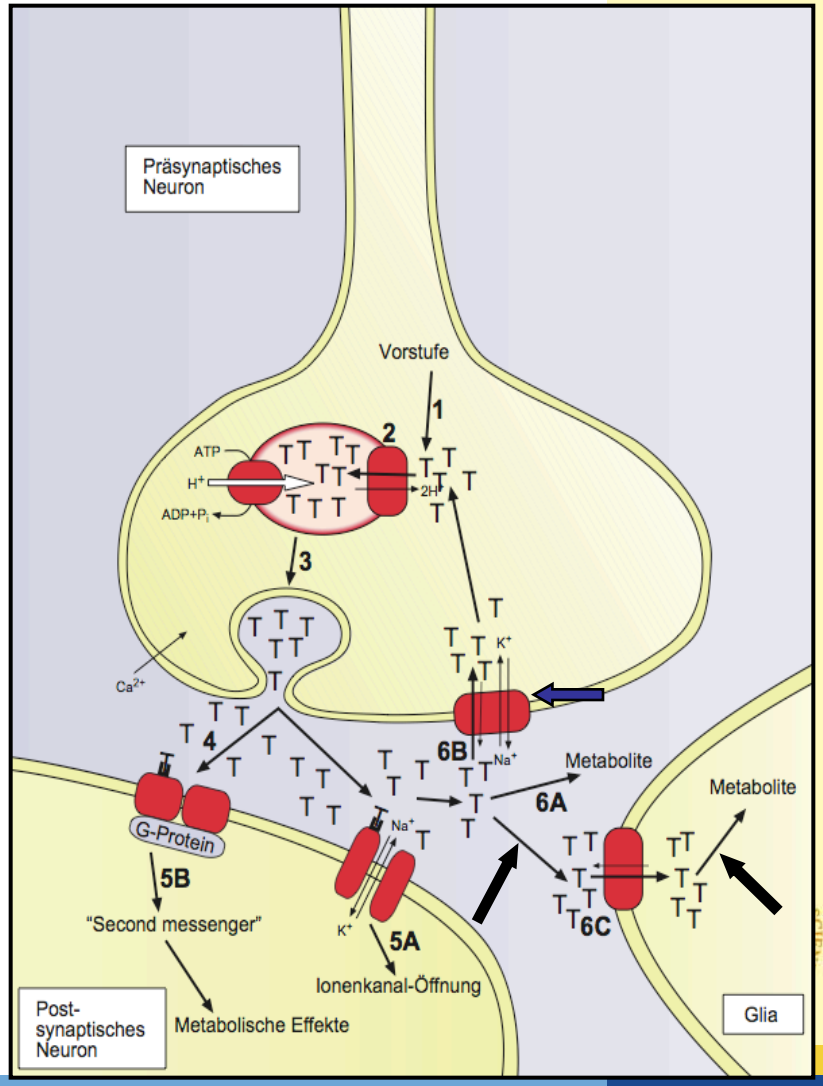
  Venlafaxin

- Trizyklische Antidepressiva

  Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin

MAO-A, Monoaminoxidase, Typ A

- Moclobemid



TCAs..das haben wir doch schon immer so gemacht..

Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Review)

Hazell P, Mirzaie M

THE COCHRANE COLLABORATION®

Main results

Fourteen trials (590 participants) were included. No overall difference was compared with placebo (risk ratio (RR) 1.07, 95% confidence interval (CI) 0 in depression symptoms (standardised mean difference (SMD) -0.32, 95% was of low quality. Subgroup analyses suggested a small reduction in depres 0.83 to -0.007), and negligible change among children (SMD 0.15, 95% C caused more vertigo (RR 2.76, 95% CI 1.73 to 4.43; 5 trials, N = 324), or trials, N = 324), tremor (RR 5.43, 95% CI 1.64 to 17.98; 4 trials, N = 308 N = 324) than did placebo, but no differences were found for other possibl reporting mean that there was very low-quality evidence for adverse events.

There was heterogeneity across the studies in the age of participants, tre measures. Statistical heterogeneity was identified for reduction in depressive symptoms, but not for rates of remission or response. As such, the findings from analyses of pooled data should be interpreted with caution.

We judged none of these trials to be at low risk of bias, with limited information about many aspects of risk of bias, high dropout rates, and issues regarding measurement instruments and the clinical usefulness of outcomes, which were often variously defined across trials.

Authors' conclusions

Data suggest tricyclic drugs are not useful in treating depression in children. There is marginal evidence to support the use of tricyclic drugs in the treatment of depression in adolescents.

UNIVERSITÄT ULM · SCIENDO · DOCENDO · CURANDO

Melatoninagonist

Agomelatin

Dosierung: 25-50mg

MT-1 und MT-2 Agonist, Blockade 5-HT2C-Rezeptor

besonders wirksam bei Schlafstörungen und Vigilanzminderung /Tagesmüdigkeit,

NW : besseres Profil als andere AD, CYP1A2 Substrat

Johanniskraut

- Kinder **ab 12 Jahren**
- Zulassung ohne Wirkungsnachweis für **leichte bis mittelgradige depressive Störungen**
- Zulassung 2003
- *Cave: Manche Präparate (z. B. Neuroplant ® aktiv, Texx ®) erst ab 18 Jahren zugelassen!*

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit