

Psychotrope Medikation bei Minderjährigen in Deutschland

Eine pharmakoepidemiologische Betrachtung

Michael Kölch, Paul L. Plener, Andrea G. Ludolph und Jörg M. Fegert, Ulm

Das Spektrum psychopharmakologischer Interventionsmöglichkeiten bei Kindern und Jugendlichen hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich erweitert, allerdings erfolgen noch immer viele Verordnungen off Label. Die Verordnungshäufigkeit an Minderjährige in Deutschland für drei der wichtigsten Substanzgruppen, nämlich der Psychostimulanzien, Antipsychotika und Antidepressiva, wird auf Basis einer Literaturübersicht aufgezeigt. Am häufigsten werden in dieser Altersgruppe Psychostimulanzien verordnet. Bei den Antidepressiva zeigt sich auch in Deutschland inzwischen eine langsame Verschiebung zugunsten der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), wobei immer noch tri- und tetrazyklische Antidepressiva überwiegen. Antipsychotika scheinen vornehmlich für die Behandlung von Impulskontrollstörungen eingesetzt zu werden. Eine generelle Überversorgung von Kindern und Jugendlichen mit Psychopharmaka, und damit die viel diskutierte Medikalisierung von Verhalten, lässt sich in den Zahlen der Verordnungen für Deutschland nicht generell feststellen, allerdings müssen der kontinuierliche Anstieg der Stimulanzien-Verordnungen sowie die Praxis bei der Antidepressivaverordnung weiter beobachtet werden. Eine unbeantwortete Frage bleibt die Evidenzbasierung der einzelnen Interventionen. Den pharmakoepidemiologischen Er-

kenntnissen sollten Studien zur Langzeitsicherheit der betreffenden Substanzgruppen folgen.

Schlüsselwörter: *Verordnungspraxis, Psychopharmakotherapie, Kinder und Jugendliche, Deutschland*

Psychopharmakotherapie 2010;17:112–8.

Clark [9] konnte zeigen, dass zu den acht am häufigsten verordneten Psychopharmaka an Minderjährige in Großbritannien, die zusammen 73 % aller Verordnungen ausmachten, neben Stimulanzien SSRI und atypische Antipsychotika gehören. 40 % aller Kinder- und Jugendpsychiater und Pädiater in Australien verordneten psychotrope Arzneimittel an Minderjährige off Label; die Hauptsubstanzgruppen waren hierbei Atypika und SSRI [13]. International ist ein Anstieg der Verordnungszahlen von Psychopharmaka an Minderjährige zu verzeichnen, allerdings mit einer heterogenen Verordnungspraxis in den einzelnen Ländern, sowohl bezogen auf die Anzahl der Verordnungen als auch auf die verordneten Substanzgruppen [1, 2, 10, 37, 69]. Die steigenden Verordnungszahlen sind mit vielfältigen realen und vermeintlichen Problemen verbunden. So sind ethische Bedenken gegen Eingriffe in das maturierende Gehirn, eine vermutete Medikalisierung von Verhalten und Annahmen einer Überversorgung von Kindern mit psychotropen Arzneimitteln sowie die Unsicherheit über Langzeitwirkungen nur einige der Problemfelder, die psychopharmakotherapeutische Interventionen besonders in dieser Altersgruppe begleiten. Tatsächlich deuten Forschungs-

ergebnisse der letzten Jahre darauf hin, dass sich die Wirkung von Psychopharmaka bei Heranwachsenden von der Wirkung bei Erwachsenen unterscheidet und dass spezifische Nebenwirkungen sowohl auf zellulärer Ebene als auch auf Verhaltensebene auftreten können [44, 53, 67]. Die Vulnerabilität des kindlichen Gehirns ist bekannt und psychopharmakotherapeutische Interventionen können spezifische Wirkungen auf die Entwicklung des Gehirns ausüben [15, 18, 61].

Die Psychopharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter ist ein Gebiet mit hoher Dynamik, einerseits bezüglich der Veränderungen der Verordnungszahlen, andererseits bezüglich der Einsatzgebiete der verschiedenen Substanzen. In diesem Beitrag wird die Entwicklung des nationalen und internationalen Ordnungsverhaltens bezüglich der wichtigsten und am häufigsten verordneten Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter während der letzten Dekade untersucht.

Methode

Eine systematische Literatursuche nach epidemiologischen Studien zur Verordnung von Psychopharmaka an Minderjährige in Deutschland wurde durchgeführt. Dabei wurde sowohl nach generellen als auch nach substanzgruppenspezifischen Verordnungszahlen gesucht, wobei die Suche

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Kölch, Dr. med. (univ.) Paul L. Plener, Priv.-Doz. Dr. med. Andrea G. Ludolph, Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/ -psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm, Steinhövelstraße 5, 89075 Ulm, E-Mail: michael.koelch@uniklinik-ulm.de

nach stoffgruppenspezifischen Verordnungszahlen auf die in der Praxis relevanten Substanzgruppen der Psychostimulanzien, der Antipsychotika und der Antidepressiva beschränkt wurde (Tab. 1).

Die Literaturrecherche wurde in PubMed unter anderem mit folgenden Begriffen durchgeführt: „psychotropic medication children Germany“, „Antidepressiva Kinder Deutschland“, „Antipsychotika Kinder Deutschland“, „antipsychotics Germany children“, „antidepressants Germany adolescents“, „stimulants Germany“, „Stimulanzien Deutschland“. In die Untersuchung wurden Publikationen seit dem Jahr 2000 eingeschlossen.

Publikationen, die nicht pharmakoepidemiologische Ergebnisse präsentierten, wurden nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurden bekannte Publikationen zur Pharmakoepidemiologie international und in Deutschland, wie der Arzneiverordnungs-Report (AVR) und der GEK-Arzneimittel-Report, herangezogen.

Stimulanzien

Zu den zentral wirkenden Sympathomimetika (ATC-Code N06B: „Psychostimulanzien, Mittel für die ADHD und Nootropika“) gehören insbesondere Methylphenidat und Amphetamin, aber auch als erstes Nichtstimulans der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin (N06BA09). Haupteffekt der Substanzen soll eine Konzentrationssteigerung und Reduzierung der Hypermotorik bei Patienten mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sein. Zugelassen sind die meisten Stimulanzien ab sechs Jahren bei Vorliegen einer entsprechenden Diagnose.

Zuerst wurde in den USA darüber berichtet, dass die Verordnungen der Psychostimulanzien zunehmen, später folgten auch Berichte über eine Zunahme der Verordnungen in Europa [21, 54, 69]. In den letzten Jahren zeigt sich eine kontinuierliche Steigerung der Verordnungszahlen in Deutschland [20, 22]. Mehrere Arbeitsgruppen konnten den Trend steigender Verordnungen von Stimu-

Tab. 1. Häufig verordnete Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter

Wirkstoffgruppen	ATC-Code	Beispiele
Psychostimulanzien, Mittel gegen ADHS	N06B	Methylphenidat, Atomoxetin
Antipsychotika	N05A	Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol
Antidepressiva	N06A	Fluoxetin
Sedativa, Anxiolytika	N05B/C	Baldrianpräparate, Zappelin® N

lanzen belegen, unter anderen die Kölner Arbeitsgruppe um Lehmkuhl und die Bremer Arbeitsgruppe um Glaeske [21, 56, 57, 59]. Nach Schwabe und Paf-frath stieg die Verordnung von 0,3 Millionen DDD (Defined daily doses) im Jahr 1990 auf 33 Millionen Tagesdosen im Jahr 2005, das heißt, es wurden 100-mal so viele Dosen wie 15 Jahre zuvor verordnet [60].

Der Arzneiverordnungs-Report schließt Off-Label-Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung aus, und damit dürften diese Daten die valideste und reliabelste Basis für die Analyse der Verordnungen von Stimulanzien an Minderjährige in Deutschland sein, da die erfassten Verordnungen fast ausschließlich für Kinder und Jugendliche gelten dürften.

Auch in der GEK-Stichprobe wurde in den letzten Jahren ein fortdauernder Anstieg berichtet bis auf etwa 1 355 000 DDD im Jahr 2007 für die Gruppen N06BA04 (Methylphenidat) und N06BA09 (Atomoxetin), was im Vergleich zum Jahr 2006 einem Anstieg um etwa 20% entspricht [23]. Nach einer weiteren Auswertung der GEK zeigte sich im Vergleich der Jahre 2005 und 2006, dass die Zahl der Versicherten mit Verordnungen von Stimulanzien in allen Altersgruppen zunahm, auch in der Gruppe junger Kinder unter sechs Jahren (um 39%). Dennoch werden in absoluten Zahlen immer noch sehr wenige Kinder unter sechs Jahren in Deutschland medikamentös behandelt [22].

International wurde eine Zunahme der gleichzeitigen Verordnung von Stimulanzien und weiteren Psychopharmaka gesehen, so stieg in einer niederländischen Stichprobe die Rate der Patienten mit Komedikation von 12% (1998)

auf 14,7% (2002). Am häufigsten wurde dabei eine Kombination mit Antipsychotika (etwa 8%) beschrieben [14].

Die absoluten Zahlen zeigen für Deutschland nicht eine generelle Überversorgung bezogen auf die Prävalenz der Störung ADHS, die gemeinhin mit 3 bis 6% angegeben wird, jedoch zeigen sich erstaunliche regionale Unterschiede. Diese lassen sich auch international replizieren, zudem scheinen in anderen Ländern auch sozioökonomische und ethnische Unterschiede im Verordnungsmuster vorzuherrschen [42]. Es konnte auch ein Zusammenhang zwischen den Verordnungsmustern und der Form des Gesundheitswesens beziehungsweise dem Zugang zur Versorgung, insbesondere zu Fachärzten gezeigt werden [2, 10, 42].

In der Zukunft wird die Frage, inwieweit im Erwachsenenalter eine Therapie fortgesetzt oder auch neu initiiert wird, auch pharmakoepidemiologisch eine Rolle spielen [24, 41, 49, 64]. Die Möglichkeit, dass vor allem Stimulanzien nicht im Sinne einer Krankenbehandlung verordnet werden, sondern zum sogenannten Enhancement [3, 4, 26, 45, 46, 66], also der Leistungssteigerung bei Gesunden, eingesetzt werden, muss pharmakoepidemiologisch in der Zukunft beobachtet werden. Enhancement meint die Verwendung von Medikamenten und anderer Interventionen zur Veränderung von Prozessen im Gehirn mit dem Ziel, Gedächtnis, Stimmung und Aufmerksamkeit bei Menschen zu verbessern, die nicht von einer Krankheit oder Störung eingeschränkt sind („*the use of drugs and other interventions to modify brain processes with the aim of enhancing memory, mood and attention in people who are not impaired by illness or disorder*“) [27]. Der Einsatz zur Leistungssteigerung von Psychopharmaka müsste mit einer entsprechenden Zunahme der Prävalenzraten der Verschreibungen einhergehen, wenn die Verordnung zu Lasten der Krankenkasse erfolgt.

Antipsychotika

Das Einsatzgebiet von Antipsychotika reicht von der klassischen Indikation

bei schizophrenen Psychosen bis hin zur Verhaltenssteuerung bei Kindern mit aggressiv-impulsivem Verhalten. In letzter Zeit werden zunehmend auch bipolare und affektive Störungen als Indikation für diese Arzneimittel angesehen; eine Sonderrolle spielt die sogenannte „childhood bipolar“-Störung, die am ehesten der im ICD-10 unter „hyperkinetischer Störung des Sozialverhaltens“ kodierten Entität entspricht. Einige der neueren Antipsychotika erlangen derzeit für die „childhood bipolar“-Störung eine Zulassung in den USA, zum Beispiel Aripiprazol.

Die „first generation“-Antipsychotika (FGA) entsprechen den klassischen Substanzen, die „second generation“-Antipsychotika (SGA) sind den Atypika gleichzusetzen. Letztere sind bisher in Deutschland für die Indikation Schizophrenie bei Minderjährigen meist nicht zugelassen. Clozapin hat derzeit ab 16 Jahren eine Zulassung – unter bekannten strengen Sicherheitskontrollen. Weitere Ausnahmen sind Aripiprazol und Risperidon, welche eine Zulassung zur Behandlung der Schizophrenie ab dem 15. Lebensjahr haben. Risperidon ist auch für die Behandlung der erwähnten Impulskontrollstörung bei intelligenzgeminderten Patienten und Patienten mit niedriger Intelligenz ab sechs Jahren zugelassen [38]. Ziprasidon ist bei Kindern ab 10 Jahren zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen zugelassen. Der Hauptanteil der Verordnungen im Antipsychotikabereich dürfte „off Label“ erfolgen.

Es gibt relativ wenige epidemiologische Untersuchungen zur Verordnung von Antipsychotika bei Kindern und Jugendlichen. Ähnlich wie in den USA nimmt die Anzahl der Verordnungen der SGA auch in Deutschland zu [58, 68]. In einer eigenen Auswertung der Daten des Kinder- und Jugendgesundheits-Surveys des Robert-Koch-Instituts (KiGGS) wurden die Daten von 17 450 Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 17 Jahren hinsichtlich des Gebrauchs von Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika und Sedativa

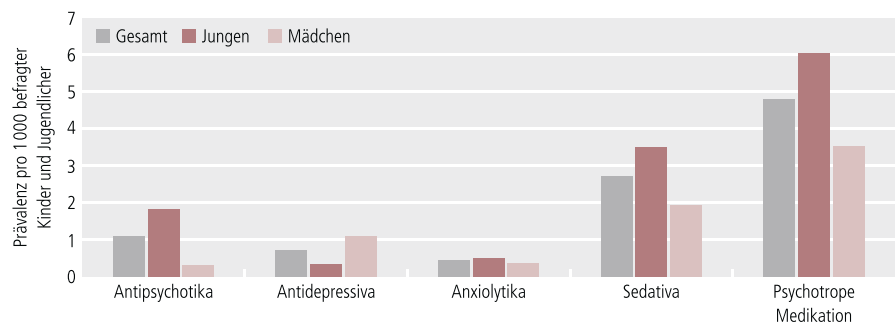


Abb. 1. 7-Tage-Prävalenz psychotroper Medikation in der Stichprobe des KiGGS [36]

analysiert. Dabei zeigte sich, dass die 7-Tage-Prävalenz für Antipsychotika bei 1,09/1 000 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,67–1,78) in der Stichprobe des KiGGS lag, wobei eine deutliche Jungenwendigkeit bei der Einnahme festzustellen war (Abb. 1). Bei den Antipsychotika zeigte sich, dass der „behavioural use“ die häufigste Indikation war. Mehr als die Hälfte der Antipsychotika wurde off Label verwendet [36].

Eine Hoffnung in Bezug auf den Einsatz der SGA war, dass diese mit weniger unerwünschten Wirkungen behaftet wären. Allerdings zeigte eine retrospektive Analyse von Patientenakten, dass auch die SGA in der klinischen Praxis eine hohe Rate von unerwünschten Nebenwirkungen zeigten, was oftmals zum Absetzen dieser Medikation führte [1]. Auch die TEOSS-Studie (Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders) kam zu der enttäuschenden Schlussfolgerung, dass sich die Rate an unerwünschten Wirkungen in der Gruppe der Patienten mit SGA nicht signifikant von denen, die ein klassisches Antipsychotikum erhielten, unterschieden [63].

Über die Therapietreue und Dauer liegen für Deutschland bisher keine publizierten Untersuchungen vor.

Antidepressiva

Antidepressiva haben ein breites Indikationsspektrum in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, das von der Enuresis über Zwangsstörungen und Angststörungen hin zu depressiven Störungen reicht. In den deutschen Leitlinien finden sich bei allen oben genannten Krankheitsbildern Hinweise, dass eine

Therapie mit Antidepressiva sinnvoll sein kann [12]. Zu den Antidepressiva zählen die tri- und tetrazyklischen Antidepressiva ebenso wie die SSRI und SSNRI (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), aber auch Phytopharmaka wie Johanniskraut. Es handelt sich also um eine sehr heterogene Gruppe von Substanzen.

Während vor allem in den USA ein starker Anstieg der Verordnungen von SSRI vor 2004 berichtet wurde [7, 35, 47], fanden Studien für diesen Zeitraum in Deutschland, aber auch in Großbritannien keinen wesentlichen Verordnungszuwachs, wenngleich die Verordnungszahlen in Deutschland anstiegen [6, 16]. In Deutschland lag im Jahr 2000 eine 15-fach geringere Verordnungshäufigkeit von Antidepressiva an Kinder- und Jugendliche vor als in den USA, und die Verordnungszahlen waren dreimal geringer als in den Niederlanden [68].

Auch war zu beobachten, dass von den wenigen Antidepressiva-Verordnungen für Kinder und Jugendliche in Deutschland ein hoher Anteil, bis über 50%, auf Johanniskraut-Präparate entfiel [39]. Die Untersuchung der Verordnungsdaten einer repräsentativen Stichprobe der AOK Baden-Württemberg (die Stichprobe repräsentierte 27% aller Kinder zwischen 0 und 16 Jahren in Baden-Württemberg) zeigte, dass die Verordnungen aus der Substanzklasse der Antidepressiva nur 0,043% aller Verordnungen ausmachten, die wirkstoffspezifische Off-Label-Quote aber bei 35,56% lag [39]. Für Johanniskraut-Präparate, die über die Hälfte aller Antidepressiva-Verordnungen ausmachten (53,45%) lag sie noch höher, nämlich bei 54,85%.

In der Untersuchung des KiGGS lag die 7-Tage-Prävalenz bei Antidepressiva bei 0,71/1 000 (95 %-KI 0,36–1,47) und damit unter der aus der Auswertung von Krankenkassendaten bekannten Prävalenz [36].

Der Off-Label-Anteil war ähnlich hoch wie bei den Antipsychotika. Die Antidepressiva wurden für eine Vielzahl von Symptomen eingesetzt.

Mehrere Studien zeigten, dass insbesondere in Deutschland die verordneten Substanzklassen sich von denen in anderen Ländern unterscheiden. Hierzulande werden vornehmlich trizyklische Antidepressiva und Phytopharmaka verordnet, während die SSRI einen deutlich geringeren Anteil der Verordnungen ausmachen [28, 39, 70].

Seit 2004, als die Evidenz für die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsspektrum von SSRI bei Minderjährigen kritisch beleuchtet wurden, ergaben sich einige Veränderungen im Verordnungsverhalten in den USA und beispielsweise in den Niederlanden: die Verordnungen von SSRI für Minderjährige gingen deutlich zurück [17]. Deutsche Daten sind dazu bisher nicht veröffentlicht worden. Mehrere Autoren postulierten einen Zusammenhang zwischen den sinkenden Verordnungszahlen nach 2004 etwa in den USA und einem Anstieg der Suizidzahlen [7, 11, 47, 48]. Hinsichtlich des Zusammenhangs der Verordnung von Antidepressiva und Suiziden fehlen in Deutschland geeignete Studien, die diesbezüglich eine Aussage zulassen könnten. Methodisch sind solche Zusammenhänge schwierig zu belegen [52]. Gleichwohl sind Auswirkungen der Warnungen hinsichtlich möglicher negativer Effekte für eine adäquate Therapie ernst zu nehmen und müssen erforscht werden, zumal sie eine große Wirkung in der Öffentlichkeit haben können [5, 8, 43].

Andere Substanzgruppen

In der Psychopharmakotherapie Minderjähriger spielen weitere Substanzen eine Rolle, wie etwa Antiepileptika im Einsatz bei bipolaren Störungen und bei aggressiven Störungen, aber auch Sedativa

und Anxiolytika (ATC N05B/C), eine bisher im Kindes- und Jugendalter hinsichtlich der Verordnungsepidemiologie kaum untersuchte Substanzklasse.

In der Auswertung der pharmakoepidemiologischen Daten des KiGGS zeigte sich aber, dass Sedativa mit einer Prävalenz von 2,73/1 000 insgesamt den Hauptanteil der eingenommen psychotropen Arzneimittel ausmachten (**Abb. 1**) und dass gerade Sedativa diejenige Substanzgruppe darstellen, die am häufigsten in Selbstmedikation verwendet wurde. Hierbei wurden hauptsächlich homöopathische Zubereitungen gegen Symptome einer ADHS verwendet, außerdem Baldrianpräparate zur Behandlung von Unruhe und Schlafstörungen. [36].

Verordnungen bei speziellen Patientengruppen

Zu der Frage, ob die am schwersten erkrankten Patienten auch diejenigen sind, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit eine Psychopharmakotherapie erhalten, liegen kaum Studien vor. Die Auswertung der Daten des KiGGS zeigte, dass insbesondere Phytopharmaka mit vermutetem Indikationsspektrum der Verhaltenssteuerung eher in Familien mit höherem sozialem Status verordnet und gebraucht werden, während die Therapie mit Antipsychotika bei Kindern oder Jugendlichen mit Impulskontrollstörung in diesen Familien seltener ist, wenngleich die Unterschiede nicht statistisch signifikant waren.

Spezielle Gruppen, zum Beispiel Autisten und Heimkinder, scheinen unterversorgt mit Psychopharmaka zu sein [50, 51, 55]. Die Ulmer Heimkinderstudie belegte eindrücklich, dass Kinder und Jugendliche in institutionellen Einrichtungen der Jugendhilfe eine Hochrisikopopulation für psychische Störungen sind, aber deutlich unterversorgt sind, was die Pharmakotherapie betrifft. In den USA scheint dies anders zu sein, hier ist ein deutlich höherer Anteil an psychopharmakotherapeutisch behandelten Heimkindern zu konstatieren. Während in der deutschen Stichprobe der Heimkinder le-

diglich 11 % der Kinder insgesamt (störungsabhängig zwischen 3 % und 33 %) psychopharmakologisch behandelt wurden, zeigte sich in den USA, dass dort 35 % der Kinder in institutioneller Erziehung, die eine psychiatrische Diagnose aufwiesen, eine psychotrope Medikation erhielten, wobei die Häufigkeit einer solchen Medikation mit dem Alter stieg [65].

Eine spezielle Gruppe von Patienten mit hohem Bedarf an geprüften und sicheren psychotropen Arzneimitteln stellen geistig behinderte Kinder und Jugendliche dar; für sie ist aber nur eine äußerst geringe Anzahl von Arzneimitteln zugelassen [32]. Indikation für eine psychotrope Medikation ist häufig die Behandlung von auto- oder fremdaggressivem Verhalten [29, 30, 33]. Häbler et al. konnten zeigen, dass nach derzeitigem Wissensstand zwar die Prävalenz für den Einsatz von Antipsychotika in dieser Patientengruppe insgesamt stabil blieb, jedoch der Anteil an atypischen Antipsychotika zunahm und die Prävalenz für SSRI-Verordnungen stark anstieg [31].

Diskussion

Alle bisherigen Untersuchungen belegen, dass die pharmakologischen Interventionen mit psychotropen Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen international und auch in Deutschland zunehmen [1, 2, 10, 58, 69]. Die Verordnungszahlen liegen für die meisten Psychopharmaka in Deutschland deutlich unter denen anderer Länder, etwa der USA oder auch der Niederlande. Sie müssen allerdings hinsichtlich der verordneten Substanzgruppen differenziert betrachtet werden [16, 70]. Insgesamt ist auch von einer Zunahme der Kombinationstherapien auszugehen, die gerade hinsichtlich möglicher Interaktionen besondere Probleme bereiten können.

Erstaunlich bleibt, dass für die vergangenen Jahre weiterhin ein hoher Anteil von Verordnungen tri- und tetrazyklischer Antidepressiva in Deutschland nachweisbar ist. Dass sich inzwischen auch hierzulande das Verhältnis der verordneten Substanzgruppen zugunsten

der SSRI verschiebt, zeigt, dass hier offenbar ein stärker evidenzbasiertes Verordnungsverhalten Platz greift.

Inwieweit die Stimulanzien-Verordnungen in Zukunft weiter zunehmen werden, ist nicht absehbar; bisher ist jedenfalls kein Plateau bei den Verordnungszahlen zu erkennen.

Der hohe Anteil an Verordnungen von Antipsychotika im Sinne eines „behavioural use“ im Vergleich zu den Gesamtverordnungen dieser Substanzen bei Minderjährigen verwundert nicht, spiegelt dies doch die reale Verteilung der Störungsbilder wider. Während schizophrene Erkrankungen in diesem Alter eher selten sind, stellen Störungen der Impulskontrolle eines der Hauptstörungsbilder in der Kinder- und Jugendpsychiatrie dar.

Eine generelle Überversorgung mit Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter zeigen die verfügbaren Studien für Deutschland nicht auf, was aber nicht bedeuten muss, dass im individuellen Fall eine Fehlversorgung vorliegt. Neben der Frage, ob dem Anstieg der Verordnungen ein tatsächlicher Anstieg der Prävalenz von Störungen oder aber eine veränderte Behandlungspraxis zugrunde liegt, wird auch diskutiert, ob der Verordnungsanstieg in Fehlbehandlungen begründet ist.

Werden einzelne Substanzen vermehrt verordnet, stellt sich auch die Frage, inwiefern ihr Einsatz einer Evidenzbasierung folgt und inwieweit sie im Rahmen der Zulassung eingesetzt werden. Studien zur leitliniengerechten Verordnung, die neben der Epidemiologie auch differenziert die Psychopathologie erfassen, sind kaum verfügbar. Insofern ist bisher die Datenbasis hauptsächlich die der Krankenkassen mit zugrunde liegender Abrechnungsdiagnose. Pharmakoepidemiologische Untersuchungen, die auf Krankenkassendaten beruhen, können in ihrer Aussagefähigkeit aber einige Einschränkungen haben. So kann der tatsächliche Gebrauch nur geschätzt werden, da ein bestimmter Anteil verordneter Arzneimittel nicht eingenommen wird [25, 34], und die von den Ärzten im Rahmen der Abrechnung angegebenen Diagnosen sind hinsicht-

lich ihrer Validität zu diskutieren [19, 40, 62].

Der hinlänglich bekannte hohe Anteil des Off-Label-Use bei Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter wurde auch von den zuständigen Behörden und den Gesetzgebern als Problem erkannt. In den letzten Jahren wurden national wie international Veränderungen in den Gesetzgebungen zum Arzneimittelrecht implementiert: Hatte die USA bereits in den 90er-Jahren des vergangenen Jahrhunderts Gesetzesinitiativen gestartet, um vermehrt klinische Studien für den Einsatz von Pharmaka bei Kindern und Jugendlichen durchzuführen, folgte die EU zu Beginn dieses Jahrhunderts sowohl mit der EU-Direktive 2001/20 als auch mit der „EU-Regulation on medicinal products for the use in pediatric population“. Als Folge werden auch Psychopharmaka vermehrt in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit, aber auch die Arzneimittelsicherheit hin untersucht werden. Zusätzlich werden inzwischen auch zur spezifischen Arzneimittelsicherheit bei Minderjährigen vermehrt von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) Studien eingefordert beziehungsweise durch Ausschreibungen in EU-Forschungsprogrammen gefördert (siehe http://cordis.europa.eu/fp7/home_en.html). In diesem Rahmen ist zu erwarten, dass dringend benötigte Untersuchungen zur Langzeitsicherheit im Routineeinsatz der Psychopharmaka vermehrt durchgeführt werden.

Pediatric psychopharmacoepidemiology in Germany

The spectrum of psychopharmacotherapeutic interventions increased over the last decades in children and adolescents, however a high proportion of prescriptions are off-label. Based on a literature review the trends of prescribing patterns of the three most frequently used psychotropic medication in children and adolescents in Germany (stimulants, antipsychotics and antidepressants) are reported. Stimulants are administered most often in this age group. With regards to antidepressants, prescription rates show a slow increase of SSRIs in Germany although tri- and tetracyclic antidepressants are still administered more often. Antipsychotics were used mainly for behavioural indications such as disruptive behaviour disorders in children and adolescents. There is no evidence for general over-prescribing of psychotropic medication in Germany and a frequently discussed overmedicalisation of behaviour, but the ongoing

increase of the prevalence of prescriptions of stimulants and the high frequency of the use of tri- and tetracyclic antidepressants demand further attention. Results of these pharmacoepidemiologic findings call for urgently needed long term follow-up studies concerning safety.

Key words: Prescribing patterns, psychotropic medication, children and adolescents, Germany

Literatur

- Alacqua M, Trifiro G, Arcoraci V, Germano E, et al. Use and tolerability of newer antipsychotics and antidepressants: a chart review in a paediatric setting. *Pharm World Sci* 2008;30:44–50. Epub 2007 Jun 21.
- Aras S, Varol Tas F, Unlu G. Medication prescribing practices in a child and adolescent psychiatry outpatient clinic. *Child Care Health Dev* 2007;33:482–90.
- Arria AM, Caldeira KM, O'Grady KE, Vincent KB, et al. Non-medical use of prescription stimulants among college students: associations with attention-deficit-hyperactivity disorder and polydrug use. *Pharmacotherapy* 2008;28:156–69.
- Babcock Q, Byrne T. Student perceptions of methylphenidate abuse at a public liberal arts college. *J Am Coll Health* 2000;49:143–5.
- Barry CL, Busch SH. News coverage of FDA warnings on pediatric antidepressant use and suicidality. *Pediatrics* 2010;125:88–95.
- Bennett K, Teeling M, Feely J. Overprescribing antidepressants to children: pharmacoepidemiological study in primary care. *BMJ* 2005;331:1451–2.
- Bramness JG, Engeland A, Furu K. [Use of antidepressants among children and adolescents – did the warnings lead to fewer prescriptions?]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:2653–5.
- Busch SH, Frank RG, Leslie DL, Martin A, et al. Antidepressants and suicide risk: how did specific information in FDA safety warnings affect treatment patterns? *Psychiatr Serv* 2010;61:11–6.
- Clark AF. Incidences of new prescribing by British child and adolescent psychiatrists: a prospective study over 12 months. *J Psychopharmacol* 2004;18:115–20.
- Clavenna A, Rossi E, Derosa M, Bonati M. Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2007;166:339–47. Epub 2006 Oct 7.
- Dean AJ, Hendy A, McGuire T. Antidepressants in children and adolescents – changes in utilisation after safety warnings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1048–53.
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 39. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 2007.
- Efron D, Hiscock H, Sewell JR, Cranswick NE, et al. Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003;111:372–5.
- Faber A, de Jong-van den Berg LT, van den Berg PB, Tobi H. Psychotropic co-medication

- among stimulant-treated children in The Netherlands. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:38–43.
15. Fedorow H, Tribl F, Halliday G, Gerlach M, et al. Neuromelanin in human dopamine neurons: Comparison with peripheral melanos and relevance to Parkinson's disease. *Progr Neurobiol* 2005;75:109–24.
 16. Fegert JM, Kolch M, Zito JM, Glaeske G, et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:197–206.
 17. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007;164:1356–63.
 18. Giedd N, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861–3.
 19. Giersiepen K, Pohlabein H, Egidi G, Pigeot I. Die ICD-Kodierqualität für Diagnosen in der ambulanten Versorgung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:1028–38.
 20. Glaeske G, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2002. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2002.
 21. Glaeske G, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2005. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2005.
 22. Glaeske G, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2007. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2007.
 23. Glaeske G, Schickanz C, Janhsen K. GEK-Arzneimittel-Report 2008. Auswertungsergebnisse der GEK-Arzneimitteldaten aus den Jahren 2006 bis 2007. St. Augustin: Asgard-Verlag, 2008.
 24. Gotlieb EM, Gotlieb JS. Helping adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder transition towards adulthood. *Adolesc Med State Art Rev* 2009;20:203–22.
 25. Hack S, Chow B. Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001;11:59–67.
 26. Hall KM, Irwin MM, Bowman KA, Frankenberg W, et al. Illicit use of prescribed stimulant medication among college students. *J Am Coll Health* 2005;53:167–74.
 27. Hall W. Feeling 'better than well'. *EMBO Rep* 2004;5:1105–9.
 28. Harrison CM, Britt HC. Antidepressant use in children: a less depressing story. *Med J Aust* 2005;182:92.
 29. Häföler F. Psychopharmakotherapie bei geistig Behinderten. *Psychopharmakotherapie* 1998;5:76–80.
 30. Häföler F, Buchmann J, Fegert JM. Psychopharmakotherapie von Impulskontrollstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Intelligenzminderung. *Nervenheilkunde* 2004;23:332–8.
 31. Häföler F, Fegert JM. Geistige Behinderung und Minderbegabung. In: Fegert JM, Streeck-Fischer A, Freyberger HJ (Hrsg.). *Adoleszenzpsychiatrie*. Stuttgart, New York: Schattauer, 2009:457–75.
 32. Häföler F, Fegert JM. Geistige Behinderung und seelische Gesundheit. Stuttgart, New York: Schattauer, 2004.
 33. Häföler F, Fegert JM. Psychopharmakotherapie des selbstverletzenden Verhaltens bei Menschen mit geistiger Behinderung. *Nervenarzt* 1999;70:1025–8.
 34. Hwang B, Cosby A, Laberge ME. Compliance with three-time daily methylphenidate in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Value Health* 2003;6:273.
 35. Isacson G, Bejerot S, Jarbin H. [Fewer children are treated with SSRI, more commit suicide. Alarming trend among children and adolescents in USA]. *Lakartidningen* 2007;104:3180–1.
 36. Koelch M, Prestel A, Singer H, Keller F, et al. Psychotropic medication in children and adolescents in Germany: prevalence, indications, and psychopathological patterns. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:765–70.
 37. Koelch M, Schnoor K, Fegert JM. Ethical issues in psychopharmacology of children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:598–605.
 38. Kölch M, Allroggen M, Fegert JM. Off-Label-Use von Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Ein andauerndes ethisches, medizinisches und rechtliches Problem. *Nervenarzt* 2009;80:789–96.
 39. Kölch M, Bücheler R, Fegert JM, Gleiter CH. Johanniskraut – eine evidenzbasierte Alternative in der Behandlung kindlicher und juveniler Depressionen. *Psychopharmakotherapie* 2006;13:95–9.
 40. Köster I, Schubert I, Döpfner M, Adam C, et al. Hyperkinetische Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Zur Häufigkeit des Behandlungsanlasses in der ambulanten Versorgung nach den Daten der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen (1998–2001). *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2004;32:157–66.
 41. Lauth GW, Minsel R. ADHS bei Erwachsenen, Diagnostik und Behandlung von Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörungen. Göttingen: Hogrefe Verlag, 2009.
 42. Leslie LK, Wolraich ML. ADHD service use patterns in youth. *J Pediatr Psychol* 2007;32:695–710. Epub 2007 Jun 7.
 43. Libby AM, Orton HD, Valuck RJ. Persisting decline in depression treatment after FDA warnings. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:633–9.
 44. Ludolph AG, Schaz U, Storch A, Liebau S, et al. Methylphenidate exerts no neurotoxic, but neuroprotective effects in vitro. *J Neural Transm* 2006;113:1927–34.
 45. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ. Medical use, illicit use and diversion of prescription stimulant medication. *J Psychoactive Drugs* 2006;38(1):43–56.
 46. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ, Guthrie SK. Prevalence and correlates of illicit methylphenidate use among 8th, 10th, and 12th grade students in the United States, 2001. *J Adolesc Health* 2004;35:501–4.
 47. Murray ML, de Vries CS, Wong IC. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the general practice research database. *Arch Dis Child* 2004;89:1098–102.
 48. Nemeroff CB, Kalali A, Keller MB, Charney DS, et al. Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:466–72.
 49. Newcorn JH. Managing ADHD and comorbidities in adults. *J Clin Psychiatry* 2009;70:e40.
 50. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:348–55.
 51. Pajer KA, Kelleher K, Gupta RA, Rolls J, et al. Psychiatric and medical health care policies in juvenile detention facilities. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1660–7.
 52. Safer DJ, Zito JM. Do antidepressants reduce suicide rates? *Public Health* 2007;121:274–7. Epub 2007 Feb 21.
 53. Safer DJ, Zito JM. Treatment-emergent adverse events from selective serotonin reuptake inhibitors by age group: children versus adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006;16:159–69.
 54. Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996;98:1084–8.
 55. Schmid M, Goldbeck L, Nuetzel J, Fegert JM. Prevalence of mental disorders among adolescents in German youth welfare institutions. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:2.
 56. Schubert I, Köster I, Adam C, Ihle P, et al. Psychopharmakaverordnung bei Kindern und Jugendlichen mit Behandlungsanlass „Hyperkinetische Störung“. Eine Untersuchung zur Arzneimittelanwendung in der ambulanten Versorgung auf der Basis der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen (1998–2001). *Z Gesundheitswissenschaften* 2003;11:306–24.
 57. Schubert I, Köster I, Adam C, Ihle P, et al. Hyperkinetische Störung als Krankenscheind diagnose bei Kindern und Jugendlichen. Eine versorgungsepidemiologische Studie auf der Basis der Versichertenstichprobe KV Hessen/AOK Hessen. Köln: Bericht an das Ministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, 2002.
 58. Schubert I, Lehmkuhl G. Increased antipsychotic prescribing to youths in Germany. *Psychiatr Serv* 2009;60:269.
 59. Schubert I, Lehmkuhl G, Spengler A, Ferber L von, et al. Methylphenidat bei hyperkinetischen Störungen. Verordnungen in den 90er Jahren. *Dtsch Arztebl* 2001;98:541–4.
 60. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungs-Report 2005 – Aktuelle Daten, Kosten; Trends und Kommentare*. Heidelberg: Springer, 2005.
 61. Seeman P, Bzowej NH, Guan H-C, Bergeron C, et al. Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse* 1987;1:399–404.
 62. Shea AM, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Sensitivity of international classification of diseases codes for hyponatremia among commercially insured outpatients in the United States. *BMC Nephrol* 2008;9:5.

63. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, et al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry* 2008;165:1420–31.
64. Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;194:204–11.
65. Steele JS, Buchi KF. Medical and mental health of children entering the Utah foster care system. *Pediatrics* 2008;122:e703–9.
66. Teter CJ, McCabe SE, Cranford JA, Boyd CJ, et al. Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. *J Am Coll Health* 2005;53:253–62.
67. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341–5.
68. Zito JM, Safer DJ, Berg LT, Janhsen K, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:26.
69. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, Gardner JF, et al. Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid-insured preschoolers. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:195–203.
70. Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg LT, Fegert JM, et al. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:793–8.

Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter

Manfred Gerlach, Karin Klampfl, Andreas Warnke, Würzburg, und Claudia Mehler-Wex, Ulm

Die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter ist in unterschiedlichem Umfang Teil eines Gesamtbehandlungskonzepts, das auch begleitende psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen einschließt. Bei dieser Therapie sind Einflüsse der alters- und geschlechtsabhängigen körperlichen und geistigen Reifung auf die Wirkung von Neuro-Psychopharmaka zu berücksichtigen. Die meisten der in Deutschland in der Kinder- und Jugendpsychiatrie verwendeten Neuro-Psychopharmaka werden entweder außerhalb der altersbezogenen Indikation oder außerhalb der zugelassenen Behandlung eines bestimmten Symptoms oder einer bestimmten Störung angewendet (sogenannte „Off-Label“-Anwendung), wodurch die sonst durch das Arzneimittelgesetz garantierten Sicherheits- und Wirksamkeitskriterien nicht gegeben sind. Die Einflüsse der Reifung auf die Pharmakologie von Neuro-Psychopharmaka

sind wenig systematisch untersucht. Dosisempfehlungen aus dem Erwachsenenbereich dürfen deshalb nicht ohne weiteres auf Kinder und Jugendliche übertragen werden. Mithilfe von therapeutischem Drug-Monitoring (TDM) ist es möglich, Informationen über die individuelle Pharmakokinetik einer Medikation zu bekommen und, falls erforderlich, die Dosierung gezielt anzupassen, wodurch eine größere Sicherheit in der Behandlung mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter erreicht wird.

Schlüsselwörter: Entwicklungspsychopharmakologie, therapeutisches Drug-Monitoring, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neuro-Psychopharmaka, off Label

Psychopharmakotherapie 2010;17:118–24.

Die Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter ist in unterschiedlichem Umfang Teil eines Gesamtbehandlungskonzepts, das auch

begleitende psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen einschließt (Abb. 1) [7, 11].

Eine aus der Diagnose abgeleitete unmittelbare Indikation für eine primäre medikamentöse Therapie gibt es bei verschiedenen Formen von Psychosen (wie Schizophrenie, drogeninduzierten Psychosen, affektiven und schizoaffektiven Psychosen) sowie für die Akutbehandlung von Zuständen mit erheblicher Selbst- und/oder Fremdgefährdung. Für andere kinder- und jugendpsychiatrische Erkrankungen oder Störungen trifft dies aber nicht in gleichem Maße zu. Im Folgenden wird auf die wichtigsten Besonderheiten der Therapie mit Neuro-Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter eingegangen und die Einflüsse der alters- und geschlechtsabhängigen kör-

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Gerlach, Dr. med. Karin Klampfl, Prof. Dr. med. Andreas Warnke, Universitätsklinikum Würzburg, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Fuchsleinstraße 15, 97080 Würzburg, E-Mail: manfred.gerlach@uni-wuerzburg.de, Prof. Dr. med. Claudia Mehler-Wex, Universitätsklinikum Ulm, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Steinhövelstraße 5, 89075 Ulm