

Antidepressiva bei Kindern

Kein erhöhtes Suizidrisiko durch SSRI und SNRI?

Die Ergebnisse einer großen retrospektiven Kohortenstudie zeigen, dass Kinder und Jugendliche durch die Einnahme von Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram oder Venlafaxin nicht stärker suizidgefährdet sind als durch das First-Line-Medikament Fluoxetin.

Schwere depressive Störungen kommen auch bei Kindern und Jugendlichen vor. Als Mittel der Wahl für Heranwachsende gilt der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Fluoxetin. Vor der Anwendung der anderen SSRI und der neueren Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei unter 18-Jährigen wird gewarnt, da sie im Verdacht stehen, aggressives Verhalten zu fördern und das Suizidrisiko zu erhöhen.

Um den besorgniserregenden Sachverhalt zu überprüfen, wurde in den USA eine retrospektive Studie mit 36 842 Heranwachsenden zwischen 6 und 18 Jahren durchgeführt. Gesammelt wurden Behandlungsunterlagen aus der Gesundheitsfürsorge von Tennessee (Medicaid) von Neuanwendern (d.h. im vorangegangenen Jahr ohne antidepressive Medikation) der interessierenden Medikamente zwischen 1995 und 2006. Die Jugendlichen in der Ver-

gleichsgruppe (mit Fluoxetin) und den Untersuchungsgruppen (mit Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin und Mehrfach-Medikation) waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, demographischen und klinischen Merkmalen einigermaßen vergleichbar.

In der Studienkohorte ereigneten sich 419 Suizidversuche, die in vier Fällen tödlich endeten. Die Rate der bestätigten Suizidversuche für die untersuchten

Medikamente bewegte sich zwischen 24,0 und 29,1 pro 1000 Personenjahre. Die adjustierten Suizidversuchsraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen denjenigen, die die untersuchten SSRI oder SNRI eingenommen hatten, von der Gruppe mit Fluoxetin. Allerdings trugen Kinder, die gleichzeitig mehrere Antidepressiva einnahmen, ein höheres Risiko für Suizidversuche (adjustiertes relatives Risiko 1,70; 95%-Konfidenzintervall 1,10–2,62).

Quelle

Cooper WO, et al. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics*, published online January 6, 2014; doi: 10.1542/peds.2013-0923.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Limitationen in der Umsetzung

Die vorgestellte Studie zeigt auf einer ansehnlichen Datenbasis, dass Sertralin & Co. das Suizidrisiko von Kindern und Jugendlichen, die eine antidepressive Behandlung benötigen, im Vergleich mit dem Standard Fluoxetin vermutlich nicht erhöhen. In der Praxis ist aber zu beachten, dass die genannten Antidepressiva für die Depressionsbehandlung bei unter 18-Jährigen keine Zulassung haben. Die betreffenden Fachinformationen weisen auf vermehrte suizidale Verhaltensweisen bei mit Antidepressiva behandelten Kindern und Jugendlichen im Vergleich mit Placebo-behandelten hin. Dieser Hinweis findet sich allerdings auch bei den für Kinder und Jugendliche zugelassenen Fluoxetin-Präparaten. Die Antidepressiva-Behandlung von Patienten dieser Altersgruppe erfordert nach wie vor besondere Vorsicht. (Red.)

Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson

Einsatz der THS auch schon früher im Krankheitsverlauf vertretbar

Bislang war die Indikationsstellung zur tiefen Hirnstimulation (THS) bei Morbus Parkinson den fortgeschrittenen Erkrankungsstadien mit schweren Wirkungsfluktuationen vorbehalten. In einer neuen Studie [1] wurden nun die Auswirkungen der THS auf die motorischen Symptome und die Lebensqualität bei Patienten mit nur leichten Wirkungsfluktuationen untersucht und es wurde gezeigt, dass Patienten auch in früheren Erkrankungsstadien deutlich profitieren.

Mit einem Kommentar von Dr. Frank Steigerwald und Prof. Dr. Jens Volkmann, Würzburg

Die tiefe Hirnstimulation hat sich längst als wirksame Therapieoption bei Morbus Parkinson etabliert und ihre Sicher-

heit und Langzeitwirksamkeit wurde durch verschiedene Studien belegt [2–5]. Bislang wird sie erst beim Fortbeste-

hen schwerer Wirkfluktuationen trotz Ausschöpfen aller medikamentösen Therapieoptionen, inklusive der mehr oder weniger invasiven Pumpentherapien, eingesetzt.

Dies führt zur Selektion einer Patientenklintel, die nicht nur von den direkten Erkrankungsfolgen, sondern auch von den psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung betroffen ist: Verlust des Arbeitsplatzes, Frühberentung, Einstellung von Hobbies, Verlust des Freundeskreises bis hin zu pathologischen Familienkonstellationen. Die THS erfolgt also zu einem Zeitpunkt, zu dem Krankheitsfolgen vorliegen, die auch durch eine Verbesserung der motorischen Beschwerden oft nicht mehr umkehrbar sind und so dauerhaft die Lebensqualität bei Parkinson-Patien-

ten beeinträchtigen [6]. In der EARLY-STIM-Studie [1] wurde untersucht, inwieweit die Patienten von einer THS bereits in einem früheren Erkrankungsstadium profitieren können.

Studiendesign

Eingeschlossen wurden Parkinson-Patienten (Alter <60 Jahre, Hoehn & Yahr-Stadium unter Medikation <3, also ohne relevante Gleichgewichtsstörung) mit gutem Ansprechen auf Levodopa, die seit höchstens drei Jahren Wirkungsfluktuationen unter der dopaminergen Therapie hatten. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Demenz, einer schweren Depression oder einer akuten Psychose sowie Kontraindikationen hinsichtlich der Operabilität. Rekrutiert wurde an THS-erfahrenen Zentren in Deutschland und Frankreich.

Die Patienten wurden parallel in einen medikamentösen oder einen operativen Arm mit einer Studiendauer von insgesamt 24 Monaten randomisiert. Für beide Arme waren an Hand der aktuellen Leitlinien, Evidenz und Expertenwissen Standards definiert worden, wie bezüglich der Parkinson-Einstellung bei Verschlechterungen vorzugehen ist. Die Einhaltung dieser Standards wurde für jeden Einzelfall geprüft, um in beiden

Tab. 1. Patientencharakteristika der EARLY-STIM im Vergleich zu anderen Studien

Studie	Anzahl Patienten	Alter bei THS [Jahre]	Erkrankungsdauer [Jahre]	Levodopa-Äquivalenzdosis [mg/Tag]
EARLY-STIM	251	53	7,5	960
Deuschl et al. 2006	156	61	13,4	1800
Williams et al. 2010	366	59	11,4	1300
Follett et al. 2010	299	62	11,7	1300
Okun et al. 2012	136	60	12,0	1400

Armen eine bestmögliche Medikamentenbehandlung (best-medical treatment) sicherzustellen.

Primäres Zielkriterium war der Unterschied im Parkinson-spezifischen Selbstfragebogen zur Lebensqualität (PDQ-39) nach zwei Jahren. Sekundäre Zielpunkte waren die Beeinträchtigung im täglichen Leben, die motorische Symptomatik und der Grad der Wirkungsfluktuationen (jeweils gemessen anhand der Unified Parkinson's disease rating scale, Subscores UPDRS-II, -III und -IV) sowie die tägliche Dauer guter Beweglichkeit ohne Dyskinesien, psychosoziale Funktionen (SCOPA-PS), Kognition (Mattis), Brief Psychiatric Rating Scale, Montgomery Åsberg Depression Rating Scale, Beck-Depressionsinventar (BDI), Starkstein Apathy Scale und die jeweilige Levodopa-Äquivalenz-Tagesdosis.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 251 Patienten in die beiden Arme randomisiert werden (Abb. 1). Entsprechend den Einschlusskriterien waren die Patienten im Vergleich zu vorangegangenen kontrolliert-randomisierten THS-Studien bei Morbus Parkinson deutlich jünger, hatten eine kürzere Erkrankungsdauer und nahmen deutlich weniger Parkinson-Medikamente (Details s. Tab. 1). Auf der UPDRS-III-Skala, mit der die Schwere der motorischen Symptome durch verblindete Rater ermittelt wurde, zeigte sich im THS-Arm nach 24 Monaten eine Verbesserung um $3,2 \pm 0,7$ Punkte (+26% gegenüber der Baseline). Im medikamentösen Arm kam es zu einer Verschlechterung um $1,3 \pm 0,6$ Punkte (-11%). Der Dyskinesie-Score (UPDRS-IV) verbessert sich unter THS um $3,4 \pm 0,3$ Punkte (+61%) und die Zeit im On nahm

um $2,1 \pm 0,5$ Stunden/Tag (+20%) zu. Dies war jeweils signifikant besser als unter medikamentöser Behandlung; hier verschlechterte sich der Dyskinesie-Score um $0,7 \pm 0,3$ Punkte (-13%), und die Zeit im On nahm lediglich um $0,2 \pm 0,5$ Stunden/Tag (+2%) zu.

