

Antidepressiva bei Kindern: Augenmaß ist gefordert

Antidepressiva müssen bei der Behandlung von depressionskranken Kindern und Jugendlichen unter gebührender engmaschiger Kontrolle eingesetzt werden, allerdings muss das Risiko für Suizid(-versuche) durch eine antidepressive Therapie abgewogen werden gegen das entsprechende Risiko infolge einer unbehandelten Depression. Daran erinnerte Karen Wagner, MD, PhD, aus Galveston (Texas) bei der diesjährigen Tagung der American Psychiatric Association (APA).

Nach dem Erlass der Black-Box-Warnung durch die FDA im Jahr 2004 gingen die Verordnungen von Antidepressiva für unter 18-Jährige deutlich zurück (um 4 % pro Monat) und verschoben sich in den Facharztbereich – waren im Zeitraum 12/03–2/04 nur 44 % dieser Verordnungen von Psychiatern ausgestellt worden, so waren es ein Jahr später bereits 63 %. Gleichzeitig mit dieser vielleicht sogar wünschenswerten Entwicklung fand eine Verschiebung zwischen den Antidepressiva-Gruppen statt: Bei der Diskussion um die erhöhte Suizidalität hatten vor allem die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) im Mittelpunkt gestanden, nun

sank ihr Anteil rasch, von 74,5 % im Februar 2004 auf 57,9 % im Februar 2005, und zwar in starkem Maße zugunsten von Bupropion (10,7 % → 20,8 %) – angesichts der Tatsache, dass Bupropion für den Einsatz bei Kindern noch kaum untersucht war, eher eine irrationale Reaktion.

Eine aktuelle Metaanalyse (Bridge et al., JAMA 2007;297:1683–96) ergab für Antidepressiva (SSRI, Venlafaxin, Nefazodon, Mirtazapin) bei < 19-Jährigen mit Major Depression eine Number needed to treat (NNT) von 10. Die Number needed to harm (NNH) in Bezug auf Suizidgedanken und -versuche betrug 112. Vollendete Suizide waren in den Studien nicht aufgetreten. Insgesamt, so Dr. Wagner, überwog also bei weitem der Nutzen der Pharmakotherapie. Nichtsdestoweniger forderte auch sie weitere Studien zur Klärung der Suizidalität unter antidepressiver Therapie sowie weitere Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von Antidepressiva bei depressiven Kindern und Jugendlichen – die bisherigen Studien krankten oft an einer hohen Placebo-Ansprechrates. *ho*

Wagner K. Research advances in psychiatry: Antidepressants in children and adolescents. APA 160th Annual Meeting, San Diego (CA), 19.–24. Mai 2007.

bedacht werden, dass diese Daten auf einer Fallzahl von 8 beruhen, wobei nicht ausgeschlossen werden kann, dass tendenziell die schwerer depressiven Kinder Antidepressiva erhalten hatten. Bei den Erwachsenen wurde auch für Suizid-todesfälle kein Unterschied in Abhängigkeit von der antidepressiven Therapie festgestellt (Tab. 2).

Am stärksten erhöht war die Häufigkeit von Suizidversuchen mit *trizyklischen Antidepressiva*. Sie war etwa dreimal so hoch wie bei nicht medikamentös behandelten Kindern und Jugendlichen. Ebenfalls signifikant erhöhte Zahlen er-

gaben sich bei Venlafaxin (Trevilor®) und Sertralin (z. B. Zoloft®) (Tab. 3).

Diskussion und Fazit

Insgesamt ergab sich in dieser Fall-Kontroll-Studie eine 1,5fach erhöhte Rate an Suizidversuchen bei Kindern und Jugendlichen während einer Therapie mit Antidepressiva verglichen mit ebenso depressiven Kindern und Jugendlichen ohne medikamentöse antidepressive Therapie. Das Ergebnis ist demnach konsistent mit den Daten der FDA, die ebenfalls ein erhöhtes Suizidrisiko

für Kinder, nicht aber für Erwachsene ergaben.

Die Empfehlung, dass schwer depressive Kinder und Jugendliche auch nach einem stationären Aufenthalt gut betreut und streng beobachtet werden sollten, muss daher weiter betont werden.

Quelle

Olfson M, et al. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. Arch Gen Psychiatry 2006;63:865–72.

Bettina Martini,
Memmingen

Unipolare Depression**Früher Wirkungseintritt von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern**

Bei Patienten mit unipolarer Depression ist die Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) mit Verbesserungen von Depressions-Symptomen am Ende der ersten Therapiewoche assoziiert, so das Ergebnis eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse. Weitere Verbesserungen können bis mindestens Woche 6 beobachtet werden.

Bei selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ist das verzögerte Einsetzen der antidepressiven Wirkung nach 2 bis 3 Wochen oder länger häu-

fig beschrieben worden. Eine alternative Hypothese, nämlich ein früher Wirkungseintritt, wurde nun in einem systematischen Review und einer Me-

taanalyse geprüft. 50 randomisierte Placebo-kontrollierte Studien mit SSRI in der Kurzzeitbehandlung unipolarer Depressionen aus dem Jahr 2005 wurden eingeschlossen. 6 153 Teilnehmer hatten randomisiert SSRI und 3 968 Teilnehmer Placebo erhalten.

In die Primäranalyse wurden 28 randomisierte kontrollierte Studien einbezogen (SSRI n=3 618; Placebo n=2 254). Die zusammengefasste Schätzung des Behandlungseffekts auf depressive Symptome (in den meisten Studien auf Basis der Hamilton-Depressionskala, HAMD, als primärem Endpunkt) wurde für die erste bis sechste Woche kal-

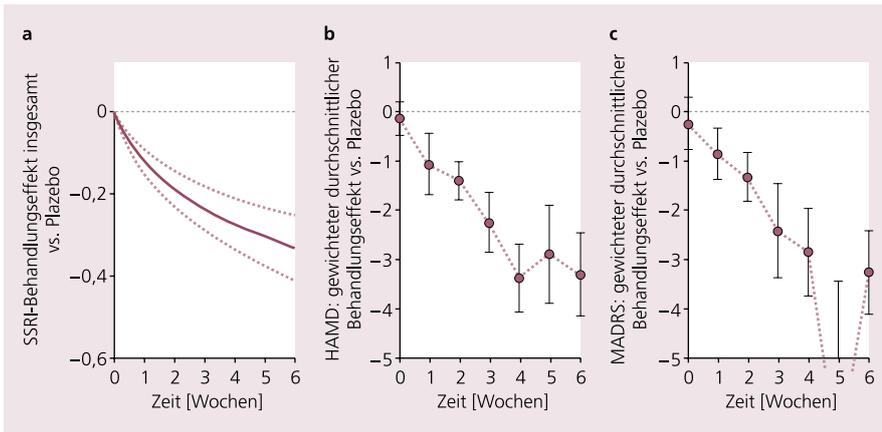


Abb. 1. SSRI versus Placebo: Unterschiede in der Behandlung von Patienten mit unipolarer Depression

- a) Bestmögliche Darstellung des Behandlungsergebnisses insgesamt: logarithmische Darstellung des mit der Zeit zunehmenden Behandlungseffekts (Wirkung gegenüber Placebo) (SSRI n=3 618; Placebo n=2 254; gestrichelte Linie = 95%-Konfidenzintervall)
- b) Gewichtete Mittelwertunterschiede in der HAMD bei Behandlung mit SSRI gegenüber Placebo (Woche 1: -1,07 [95%-KI -1,69 bis -0,44], n=1 893; Woche 6: -3,3 [95%-KI -4,14 bis -2,45], n=3 432)
- c) Gewichtete Mittelwertunterschiede in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) bei Behandlung mit SSRI gegenüber Placebo (Woche 1: -0,84 [95%-KI -1,36 bis -0,32], n=2 062; Woche 6: -3,25 [95%-KI -4,11 bis -2,39], n=3 159)

kuliert und mit verschiedenen Modellen zur Beschreibung des Behandlungseffekts über die Zeit abgeglichen. Als am besten geeignet erwies sich ein Modell der *frühen Therapieantwort*, in dem der Behandlungseffekt (Wirkung der SSRI

verglichen mit der von Placebo) in logarithmischer Abhängigkeit von der Behandlungsdauer zunimmt (**Abb. 1a**). Behandlungen mit SSRI waren eher als Placebo mit klinischen Verbesserungen zum Ende der ersten Behand-

lungswoche assoziiert. Signifikante Unterschiede bereits zu diesem Zeitpunkt zeigten sich in einer Sekundäranalyse sowohl für die HAMD als auch für die Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (**Abb. 1 b und c**).

In einer weiteren Sekundäranalyse wurde gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, nach einer Woche eine 50%ige Reduktion im HAMD zu erreichen, durch die Behandlung mit SSRI gegenüber der Gabe von Placebo deutlich steigt (relatives Risiko=1,64; 95%-Konfidenzintervall 1,2–2,25).

Zusammenfassend zeigt das Ergebnis, dass eine Therapie mit SSRI mit symptomatischen Verbesserungen der Depression am Ende der ersten Behandlungswoche assoziiert ist. Eine frühe Therapieantwort ist nicht notwendigerweise eine Placebo-Wirkung.

Quelle

Taylor MJ, et al. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action. Arch Gen Psychiatry 2006;63:1217–23.

Dr. med. Julia Hofmann, Grafing

Migräne

Migräne mit Aura assoziiert mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko

In einer großen prospektiven Kohortenstudie mit fast 28 000 Frauen wurden in der Untergruppe der Frauen, die an Migräne mit Aura litten, signifikant mehr schwere kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet als bei Frauen ohne Migräne. Bei Migräne-Patientinnen, die keine Aura verspürten, ergab sich kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Hintergrund

Rund 18 % der Frauen und 6 % der Männer in den USA leiden innerhalb eines Jahres an mindestens einer Migräneattacke. Bei Migräne-Patienten gefundene neurovaskuläre Veränderungen und eine Häufung ischämischer Schlaganfälle bei jungen Frauen mit Migräne, speziell mit Aura, ließen Spekulationen aufkommen, ob Migräne im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und auch andere kardiovaskuläre Ereignisse steht.

Studiendesign

An einer großen prospektiven Kohortenstudie (Women’s Health Study) nahmen 27 840 US-amerikanische Frauen im Alter von 45 Jahren und älter teil. Zu Studienbeginn (1992 bis 1995) hatten die Frauen keine kardiovaskulären Erkrankungen. Beobachtet wurde die Häufigkeit schwerer kardiovaskulärer Ereignisse. Primärer Endpunkt war die Kombination aus tödlichem kardiovaskulärem Ereignis, nicht tödlichem ischämischen Schlaganfall oder nichttöd-

lichem Herzinfarkt. Ziel der Studie war, zu untersuchen, ob das Risiko bei Migräne mit und/oder ohne Aura erhöht ist.

Ergebnisse

Zu Beginn der Studie gaben 5 125 Frauen an, im vergangenen Jahr mindestens eine Migräneattacke erlitten zu haben. Davon beobachteten 1 434 (39,7%) bei sich eine Aura.

Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 10 Jahren waren insgesamt 580 schwere kardiovaskuläre Ereignisse aufgetreten.

Das Risiko war bei Frauen, die unter Migräne mit Aura litten, signifikant erhöht (Hazard-Ratio 2,15; 95%-Konfidenzintervall: 1,58–2,92; p<0,001). Dabei war nicht nur das Risiko für ischämische Schlaganfälle, sondern für alle kardiovaskulären Ereignisse signifikant erhöht (**Tab. 1**).

Nach Anpassung des Risikos an das Alter der Frauen ergaben sich pro