Die Lebensqualität verbesserte sich unter der THS um $7,8 \pm 1,2$ Punkte auf der PDQ-39 (+26%), während sie im medikamentösen Arm leicht abnahm ($-0,2 \pm 1,1$ Punkte [-1%]; $p=0,002$). Dieser Effekt war bereits fünf Monate nach THS sichtbar und hielt auch über die 24-monatige Studiendauer an. Die größten Veränderungen wurden dabei im Bereich der Stigmatisierung, dem allgemeinen Wohlbefinden und bei den Aktivitäten des täglichen Lebens erreicht. Die Medikation (gemessen anhand der Levodopa-Äquivalenzdosis) konnte im THS-Arm um 39% gesenkt werden, während sie im medikamentösen Arm um 21% gesteigert werden musste ($\Delta 609$ mg, $p<0,001$).

Die Gesamtzahl der schweren Nebenwirkungen im medikamentösen und im chirurgischen Arm war vergleichbar, wobei operative Komplikationen im chirurgischen Arm und krankheits- (z.B. Stürze) oder medikamentenassoziierte Komplikationen (z.B. Psychosen) im konservativen Arm dominierten. An schweren unerwünschten Ereignissen besonders erwähnenswert waren zwei Selbsttötungen im Stimulationsarm und eine im Medikamentenarm. Die operationsbedingten Nebenwirkungen bildeten sich bis auf eine störende Narbenbildung komplett zurück.

Fazit der Studie

Die Autoren schlussfolgern, dass der Einsatz der THS bei Morbus Parkinson bereits beim Auftreten erster Wirk-

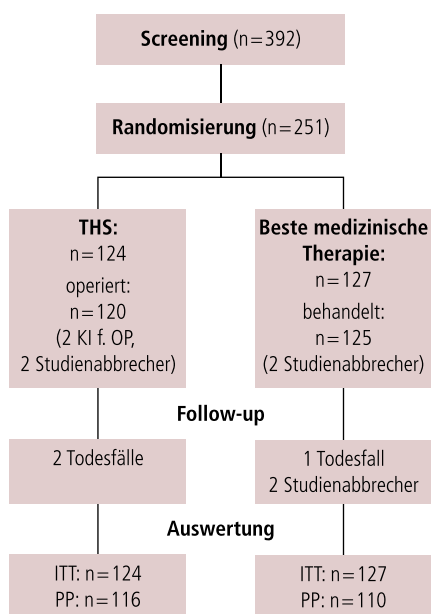


Abb. 1. Patientenzahlen der Studie [mod. nach 1]; THS: Tiefe Hirnstimulation; KI: Kontraindikation; ITT: Intention-to-treat-Analyse, PP: Per-Protocol-Analyse

fluktuationen sicher und einer rein medikamentösen Therapie hinsichtlich Lebensqualität und auch Kontrolle der motorischen Symptome überlegen ist. Die beobachteten Effektgrößen der THS sind dabei nicht nur alltagsrelevant, sondern auch vergleichbar mit denen, die beim Einsatz der THS in späteren Erkrankungsstadien beschrieben sind.

Kommentar

Die vorliegende Studie zum frühzeitigen Einsatz der THS beim Morbus Parkinson zeichnet sich durch vorbildliches Studiendesign und -umsetzung aus. Sicherlich sind weitere Studien, insbesondere mit längeren Nachbeobachtungszeiträumen, notwendig, um entscheiden zu können, ob und bei welchen Parkinson-Patienten die THS generell schon beim Auftreten ers-

ter Wirkfluktuationen empfohlen werden kann. Die EARLY-STIM-Studie gibt jedoch schon jetzt Argumente an die Hand, mit denen bei geeigneten und entsprechend interessierten Patienten die Indikation zur THS im Einzelfall bereits frühzeitiger gestellt werden kann und nicht erst auf die Ausnutzung aller verfügbaren konservativer Mittel verwiesen werden muss. Aus unserer Erfahrung sollte insbesondere bei Parkinson-Patienten, bei denen aufgrund erster Wirkfluktuationen die Arbeitsfähigkeit oder andere Sozialkompetenzen gefährdet sind, frühzeitiger die Möglichkeit einer THS angesprochen und diskutiert werden.

Quellen

1. Schuepbach WM, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610–22.

2. Deuschl G, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
3. Williams A, et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581–91.
4. Follett KA, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–91.
5. Okun MS, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:140–9.
6. Volkmann J, et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1154–61.

Dr. Frank Steigerwald,
Prof. Jens Volkmann,
Würzburg

Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für evidenzbasierte Psychopharmakotherapie (IEP) der Deutschen Eliteakademie (DEA), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i. OB
Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München
Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),
Dr. Tanja Sauße, Rika Rausch und Dr. Stefan Fischer
Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

Anzeigen

Leitung Media: Kornelia Wind (verantwortlich),
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

Mediaberatung und -disposition: Karin Hoffmann,
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:
khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Mediaberatung: Dr. Axel Sobek,
Reiderstraße 34, 42566 Solingen
Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,
E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 21 vom 1.10.2013

Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 116,- zzgl. Versandkosten (Inland € 22,80; Ausland € 36,-), Einzelheft € 24,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2014 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2012

Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart