

Evidenztablette Pharmakotherapie zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“

© Autoren. Diese Tabelle kann vorläufig wie folgt zitiert werden:

Dolle, K. & Schulte-Körne, G. (2012). Evidenztablette Pharmakotherapie zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“. Unveröffentlichtes Dokument.

Nach Veröffentlichung auf der Homepage der AWMF kann diese Tabelle wie folgt zitiert werden:

Dolle, K. & Schulte-Körne, G. (2012). Evidenztablette Pharmakotherapie zur Leitlinie „Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen“. Zugriff am ... Verfügbar unter <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

- Frage C1) Wie wirksam ist die Verabreichung von Psychopharmaka (I), u.a.
- a. Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA; Amitriptylin, Amoxapin, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Doslepin, Dothiepin, Doxepin, Imipramin, Lofepramin, Maprotilin, Mianserin, Nefazodon, Nortriptylin, Protriptylin, Setiptilin, Trimipramin)
 - b. Monoaminoxidasehemmer (MAOI; Phenelzin, Tranylcypromin, Moclobemid)
 - c. Selektive Serotoninwiederaufnahmememmer (SSRI; Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin)
 - d. Selektive Noradrenalinwiederaufnahmememmer (SNRI; Reboxetin)
 - e. Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer (SSNRI; Duloxetin, Milnacipran, Venlafaxin)
 - f. Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA; Mirtazapin)
 - g. Serotoninantagonisten/Serotoninwiederaufnahmememmer (SARI; Trazodon)
 - h. Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmememmer (NDRI; Bupropion)
 - i. Melatoninrezeptoragonisten und selektive Serotoninrezeptorantagonisten (MT-Agonisten; Agomelatin)
 - j. Phytopharmaka (Standardisierte Johanniskrautextrakte [Hypericum])
- im Vergleich zu Nichtbehandlung (z.B. Wartegruppe, C1), im Vergleich zu Placebos (C2) und im Vergleich zueinander (C3) zur Reduktion von Depressivität (O)?
- Frage C2) Wie wirksam ist die Verabreichung der genannten Psychopharmaka (I) im Vergleich zu Nichtbehandlung, Placebos und im Vergleich zueinander (C1-3) zur mittel- und langfristigen Reduktion von Depressivität (O)?
- Frage C3) Welche Wirkung hat die Verabreichung der genannten Psychopharmaka (I) im Vergleich zu Nichtbehandlung, Placebos und im Vergleich zueinander (C1-3) auf Suizidalität (O)?
- Frage C4) Welche unerwünschten Neben- und Folgewirkungen der genannten Psychopharmaka werden berichtet?
- Frage C5) Wie wirksam ist bei Patienten mit schweren rezidivierenden depressiven Störungen (P) die Verabreichung von Lithiumsalzen und Carbamazepin (I) im Vergleich zu Nichtbehandlung, Placebos und im Vergleich zueinander (C1-3) zur Phasenprophylaxe (O)?
- Frage C6) Wie wirksam ist die Verabreichung einer Kombination der genannten Psychopharmaka (I) im Vergleich zu Nichtbehandlung, Placebos und im Vergleich zur Verabreichung eines einzelnen Psychopharmakons (C1-3) zur kurzfristigen Reduktion von Depressivität (O)?

Gliederung

Ergebnisse aus Leitlinien (Schlüsselfragen C1-C4)	2
Ergebnisse aus Cochrane-Reviews (Schlüsselfragen C1-C4)	3
Ergebnisse aus weiteren systematischen Reviews zu Pharmakotherapie insgesamt (Schlüsselfragen C1-C4).....	7
Ergebnisse aus weiteren systematischen Reviews zu TZA (Schlüsselfragen C1-C4)	13
Ergebnisse aus weiteren systematischen Reviews zu SSRIs und „second generation“ Antidepressiva (Schlüsselfragen C1-C4)	14
Ergebnisse zum direkten Vergleich von Medikamenten, die nicht in den systematischen Reviews berücksichtigt wurden (Schlüsselfragen C1-C4)	30
Ergebnisse aus weiteren RCTs seit 2005, die nicht in den Reviews berücksichtigt wurden (Schlüsselfragen C1-C4)	31
Ergebnisse zu Johanniskraut (Schlüsselfragen C1-C4)	38
Ergebnisse zu Lithium und Carbamazepin (Schlüsselfrage C5).....	40
Ergebnisse zur Kombination von Medikamenten (Schlüsselfrage C6)	41

Ergebnisse aus unveröffentlichten unkontrollierten Studien (Schlüsselfragen C1-C4) 44
 Laufende oder unveröffentlichte Studien zur Pharmakotherapie ohne Ergebnisse 46
 Anmerkungen 46
 Literatur 47

Ergebnisse aus Leitlinien (Schlüsselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
GLAD-PC [1, 2]	Leitlinie	--	2 SR (s. unten), verschiedene Studien zur Risiken der Verschreibung von Antidepressiva	<u>Interventionen:</u> Antidepressiva <u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt	Nicht festgelegt (vorher, nachher)	Nicht festgelegt	Systematische Reviews zur Behandlung mit Antidepressiva: Cheung 2005 [3], Bridge 2005 [4] Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen der Verschreibung von Antidepressiva und Suizidalität sind inkonsistent. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bei klarer Diagnose einer Major Depression ohne Komorbidität und Präferenz der Patienten und ihrer Familien sollte ein SSRI verwendet werden. Die Auswahl sollte auf der optimalen Kombination aus Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten beruhen (empfohlen: Citalopram 10-60 mg/Tag, Fluoxetin 10-60 mg/Tag, Fluvoxamin 50-300 mg/Tag, Paroxetin 10-60 mg/Tag, Sertralin 25-200 mg/Tag, Escitalopram 5-20 mg/Tag, Kontraindikation jeweils: MAOI). Der Patient und die Familie sollten über ungünstige Ereignisse informiert werden. Nach Beginn der Behandlung sollte bei guter Toleranz eine adäquate Aufdosierung bis zur maximalen Dosis und Dauer versucht werden. In regelmäßigen Kontakten (mindestens telefonisch) sollte das Auftreten ungünstiger Ereignisse beobachtet werden.
NICE 2005 [5]	Leitlinie	--	26 englischsprachig berichtete RCTs bis 01/2004 (N = 2970) mit Kindern und Jugendlichen (5-18 J.) mit Depression	<u>Interventionen:</u> – Trizyklische und verwandte Antidepressiva (8 RCTs, [6-13]) – SSRIs: 4 RCTs zu Fluoxetin [14-17], 3 zu Paroxetin ([9], Paroxetine Studies 2 und 3), 2 zu Sertralin [18], 2 zu Citalopram [19, 20]) – Andere atypische Antidepressiva: 3 RCTs zu Venlafaxin ([21], Venlafaxine Studies 1 und 2), 2 zu Mirtazapin (Mirtazapine Studies 1 und 2), 2 zu Nefazodon (Nefazodone Studies 1	Nachher, Follow-up (keine Daten)	Remission, Symptomatik, Funktionsniveau, Abbruch der Behandlung, ungünstige Ereignisse, ernsthafte nachteilige Ereignisse, Nebenwirkungen	Tabellarischer und narrativer Review der RCTs <u>Zusammenfassung/Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Fluoxetin ist das einzige SSRI/atypische Antidepressivum, zu dem es Nachweise der klinischen Wirksamkeit über eine Bandbreite von Outcome-Maßen gibt [uneindeutig nur zu Funktionsniveau, andere Wirkstoffe zeigen inkonsistente oder keine Effekte im Vergleich zu Placebo laut Review, A.d.A.]. Die Evidenz weist darauf hin, dass TZA nicht verwendet werden sollten. Aufgrund der mangelnden Daten bei Kindern und Jugendlichen, des Potentials für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und der Tatsache, dass Johanniskraut kein lizenziertes Medikament ist, sollte es nicht verschrieben werden. Es gibt begrenzte Evidenz dafür, dass alle SSRIs/atypische

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<p>und 2)</p> <ul style="list-style-type: none"> – MAOI (1 RCT, nicht benannt) – Johanniskraut (keine RCTs gefunden) – Lithium [22] <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo, anderes Antidepressivum (Paroxetin vs. Clomipramin oder Imipramin [9, 23])</p>			<p>Antidepressiva das Risiko für Suizidgedanken und/oder –verhalten und für Behandlungsabbrüche wegen nachteiliger Ereignisse erhöhen.</p> <p>Lithium verbessert wahrscheinlich nicht die depressive Symptomatik oder das Funktionsniveau im Vergleich zu Placebo. Evidenz bzgl. Remission oder Ansprechen liegt nicht vor. Lithium könnte zu mehr Erbrechen und einem erhöhten Risiko für Behandlungsabbrüche führen.</p> <p>Zur Prävention von Rückfällen wurden keine RCTs gefunden.</p>
USPSTF 2009 [24]	Leitlinie	--	9 englischsprachig berichtete RCTs (N = 2030) mit Kindern (7-11 J.) und Jugendlichen (12-18 J.) mit Major Depression in ambulanten Settings	<p><u>Interventionen:</u> SSRI:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fluoxetin (3 RCTs, [14, 15, 17, 25]) – Fluvoxamin (keine RCTs gefunden) – Paroxetin (3 RCTs, [9, 26, 27]) – Sertralin (1 RCT, [18, 28]) – Citalopram (1 RCT, [20]) – Escitalopram (1 RCT, [19]) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Nachher, Follow-up nach mind. 6 Wochen (keine Daten)	<p><u>Primär:</u> Remission, Symptomatik, Rezidive, <u>Sekundär:</u> Lebensqualität, globales und soziales Funktionsniveau, akademische Leistung etc. <u>Unerwünscht:</u> Tod, ernsthafte Ereignisse, manische Symptome, Abbruch der Behandlung</p>	<p>Zusätzlich zu RCTs zitiert: Bridge 2007 [29] <u>Zusammenfassung/Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Daten zur Behandlung von Major Depression bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt, aber die Evidenz aus RCTs, einschließlich einiger Studien unter realen klinischen Bedingungen, deuten darauf hin, dass vorhandene Interventionen Depressionsoutcomes bei Jugendlichen verbessern. Bei Kindern müssen die Wirkungen der Behandlung noch besser verstanden werden, weil Daten darauf hinweisen, dass das Alter die Wirksamkeit beeinflusst [Fluoxetin: eher höhere Effekte bei Kindern, Sertralin: nur Effekte bei Jugendlichen, bei Kindern nicht]. Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit SSRI hängt mit einem leicht erhöhten Risiko für Suizidalität zusammen und sollte daher nur erwogen werden, wenn ein verständiges klinisches Monitoring möglich ist.</p>

Ergebnisse aus Cochrane-Reviews (Schlüsselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Hazell 2002 [30, 31] Als noch aktuell bewertet am 11.02.2008	Cochrane-Review	1	13 RCTs bis 02/2008 mit 6- bis 18-Jährigen mit Diagnose einer depressiven Störung und IQ ≥ 80, davon 10 Studien meta-analytisch auswertbar	<p><u>Interventionen:</u> TZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Imipramin (5 RCTs, [9, 13, 32-34]) – Amitriptylin (4 RCTs [6, 12, 35, 36]) – Desipramin (2 RCTs [10, 11, 37]) – Nortriptylin (2 RCTs [7, 8, 	Vorher, nachher, Follow-up (keine Daten vorhanden)	Erholung nach vorher festgelegten Kriterien (kategorial), Veränderung der depressiven Symptomatik (dimensional),	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von TZA <u>Ergebnisse für Kinder und Jugendliche insgesamt:</u> Post treatment kein Unterschied in der Erholungsrate (Erholung nach vorher definierten Kriterien) (OR = 0.84, 95% KI [0.56, 1.25], Effekte heterogen), aber eine bedeutsame Verringerung in dimensional Depressionenmaßen (d = -0.31, [-0.62, -0.01]). <u>Jugendliche:</u> Kein Unterschied in der Erholungsrate (k = 6, OR = 0.85, [0.54, 1.34]), aber eine bedeutsame Reduktion in</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<p>38)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Clomipramin (keine RCTs gefunden) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>		<p>standardisiert erfasste unerwünschte Nebeneffekte, Ausfallrate als Maß für die Akzeptanz der Behandlung</p>	<p>dimensionalen Maßen ($d = -0.47, [-0.92, -0.02]$)</p> <p><u>Kinder:</u> Weder ein Unterschied in der Erholungsrate ($k = 2, OR = 0.69, [0.25, 1.89]$) noch eine Reduktion in dimensionalen Maßen ($d = 0.15, [-0.34, 0.64]$). Kein Unterschied in der globalen Einschätzung ($k = 5, d = -0.10, [-0.40, 0.20]$).</p> <p><u>Ausfallraten:</u> Tendenziell geringere Ausfallraten in Placebobedingungen ($OR = 1.65, [0.87, 3.14]$).</p> <p><u>Nebenwirkungen, die unter TZA häufiger auftraten:</u> Schwindel, orthostatische Hypotonie, Zittern, trockener Mund ($OR \geq 4.38, [\geq 2.06, \leq 22.26]$)</p> <p><u>Nebenwirkungen, die in beiden Gruppen ähnlich häufig auftraten:</u> Müdigkeit, Schlafprobleme, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwitzen, Verstopfung, Miktionsprobleme</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> TZA sind nicht zur Depressionsbehandlung bei vorpubertären Kindern geeignet. Bei Jugendlichen ist die Evidenz für eine Wirksamkeit marginal und es sind nur bescheidene Effekte zu erwarten. Eine Empfehlung als „second line“ Behandlung kann nicht ausgesprochen werden, da sich in der einzigen Studie, in der TZA in dieser Funktion verwendet wurden 6, kein Erfolg zeigte. Weitere Replikationsstudien sind nicht vertretbar.</p>
Hetrick 2012 [39]	<p>Cochrane-Review</p> <p>Aktualisierte, erweiterte Version von [40, 41]</p>	1	<p>19 RCTs ($N = 3335$) bis 08/2011 mit Kindern und Jugendlichen (6-18 J.) mit Diagnose einer depressiven Störung nach DSM oder ICD (nur Major Depression gefunden), $IQ \geq 70$, keine organischen Hirnverletzungen und keinen ernsthaften körperlichen Erkrankungen</p>	<p><u>Interventionen:</u> „Newer generation“ Antidepressiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Citalopram (2 RCTs, [20, 42]) – Escitalopram (2 RCTs, [19, 43]) – Fluoxetin (5 RCTs, [14-17, 44]) – Mirtazapin (2 RCTs, Mirtazapine Trial 1 & 2 [unveröffentlicht]) – Paroxetin (4 RCTs, [9, 26, 27], Paroxetine Trial 1 [45]) – Sertralin (2 RCTs, [18]) – Venlafaxin (2 RCTs [46]) <p>jeweils für 6-12 Wochen</p> <p>Auch eingeschlossen, aber keine RCTs gefunden:</p>	Vorher, nachher, <i>Follow-up</i> (nicht in Analysen berücksichtigt)	<p>Depressive Symptomatik (gemäß Children's Depression Rating Scale—Revised, CDRS-R), Ansprechen auf die Behandlung wie in den Studien festgelegt, depressive Symptomatik im Selbstbericht, globales Funktionsniveau,</p>	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von „newer generation“ Antidepressiva</p> <p><u>Wirksamkeit der Antidepressiva insgesamt:</u> Direkt nach der Behandlung zeigte sich eine größere Reduktion der depressiven Symptomatik unter Antidepressiva als unter Placebo ($k = 14$, mittlere [nicht standardisierte] Mittelwertsdifferenz [MD] in der CDRS-R: $-3.51, 95\% KI [-4.55, -2.47]$). Auch die Response-/ Remissionsraten lagen im Mittel höher unter Antidepressiva als unter Placebo ($k = 16$, Risk Ratio [RR] = $1.18, 95\% KI [1.08, 1.28]$). Depressive Symptome im Selbstbericht verringerten sich nicht stärker unter Antidepressiva als unter Placebo, hier konnten aber nur drei Studien berücksichtigt werden. Das Funktionsniveau verbesserte sich unter Antidepressiva stärker als unter Placebo ($k = 8, MD = 2.20 [0.90, 3.49]$).</p> <p>Es zeigten sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko (64%) für suizidbezogene Ergebnisse bei Patienten, die Antidepressiva erhielten, im Vergleich zu Placebo ($k = 17, RR = 1.58, 95\% KI [1.02, 2.45]$) mit einer Rate von 1.0-12.9% unter Medikation und 1.0-9.6% unter Placebo. Auch die Raten für nachteilige Ereignisse lagen höher unter Antidepressiva als unter Placebo</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<p>Agomelatin, Bupropion, Desvenlafaxin, Duloxetin, Fluvoxamin, Milnacipran, Reboxetin.</p> <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>		<p>suizid-bezogene Wirkungen, nachteilige Ereignisse, Ausfallrate als Maß für die Akzeptanz der Behandlung</p>	<p>($k = 11$, $RR = 1.11$ [$1.05, 1.17$]). Die Ausfallraten unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen, hier gab es aber Hinweise auf Heterogenität zwischen den einzelnen Antidepressiva.</p> <p><u>Wirksamkeit einzelner Präparate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fluoxetin</u> zeigte über zwei Outcomes hinweg konsistente Hinweise auf eine höhere Wirksamkeit als Placebo: in Bezug auf die Reduktion der depressiven Symptomatik ($k = 3$, $MD = -5.63$ [$-7.39, -3.86$] [entspricht etwa einem mittelgroßen Effekt, A.d.A.]) sowie in Bezug auf Response/Remission“ ($k = 4$, $RR = 1.47$ [$1.03, 2.08$]) mit Raten von 23-57% unter Verum vs. 17-67% unter Placebo. Kein Unterschied bei depressiver Symptomatik im Selbstbericht ($k = 1$), größere Verbesserung des Funktionsniveaus unter Verum, höheres Risiko für nachteilige Ereignisse, aber nur tendenziell auch für suizidbezogene Ereignisse. Keine Unterschiede in den Ausfallraten. Nebenwirkungen ($k = 1$, TADS-Studie): Kopfschmerzen (12% vs. 9%), Durchfall, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, emotionale Labilität, Manie oder Hypomanie (alle <3% in beiden Gruppen) - <u>Escitalopram</u> zeigte ebenfalls über zwei Outcomes hinweg Hinweise auf eine höhere Wirksamkeit auf Placebo: in Bezug auf die Reduktion der depressiven Symptomatik ($k = 2$, $MD = -2.67$ [$-4.85, -0.48$]) sowie in Bezug auf eine Verbesserung des Funktionsniveaus ($k = 2$, $MD = 2.28$ [$0.23, 4.32$]). Kein Unterschied in den Remissionsraten (42-46% unter Verum vs. 36-38% unter Placebo). Tendenzuell, aber nicht signifikant höhere Rate suizidbezogener Ereignisse. Kein Unterschied bei nachteiligen Ereignissen. Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schlafstörungen, Schwindel und Wirkungen auf die Atmung (nicht: emotionale Labilität und Manie/Hypomanie), bei Emslie 2009 häufiger in Escitalopram-Gruppe: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. - <u>Citalopram</u>: Höhere Responserate unter Citalopram als unter Placebo ($RR = 1.16$ [$0.71, 1.89$]) mit Raten von 33-36% unter Verum vs. 24-36% unter Placebo. Kein Unterschied in der Reduktion der Symptomatik, in der Verbesserung des Funktionsniveaus oder in den Ausfallraten. Tendenzuell, aber nicht signifikant höhere Rate suizidbezogener Ereignisse. Kein Unterschied bei nachteiligen Ereignissen. Nebenwirkungen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schlafstörungen, Schwindel und Wirkungen auf die Atmung (nicht: emotionale Labilität und Manie/Hypomanie).

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<ul style="list-style-type: none"> - <u>Paroxetin</u>: Kein signifikanter Unterschied in den Responderaten mit Raten von 53-63% unter Verum vs. 41-58% unter Placebo, Remissionsrate 23% vs. 28%. Kein Unterschied in der Reduktion der Symptomatik, in der Verbesserung des Funktionsniveaus oder in den Ausfallraten. Tendenziell, aber nicht statistisch signifikant mehr suizidbezogene und (außer in Paroxetine Trial 1) mehr nachteilige Ereignisse unter Paroxetin. Nebenwirkungen in beiden Gruppen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit und emotionale Labilität - <u>Sertralin</u>: Kein Unterschied in den Responderaten mit Raten von 69% vs. 59%, aber Reduktion der depressiven Symptomatik um 3.52 CDRS-R-Punkte, die bei Jugendlichen eher größer und bei Kindern nicht signifikant ist. Kein Unterschied in der Verbesserung des Funktionsniveaus und in den Ausfallraten. Tendenziell, aber nicht signifikant höhere Rate suizidbezogener Ereignisse. Keine Angaben zur Rate nachteiliger Ereignisse und zu selbstberichteter Symptomatik. Nebenwirkungen in beiden Gruppen: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Schlaflosigkeit, emotionale Labilität, aber nicht Manie/Hypomanie - <u>Venlafaxin</u>: Kein Unterschied in der Reduktion der depressiven Symptomatik oder in den Responderaten mit Raten von 63-76% unter Verum und 51-67% unter Placebo. Keine Daten zur selbstberichteten Symptomatik oder zum Funktionsniveau. Kein Unterschied in den Ausfallraten. Erhöhtes Risiko für suizidale Ereignisse. Keine Angaben zur Rate nachteiliger Ereignisse. Unter Verum häufigere Nebenwirkungen: Bauchschmerzen und Schwindel. - <u>Mirtazapin</u>: Kein Unterschied in der Reduktion der depressiven Symptomatik. Keine Daten zu Response/Remission, selbstberichteter Symptomatik oder Funktionsniveau. Kein Unterschied in den Ausfallraten. Tendenziell, aber nicht signifikant höhere Rate suizidbezogener Ereignisse unter Placebo. Keine Angaben zur Rate nachteiliger Ereignisse. Hinweise auf metabolische Nebenwirkungen (z.B. Appetitsteigerung, Gewichtszunahme). Außerdem unter Verum häufigere Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Nesselsucht. <p><u>Aufteilung Kinder vs. Jugendliche</u>: Sehr wenige separate Daten für Kinder. Bei Kindern größere Reduktion der depressiven Symptomatik unter Antidepressiva als unter</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							Placebo ($k = 8$), aber kein Unterschied in den Response-/ Remissionsraten oder beim Funktionsniveau (jeweils $k = 2$). Jugendliche: wie Ergebnisse insgesamt, nur Unterschied bei suizidbezogenen Ereignissen nicht statistisch signifikant. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bei der Interpretation der Ergebnisse ist Vorsicht geboten, da die eingeschlossenen Studien methodische Schwächen hinsichtlich der internen und externen Validität aufweisen. Weiterhin ist die Größe und klinische Bedeutsamkeit der statistisch signifikanten Ergebnisse unsicher. Wenn jedoch, angesichts der Risiken einer unbehandelten Depression bezüglich Suizid und Einschränkungen des Funktionsniveaus, die Entscheidung gefällt wird, eine Medikation einzusetzen, könnte Fluoxetin das Medikament der ersten Wahl sein in Anbetracht von Leitlinienempfehlungen. Behandler sollten daran denken, dass es Evidenz für ein erhöhtes Risiko suizidbezogener Outcomes bei Patienten gibt, die mit Antidepressiva behandelt werden.

Ergebnisse aus weiteren systematischen Reviews zu Pharmakotherapie insgesamt (Schlüsselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Ambrosini 2000 [47]	SR ohne MA, ohne CRD-Vermerk	2	9 veröffentlichte, doppelblinde RCTs ($N = 388$) von 1960-1999 mit Kindern und Jugendlichen (Alter nicht näher festgelegt) mit Major Depression mit reliabler Diagnostik, standardisierten Rating-instrumenten und $N \geq 10$	<u>Interventionen:</u> Pharmakotherapie – TZA (6 RCTs, [6-8, 11-13], – Fluoxetin (2 RCTs, [14, 15]) – Venlafaxin (1 RCT, [21]) <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo	Nicht festgelegt (vorher, nachher)	Nicht festgelegt (Response-raten, depressive Symptomatik [dimensional])	<u>Thema:</u> Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Narrativer Review der Primärstudien <u>Zusammenfassung der Autoren im Abstract:</u> Wenige Studien mit gutem Design haben Placebo und TZA in der Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen verglichen. Die Ergebnisse sprechen jedoch dafür, dass TZA nicht wirksam sind. Erste doppelblinde placebokontrollierte Studien mit Fluoxetin und Paroxetin [sic] haben einen bedeutsamen Effekt der Medikamente gezeigt. Doch die Ergebnisse sind inkonsistent, was unterschiedliche Definitionen von Response, die Messung der Erholung in Ratingskalen und Unsicherheiten in den Dosierungsstrategien widerspiegeln könnte. [...] <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> TZA sind für die Behandlung von Major Depression bei Kindern und Jugendlichen Placebo nicht überlegen. Obwohl zwei von drei Studien zu „second-generation“ Antidepressiva negative Ergebnisse hatten, weisen die Daten darauf hin, dass diese Medikamente vielversprechender sein könnten. Es ist zu früh, um zu wissen, ob diese Wirkstoffe wirksam sein werden in der Behandlung von Major Depression bei Kindern und Jugendlichen. <u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen ist unzureichend beschrieben. Unveröffentlichte Studien wurden nicht

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							berücksichtigt und es wurde nur eine Datenbank durchsucht, sodass relevante Studien nicht enthalten sein könnten. Daher erscheint die Reliabilität der vorsichtigen Schlussfolgerungen unsicher. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.
Bridge 2008 [48]	SR ohne MA, ohne CRD-Vermerk	4	Veröffentlichte Arbeiten von 06/2003-08/2007: 2 ökologische Studien, 2 Registerstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie, 2 Kohortenstudien zu Kindern und Jugendlichen (nicht näher festgelegt, verschiedene Indikationen)	<u>Interventionen:</u> Pharmakotherapie mit Antidepressiva (SSRI, TZA) <u>Kontrollbedingungen:</u> Keine oder andere Behandlung	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt (Suizidalität)	<p><u>Thema:</u> Beitrag der Pharmako-Epidemiologie zur Antidepressiva-Suizidalitäts-Debatte bei Kindern und Jugendlichen (nicht spezifisch für Depression)</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Narrativer Review der Primärstudien</p> <p><u>Zusammenfassung der Autoren:</u> Die ökologischen Studien sprechen dafür, dass Anstiege in der Verschreibung von Antidepressiva mit einem Rückgang von jugendlichen Suiziden zusammenhängen, aber naturalistische epidemiologische Daten können keine kausalen Zusammenhänge herstellen. Die skandinavischen Registerstudien zeigen auch keine konsistente Verbindung zwischen dem Gebrauch von Antidepressiva und Suizid. Andererseits weist eine Fall-Kontroll-Studie darauf hin, dass Antidepressiva das Risiko von Suizidversuchen und Suiziden bei Kindern und Jugendlichen, aber nicht bei Erwachsenen erhöhen, während zwei Kohortenstudien uneindeutige Befunde berichten. Die Zeit mit dem größten Risiko eines Suizids und Suizidversuchs scheint der Monat vor Beginn der Behandlung mit Antidepressiva zu sein und ist selten nach dem Beginn der Einnahme.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die scheinbar widersprüchlichen Befunde können wahrscheinlich am besten durch eine inadäquate Kontrolle des konfundierenden Faktors Indikation erklärt werden (das heißt, die Entscheidung, ein Antidepressivum zu verschreiben, könnte mit Faktoren zusammenhängen, die wiederum mit einem höheren Suizidrisiko zusammenhängen). Zukünftige pharmako-epidemiologische Studien sollten die Sicherheit von Antidepressiva für verschiedene Indikationen bei Kindern und Jugendlichen prospektiv erfassen. Register könnten verwendet werden, um ausführliche Baseline-Daten aufzunehmen und die tatsächliche Einnahme der Antidepressiva systematisch nachzuvollziehen. Empirische Arbeiten sollten auch die Auswirkungen von Warnungen auf jugendliche Suizide erfassen.</p> <p><u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen ist unzureichend beschrieben. Da nur eine Datenbank durchsucht wurde, könnten relevante Studien nicht enthalten sein. Es werden hinsichtlich der Population, Methoden und Maße sehr unterschiedliche Studien kombiniert. Diese Mängel schwächen die Aussagekraft des Reviews.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Gentile 2010 [49]	SR ohne MA, ohne CRD-Vermerk	4	43 nach peer-review veröffentlichte Studien von 1966-28.01.2010 mit primären Daten aus verschiedenen Designs mit Kindern und Jugendlichen (Alter nicht festgelegt) mit Major Depression	<u>Interventionen:</u> Antidepressiva (nicht näher festgelegt) <u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt (Depressivität)	<u>Thema:</u> Gebrauch von Antidepressiva bei Kinder und Jugendlichen mit Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Narrativer Review der Primärstudien <u>Zusammenfassung des Autors im Abstract:</u> Die zusammengefassten Informationen stützen nicht definitiv den Einsatz von Antidepressiva bei Kindern unter 10 Jahren. Im Gegensatz dazu weisen robuste Informationen darauf hin, dass Fluoxetin als Wirkstoff der ersten Wahl bei depressiven Jugendlichen erwogen werden sollte, deren klinisches Erscheinungsbild einen psychopharmakologischen Ansatz verlangt. <u>Schlussfolgerungen des Autors:</u> Für depressive Kinder sollten primär nicht-pharmakologische Interventionen angeboten werden, welche die Beurteilung möglicher psychischer Störungen der Eltern beinhalten sollten. Bei Jugendlichen mit Major Depression sollte die Entscheidung für Fluoxetin verbunden sein mit bestimmten sozialen und Gesundheitsprotokollen, die sich darauf konzentrieren sollten, den Selbstwert zu stärken, die Qualität der Beziehungen zu den Eltern und Peers zu verbessern, einen Wechsel zu einem gesunden Lebenswandel zu erleichtern und einen möglichen Beginn oder eine Verschlimmerung der Suizidalität zu identifizieren. <u>Kritik:</u> Relevante unveröffentlichte Studien könnten nicht enthalten sein. Die Qualität der Primärstudien wird nicht berücksichtigt. Es werden hinsichtlich der verwendeten Methoden und Maße sehr unterschiedliche Studien kombiniert. Durch diese Aspekte können die Ergebnisse und Schlussfolgerungen des Reviews beeinflusst sein. Der Autor berichtet außerdem, Honorare und Reisemittel von verschiedenen Firmen erhalten zu haben (u.a. Lilly, Produzent von Fluctin®/Prozac® [Fluoxetin]), und dankt einer Abteilung von Lilly für Unterstützung bei der Beschaffung der Volltexte.
Möller 2008 [50]	SR ohne MA, ohne CRD-Vermerk Consensus statement der Sektion Pharmakopsychiatrie der World Psychiatric Association	4	Studien mit verschiedenen Designs (einschließlich Reviews) von 1990-2007 mit Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (nicht näher festgelegt, verschiedene Indikationen)	<u>Interventionen:</u> Antidepressiva (nicht näher festgelegt) <u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	<u>Thema:</u> Verursachung von Suizidalität durch Antidepressiva <u>Ergebnisse:</u> Narrativer Review der Primärstudien und Reviews <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Antidepressiva, einschließlich SSRIs, tragen ein kleines Risiko, Suizidgedanken und -versuche bei unter 25-Jährigen zu induzieren. Dieses Risiko verringert sich weiter im Alter von 30-40 Jahren. Es sollte gegen die wohlbekannten vorteilhaften Wirkungen der Antidepressiva auf depressive und andere Symptome (Angst-, Panik- und Zwangssymptome), einschließlich Suizidalität und suizidales Verhalten abgewogen werden. <u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen ist unzureichend beschrieben. Da nur eine Datenbank und zwei Internetseiten

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
	(WPA)						durchsucht wurden, ist unklar, ob alle relevanten Studien berücksichtigt wurden. Vermutlich wurden nur veröffentlichte Studien eingeschlossen (nicht eindeutig beschrieben). Die Qualität der eingeschlossenen Studien wird nicht bewertet. Es werden Studien miteinander kombiniert, die hinsichtlich der Population, Methoden und Maße sehr unterschiedlich sind. Daher ist die Reliabilität der Schlussfolgerungen zweifelhaft. Sechs der acht Autoren berichten mögliche Interessenkonflikte; der Druck des Artikels wurde durch finanzielle Mittel von drei pharmazeutischen Firmen unterstützt, die nach der inhaltlichen Fertigstellung gewährt wurden.
Moreno 2007 [51]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	SR über RCTs mit Erwachsenen, SR und 32 RCTs (N nur teilweise berichtet) bis 09/2006 mit Kindern und Jugendlichen (Alter nicht festgelegt) mit Depression (nicht näher festgelegt)	<p><u>Interventionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TZA: 13 RCTs [6-13, 33-36, 52] - Fluoxetin: 4 RCTs [14-17] - Paroxetin: 3 RCTs [9, 26, 27] - Citalopram: 2 RCTs [20, 42] - Escitalopram: 1 RCT [19] - Venlafaxin: 1 veröffentlichter RCT [21] und 2 unveröffentlichte - Sertralin: 1 veröffentlichter RCT [18] und 2 unveröffentlichte - Nefazodon: 2 unveröffentlichte RCTs - Mirtazapin: 1 unveröffentlichter RCT <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt (Placebo, andere Antidepressiva)</p>	Nicht festgelegt (vorher, nachher)	„positive“ vs. „negative“ Ergebnisse der Studien (signifikanter vs. kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebo-Gruppen in den von den Autoren festgelegten primären Outcomes)	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit von Antidepressiva und mögliche Gründe für die Studienergebnisse</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Die Mehrzahl der RCTs zu TZA zeigte keine positiven Ergebnisse. Auch in den RCTs zu den „neueren“ Antidepressiva zeigten sich keine positiven Ergebnisse außer für die SSRIs. Die Wirksamkeit von Fluoxetin wurde von zwei Studien unterstützt, während Citalopram und Paroxetin in je einer Studie positive Ergebnisse zeigten. Obwohl positive Ergebnisse für Sertralin in einem kombinierten Bericht aus zwei Studien behauptet wurden, unterstützte keine dieser beiden Studien einzeln die Wirksamkeit.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Unterschiede derselben Antidepressiva zu Wirksamkeitsstudien bei Erwachsenen könnten vorhanden sein aufgrund von neurobiologischen Entwicklungskorrelaten, entwicklungsbedingten Unterschieden in Pharmakokinetik und -dynamik, hohen Placebo-Response-Raten bei Kindern und verschiedenen methodischen Einflüssen.</p> <p><u>Kritik:</u> Das Abzählen von Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen kann zu verzerrten Ergebnissen führen, insbesondere bei kleinen Stichproben und uneinheitlichen primären Outcomes, und ist daher keine angemessene meta-analytische Methode. Für die Bewertung als „positiv“ oder „negativ“ wurde die Qualität der Primärstudien nicht bewertet und berücksichtigt; methodische Aspekte werden nur zusammenfassend in der Diskussion aufgeführt.</p>
Papanikolaou 2006 [53]	SR mit MA mit CRD-Abstract	2	21 veröffentlichte RCTs (N ≥ 1552) von 1966-11/2004 mit Kindern und Jugendlichen (5-19 J.), mit IQ > 80 und nicht-psychotischer Major Depression	<p><u>Interventionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TZA: 14 RCTs [6-8, 10-13, 33-37, 52, 54] - Fluoxetin: 3 RCTs [14-16] - Paroxetin: 1 RCT [9] - Sertralin: 1 RCT [18] - Venlafaxin: 1 RCT [21] 	Nicht festgelegt (vorher, nachher)	Response (wie in den Studien definiert)	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit von Antidepressiva</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Kontrollierte Studien zu TZA zeigten keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in den Response-Raten bei Kindern (OR 1.16, 95% KI [0.33, 4.10], k = 5), Jugendlichen (OR 1.20, 95% KI [0.74, 1.74], k = 8) oder über beide Altersgruppen hinweg (OR 1.16, 95% KI [0.74, 1.83], k = 13). SSRIs zeigten einen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in kontrollierten Studien (OR 1.84, 95% KI [1.35,</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			oder Double Depression ohne bipolare Störung, Schizophrenie oder Dysthymie allein, 25 unkontrollierte Studien (N = 511)	<u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo oder keine Kontrollbedingung			2.50], k = 5, nicht aufgeteilt nach Alter) und in unkontrollierten Studien (OR 1.83, 95% KI [1.40, 2.40], k = 15, nicht aufgeteilt nach Alter). Zu allen Antidepressiva ergaben sich Befunde zugunsten der Antidepressiva in kontrollierten Studien (OR 1.52, 95% KI [1.16, 1.98], k = 18) ebenso wie in unkontrollierte (OR 1.59, 95% KI [1.29, 1.96], k = 14). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Trotz einiger vielversprechender Daten bezüglich der Verwendung von SSRIs bei der Behandlung von Depression bei Jugendlichen ist Vorsicht geboten, bis die langfristige Sicherheit diese Wirkstoffe gezeigt werden kann. Die verfügbaren Daten waren für präpubertäre Kinder sogar unzureichend, um die kurzfristigen Vorzüge dieser Wirkstoffe zu beurteilen. Es gab keine Evidenz, welche die Verwendung von TZA in dieser Population stützen würde. <u>Kritik CRD:</u> Da nur veröffentlichte Studien eingeschlossen wurden, könnten relevante Studien nicht berücksichtigt worden sein. Die Qualität der unkontrollierten Studien wurde nicht bewertet. Einige Details der Primärstudien (z.B. Dosierungen) und Details zur Durchführung der Metaanalysen (z.B. Kriterien für die Auswahl der Outcomes) wurden nicht ausreichend berichtet. Trotz dieser Mängel erscheinen die vorsichtigen Schlussfolgerungen insgesamt angemessen.
Polanczyk 2010 [55]	SR ohne MA ohne CRD-Vermerk	4	35 veröffentlichte, englischsprachige Studien mit Kindern und Jugendlichen (≤ 18 J.) mit psychischen Störungen nach DSM-IV oder ICD-10 mit Kandidaten-Gen- oder genomweitem Assoziationsansatz, davon 1 unkontrollierte Studie mit ambulanten Patienten (7-18 J.) mit Major Depression und/oder Angststörungen (Kronenberg 2007 [56], N = 74)	<u>Interventionen:</u> jegliche Medikation zur Behandlung einer psychischen Störung (bei Kronenberg 2007: 20-40 mg/Tag Citalopram für 8 Wochen) <u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt (bei Kronenberg 2007: keine)	Nicht festgelegt	Ansprechen auf Medikation (Verbesserung von Symptomen, Dosis-Response-Verhältnis, Auftreten von Nebenwirkungen oder objektive Parameter)	<u>Thema:</u> Zusammenhang zwischen Genen und Ansprechen auf Medikamente <u>Ergebnisse zu Depression/Angst</u> (Kronenberg 2007 [56]): Patienten mit einem 5-HTTLPR ss Genotyp (short short, 2 kurze Allele) zeigten ein schwächeres Ansprechen in Bezug auf depressive Symptome in der Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) im Vergleich zu Patienten mit 5-HTTLPR s/l Genotyp (short long/long long, mindestens 1 langes Allel, $\beta = 0.67$, $z = 2.02$, $p = .04$). Die 5-HTTLPR ss Gruppe zeigte niedrigere Raten von Agitation im Vergleich zum s/l Genotyp (6.3% vs. 32.8%, $p = .05$). Patienten mit 5-HTTLPR ss Genotyp hatten durchgängig höhere Suizidalitätswerte in jeder Woche im Vergleich zur s/l Gruppe ($\beta = 0.76$, $z = 2.04$, $p = .04$) gemessen mit Item 13 der CDRS-R. Es zeigte sich kein Effekt bei Angstsymptomen (gemessen mit SCARED). <u>Schlussfolgerungen von Kronenberg et al.:</u> Der 5-HTTLPR ss Genotyp hing zusammen mit einem schwächeren klinischen Ansprechen in Bezug auf depressive Symptome und selteneren Berichten von Agitation. Der 5-HTTLPR Polymorphismus könnte ein genetischer Marker des Ansprechens auf Citalopram bei Kindern und Jugendlichen mit Depression und/oder Angst sein.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							Keine Schlussfolgerungen des Reviews zu Depression. <u>Kritik am Review:</u> Die Suche wurde nur in einer Datenbank durchgeführt und beschränkte sich auf englischsprachig veröffentlichte Studien. Daher könnten relevante Studie nicht eingeschlossen worden sein. Die Qualität der Primärstudien wurde nicht berücksichtigt. Es wurden sehr unterschiedliche Primärstudien (vorwiegend zu ADHD) kombiniert.
Rutherford 2011 [57]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	9 englischsprachig veröffentlichte unkontrollierte Studien (N = 228), 4 RCTs mit aktiven Kontrollbedingungen (N = 325) und 18 Placebo-RCTs (N = 1709) mit 5-12 Wochen Dauer mit Kindern und Jugendlichen (≤ 18 J.) mit depressiven Störungen ohne Psychosen, bipolare Störungen oder behandlungsresistente Depression	<u>Interventionen:</u> Monotherapie mit einer von der Food and Drug Administration anerkannten Medikation (eingeschlossen: Nortriptylin, Clomipramin, Desipramin, Amitriptylin, Imipramin, Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin, Nefazodon, Bupropion) <u>Kontrollbedingungen:</u> (1) Keine oder (2) Aktive Kontrollbedingung (anderes Medikament oder Kombinationsbehandlung mit kognitiver Verhaltenstherapie) (3) Placebo	Vorher, nachher	Responseraten / Ansprechen (gemessen mit standardisiertem Instrument)	<u>Thema:</u> Einfluss von Erwartung und therapeutischem Kontakt auf das Ansprechen auf Verum und Placebo <u>Ergebnisse:</u> Die mittlere Häufigkeit des Ansprechens lag in unkontrollierten Studien höher als in Placebo-RCTs (odds ratio OR = 1.87, 95% KI [1.17, 2.99]) und höher als in RCTs mit aktiven Kontrollbedingungen (OR = 2.01 [1.16, 3.48]), unterschied sich aber nicht bedeutsam zwischen RCTs mit Placebo und aktiven Kontrollbedingungen (OR = 0.93 [0.53, 1.67], p = .814). Die durchschnittlichen Raten des Ansprechens auf das Verum lagen bei 64.7% in unkontrollierten Studien, 51.2% in RCTs mit aktiven Kontrollbedingungen und 52.0% in Placebo-RCTs. Die mittlere Rate des Ansprechens auf Placebo lag bei 46.8%. Es zeigten sich keine signifikanten Haupteffekte des Alters der Patienten oder der Menge des therapeutischen Kontakts auf das Ansprechen auf Verum oder Placebo. Das Ansprechen auf Placebo stieg nur bei älteren Patienten bedeutsam an mit der Menge des therapeutischen Kontakts (Interaktion Alter x Kontakt, OR = 1.08 [1.01, 1.15]). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Obwohl die Erwartung die Responseraten unter Verum und Placebo bei Erwachsenen mit Depression stark beeinflusst, scheint sie in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Depression weniger wichtig zu sein. <u>Kritik:</u> Es wurde nur eine Datenbank nach Primärstudien durchsucht und es wurden nur englischsprachig veröffentlichte Studien eingeschlossen, sodass relevante Studien möglicherweise nicht enthalten sein könnten. Die Qualität der Primärstudien wurde nicht berücksichtigt. Es wurde in Studien mit aktiven Kontrollbedingungen ein deutlich häufigeres Ansprechen als in Placebo-RCTs erwartet, da die Patienten hierbei sicher davon ausgehen konnten, eine wirksame Behandlung zu erhalten. Diese vier RCTs waren jedoch sehr heterogen in ihrem methodischen Vorgehen. Daher erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen unsicher.
Tsapakis 2008 [58]	SR mit MA, mit CRD-Vermerk	1	29 RCTs (N = 3069) bis 05/2006 mit Kindern und Jugendlichen im (6	<u>Interventionen:</u> – TZA (14 RCTs [6, 7, 9-13, 32-34, 36-38, 54]) – SSRIs einschließlich	Nicht festgelegt	Quotient aus Response-Raten	<u>Thema:</u> Wirksamkeit von Antidepressiva <u>Ergebnisse:</u> Antidepressiva insgesamt: Es zeigte sich ein moderater Effekt bei der Behandlung mit Antidepressiva gegenüber

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			bis 20 J.) mit Major Depression (ab DSM-III; ICD 9/10)	Venlafaxin (12 RCTs [9, 14-18, 20, 46, 59], 1 RCT auf Treffen der American Academy of Child and Adolescent Psychiatry präsentiert, 1 RCT von SmithKline Beecham) Weitere Antidepressiva (4 RCTs) – Mirtazapin (2 RCTs der Food and Drug Administration website) – Moclobemid (1 RCT [60]) – Nefazodon (1 RCT, auf Treffen der American Psychiatric Association präsentiert) mittlere standardisierte Imipramin-äquivalente Dosierung (IMleq) 165mg/Tag <u>Kontrollbedingung:</u> Placebo Behandlungsdauer: durchschnittlich 8 Wochen			Placebo: Rate Ratio RR = 1.22, 95% KI [1.15, 1.31] und Rate Difference RD = 0.107 [0.073, 0.141] mit einer number needed to treat (NNT) von 9.35 [7.09, 13.7]. TZA: Die Analyse der TZA gegenüber Placebo zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil (RR = 1.15 [0.98, 1.34], RD = 0.069 [-0.009, 0.146]). SSRIs: Die Analyse der SSRIs zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo: RR = 1.23 [1.14, 1.33], RD = 0.113 [0.072, 0.154], NNT = 8.85 [6.49, 13.9]. Weitere Antidepressiva: Die Analyse der weiteren Antidepressiva zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo: RR = 1.27 [1.06, 1.52], RD = 0.128 [0.037, 0.219]), NNT = 7.81 [4.57, 27.0]. Nur Jugendliche: signifikanter Unterschied (RR = 1.27 [1.15, 1.40], RD = 0.120 [0.071, 0.169], NNT = 8.33 [5.92, 14.1]) Gemischte Altersgruppen: signifikanter Unterschied (RR = 1.19 [1.09, 1.30], RD = 0.099 [0.050, 0.148], NNT = 10.1 [6.76, 20.0]) Nur Kinder: kein signifikanter Unterschied (RR = 1.11 [0.75, 1.64], RD = 0.047 [-0.118, 0.211], NNT = 21.3 [8.47, ∞]) <u>Schlussfolgerung der Autoren:</u> Kurzfristige RCTs mit Antidepressiva zeigten eine begrenzte klinische Wirksamkeit bei Jugendlichen, eine geringere Wirksamkeit bei gemischten Altersgruppen und möglicherweise eine noch geringere Wirksamkeit bei Kindern (obwohl diese Altersgruppe kaum untersucht wurde). Studien mit Kindern und mit schwer depressiven, stationär behandelten oder suizidalen Patienten werden benötigt. <u>Beurteilung CRD:</u> Nicht alle Schritte des Review-Prozesses wurden von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt. Möglicherweise wurden Probanden aus drei Studien mehrfach in die Analysen eingeschlossen, was die Unabhängigkeit verletzt und zu einer Überschätzung des Effekts geführt haben könnte. Trotz dieser [minimalen, A.d.A.] Einschränkungen erscheinen die Schlussfolgerungen der Autoren angemessen. Drei der vier Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.

Ergebnisse aus weiteren systematischen Reviews zu TZA (Schlüsselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Maneeton 2000 [61]	SR mit MA mit CRD-Abstract	1	9 veröffentlichte RCTs (N = 330) bis 1999 mit mindestens 4 Wochen Dauer mit	<u>Interventionen:</u> Oral dargereicherte TZA – Amitriptylin (2 RCTs, [12, 35]) – Desipramin (3 RCTs, [10,	Nicht festgelegt	Nonresponse (wie in RCTs definiert), Drop-out-Raten	<u>Thema:</u> Trizyklische Antidepressiva <u>Ergebnisse:</u> Nonresponse (aus 9 Studien) im Vergleich TZA vs. Placebo: OR 0.92 (95% CI [0.57, 1.47]) Drop-out-Raten (aus 5 Studien) im Vergleich TZA vs. Placebo OR 2.14 (95% CI [1.12, 4.09])

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Kindern und Jugendlichen mit depressiven Störungen, ohne behandlungs-resistente Depression	<p>11, 37)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Imipramin (2 RCTs, 13, 33) – Nortriptylin (2 RCTs, 7, 8) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>			<p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> TZA sind nicht wirksamer und möglicherweise weniger akzeptabel als Placebo in der Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen. <u>Kritik CRD:</u> Einfluss von publication bias ist möglich, die Qualität der RCTs wurde nicht bewertet und es wurden nur wenige Details der RCTs dargestellt. Die Schlussfolgerungen werden aber durch die dargestellten Daten und die Analyse unterstützt. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.</p>

Ergebnisse aus weiteren systematischen Reviews zu SSRIs und „second generation“ Antidepressiva (Schlüsselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Apter 2006 [62]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	5 RCTs zu Paroxetin (N = 1191) aus den Analysen der Food and Drug Administration (s. Hammad 2006) mit Kindern und Jugendlichen, davon 3 zu Major Depression (7-18 J., N = 663)	<p><u>Interventionen:</u> Paroxetin</p> <ul style="list-style-type: none"> – 8-32 Wochen mit mittleren Dosen von 20.4-28.0 mg/Tag (Spanne: 10-50 mg/Tag) in 3 RCTs zu Major Depression [9, 26, 27] – 10 Wochen mit im Mittel 30.1 mg/Tag (10-50 mg/Tag) in 1 RCT zu Zwangsstörungen [63] – 16 Wochen mit im Mittel 32.6 mg/Tag (10-50 mg/Tag) in 1 RCT zu Sozialer Phobie [64] <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Während der RCTs (+1 Tag nach der letzten doppel-blinden Gabe)	suizid-bezogene nachteilige Ereignisse (ohne selbst-verletzendes Verhalten)	<p><u>Thema:</u> Paroxetin und Suizidgedanken und –handlungen <u>Ergebnisse:</u> 22 Paroxetin- und 5 Placebopatienten erlebten Ereignisse, die von verblindeten Experten als suizidbezogen eingeschätzt wurden. Die Mehrzahl dieser Ereignisse erlebten weibliche Jugendliche mit Major Depression. Nur zu Major Depression: Bei den Paroxetinpatienten traten suizidbezogene Ereignisse häufiger auf (18 von 378, 4.8%) als bei Placebopatienten (5 von 285, 1.8%, Odds ratio OR = 2.80, 95% KI [1.03, 7.63], p = .052). In den beiden anderen RCTs traten alle vier suizidbezogenen Ereignisse in Paroxetingruppen auf. Alle suizidbezogenen Ereignisse traten bei Jugendlichen mit mindestens 12 Jahren auf außer bei einer 10-jährigen Patientin, die eine suizidale Geste machte. Die Wahrscheinlichkeit für ein suizidbezogenes Ereignis hing zusammen mit dem Vorliegen von Suizidgedanken und von gesteigerter Erregbarkeit zur Baseline sowie dem Geschlecht. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Jugendliche, die mit Paroxetin behandelt wurden, wiesen ein höheres Risiko für suizidbezogene Ereignisse auf. Suizidalitäts-Rating-Skalen zeigten diesen Unterschied nicht. Das Vorliegen von unkontrollierten Suizidrisikofaktoren, die relativ niedrige Inzidenz dieser Ereignisse und ihr Vorherrschen bei Jugendlichen mit Major Depression erschweren es, einen einzigen Auslöser für Suizidalität bei diesen Kindern und Jugendlichen zu bestimmen. <u>Kritik:</u> Die Qualität der Primärstudien wurde nicht berücksichtigt. Der Review wurde von GlaxoSmithKline finanziert (Produzent von Paxil®/Seroxat®/Aropax® [Paroxetin]).</p>
Barbui 2009 [65]	SR mit MA, mit CRD-	3	6 Kohorten- und 2 Fall-Kontroll-	SSRI-Exposure vs. keine SSRI-Exposure	Nicht festgelegt	Vollendete Suizide und	<p><u>Thema:</u> SSRIs und Suizidrisiko in Beobachtungsstudien <u>Ergebnisse:</u> Bei Jugendlichen war das Risiko für vollendete</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
	Abstract		Studien von 01/1990-06/2008 (N > 200 000) mit Patienten aller Altersgruppen mit Diagnose einer Major Depression oder identifiziert über Proxy-Maß			Suizidversuche (kodiert nach ICD-9 oder ICD-10)	<p>Suizide und Suizidversuche bei SSRI-Exposure bedeutsam erhöht (OR 1.92, 95% CI [1.51, 2.44]), bei Erwachsenen verringert (OR 0.57, 95% CI [0.47, 0.70]). Bei Patienten mit 65 Jahren und älter hatte SSRI-Exposure einen protektiven Effekt (OR 0.46, 95% CI [0.27, 0.79]). Eine Meta-Regression mit Alter als Moderator und Suizidrisiko als abhängiger Variable wies auf einen verstärkenden Effekte der SSRI-Exposure auf das Suizidrisiko bei Jugendlichen und einen protektiven Effekt bei Erwachsenen und Senioren hin. Zwei Studien berichteten Daten über den Zusammenhang des Suizidrisikos mit bestimmter Antidepressiva: Bei Erwachsenen zeigten sich keine spezifischen Zusammenhänge, bei Jugendlichen hingen Paroxetin und Venlafaxin signifikant mit einem erhöhten Risiko zusammen.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Verwendung von SSRIs könnte mit einem verringerten Suizidrisiko bei Erwachsenen verbunden sein, bei Jugendlichen könnte sie die Suizidalität verstärken. Konfundierung mit Schweregrad der Erkrankung ist nicht auszuschließen. Unterschiede in der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit sollten in direkten Vergleichen bestätigt werden.</p> <p><u>Kritik CRD:</u> Diese Schlussfolgerungen sind wahrscheinlich verlässlich.</p>
Bridge 2007 [29]	SR mit MA, mit CRD-Abstract	2	27 RCTs von 1988-06/2006 mit Kindern und Jugendlichen (< 19 J.) mit Major Depression, Zwangsstörungen oder anderen Angststörungen, davon 15 RCTs zu Major Depression (N = 3430)	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs und andere „second generation“ Antidepressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (4 RCTs zu Depression [14-17]) - Paroxetin (3 RCTs [9, 26, 27]) - Sertralin (1 RCT [18]) - Citalopram (2 RCTs [20, 42]) - Escitalopram (1 RCT [19]) - Venlafaxin (1 RCT [46]) - Nefazodon (2 unveröffentlichte RCTs) - Mirtazapin (1 unveröffentlichter RCT) - Fluvoxamin (kein RCT zu Depression) <p>meist in flexiblen Dosierungen, bei Major Depression für 8 Wochen (Median)</p>	Vorher, nachher	<p>Ansprechen auf die Behandlung (wie in den RCTs definiert), dimensionale Symptomveränderung (CDRS-R), Suizidgedanken oder -versuche</p>	<p><u>Thema:</u> Klinisches Ansprechen und Risiko für berichtete Suizidgedanken und -versuche</p> <p><u>Ergebnisse für Major Depression:</u> Die Antidepressiva hingen zusammen mit einer bedeutsam höheren Behandlungs-Response-Rate (61%) gegenüber Placebo (50%). Die Risikodifferenz (RD) betrug 11% (95% KI [7.1, 14.9]), berechnet über 13 Studien) und die number needed to treat (NNT) war 10 [7, 15].</p> <p>Die Antidepressiva hingen über alle RCTs hinweg mit einem signifikant höheren Risiko für Suizidgedanken und -versuche zusammen (RD = 0.7% [0.1, 1.3], number needed to harm NNH = 143 [77, 1000]). Dies war für die einzelnen Indikationen aber nicht signifikant (Major Depression: RD = 0.9% [-0.1, 1.9], p = .08, NNH = 112). In RCTs bei Major Depression hing die Wirksamkeit negativ mit der Anzahl der Studienzentren zusammen (niedrigere Wirksamkeit bei mehr Zentren) sowie mit der Dauer der depressiven Episode bei Beginn der Studie (niedrigere Wirksamkeit bei längerer Dauer). Die Wirksamkeit war niedriger und nicht signifikant bei Kindern im Vergleich zu Jugendlichen, zum Teil in Zusammenhang mit einer höheren Placebo-Response.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Antidepressiva sind effektiv bei pädiatrischer Major Depression, Zwangsstörungen und</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>			<p>anderen Angststörungen. Die Behandlungs-Response ist am größten für Patienten mit anderen Angststörungen, mittelhoch für Zwangsstörungen und mäßig für Major Depression. Die Vorteile erscheinen größer als das Risiko für Suizidgedanken und -versuche, aber das Risiko-Nutzen-Verhältnis variiert nach Diagnose, Alter, Dauer der Erkrankung und Studienmerkmalen.</p> <p><u>Kritik CRD:</u> Es ist unklar, ob mehrere Beurteiler an der Auswahl der Studien beteiligt waren und ob die Auswahl hinsichtlich der Sprache beschränkt war. Die Schlussfolgerungen werden durch die dargestellten Ergebnisse gestützt, aber unvollständige Angaben über die Methodik verhindern die Bestätigung der Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen. Die Autoren berichten mögliche Interessenkonflikte.</p>
Bridge 2009 [66]	SR mit MA, mit CRD-Abstract	2	<p>12 RCTs (N = 2862) von 01/1988-07/2006 mit Kindern und Jugendlichen (6-18 J.) mit Major Depression</p>	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs und andere „second generation“ Antidepressiva</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (10-40 mg/Tag, 3 RCTs zu Depression [14, 15, 17]) - Paroxetin (10-50 mg/Tag, 3 RCTs [9, 26, 27]) - Sertralin (50-200 mg/Tag, 1 RCT [18]) - Citalopram (20-40 mg/Tag, 1 RCT [20]) - Escitalopram (10-20 mg/Tag, 1 RCT [19]) - Venlafaxin (37.5-225 mg/Tag, 1 RCT [46]) - Nefazodon (100-600 mg/Tag, 1 unveröffentlichter RCT) - Mirtazapin (15-45 mg/Tag, 1 unveröffentlichter RCT) für 8-12 Wochen <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Vorher, nachher	<p>Ansprechen auf die Behandlung (2 oder weniger auf Clinical Global Impression Scale)</p>	<p><u>Thema:</u> Ansprechen auf Placebo</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Drei Variablen hingen in univariaten Analysen bedeutsam positiv mit der Placebo-Response zusammen: Anzahl der randomisiert zugeteilten Patienten, Anzahl der Studienzentren und Anzahl der Patienten pro Studienzentrum. Der CDRS-R Score bei Studienbeginn hing negativ mit der Placebo-Response in univariaten Analysen zusammen. In einer multiplen Regressionsanalyse blieb nur die Anzahl der Studienzentren bedeutsam mit der Placebo-Response assoziiert (partielles $r = 0.71$).</p> <p>Die Placebo-Response unterschied sich nicht bedeutsam zwischen Kindern und Jugendlichen. In der Sensitivitätsanalyse hatten bei Ausschluss einer Fluoxetinstudie jüngere Kinder höhere Placebo-Response-Raten (54.3%) als ältere Jugendliche (44.9%), aber diese Beziehung zeigte sich nicht bei Ausschluss anderer Studien. Höhere Placebo-Response-Raten in jüngeren Studien hingen zusammen mit einem verstärkten Trend hin zu großen multizentrischen Studien und [waren erklärbar] durch Verzögerungen bei der Veröffentlichung sowie Nicht-Veröffentlichung von negativen Studien.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Anzahl der Studienzentren ist der beste Prädiktor für die Placebo-Response in kurzfristigen RCT-Studien mit „second generation“ Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression.</p> <p><u>Kritik CRD:</u> Die Methoden bei der Auswahl der Primärstudien werden nicht ausreichend berichtet. Die Qualität der Primärstudien wird nicht berücksichtigt. Die Schlussfolgerungen der Autoren sind angemessen, aber aufgrund von möglichen Mängeln im Reviewprozess und der</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							relativ geringen Anzahl an Studien ist die Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen unklar. Geringfügige Interessenkonflikte sind möglich.
Cheung 2005 [3]	SR ohne MA, mit CRD-Vermerk, aber (noch) ohne Abstract	1	17 RCTs (N ≥ 2911, bei 1 RCT N unbekannt) bis 2004 mit Kindern und Jugendlichen (< 19 J.) mit Depression (mittelgradig bis schwer)	<p><u>Interventionen:</u> Pharmakotherapie mit neueren Klassen von Antidepressiva (SSRI und SNRI), veröffentlichte RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (4 RCTs, [14-17]) - Sertralin (1 RCT, [18]) entspricht Wagner Study 1&2) - Citalopram (1 RCT, [20]) - Paroxetin (1 RCT, [9]) - Venlafaxin (1 RCT, [21]) <p>9 unveröffentlichte RCTs (je 2 zu Paroxetin, Venlafaxin, Nefazodon und Mirtazapin, 1 zu Citalopram)</p> <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Vorher, nachher	<p><u>Zur Wirksamkeit:</u> wie in den Primärstudien festgelegt.</p> <p><u>Zur Sicherheit:</u> Raten von körperlichen Nebenwirkungen, Abbruch, suizid-bezogene Ereignisse, Feindseligkeit oder Verhaltensaktivierung, Wechsel zu manischen Symptomen</p>	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ausführlicher narrativer Review der Primärstudien</p> <p><u>Zusammenfassung der Autoren im Abstract:</u> Raten der Remission und des Ansprechens unterscheiden sich bedeutsam zwischen verschiedenen Antidepressiva, aber auch zwischen Placebo-Gruppen über die Studien hinweg. Ungünstige Ereignisse sind verbreitet in Studien mit Kindern und Jugendlichen mit Depression. Da die vollständigen Datensätze nicht zugänglich waren, konnten ES für ungünstige Ereignisse nicht berechnet werden.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Es gibt keine definitiven Antworten, auch nicht zu Fluoxetin. Angesichts der Unterschiede im methodischen Vorgehen und in den Raten des Ansprechens auf Verum und Placebo innerhalb einer Studie müssen Therapeuten die Daten aus Studien mit Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen verständlich interpretieren. Unterschiede in den Outcomes müssen nicht auf Unterschiede zwischen den Antidepressiva zurückgehen; bedeutsame methodische Aspekte (z.B. Anzahl der Studienzentren, Placebo-Run-in-Phasen, Studiendauer, Dosierung, Definition und Erfassung von ungünstigen Ereignissen etc.) können die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit auch beeinflusst haben.</p> <p><u>Kritik:</u> Alle Qualitätskriterien sind mindestens angemessen erfüllt. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.</p>
Courtney 2004 [67]	SR ohne MA, mit CRD-Vermerk, aber (noch) ohne Abstract	2	6 englisch-sprachig veröffentlichte RCTs von 1996-2004 mit Kindern (6-11 J.) und/oder Jugendlichen (12-18 J.) mit Major Depression nach DSM-III, -III-R oder -IV	<p><u>Interventionen:</u> SSRI oder Venlafaxin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (3 RCTs, [14-16]) - Sertralin (1 RCT, [18]) - Paroxetin (1 RCT, [9]) - Venlafaxin (1 RCT, [21]) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Nicht festgelegt	Studiencharakteristika	<p><u>Thema:</u> Kritikpunkte an veröffentlichten RCTs zu SSRIs und Venlafaxin</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Beschreibung der Primärstudien</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Veröffentlichte Studien zum Gebrauch von SSRIs und Venlafaxin bei Kindern und Jugendlichen sind nicht beweiskräftig in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit aufgrund von unangemessenen Schlüssen auf Wirksamkeit (post hoc und anhand von sekundären Outcomes), mangelnder Verbesserung im globalen Funktionsniveau, nicht-standardisierter Sammlung von Daten zu nachteiligen Ereignissen, Ausschluss von suizidalen Probanden bei der Anwerbung, gemeinsame Gruppierung von Kindern und Jugendlichen, kleinen Stichproben, möglichen Interessenkonflikten bei Finanzierung durch pharmazeutische Firmen und publication bias. Ausgehend von der näheren Betrachtung der RCTs sind hohe Verschreibungsraten von SSRIs und Venlafaxin bei Kindern und Jugendlichen nicht gerechtfertigt.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<u>Kritik:</u> Es wurde nur eine Datenbank durchsucht und es wurden nur englischsprachig veröffentlichte Studien eingeschlossen, sodass relevante Studien möglicherweise nicht berücksichtigt wurden. Die Darstellung Beurteilung der Primärstudien erfolgte unsystematisch und nicht anhand eines standardisierten Instruments (z.B. Checkliste). Daher erscheint die Verlässlichkeit der Schlussfolgerungen unklar. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.
Dubicka 2006 [68]	SR mit MA, ohne CRD-Vermerk Re-Analyse der Daten des Committee on Safety of Medicines (CSM)	2	RCTs bis 08/2005 (N = 2741) mit Kindern und Jugendlichen (6-18 J.) mit Major Depression	<u>Interventionen:</u> „second generation“ Antidepressiva – Fluoxetin (3 veröffentlichte RCTs, [14, 15, 17], 1 unveröffentlichter RCT, 1 RCT mit Zwangsstörungen) – Sertralin (2 RCTs in einer Veröffentlichung, [18]) – Citalopram (1 veröffentlichter RCT [20], 2 unveröffentlichte) – Paroxetin (1 veröffentlichter RCT [9], 2 online verfügbare) – Venlafaxin (2 unveröffentlichte RCTs) – Mirtazapin (2 unveröffentlichte RCTs) <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo Behandlungsdauer: 8-12 Wochen	Während der RCTs	Suizid-bezogene Ereignisse (Suizid-versuch, -gedanken oder Selbst-verletzung)	<u>Thema:</u> Suizidales Verhalten bei Behandlung mit „second generation“ Antidepressiva <u>Ergebnisse:</u> Es wurde kein Suizid vollendet. Selbstverletzung oder suizidale Ereignisse traten bei 71 von 1487 (4.8%) der mit Antidepressiva behandelten depressiven Kinder und Jugendlichen auf vs. bei 38 von 1254 (3.0%) der mit Placebo behandelten (fixed effects odds ratio OR = 1.70, 95% KI [1.13, 2.54], p = .01, random effects OR = 1.58 [0.94, 2.88], p = .083). Einzeln betrachtet traten Suizidgedanken (1.2% vs. 0.8%), -versuche (1.9% vs. 1.2%) und Selbstverletzungen (3.3% vs. 2.6%) tendenziell öfter bei Patienten auf, die mit Antidepressiva behandelt wurden, als bei Placebo, aber keiner dieser Unterschiede war statistisch signifikant. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese Ergebnisse sollten als vorläufig betrachtet werden. Antidepressiva könnten ein kleines kurzfristiges Risiko für Selbstverletzungen oder suizidale Ereignisse bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression verursachen. <u>Kritik:</u> Obwohl sich der Review auf Depression bezieht, wurde auch ein RCT zu Zwangsstörungen eingeschlossen. Es werden keine Details zu den Primärstudien berichtet und ihre Qualität wird nicht berücksichtigt. Daher erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen fraglich. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.
Gibbons 2012 [69]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	12 RCTs mit Erwachsenen, 4 RCTs mit Älteren und 4 RCTs mit Kindern und Jugendlichen (N = 708) zu Fluoxetin und 21 RCTs mit Erwachsenen zu Venlafaxin bei Major Depression	<u>Interventionen:</u> – Fluoxetin (4 RCTs mit Kindern/Jugendlichen) – Venlafaxin (keine RCTs bei Kindern) <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo	Während der RCTs, Follow-up (bis zu 130 Tage)	Suizid-gedanken und -verhalten (Item 3 der Hamilton Depression Rating Scale ≥ 2 oder Item 13 der Children Depression Rating Scale— Revised ≥ 3,	<u>Thema:</u> Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten unter Fluoxetin und Venlafaxin in allen Altersgruppen <u>Ergebnisse</u> (zu Kindern und Jugendlichen): Die Rate des Suizidrisikos zur Baseline betrug 20% bei den Kindern und Jugendlichen. Die Interaktion Behandlung x Zeit war nicht signifikant (Marginal maximum likelihood estimate MMLE = 0.0809, SD = 0.0595, p = .17), was bedeutet, dass sich Patienten in den Fluoxetin- und Placebogruppen im Suizidrisiko nicht unterschieden. Die marginalen Odds ratios nach 8 Wochen Behandlung zeigten einen Rückgang in der Wahrscheinlichkeit suizidaler Gedanken und Handlungen um 61.3% für Placebopatienten und 50.3% für Fluoxetinpatienten.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
						nachteilige suizid-bezogene Ereignisse)	<p>Bei Fluoxetinpatienten gingen die depressiven Symptome schneller zurück als bei Placebopatienten (Unterschied nach 12 Wochen: MMLE = -3.8976, SE = 1.5238, p = .01). Ein statistisch signifikanter Haupteffekt des Schweregrads der Depression auf das Suizidrisiko wurde gefunden (MMLE = 0.1261, SE = 0.0116, p < .001), der auf einen positiven Zusammenhang zwischen Schweregrad und Suizidrisiko hinwies. Die Interaktion Behandlung x Schweregrad war nicht signifikant, was bedeutet, dass die Beziehung zwischen Schweregrad und Suizidrisiko dieselbe für Fluoxetin- und Placebopatienten war (MMLE = -0.0046, SE = 0.0141, p = 74). Trotz eines starken Zusammenhangs zwischen Schweregrad und Suizidrisiko bei Kindern und Jugendlichen war die Behandlung mit Fluoxetin nicht mit dem Suizidrisiko verbunden im Vergleich zu Placebo.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Fluoxetin und Venlafaxin verringerten suizidale Gedanken und Handlungen bei erwachsenen und älteren Patienten. Dieser protektive Effekt wird vermittelt durch einen Rückgang der depressiven Symptome im Laufe der Behandlung. Für Kinder und Jugendliche wurden keine signifikanten Effekte der Behandlung auf suizidale Gedanken und Handlungen gefunden, obwohl die Depression auf die Behandlung ansprach. Keine Hinweise auf ein erhöhtes Suizidrisiko wurden bei Fluoxetinpatienten gefunden.</p> <p><u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen und die Literatursuche sind unzureichend beschrieben. Zu den Primärstudien werden keine Details dargestellt und ihre Qualität wurde nicht bewertet. Daher kann die Reliabilität der Schlussfolgerungen nicht beurteilt werden. Die Autoren berichten mögliche Interessenkonflikte.</p>
<p>Hamad 2006 [70]</p>	<p>SR mit MA, ohne CRD-Vermerk</p> <p>Analyse der Food and Drug Association zu Suizidalität</p> <p>Analyse derselben Studien auch bei</p>	1	<p>24 RCTs (N = 4582) mit Kindern und Jugendlichen (nicht näher festgelegt, verschiedene Indikationen), davon 16 RCTs zu Major Depression</p>	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (4 RCTs zu Depression +1 zu anderen Indikationen, Autoren nicht benannt) - Sertralin (2 RCTs zu Depression +1) - Paroxetin (3 RCTs zu Depression +2) - Fluvoxamin (1 RCT, nicht zu Depression) - Citalopram (2 RCTs zu Depression) 	<p>Während der RCTs (+1 Tag nach der letzten Gabe des Medikaments)</p>	<p><u>Primär:</u> Suizidales Verhalten (Suizidversuch, -vorbereitung, -gedanken)</p> <p><u>Sekundär:</u> Mögliches suizidales Verhalten (die oberen, dazu Selbstverletzungen)</p>	<p><u>Thema:</u> Suizidalität bei mit Antidepressiva behandelten pädiatrischen Patienten (nicht spezifisch für Depression)</p> <p><u>Ergebnisse:</u> In keiner der Studien wurde ein Suizid vollendet. Risikoschätzungen für suizidales Verhalten (Primäres Outcome) separat für RCTs zu Major Depression:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citalopram: Risk Ratio (RR) = 1.37 (95% KI [0.53, 3.50]) - Paroxetin: RR = 2.15 [0.71, 6.52] - Fluoxetin: RR = 1.53 [0.74, 3.16] - Sertralin: RR = 2.16 [0.48, 9.62] - Venlafaxin: RR = 8.84 [1.12-69.51] - Mirtazapin: RR = 1.58 [0.06, 38.37] - Nefazodon: keine Ereignisse berichtet <p>Über alle RCTs zu Depression: RR = 1.66 [1.02, 2.68]</p> <p>Ergebnisse insgesamt: Über alle RCTs zu allen Indikationen hinweg lag die RR bei 1.95 [1.28, 2.98]. Die Risikodifferenz</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
	Kaizar 2006 und Smith 2008, Vorläufer: Mosholder 2006			<p>Atypische Antidepressiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bupropion (1 RCT, nicht zu Depression) - Venlafaxin (2 RCTs zu Depression +2) - Nefazodon (2 RCTs zu Depression) - Mirtazapin (1 RCT zu Depression) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p> <p>Dauer: 4-16 Wochen, in RCTs zu Depression 8-16 Wochen, flexible Dosierungen</p>		mit unklarer Absicht und andere unklare Verletzungen)	<p>(Risiko in Verumgruppen - Risiko in Placebogruppen) betrug insgesamt 0.02 [0.01, 0.03].</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Verwendung von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen ist mit einem bescheiden erhöhten Risiko für Suizidalität verbunden. Zu beachten: keine Follow-up-Daten, keine validen Vergleiche der Wirkstoffe untereinander möglich (methodische Aspekte könnten Unterschiede verursacht haben), Repräsentativität der RCT-Teilnehmer eingeschränkt, Dosierungseffekte nicht zu klären</p> <p><u>Kritik:</u> Es wird nur angedeutet, dass Merkmale der Primärstudien als mögliche konfundierende Variablen erwogen wurden; die Qualität der Primärstudien wird ansonsten nur als Bemerkung in der Diskussion berücksichtigt. Unter Beachtung der benannten Einschränkungen erscheint die Schlussfolgerung der Autoren angemessen.</p>
Hammerness 2006 [71]	SR ohne MA ohne CRD-Vermerk	4	<p>Studien und Konsensus-Statements bis 01/2005 (N nicht genannt) mit verschiedenen Designs mit Kindern und Jugendlichen (0-17 J.) mit Major Depression oder Zwangsstörungen</p>	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs, die in den USA verfügbar sind</p> <ul style="list-style-type: none"> - Citalopram (Celexa®) - Escitalopram (Lexapro®) - Fluoxetin (Prozac®) - Fluvoxamin (Luvox®) - Paroxetin (Paxil®) - Sertralin (Zoloft®) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt</p>	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	<p><u>Thema:</u> SSRIs bei Kindern und Jugendlichen</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Narrativer Review der Studien</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Obwohl Institutionen wie die Food and Drug Administration und Experten auf dem Gebiet psychischer Störungen fortfahren, die verfügbare Evidenz zur Behandlung mit SSRIs zu untersuchen, wird praktizierenden Ärzten davon abgeraten, Kindern und Jugendlichen mit eindeutig definierter Major Depression oder Zwangsstörung eine SSRI-Behandlung vorzuenthalten. Obwohl zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten wie kognitive VT erwogen werden sollten, deuten kontrollierte Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression und Zwangsstörungen an, dass die wirksamste Behandlung wahrscheinlich eine Kombination aus kognitiver VT und SSRI-Behandlung ist, und dass kognitive VT allein der Medikation nicht überlegen ist. Daher empfehlen die Autoren weiterhin den Einsatz von SSRIs bei Kindern und Jugendlichen mit diesen Störungen.</p> <p><u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen wird unzureichend beschrieben. Die Primärstudien werden unsystematisch dargestellt und ihre Qualität wurde zwar möglicherweise bewertet, aber nicht weiter berücksichtigt. Es werden Studien kombiniert, die hinsichtlich der untersuchten Population, Methoden und Maße sehr unterschiedlich sind. Die Reliabilität der Schlussfolgerungen erscheint daher zweifelhaft. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Holtmann 2005 [72]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	7 in Zeitschriften publizierte und 11 von der Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) angeführte RCTs (teilweise dieselben, N ≥ 1267) bis 03/2005 mit Kindern und Jugendlichen (Alter nicht festgelegt) mit Depression	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (für 7-12 Wochen, 4 RCTs [14-17], MHRA: 2 RCTs, vermutlich enthalten) - Citalopram (für 8-12 Wochen, MHRA: 2 RCTs) - Sertralin (für 10 bzw. im Follow-up 24 Wochen, 1 RCT [18], MHRA: 2 RCTs, vermutlich identisch) - Paroxetin (für 8-12 Wochen, 1 RCT [9], MHRA: 3 RCTs, vermutlich Überschneidung) <p>und Venlafaxin (für 6-8 Wochen, 1 RCT [21], MHRA: 2 RCTs, vermutlich verschiedene Studien)</p> <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Nicht festgelegt	Selbstgefährdendes Verhalten, Selbstverletzungsgedanken, Suizidgedanken und -versuche, „Wirksamkeit“ in einem vs. in mehreren RCTs	<p><u>Thema:</u> Suizidalität bei depressiven Kindern und Jugendliche unter Behandlung mit SSRIs</p> <p><u>Ergebnisse aus den publizierten RCTs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin: Wirksamkeit in 3 von 4 RCTs - Sertralin: Wirksamkeit nur im dimensional Depressionmaß (Children's Depression Rating Scale—Revised), aber nicht bei der Remissionsrate und nur bei Zusammenfassung der beiden Teilstudien - Paroxetin: Wirksamkeit nur im Expertenurteil, nicht in Eltern- und Selbstbeurteilungsskalen - Venlafaxin: keine signifikante Verbesserung <p>Die mittlere Effektgröße zur Suizidalität war nicht statistisch signifikant ($D = -0.06$, $t = -1.9$, $p = .11$) bei sehr homogenen Studieneffekten ($\chi^2 = 1.7$, $p = .94$).</p> <p><u>Ergebnisse aus von der MHRA angeführten RCTs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin: Wirksamkeit in beiden RCTs - Sertralin: s. oben - Citalopram: Wirksamkeit in 1 RCT, in 1 RCT nicht - Paroxetin: Wirksamkeit in 1 von 3 RCTs - Venlafaxin: nicht berichtet <p>Die mittlere Effektgröße zur Suizidalität war nicht statistisch signifikant ($D = -0.03$, $t = -1.11$, $p = .32$) bei homogenen Studieneffekten ($\chi^2 = 2.07$, $p = .46$).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Ergebnisse sprechen für die Effektivität der Depressionsbehandlung mit Fluoxetin sowie mit Einschränkungen für Sertralin. In einer Metaanalyse fanden sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Behandlung mit SSRI und dem Auftreten suizidalen Verhaltens. Nach evidenzbasierten Kriterien ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis günstig für Fluoxetin und, mit Einschränkungen, Sertralin und ihr Einsatz in der Pharmakotherapie depressiver Kinder und Jugendlicher indiziert.</p> <p><u>Kritik:</u> Das Abzählen von Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen kann zu verzerrten Ergebnissen führen, insbesondere bei kleinen Stichproben und uneinheitlichen primären Outcomes, und ist daher keine angemessene meta-analytische Methode (zur Beurteilung der Wirksamkeit). Das methodische Vorgehen ist unzureichend beschrieben, insbesondere die Extraktion der Daten zur Suizidalität. Die Qualität der Primärstudien wird nicht berücksichtigt. Daher erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen zweifelhaft. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein.</p>
Kaizar 2006 [73]	SR mit MA (hierarchisches	1	wie Hammad 2006	wie Hammad 2006	wie Hammad 2006	Primäres Outcome von Hammad 2006	<p><u>Thema:</u> Verursachung von Suizidalität durch Antidepressiva</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Ein Zusammenhang zwischen der Gabe von Antidepressiva und erhöhter Suizidalität zeigte sich in Studien</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
	Modell nach Bayes), ohne CRD-Vermerk Re-Analyse von Hammad 2006 (s. oben) mit 4 Kommentaren und Antwort der Autoren						mit der Indikation Major Depression (Odds Ratio [OR] = 2.3, 95% KI [1.3, 3.6]) sowie wenn die Antidepressiva zur Gruppe der SSRI gehörten (OR = 2.2, [1.3, 3.6]). Bei anderen Indikationen sowie für die atypischen Antidepressiva zeigten sich keine Hinweise auf diesen Zusammenhang. Durch die Verwendung des von hierarchischen Modellen konnten mehr Einflüsse (z.B. Studiendauer) berücksichtigt werden als in der FDA-eigenen Metaanalyse. Diese Daten sind begrenzt generalisierbar, da Patienten mit einem Suizidrisiko zur Baseline-Erhebung ausgeschlossen wurden und die Studien eine relativ kurze Dauer hatten. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Evidenz, die eine kausale Beziehung zwischen der Gabe von Antidepressiva und Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen unterstützt, ist schwach. <u>Kritik:</u> Der Review erfüllt alle Qualitätskriterien mindestens angemessen. Die Schlussfolgerungen folgen aus den dargestellten Ergebnissen. Allerdings ist zu beachten, dass für die Bereiche, in denen kein Zusammenhang festgestellt wurde, jeweils weniger Studien vorlagen.
March 2006 [74]	SR ohne MA ohne CRD-Vermerk	2	4 veröffentlichte RCTs mit Kindern und Jugendlichen (6-17 J.) mit Major Depression oder Zwangsstörungen, davon 2 RCTs (gepoolt und gemeinsam veröffentlicht) zu Major Depression nach DSM-IV (N = 376, Wagner 2003 [18])	<u>Interventionen:</u> Sertralin, bei Wagner 2003 [18]: 50-200 mg/Tag für 10 Wochen <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo	Nicht festgelegt (während des RCTs)	Number needed to treat (NNT) bzgl. Response (\geq 40% Rückgang in Children's Depression Rating Scale—Revised [CDRS-R] und Clinical Global Impression—Improvement [CGI-I] 1 oder 2) oder bzgl. Remission (CDRS-R \leq 28), number needed to harm (NNH) bzgl. Suizidalität ([unterbrochene] Selbstverletzung mit	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von Sertralin bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression oder Zwangsstörungen <u>Ergebnisse zu [18]:</u> NNTs waren niedriger bezüglich Response (Gesamt: 9.8 bzw. 10.0, Kinder: 17.5 bzw. 16.8, Jugendliche: 6.8 bzw. 7.0) als bezüglich Remission (Gesamt: 22.4, Kinder: 14.3, Jugendliche: 42.8). Bezüglich Response war die NNT bei Jugendlichen niedriger und bei Kindern höher. 5 von 189 (2.65%) mit Sertralin behandelten Patienten und 2 von 184 (1.09%) Placebo-Patienten berichteten Suizidalität. Von diesen verübten 2 Sertralin- und beide Placebopatienten einen Suizidversuch. Daraus resultierte ein Anstieg des absoluten Risikos für Suizidalität bei Sertralinpatienten um 1.56 und eine NNH von 64.2. Suizidalität trat bei Kindern häufiger auf (NNH = 28.7) als bei Jugendlichen (NNH = 706.3). Insgesamt überstieg die Wirksamkeit das Risiko: Hinsichtlich Response lag das Verhältnis aus NNT und NNH bei 6.5 bzw. 6.4, hinsichtlich Remission bei 2.9. Für Jugendliche ist es positiv (Response: 104.1 bzw. 100.7, Remission: 16.5) und für Kinder schwach positiv (Response: 1.6 bzw. 1.7, Remission: 2.0). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Unter der Bedingung, dass die Präferenzen des Arztes und des Patienten eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Behandlung haben, deutet das Verhältnis aus NNT und NNH auf ein positives Wirksamkeit-zu-Risiko-Verhältnis für Sertralin bei Jugendlichen

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
						der Absicht zu sterben, schwere Suizidgedanken)	mit Major Depression hin und für Patienten aller Altersgruppen mit Zwangsstörungen. <u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen ist unzureichend beschrieben. Es wurde nur eine Datenbank durchsucht und es wurden nur veröffentlichte Studien eingeschlossen, sodass relevante Studien möglicherweise nicht berücksichtigt wurden. Alle Autoren berichten mögliche Interessenkonflikte (Beschäftigung bei oder Unterstützung durch Pfizer, Produzent von Zoloft® [Sertralin]). Daher ist die Reliabilität der Schlussfolgerungen unklar.
Mosholder 2006 [75]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk Daten der Anti-depressiva-Produzenten, präsentiert 09/2004, Vorläufer der FDA-Analyse (Hammad 2006, s. oben), s. auch Kaizar 2006, Wohlfarth 2006	2	22 RCTs (N = 4250) mit Kindern und Jugendlichen (nicht näher festgelegt, verschiedene Indikationen), davon 14 RCTs zu Major Depression	<u>Interventionen:</u> SSRIs: – Fluoxetin (3 RCTs zu Depression +1 zu anderen Indikationen, Autoren nicht benannt, TADS nicht enthalten) – Sertralin (1 RCTs zu Depression +1) – Paroxetin (3 RCTs zu Depression +2) – Fluvoxamin (1 RCT, nicht zu Depression) – Citalopram (2 RCTs zu Depression) Atypische Antidepressiva: – Bupropion (1 RCT, nicht zu Depression) – Venlafaxin (2 RCTs zu Depression +2) – Nefazodon (2 RCTs zu Depression) – Mirtazapin (1 RCT zu Depression) <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo Behandlungsdauer im Mittel 65 Tage	Während der RCTs	Nachteilige suizidale Ereignisse, darunter von den Produzenten als „ernsthaft“ eingestufte Ereignisse (tödlich, lebensbedrohlich, zu Hospitalisierung, Behinderung oder Gendefekten führend)	<u>Thema:</u> Zusammenhang von suizidalen nachteiligen Ereignissen und Antidepressiva in RCTs mit Kindern und Jugendlichen <u>Ergebnisse:</u> Es gab keine vollendeten Suizide. Von den 2298 Kindern und Jugendlichen, die mit Verum behandelt wurden, erlebten 74 suizidale Ereignisse, davon wurden 54 als ernsthaft klassifiziert. Unter Placebo waren es 34 (24 ernsthafte). Das über alle Studien gemittelte Verhältnis der Inzidenzraten für ernsthafte suizidale Ereignisse war 1.89 (95% KI [1.18, 3.04]). Für die Indikation Major Depression lag dieses Verhältnis der Inzidenzraten bei 1.95 [1.19, 3.21], für die anderen Indikationen bei 1.31 [0.26, 6.72]. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Kurzfristig war die Verum-Behandlung mit einer fast doppelt so hohen Rate von ernsthaften suizidalen Ereignissen verbunden wie die Placebo-Behandlung. <u>Kritik:</u> Die Qualität der Primärstudien wurde nicht berücksichtigt.
Reyes 2011 [76]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	1	15 RCTs (N = 2890) mit Kindern und Jugendlichen (< 18 J.) mit Major Depression	<u>Interventionen:</u> SSRIs oder SNRIs – Fluoxetin: 4 RCTs [14-17] – Paroxetin : 3 RCTs [9, 26, 27]	Nicht festgelegt	„positive“ vs. „negative“ Ergebnisse der Studien (signifikanter	<u>Thema:</u> Verzerrung durch verzögerte Publikation von RCTs mit negativen Ergebnissen (time-lag bias) <u>Ergebnisse:</u> RCTs mit negativen Ergebnissen hatten eine signifikant längere Dauer bis zur Publikation (Md = 4.2 Jahre, SD = 1.9) als RCTs mit positiven Ergebnissen (Md = 2.2

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<ul style="list-style-type: none"> - Sertralin: 2 RCTs [18] - Citalopram : 2 RCTs [20, 42] - Escitalopram : 2 RCTs [19, 43] - Venlafaxin (extended release): 2 RCTs [46] (ausgeschlossen: Mirtazapin, Nefazodon) <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo		vs. kein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebo-gruppen in den Response-raten wie von den Autoren definiert), number needed to treat, Zeitdauer vom Ende der Daten-erhebung bis zur Publikation, Impact Faktor der Journals	Jahre, $SD = 0.9$, $\log\text{-rank } \chi^2 = 4.35$, $p = .037$. Die geschätzte Wirksamkeit in RCTs mit einer Standard-Zeitdauer bis zur Publikation (< 3 Jahre, number needed to treat [NNT] = 7, 95% KI [5,11]) war signifikant größer als bei RCTs mit verzögerter Publikation (> 3 Jahre, NNT = 17, [9-∞], $\chi^2 = 4.98$, $p = .025$). Insgesamt lag die NNT bei 10 [8, 17]. In RCTs mit weniger als 25 Standorten war die Wirksamkeit höher (NNT = 7 [5-11]) als in RCTs mit mehr als 25 Standorten (NNT = 17 [7-∞]). RCTs mit höherer Qualität zeigten tendenziell eine höhere Wirksamkeit (NNT = 8 [6, 14]) als RCTs mit niedrigerer Qualität (NNT = 17 [8, 100], $\chi^2 = 2.93$, $df = 1$, $p = .09$). Der inflations-adjustierte Impact Faktor der Journals für Studien mit positiven Ergebnissen ($Md = 15.33$, $SD = 11.01$) unterschied sich nicht bedeutsam vom Impact Faktor der Journals für Studien mit negativen Ergebnissen ($Md = 7.54$, $SD = 7.90$, $t = 1.4$, $df = 10$, $p = .17$). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Obwohl nur eine kleine Anzahl Studien vorliegt, zeigten sich Hinweise auf eine Verzerrung durch Verzögerungen in der Publikation negativer Ergebnisse. Diese Verzerrung veränderte die wahrgenommene Wirksamkeit von Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen in der Fachliteratur. <u>Kritik:</u> Die Einteilung von Studien in „positiv“ und „negativ“ nach der statistischen Signifikanz der Unterschiede in den Responseraten (für die Berechnungen zur Zeitdauer und zu den Impact Faktoren) könnte evtl. durch unterschiedliche Definitionen von Response und hohe Placebo-Responseraten in den Primärstudien verzerrt sein. Abgesehen davon erfüllt der Review alle Qualitätskriterien sehr gut. Zwei von vier Autoren berichten geringfügige mögliche Interessenkonflikte.
Sharp 2006 [77]	SR ohne MA, mit CRD-Abstract	2	10 englischsprachige RCTs (N = 2344) von 1990-2004 mit Kindern und Jugendlichen (6-18 J.) mit Major Depression ohne psychiatrische Komorbidität oder hohem Suizidrisiko	<u>Interventionen:</u> SSRIs <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (10-60 mg/Tag, [14-16], bei [17] auch in Kombination mit kognitiver VT für 8-12 Wochen) - Paroxetin (10-50 mg/Tag, [9, 27], 1 unveröffentlichter RCT) - Sertralin (50-200 mg/Tag, [18]) - Citalopram (20-40 mg/Tag bzw. unbekannte Dosierung [20], 1 unveröffentlichter RCT) 	Nicht festgelegt	Anzahl der Personen, die über einem Depressions-Cut-off-Wert lagen, mittlere Verbesserung in Depressionswerten, Sicherheit und Verträglichkeit	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von SSRIs bei Kindern und Jugendlichen mit Depression <u>Ergebnisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin: 3 von 4 RCTs ergaben signifikante Verbesserungen in Depressionsscores in der Interventionsgruppe. In der vierten Studie war der Unterschied nicht signifikant (N = 40). - Paroxetin: 1 RCT zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Paroxetin und Placebo und keinen Unterschied zwischen Imipramin und Placebo. 2 weitere RCTs fanden keine bedeutsamen Unterschiede. - Citalopram: 1 RCT ergab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Remissionsraten. Der unpublizierte RCT ergab keinen bedeutsamen Unterschied in den Depressionswerten.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo, Imipramin (20-40 mg/Tag, [9]) oder kognitive VT für 8-12 Wochen [17]</p>			<p>– Sertralin: 1 RCT zeigte einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo. Ausfallraten wegen nachteiliger Ereignisse lagen bei 0-9.7% und waren am höchsten für Paroxetin. 7 Studien beschrieben nachteilige Ereignisse, meist Mundtrockenheit, Erbrechen, Übelkeit, Durchfall, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel, Zittern und Erregung. Diese Ereignisse traten in den SSRI-Bedingungen häufiger auf aber ohne statistische Signifikanz. Ernsthaftige Ereignisse (bedeutsame psychiatrische Symptome oder Bedarf einer Hospitalisierung) traten ebenfalls häufiger in den Interventionsbedingungen auf; die größte Studie (N = 439 [TADS, A.d.A.]) wies auf eine erhöhtes Selbstgefährdungsrisiko unter Fluoxetin hin mit einem anscheinend protektiven Effekt von gleichzeitiger kognitiver VT. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> SSRIs können effektiv für die Behandlung von Depression bei Kindern und Jugendlichen sein. Insgesamt werden sie gut toleriert, erfordern aber eine enge Begleitung, da sie das Risiko für Suizidgedanken und -handlungen erhöhen können. <u>Kritik CRD:</u> Da nur eine Datenbank durchsucht wurde, könnten relevante Studien nicht eingeschlossen worden sein. Das methodische Vorgehen ist nicht ausreichend beschrieben. Die Qualität der Primärstudien wurde nicht systematisch bewertet. Die Ergebnisse waren schwierig zu interpretieren, da häufig nur statistisch signifikante Ergebnisse berichtet wurden. Abstract und Einleitung des Reviews waren inkonsistent mit dem Haupttext und schlossen drei unveröffentlichte Studien aus. Die Schlussfolgerungen der Autoren scheinen sich teilweise aus Ergebnisse anderer Reviews und Leitlinien abzuleiten und könnten nicht verlässlich sein.</p>
Smith 2009 [78]	<p>SR mit MA ohne CRD-Vermerk</p> <p>Zusätzliche Analyse zu Hammad 2006 (s. oben)</p>	2	s. Hammad 2006 (alle RCTs, nicht nur zu Depression, keine separate Auswertung für Depression)	s. Hammad 2006	s. Hammad 2006	s. Hammad 2006	<p><u>Thema:</u> Zusammenhang zwischen Halbwertszeiten der Antidepressiva und dem Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei Kindern und Jugendlichen (nicht spezifisch für Depression)</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Über alle bei Hammad 2006 eingeschlossenen Studien war die Korrelation zwischen Halbwertszeit und Suizidrisiko statistisch signifikant (Spearman's rho = .786, p = .036); ohne die TADS-Studie lag sie bei p = .929 (p = .003). Dabei wurde ein höheres Suizidalitätsrisiko beobachtet, wenn die Halbwertszeit kürzer war.</p> <p><u>Einschränkungen des Autors:</u> Die Halbwertszeiten bei Erwachsenen und nicht bei Kindern wurden herangezogen, da veröffentlichte Informationen zu Kindern nicht verfügbar waren. Darüber hinaus könnte das Suizidalitätsrisiko aus anderen Gründen als aufgrund der Halbwertszeit variiert haben (z.B.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							Einschlusskriterien der Studien, Schweregrad der Erkrankung etc.). <u>Schlussfolgerung des Autors:</u> Das Risiko für suizidale Gedanken oder Handlungen in kurzfristigen Antidepressiva-Studien mit Kindern und Jugendlichen wie bei Hammad 2006 definiert scheint möglicherweise zumindest teilweise mit den Halbwertszeiten der Antidepressiva zusammenzuhängen. <u>Kritik:</u> Die Qualität der Primärstudien wird nicht berücksichtigt. Die vorsichtige Schlussfolgerung folgt aus den dargestellten Ergebnissen.
Tauscher-Wisniewski 2007 [79]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	Alle 5 von Lilly durchgeführten RCTs mit Kindern und Jugendlichen (Alter nicht festgelegt), davon 3 RCTs zu Major Depression nach DSM-III oder -IV (N = 355)	<u>Interventionen:</u> Fluoxetin – 3 RCTs bei Major Depression [14-16] – 1 RCT zu Zwangsstörungen – 1 RCT zu ADHS + depressive/Angst-symptome oder Angst-/depressive Störung + ADHS-Symptome <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo	Während der RCTs (+1 Tag nach der letzten Gabe des Medikaments)	Anteil der Patienten mit einem Aggressions- oder Feindseligkeitsereignis	<u>Thema:</u> Fluoxetin und Aggressions- und/oder Feindseligkeitsereignissen von bei Kindern und Jugendlichen (nicht spezifisch für Depression) <u>Ergebnisse (nicht spezifisch für Depression):</u> Aggressions- und/oder Feindseligkeitsereignisse wurden bei 8 von 376 (2.1%) der mit Fluoxetin behandelten und bei 8 von 255 (3.1%) der mit Placebo behandelten Patienten identifiziert. Weder insgesamt noch in Unterkategorien unterschied sich die Häufigkeit statistisch signifikant zwischen Fluoxetin und Placebo. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese Analyse unterstützt einen Zusammenhang zwischen Fluoxetin-Behandlung und einem erhöhten Risiko für Aggressions- oder Feindseligkeitsereignisse bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Placebo nicht. <u>Kritik:</u> Wie die Autoren als Einschränkung anmerken, ist unklar, wie gut Aggression und Feindseligkeit in den Primärstudien erfasst wurden (z.B. wurde „irritability“ als zu unspezifisch erachtet und nicht miteinbezogen). Die Qualität der Primärstudien wird nicht berücksichtigt. Alle Autoren des Reviews sind Mitarbeiter und Anteilseigner von Lilly (Produzent von Fluctin®/Prozac® [Fluoxetin]).
Usala 2008 [80]	SR mit MA, mit CRD-Abstract	1	13 RCTs (N = 2530) bis 01/2007 mit Kindern und Jugendlichen mit depressiven Störungen nach DSM-III oder -IV	<u>Interventionen:</u> SSRIs – Fluoxetin (10-60 mg/Tag für 6-12 Wochen in 4 RCTs [14-16], bei [17] auch in Kombination mit kognitiver VT für 8-12 Wochen) – Paroxetin (10-50 mg/Tag für 8-12 Wochen in 4 RCTs [9, 23, 26, 27]) – Sertraline (25-200 mg/Tag in 2 RCTs [18]) – Citalopram (10-40 mg/Tag	Nicht festgelegt	Primäre Outcomes zur Wirksamkeit wie in RCTs definiert, Response (Clinical Global Impression Improvement CGI-I ≤ 2)	<u>Thema:</u> Wirksamkeit von SSRIs bei Kindern und Jugendlichen mit Depression <u>Ergebnisse:</u> Über alle 13 RCTs hinweg zeigte sich eine höhere mittlere Response-Rate bei SSRIs als bei Placebo (OR 1.57, 95% KI [1.29, 1.91]) mit einer number needed to treat (NNT) von 9 [7, 15]. Es wurde kein bedeutsamer Zusammenhang zwischen RCT-Qualität oder Studiendauer und Effektstärke festgestellt. Das einzige individuelle Verum mit signifikant größerer Wirksamkeit als Placebo war Fluoxetin (OR 2.39 [1.69, 3.39], k = 3) mit NNT = 5 [3, 8]. 9 RCTs berichten Response als CGI-I, hier zeigten sich ebenfalls höhere Raten bei SSRIs als bei Placebo (OR 1.68 [1.38, 2.03]). Die Studie mit einer Kombinationsbedingung aus Fluoxetin und kognitiver VT [TADS, A.d.A.] zeigte keine höhere

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				<p>für 8-12 Wochen in 2 RCTs [20, 42])</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escitalopram (10-20 mg/Tag für 8 Wochen in 1 RCT [19]) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Nicht festgelegt (Placebo, Imipramin (20-40 mg/Tag, [9]) oder kognitive VT für 8-12 Wochen [17])</p>			<p>Responserate bei Kombinationsbehandlung als bei Fluoxetin allein, obwohl die Kombinationsbehandlung wirksamer war als beide Monotherapien in Bezug auf das Erreichen einer Remission.</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Daten sind nicht ausreichend, aber SSRIs, besonders Fluoxetin, könnten wirksamer sein als Placebo für Kinder und Jugendliche mit Depression.</p> <p><u>Kritik CRD:</u> Die Kontrollbedingungen waren nicht eindeutig festgelegt, es wurden nicht alle Vergleich aus den Primärstudien bei den Ergebnissen berichtet (z.B. mit Imipramin) und es ist unklar, ob die Auswahl der Studien und die Extraktion der Daten durch zwei unabhängige Beurteiler durchgeführt wurden. Trotz dieser Mängel in der Berichterstattung über das Vorgehen sind die vorsichtigen Schlussfolgerungen der Autoren wahrscheinlich verlässlich. Die Autoren berichten mögliche Interessenkonflikte.</p>
Wallace 2006 [81]	SR mit kumulativen MA ohne CRD-Vermerk	1	<p>15 RCTs (7 zur Wirksamkeit, 11 zur Sicherheit) bis 04/2005 mit Kindern und Jugendlichen (6-18 J.) mit primärer Diagnose einer depressiven Störung</p> <p>+ 18 prospektive, 4 retrospektive Kohortenstudien und 1 Crossover-Studie, tabellarisch dargestellt</p>	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs (ohne gleichzeitige kognitive VT)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin (für 6-12 Wochen, 4 RCTs [14-17]) - Sertralin (für 10-12 Wochen, 2 RCTs [18, 59]) - Citalopram (für 8-12 Wochen, 2 RCTs [20], 1 unveröffentlicht) - Paroxetin (für 8-12 Wochen in 4 RCTs [9, 23], 2 unveröffentlicht) - Venlafaxin (für 6-8 Wochen, 3 RCTs [21], 2 unveröffentlicht) - Fluvoxamin (keine RCTs, 3 prospektive Kohortenstudien) <p><u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo</p>	Nicht festgelegt	<p>Response-raten, Raten von ernsthaften nachteiligen Ereignissen (einschl. Verletzungen, stationäre Aufnahme, Abbruch aufgrund eines nachteiligen Ereignisses)</p>	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von SSRIs bei Kindern und Jugendlichen mit Depression</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Wirksamkeit: Insgesamt zeigten die Patienten höhere Responseraten unter SSRIs als unter Placebo (relative risk ratio RR = 1.26, 95% CI [1.2-1.4]). Der einzige unveröffentlichte RCT beeinflusste die Interpretation der Wirksamkeit insgesamt kaum (RR = 1.3 [1.2, 1.5]) Die kumulative Analyse zeigte, dass die Wirksamkeit nach dem zweiten veröffentlichten RCT im Jahr 2001 festzustellen war.</p> <p>Sicherheit: Insgesamt zeigten Patienten eine höhere Rate von ernsthaften nachteiligen Ereignissen unter SSRIs als unter Placebo (RR = 2.0 [1.4, 2.8]). Das Auslassen unveröffentlichter RCTs beeinflusste die Interpretation der Ergebnisse zur Sicherheit nicht (RR = 2.0 [1.3, 3.0]). Wenn nur veröffentlichte RCTs in den kumulativen Analysen berücksichtigt wurden, war das etwa doppelt so hohe Risiko nach dem fünften veröffentlichten RCT im Jahr 2003 festzustellen.</p> <p>Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluoxetin: akzeptables Risiko-Wirksamkeits-Profil, RR für Response = 1.5 [1.2, 1.8] und RR für nachteilige Ereignisse nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo, KI für NNT und NNH überlappten nicht - Citalopram: RR Response = 1.5, aber nicht signifikant, RR für nachteilige Ereignisse nicht signifikant [0.6, 2.4], KI für NNT und NNH überlappen, aber NNT deutlich geringer (8 vs. 68) - Paroxetin und Sertralin: RR Response gering, nicht signifikant und vermutlich nicht klinisch bedeutsam, aber

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							<p>RR für nachteilige Ereignisse statistisch und klinisch bedeutsam höher als unter Placebo (2.70 [1.3, 5.7] bzw. 3.31 [1.3, 8.8])</p> <ul style="list-style-type: none"> – Venlafaxin und Fluvoxamin: keine verwertbaren Daten zur Responserate, für Venlafaxin RR für nachteilige Ereignisse statistisch und klinisch bedeutsam höher als unter Placebo (3.52 [1.3, 9.3]) – Lang wirksame SSRIs (Fluoxetin und Citalopram): RR Response = 1.5 [1.3, 1.7], RR nachteilige Ereignisse nicht signifikant – Kurz wirksame SSRIs: RR Response = 1.1 [1.0-1.3] nicht signifikant und RR nachteilige Ereignisse = 2.3 [1.4, 3.9] <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Unveröffentlichte Studien hatten einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Interpretation oder das Timing der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt. Analysen nach Charakteristika der Medikamente oder Subtypen (wie hier kurz vs. lang wirksame Pharmakokinetik) könnten Inkonsistenzen zwischen den Studienergebnissen erklären. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die lang wirksamen SSRIs wie Fluoxetin und – wahrscheinlich – Citalopram günstige Responseraten und akzeptable Risikoprofile aufzuweisen scheinen. <u>Kritik:</u> Der Review erfüllt alle Qualitätskriterien mindestens angemessen, könnte aber inzwischen überholt sein. Die Autoren berichten keine relevanten Interessenkonflikte. Die Erkenntnisse könnten inzwischen überholt sein</p>
Whittington 2004 [82]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk Recherche im Vorfeld der NICE-Leitlinie	1	12 RCTs (N ≥ 2000) bis 04/2003 mit Kindern und Jugendlichen (5-18 J.) mit Major Depression	<p><u>Interventionen:</u> SSRIs</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fluoxetin (für 7-8 Wochen in 2 RCTs [14, 15], zusätzliche unveröffentlichte Daten zu suizidalem Verhalten einschl. 1 RCT zu Zwangsstörungen) – Paroxetin (8-12 Wochen in 1 veröffentlichtem RCT [9], 2 unveröffentlichte RCTs) – Sertralin (für 10 Wochen in 2 gemeinsam veröffentlichten RCTs [18], zusätzliche unveröffentlichte Daten zu Remission) – Citalopram (für 8-12 Wochen in 2 	Nicht festgelegt	Remission und Response, depressive Symptomatik (dimensional), ernsthafte nachteilige Ereignisse, Abbruch der Behandlung aufgrund nachteiliger Ereignisse	<p><u>Thema:</u> Veröffentlichte vs. unveröffentlichte Daten zu SSRIs bei Kindern und Jugendlichen mit Depression</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Fluoxetin: Remission, Response und depressive Symptomatik besser als unter Placebo, kein höheres Risiko für ernsthafte nachteilige Ereignisse oder Abbruch (mit sehr großen KI), daher günstiges Risiko-Wirksamkeits-Profil – Paroxetin: Kombination von veröffentlichten und unveröffentlichten Daten: Kleiner Effekte auf Response, kein signifikanter Effekte auf depressive Symptomatik, erhöhtes Risiko für ernsthafte nachteilige Ereignisse und für Suizidgedanken oder –versuche (mit sehr großem KI). Wirksamkeit erschien geringer, wenn unveröffentlichte Daten berücksichtigt wurden, dann überwog das Risiko die Wirksamkeit – Sertralin: Berücksichtigung von veröffentlichten und unveröffentlichten Daten: Response, aber nicht Remission besser als unter Placebo, kleiner Effekt auf depressive Symptomatik, leicht erhöhtes Risiko für ernsthafte nachteilige Ereignisse und Suizidgedanken oder –versuche

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				unveröffentlichten RCTs) – Venlafaxin (für 6-8 Wochen in 1 veröffentlichtem RCT [21], 2 unveröffentlichte RCTs) <u>Kontrollbedingungen:</u> Placebo			(mit sehr großen KI), daher Hinweise auf ungünstiges Risiko-Wirksamkeits-Profil – Citalopram: keine Daten zu Response oder Remission, depressive Symptomatik besser als Placebo. Höheres Risiko für Suizidversuche und leicht erhöhtes Risiko für nachteilige Ereignisse, daher Hinweise auf ungünstiges Risiko-Wirksamkeits-Profil – Venlafaxin: Keine Daten zu Response und Remission, keine signifikante Verbesserung in depressiver Symptomatik, erhöhtes Risiko für Abbruch und suizidbezogene Ereignisse, daher Hinweise auf ungünstiges Risiko-Wirksamkeits-Profil <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Veröffentlichte Daten deuten ein günstiges Risiko-Wirksamkeits-Profil für einige SSRIs an. Doch das Hinzufügen unveröffentlicher Daten weist darauf hin, dass die Risiken die Wirksamkeit bei diesen Medikamenten (außer Fluoxetin) überwiegen für die Behandlung von Depression bei Kindern und Jugendlichen. <u>Kritik:</u> Die Qualität der Primärstudien wurde formell bewertet, aber das Ergebnis dieser Bewertung wird nicht dargestellt. Alle weiteren Qualitätskriterien sind mindestens angemessen erfüllt; für einen der sechs Autoren liegt ein möglicher Interessenkonflikt vor (Anteile an GlaxoSmithKline, Produzent von Paroxetin). Die Schlussfolgerungen der Autoren folgen aus den dargestellten Ergebnissen, könnten aber inzwischen überholt sein.
Wohlfarth 2006 [83]	SR mit MA ohne CRD-Vermerk	2	22 RCTs mit Kindern und Jugendlichen, die den europäischen Zulassungsbehörden von pharmazeutischen Firmen vorgelegt wurden, davon 15 RCTs von 1984-2002 mit Major Depression, s. Mosholder 2006	s. Mosholder 2006	s. Mosholder 2006	Suizide, Suizidversuche oder -gedanken	<u>Thema:</u> Suizidrisiko und Antidepressiva <u>Ergebnisse aus Studien mit Major Depression:</u> Kein Suizid wurde vollendet. Signifikante Odds Ratio in Verum- vs. Placebogruppen OR = 1.67 (95% KI [1.05, 2.65], Heterogenität: $\chi^2 = 8.93, p = .78$), signifikante Risiko-Differenz RD = 1.4% [0.36%, 2.46%], Heterogenität: $\chi^2 = 11.25, p = .66$) <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Vorsicht ist geboten beim Gebrauch aller SSRIs und NSRIs bei Kindern und Jugendlichen. <u>Kritik:</u> Das methodische Vorgehen wird nicht ausreichend berichtet. Es werden keine Details der Primärstudien dargestellt und ihre Qualität wird nicht berücksichtigt.

Ergebnisse zum direkten Vergleich von Medikamenten, die nicht in den systematischen Reviews berücksichtigt wurden (Schlüselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Kaminski 2011 [84]	SR (Kongressbeitrag) ohne CRD-Vermerk	--	Studien bis 08/2010 mit Kindern und Jugendlichen mit Major Depression	<u>Interventionen:</u> „Second generation“ Antidepressiva im Vergleich miteinander	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	<u>Thema:</u> „Second generation“ Antidepressiva im direkten Vergleich miteinander <u>Ergebnis:</u> Es wurden keine Studien mit direkten Vergleichen identifiziert. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Bisher ist die Evidenz unzureichend, um klare Schlüsse über die Vor- und Nachteile von „second generation“ Antidepressiva im Vergleich miteinander für die Behandlung der Major Depression bei Kindern und Jugendlichen zu ziehen. Kliniker müssen sich der kleinen Vorteile und hohen möglichen Risiken bewusst sein, wenn sie Kindern und Jugendlichen Antidepressiva verschreiben. <u>Kritik:</u> Da nur ein Abstract verfügbar ist, kann die Qualität des Reviews nicht beurteilt werden. Es wurden die Datenbanken Medline, Embase, The Cochrane Library und International Pharmaceutical Abstracts von zwei unabhängigen Beurteilern durchsucht, was darauf hindeutet, dass die Literatursuche groß angelegt war.
Attari 2006 [85] Iran	RCT	3	40 ambulant behandelte Kinder und Jugendliche (7-16 J., 50% weiblich) mit Major Depression nach DSM-IV und Children's Depression Inventory (CDI) \geq 20 ohne bipolare oder andere psychische Störung, IQ < 70, chronische körperliche Erkrankung (einschl. Substanzmissbrauch) oder Suizidgefahr während der Studie	<u>Interventionen:</u> Nortriptylin (2 mg/kg/Tag, beginnend mit 1 mg/kg/Tag in der ersten Woche) vs. Fluoxetin (1 mg/kg/Tag, beginnend mit 0.5 mg/kg/Tag in den ersten beiden Wochen) jeweils titriert über 4 Wochen, für insgesamt 8 Wochen	Vorher, nachher (nach 8 Wochen)	Depressive Symptomatik (Selbstbericht), nachteilige Ereignisse	<u>Thema:</u> Vergleich der Wirksamkeit von Fluoxetin und Nortriptylin <u>Ergebnisse:</u> Nach 8 Wochen Behandlung unterschieden sich Fluoxetin- und Nortriptylingruppe statistisch signifikant zugunsten der Fluoxetingruppe (eigene Berechnung: $d = 0.94$). 10 Fälle in der Fluoxetingruppe (50%), aber nur 2 Fälle in der Nortriptylingruppe (10%) erfüllten nicht mehr die DSM-IV-Kriterien für Major Depression. In der Häufigkeit der nachteiligen Ereignisse traten keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die vorliegende Studie deutet darauf hin, dass Fluoxetin in der Behandlung von Depression signifikant Nortriptylin vorzuziehen ist. <u>Kritik:</u> Patienten, welche die Studie verließen (4 in der Nortriptylin- und 2 in der Fluoxetingruppe) wurden im Laufe der Studie durch neue Fälle „ersetzt“ und es wurden keine Intention-to-treat-Analysen berechnet. Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Gruppenzuordnung verborgen wurde, ob die Teilnehmer außerhalb der Studie zusätzliche Behandlung erhielten und wie die nachteiligen Ereignisse erfasst wurden. Die Stichprobe war zu klein, um signifikante Häufigkeitsunterschiede der nachteiligen Ereignisse aufzeigen zu können. Daher erscheint die Reliabilität der Schlussfolgerungen zweifelhaft.

Ergebnisse aus weiteren RCTs seit 2005, die nicht in den Reviews berücksichtigt wurden (Schlüsselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Akutbehandlung							
<p>Eli Lilly 2012a [86] International, überwiegend USA</p> <p>ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00849901</p>	RCT	--	<p>337 Kinder und Jugendliche in ambulanter Behandlung (7-17 J., im Mittel 13.16 J.) mit primärer Diagnose Major Depression nach DSM-IV-TR, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) ≥ 40 und Clinical Global Impression Severity CGI-S ≥ 4), Zuverlässigkeit bei der Einhaltung der Termine, ausreichende kognitive Fähigkeiten, Möglichkeit einen venösen Zugang zu legen, ganze Tabletten schlucken können</p> <p>Ausschluss: psychotische, bipolare, Ess- oder Zwangsstörung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Alkohol- oder Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit, Verwandte 1. Grades mit bipolarer Störung, akute Suizidalität oder Suizidversuch im letzten Jahr,</p>	<p><u>Akutphase (10 Wochen) und Verlängerungsphase (6 Monate):</u></p> <p><u>Intervention</u> (n = 117): Duloxetin 30-120 mg/Tag</p> <p><u>Kontrollbedingung 1</u> (n = 117): Fluoxetin 10-40 mg/Tag</p> <p><u>Kontrollbedingung 2</u> (n = 103): In Akutphase Placebo, in Verlängerungsphase Wechsel zu Duloxetin</p>	Vorher, nach 10 und 36 Wochen	<p>Depressive Symptomatik (CDRS-R), klinischer Eindruck (CGI-S), Suizidgedanken und -verhalten (Columbia Suicide Rating Scale, C-SSRS), nachteilige Ereignisse, Laborwerte der Leber, Blutdruck, Puls, Gewicht</p>	<p><u>Thema:</u> Duloxetin vs. Fluoxetin vs. Placebo zur Behandlung von Major Depression</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Drop-out:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duloxetin: 30 in Akut-, 27 in Verlängerungsphase (48.7%) - Fluoxetin: 26 in Akut-, 26 in Verlängerungsphase (44.4%) - Placebo/Duloxetin: 16 in Akut-, 17 in Verlängerungsphase (32.0%) <p>Nach 10 Wochen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Duloxetin- und der Placebo-Gruppe in der Veränderung der depressiven Symptomatik (p = .999). Zu den weiteren Outcomes werden nur deskriptive Statistiken berichtet (um verschiedene Kovariaten korrigierte Mittelwerte der Veränderungen mit Standardfehlern oder -abweichungen), aber keine statistischen Analysen. Die Fluoxetin-Gruppe erreichte nach 10 Wochen keine größere Veränderung als die Duloxetin- und die Placebogruppe, erst nach 36 Wochen. Gemäß CGI-S scheinen weder Duloxetin- noch Fluoxetin-Gruppe eine größere Veränderung erreicht zu haben als die Placebo-Gruppe. Suizidgedanken traten bis Woche 10 bei 8 Duloxetin-, 9 Fluoxetin- und 7 Placebo-Patienten auf, im weiteren Verlauf bei 9 Duloxetin-, 13 Fluoxetin- und 8 Placebo/Duloxetin-Patienten. Ein Fluoxetin- Patient verübte einen Suizidversuch in der Verlängerungsphase.</p> <p><u>Schlussfolgerungen:</u> Keine Schlussfolgerungen enthalten.</p> <p><u>Kritik:</u> Aufgrund der fehlenden statistischen Analysen können die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt beurteilt werden. Die Qualität der Studie ist anhand der Angaben nicht zu bewerten. Duloxetin war Placebo im primären Outcome nicht überlegen.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			vorheriges Nichtansprechen auf oder Unverträglichkeit der Medikation, Veränderung von Psychotherapie in den letzten 6 Wochen, MAOI-Behandlung, körperliche Erkrankung, auffällige Schilddrüsenhormonkonzentration, Anfallsleiden, Schwangerschaft				
Eli Lilly 2012b [87] International, überwiegend USA ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00849693	RCT	--	463 Kinder und Jugendliche (7-17 J., im Mittel 12.98 J.) in ambulanter Behandlung mit primärer Diagnose Major Depression, weitere Ein- und Ausschlusskriterien wie bei Eli Lilly 2012a [86]	<u>Akutphase (10 Wochen) und Verlängerungsphase (6 Monate):</u> <u>Intervention 1</u> (n = 108): In Akutphase Duloxetin 60 mg/Tag, in Verlängerungsphase 60-120 mg/Tag <u>Intervention 2</u> (n = 116): In Akutphase Duloxetin 30 mg/Tag, in Verlängerungsphase 60-120 mg/Tag <u>Kontrollbedingung 1</u> (n = 122): In Akutphase Placebo, in Verlängerungsphase Wechsel zu Duloxetin 60-120 mg/Tag <u>Kontrollbedingung 2</u> (n = 117): Fluoxetin 20 mg/Tag, in Verlängerungsphase 20-40 mg/Tag	Vorher, nach 10 und 36 Wochen	Depressive Symptomatik (CDRS-R), klinischer Eindruck (CGI-S), Suizidgedanken und -verhalten (Columbia Suicide Rating Scale, C-SSRS), nachteilige Ereignisse, Laborwerte der Leber, Blutdruck, Puls, Gewicht	<u>Thema:</u> Duloxetin vs. Fluoxetin vs. Placebo zur Behandlung von Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Drop-out: - Duloxetin 60 mg: 33 in Akut-, 30 in Verlängerungsphase (58.3%), - Duloxetin 30 mg: 35 in Akut-, 30 in Verlängerungsphase (56.0%) - Fluoxetin: 33 in Akut-, 35 in Verlängerungsphase (58.1%) - Placebo: 37 in Akut-, 38 in Verlängerungsphase (61.5%) Nach 10 Wochen gab es keinen signifikanten Unterschied in der depressiven Symptomatik zwischen Duloxetin 60 mg und der Placebogruppe (p = 0.193). Weitere Outcomes werden nicht statistisch ausgewertet, sondern nur deskriptiv dargestellt (um verschiedene Kovariaten korrigierte Mittelwerte der Veränderungen mit Standardfehlern oder -abweichungen), Nach der CGI-S scheinen sich nach 10 Wochen geringfügig größere Veränderungen in den Duloxetingruppen ergeben zu haben als in der Fluoxetin- und der Placebogruppe; nach 36 Wochen scheint jedoch die Veränderung in der Fluoxetingruppe am höchsten zu sein, gefolgt von Duloxetin 60 mg, Placebo und dann Duloxetin 30 mg (geringste Veränderung) . Suizidgedanken traten bis Woche 10 bei 16 Duloxetin 60 mg-, bei 11 Duloxetin 30 mg- bei 13 Fluoxetin- und 15 Placebo-Patienten auf. In der Verlängerungsphase traf dies auf 6 Duloxetin 60 mg-, 12 Duloxetin 30 mg-, 8 Fluoxetin- und 8 Placebo-Patienten zu. In der Akutphase zeigten 1 Fluoxetin- und 1 Placebopatient suizidales Verhalten. In der Verlängerungsphase waren es 2 Duloxetin 60mg-, 3 Duloxetin 30mg- und 1 Placebopatient. Nachteilige Ereignisse werden

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
							nur deskriptiv dargestellt. <u>Schlussfolgerungen:</u> Keine Schlussfolgerungen enthalten. <u>Kritik:</u> Die Ergebnisse können aufgrund fehlender statistischer Analysen nur sehr eingeschränkt interpretiert werden. Auch eine qualitative Beurteilung der Studie ist daher nicht möglich. Im primären Outcome waren die 60 mg-Duloxetinebehandlung der Placebobedingung nicht überlegen.
Behandlung nach der Akutphase							
Cheung 2008 [88] USA	RCT	3	22 Jugendliche (randomisiert in der Nachsorgephase, ursprünglich 93, 13-19 J., 77% weiblich) mit Major Depression und Wert von > 16 bei den ersten 17 Items der Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D, 29 Items) <u>Ausschluss:</u> (Hypo-)Manie, akute psychotische Symptome, Substanzabhängigkeit, bedeutsame körperliche Erkrankung, Schwangerschaft oder Sertralinbehandlung in der Vergangenheit	<u>Akutphase</u> (12 Wochen): 25 oder 50 mg/Tag Sertralin aufdosiert bis zu 200 mg/Tag. Wenn 2 aufeinanderfolgende HAM-D-Messungen < 9 und > 50% Reduktion des HAM-D-Werts: <u>Fortsetzungsphase</u> (continuation, 24 Wochen): Fortsetzung, während der ersten 8 Wochen weitere Aufdosierung möglich bis 200 mg/Tag. Wenn Response aufrechterhalten wurde: <u>Nachsorgephase</u> (maintenance, 52 Wochen): <u>Intervention</u> (n = 13): Fortsetzung Sertralin, während der ersten 4 Wochen nach und nach um 25% der initialen Dosis reduziert <u>Kontrollbedingung</u> (n = 9): Placebo	Alle 2 Wochen, zu Beginn der Nachsorge wöchentlich	Rückfall (nach klinischer Einschätzung der Behandler), nachteilige Ereignisse	<u>Thema:</u> Nachsorge nach Ansprechen auf Sertralin <u>Ergebnisse:</u> In der Nachsorgephase blieb ein höherer Anteil der Patienten, die mit Sertralin behandelt wurden, ohne Rückfall (38%) im Vergleich zu den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (0%). In Survival-Analysen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p = .17). Hinsichtlich der Anzahl von Patienten, die nachteilige Ereignisse erlebten, unterschieden sich die Gruppen ebenfalls nicht statistisch signifikant. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Obwohl die Stichprobengröße klein war, deuten die Ergebnisse auf einen möglichen Nutzen der Nachsorgebehandlung mit Sertralin im Vergleich zu Placebo hin. Eine größere klinische Studie mit angemessener Teststärke ist notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen oder zu widerlegen. <u>Kritik:</u> Rückfälle in der Nachsorgephase wurden über das klinische Urteil der behandelnden Ärzte nicht standardisiert und nicht verblindet erfasst. Es wurde nicht ausreichend berichtet, ob sich die Ergebnisse zwischen den drei Studienzentren unterschieden. Die vorsichtigen Schlussfolgerungen der Autoren erscheinen angemessen. Drei der fünf Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.
Heiligenstein 2006 [89] USA	RCT Fortsetzung von Emslie 2002 [14]	3	29 Kinder und Jugendliche (randomisiert in der Fortsetzungsphase von ursprünglich 219, 9-17 J.) mit Major Depression nach DSM-IV, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) > 40 und	<u>Akutphase</u> (9 Wochen): 10-20 mg/Tag Fluoxetin. Wenn ≤ 30% Reduktion in CDRS-R, Randomisierung: <u>Fortsetzungsphase</u> (10 Wochen): <u>Intervention</u> (n = 14): 40-60 mg/Tag Fluoxetin <u>Kontrollbedingung</u> (n = 15):	Woche 9 (nach der Akutphase, Beginn der Fortsetzungsphase), 11, 13, 15, 17 und 19	Ansprechen (≥ 30% Reduktion in CDRS-R), klinischer Eindruck (CGI), nachteilige Ereignisse (Checkliste)	<u>Thema:</u> 40-60 mg/Tag vs. 20 mg/Tag Fluoxetin zur Behandlung nach unvollständigem Ansprechen auf 10-20 mg/Tag Fluoxetin <u>Ergebnisse:</u> Am Ende der Fortsetzungsphase erfüllten 10 Patienten (71%), die 40-60 mg/Tag Fluoxetin erhielten, das Kriterium für Ansprechen vs. 5 Patienten (36%), die 20 mg/Tag Fluoxetin erhielten. Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Der mittlere CDRS-R-Wert verbesserte sich in beiden Gruppen (-9.4 bzw. -1.5), aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In den nachteiligen Ereignissen zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Clinical Global Impression—Severity ≥ 4 , normaler Intelligenz <i>Ausschluss:</i> Auffälligkeiten in Laborwerten, EKG oder Schilddrüsenfunktion, Schwangerschaft, Stillen oder inadäquate Verhütung, körperliche oder neurologische Erkrankung, psychotische, Schlaf-Wach- oder bipolare Störung, Anorexie, Bulimie, Borderlinestörung, Substanzmissbrauch, Verwandte 1. Grades mit bipolarer Störung, akute Suizidalität, Unverträglichkeit von oder vorherige Behandlung mit Fluoxetin, andere psychotrope Medikation, Psychotherapie (außer supportive Therapie)	20 mg/Tag Fluoxetin Anschließend Rückfallpräventionsphase (32 Wochen, s. Emslie 2004)			<u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Aufgrund der kleinen Stichprobengröße sollten diese Ergebnisse nur mit Vorsicht generalisiert werden. Jedoch deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Kinder und Jugendliche, die kein vollständiges Ansprechen nach 9 Wochen Behandlung mit 20 mg/Tag Fluoxetin erreichen, entweder durch eine Fortsetzung der Behandlung mit 20 mg/Tag oder durch eine Erhöhung der Dosis auf 40-60 mg/Tag profitieren könnten. Eine Erhöhung der Dosis auf 40-60 mg/Tag könnte stabilere Ergebnisse erbringen als die fortgesetzte Behandlung mit 20 mg/Tag Fluoxetin. <u>Kritik:</u> Das mittlere Alter der Patienten in der Gruppe, die 40-60 mg/Tag erhielt, war höher (eigene Berechnung: $d = 0.57$) und sie waren zu Beginn der Fortsetzungsphase schwerer betroffen (eigene Berechnung: $d = 0.38$). Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Gruppenzuordnung verborgen wurde. Das Training und die Übereinstimmung der Interviewer werden nicht dargestellt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Messung der Outcomes reliabel und valide erfolgte. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die Schlussfolgerungen der Autoren verlässlich sind. Die Studie wurde von der Firma Eli Lilly, dem Produzenten von Fluoxetin, finanziert und der Erstautor gehört dieser Firma an.
Emslie 2004 [90] USA	RCT Fortsetzung von Emslie 2002 [14]	3	s. Heiligenstein 2006, hier $n = 40$	s. Heiligenstein 2006 <u>Rückfallpräventionsphase</u> (32 Wochen): Wenn angesprochen auf Fluoxetin (alle Teilnehmer von [14]), Randomisierung: <u>Intervention</u> ($n = 20$): Fortsetzung der	Woche 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 39, 43, 47 und 51	Rückfall (CDRS-R ≥ 40 mit mind. zweiwöchiger klinischer Verschlechterung oder klinische Verschlechterung nach Urteil des	<i>vor 2005 veröffentlicht, aber durch Querverweis identifiziert und hier der Vollständigkeit halber dargestellt</i> <u>Thema:</u> Fluoxetin zur Prävention von Rückfällen <u>Ergebnisse:</u> Unter den Patienten, die auf Fluoxetin angesprochen hatten, war die Zeit bis zum Rückfall länger, wenn die Fluoxetinbehandlung fortgesetzt wurde (180.7 Tage) als wenn ein Wechsel zu Placebo stattfand (71.2 Tage, $p = .046$). Rückfälle ereigneten sich bei 7 Patienten der Fluoxetinfortsetzungsgruppe (34%) und bei 12 Patienten der Gruppe, die von Fluoxetin zu Placebo wechselte (60%). Die

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
				Fluoxetinbehandlung (20-60 mg/Tag) <u>Kontrollbedingung</u> (n = 20): Placebo		Behandlers), Zeit bis zum Rückfall, nachteilige Ereignisse	Häufigkeit nachteiliger Ereignisse und die Verträglichkeit waren in beiden Gruppen ähnlich. Über die gesamte Studie hinweg (51 Wochen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Längenwachstum oder Gewichtszunahme zwischen Patienten, die durchgängig Fluoxetin erhielten, und Patienten, die durchgängig Placebo erhielten, wobei das Längenwachstum numerisch unter Placebo größer war (5.1 vs. 2.9 cm bzw. adjustiert für Baselineunterschiede 4.7 vs. 3.5 cm). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> 20-60 mg/Tag Fluoxetin wurde gut vertragen und kann Rückfälle einer Major Depression bei Kindern und Jugendlichen verzögern. <u>Kritik:</u> Das mittlere Alter der Patienten in der Fluoxetinfortsetzungsgruppe war höher (13.45 vs. 11.65 Jahre, eigene Berechnung: $d = 0.74$) Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Gruppenzuordnung verborgen wurde. Das Training und die Übereinstimmung der Interviewer werden nicht dargestellt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Messung der Outcomes reliabel und valide erfolgte. Eine Intention-to-treat-Analyse wurde nur für die Häufigkeit der Rückfälle durchgeführt; für alle anderen Ergebnisvariablen gab es bis zu 60% Ausfall. Insgesamt kann nicht beurteilt werden, ob die Schlussfolgerungen der Autoren verlässlich sind. Die Studie wurde von der Firma Eli Lilly finanziert und statistisch ausgewertet. Vier der acht Autoren gehören der Firma an und besitzen Anteile daran.
Emslie 2008 [91] USA	RCT	3	102 Kinder und Jugendliche (randomisiert in der Fortsetzungsphase von ursprünglich 168, 7-18 J.) mit Major Depression für ≥ 4 Wochen, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) ≥ 40 und Clinical Global Impression—Severity ≥ 4 , normaler Intelligenz <u>Ausschluss:</u> körperliche Erkrankung, psychotische,	<u>Akutphase</u> (12 Wochen): 10 mg/Tag Fluoxetin aufdosiert bis 30-40 mg/Tag. Wenn Clinical Global Impression—Improvement 1 oder 2 und $\geq 50\%$ Reduktion in CDRS-R: <u>Fortsetzungsphase</u> (24 Wochen): <u>Intervention</u> (n = 50): Fluoxetin <u>Kontrollbedingung</u> (n = 52): Placebo	In den ersten 4 Wochen der Fortsetzungsphase wöchentlich, danach monatlich	s. Emslie 2004	<u>Thema:</u> Rückfallprävention nach Ansprechen auf Fluoxetin <u>Ergebnisse:</u> Von den Patienten, die Fluoxetin in der Fortsetzungsphase erhielten, erlitten 21 (42.0%) einen Rückfall im Vergleich zu 36 (69.2%) in der Placebogruppe. Dies war ein statistisch signifikanter Unterschied ($\chi^2 = 7.67$, $df = 1$, $p = .009$). Wenn Rückfall enger definiert wurde (nur nach CDRS-R, ohne klinisches Urteil der Behandler), zeigten sich ebenfalls weniger Rückfälle in der Fluoxetingruppe (11, 22.0%) als in der Placebogruppe (25, 48.1%, $\chi^2 = 7.59$, $df = 1$, $p = .007$). Die Zeit bis zum Rückfall war in der Placebogruppe statistisch signifikant kürzer als in der Fluoxetingruppe (8 vs. > 24 Wochen). Nachteilige Ereignisse unterschieden sich nicht statistisch bedeutsam zwischen den Gruppen. Ein Patient in der Fluoxetingruppe, der vor der Akutbehandlung Selbstmordgedanken ohne Selbstmordabsicht angegeben hatte, verübte während der Fortsetzungsphase einen Selbstmordversuch; zwei Patienten der Placebogruppe mussten wegen vor der Studie bereits bestehender körperlicher Erkrankungen stationär aufgenommen werden. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Eine

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			bipolare oder Essstörung, Alkohol- oder Substanzmissbrauch, Verwandte 1. Grades mit bipolarer Störung, akute Suizidalität, vorheriges Nichtansprechen auf Fluoxetin, andere psychotrope Medikation (außer Stimulantien), Schwangerschaft, Stillen, inadäquate Verhütung				Fortsetzungsbehandlung mit Fluoxetin war Placebo überlegen bei der Prävention von Rückfällen und bei der Zeitdauer bis zum Rückfall. <u>Kritik:</u> Die Studie wird zwar als doppelblind bezeichnet, die Verblindung wird aber nicht beschrieben. Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Teilnehmer zusätzliche nicht-medikamentöse Behandlung außerhalb der Studie erhielten. Das Training und die Übereinstimmung der Interviewer werden nicht dargestellt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Messung der Outcomes reliabel und valide erfolgte. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die Schlussfolgerungen der Autoren verlässlich sind. Drei der neun Autoren geben mögliche Interessenkonflikte an.
Tao 2009 [92] USA	Zusätzliche Analyse zu Emslie 2008	--	s. Emslie 2008 (nur Akutphase: N = 168)	s. Emslie 2008 (nur Akutphase)	Vorher, nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 und 12 Wochen	s. Emslie 2008	<u>Thema:</u> Frühe Indikatoren für das Ansprechen auf die Behandlung und Remission <u>Ergebnisse:</u> Die einzige Variable zur Baseline, die das Ansprechen auf die Behandlung nach 12 Wochen vorhersagte, war Depression in der Vorgeschichte eines Verwandten ersten Grades (Odds Ratio OR = 3.21, 95% KI [1.60, 6.51]). Die Unterscheidung zwischen Patienten, die nach 12 Wochen auf die Behandlung angesprochen hatten, und Patienten, die nicht angesprochen hatten, konnte rückblickend schon nach 4 Wochen getroffen werden und war zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant ungenauer als nach 6 oder 8 Wochen. Für diese Unterscheidung zeigte eine Reduktion der Symptomatik gemäß CDRS-R um mindestens 57.9% die beste Kombination aus Sensitivität (71.6%) und Spezifität (72.2%). Patienten, die nach 4 Wochen diese Schwelle erreicht oder überschritten hatten, erreichten mit 6.54-fach höherer Wahrscheinlichkeit eine Remission nach 12 Wochen (95% KI [2.90, 15.76]). <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Verbesserungsrate der Symptome in den ersten Wochen der Akutbehandlung mit Fluoxetin ist ein guter Indikator für Remission. Der Behandlungsansatz könnte schon nach vier Wochen neu bewertet und verändert werden.
Forest Laboratories 2010 zitiert nach [93], nicht mehr online auffindbar	RCT Fortsetzung von Emslie 2009 [43]	3	165 bzw. 77 Jugendliche (von ursprünglich 311, 12-17 J., 59% weiblich) mit primärer Diagnose	<u>Akutphase</u> (8 Wochen): <u>Intervention</u> (n = 154): Escitalopram, in den ersten 3 Wochen 10-20 mg/Tag, danach Steigerung auf bis zu	Screening über 2 Wochen, davon 1 Woche Placebo-	Depressive Symptomatik (CDRS-R), klinischer Eindruck (CGI),	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Sicherheit von Escitalopram <u>Ergebnisse Akutphase:</u> In der Escitalopramgruppe zeigte sich, beginnend nach 4 Wochen, eine signifikant stärkere Verbesserung in der CDRS-R als in der Placebogruppe (nach 8 Wochen: p = .022, d = 0.27). Wenn nur die Daten von Patienten ausgewertet wurden, welche die Studie

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
USA			<p>Major Depression nach DSM-IV für ≥ 12 Wochen, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) ≥ 45 und Clinical Global Impression—Severity ≥ 4, IQ ≥ 80</p> <p>Ausschluss: körperliche Erkrankung, auffälliges EEG, ADHS, Zwangsstörung, PTBS, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Intelligenzminderung, Störung des Sozialverhaltens oder mit oppositionellem Trotzverhalten, psychotische Symptome, die Teilnahme beeinträchtigende Persönlichkeitsstörung, (Hypo-) Manie, Krampfanfälle; Anorexie, Bulimie, Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit im letzten Jahr; Verwandte 1. Grades mit bipolarer Störung, Suizidgefahr, andere Pharmako- oder Psychotherapie, vorheriges Nichtansprechen auf Escitalopram oder Citalopram,</p>	<p>20 mg/Tag möglich, im Mittel 13.2 mg/Tag</p> <p><u>Kontrollbedingung</u> ($n = 157$): Placebo</p> <p><u>Fortsetzungsphase</u> (16 Wochen):</p> <p><u>Intervention</u> (begonnen: $n = 83$, beendet: $n = 37$): Escitalopram wie am Ende der Akutphase</p> <p><u>Kontrollbedingung</u> (begonnen $n = 82$, beendet: $n = 40$): Placebo</p>	<p>Lead-In, vorher, nach 1, 2, 3, 4, 6, 8, ... und 24 Wochen</p>	<p>nachteilige Ereignisse (spontaner Bericht der Teilnehmer oder Beobachtung der Forscher), Suizidalität (Selbstbericht, Interview), Funktionsniveau, Ansprechen gemäß CGI (CGI-Improvement ≤ 2), Ansprechen gemäß CDRS-R ($\geq 40\%$ Reduktion in CDRS-R), Remission (CDRS-R ≤ 28)</p>	<p>abgeschlossen hatten, war dieser Unterschied nicht statistisch bedeutsam ($p = .071$). Auch in der CGI-I zeigte sich eine stärkere Verbesserung in der Escitalopramgruppe als in der Placebogruppe ($p = .008$, eigene Berechnung: $d = 0.29$). Im Funktionsniveau unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch bedeutsam ($p = .103$). Mehr Patienten aus der Escitalopramgruppe erreichten das CGI-Kriterien für Ansprechen (64.3%) als in der Placebogruppe (52.9%, $p = .03$), beginnend ab der dritten Woche. Bei den CDRS-R-Kriterien für Ansprechen und Remission war der Gruppenunterschied nicht statistisch bedeutsam ($p = .06$ für Ansprechen, $p = .15$ für Remission). Die Rate der Studienabbrecher (0.6% für Placebo und 2.6% für Escitalopram) unterschied sich nicht statistisch bedeutsam. 75.2% der Placebogruppe und 78.1% der Escitalopramgruppe berichteten nachteilige Ereignisse, zwei Placebo-Patienten (1.3%) und vier Escitalopram-Patienten (2.6%) ernsthafte nachteilige Ereignisse. Hinsichtlich der Veränderung der Suizidalität unterschieden sich die Gruppen nicht statistisch bedeutsam.</p> <p><u>Ergebnisse Fortsetzungsphase:</u> Berechnet für die Intent-to-treat-Stichprobe ($N = 311$ mit Ersetzen der fehlenden Werte durch den jeweils zuletzt gemessenen Wert, „last observation carried forward“), zeigte sich nach 24 Wochen eine signifikant größere Veränderung in der CDRS-R in der Escitalopram-Gruppe als unter Placebo ($p = .005$). Gemäß CGI-I war jedoch die Verbesserung in der Escitalopram-Gruppe numerisch geringer als in der Placebogruppe (2.2 vs. 2.5, statistische Testergebnisse nicht berichtet). Die Raten nachteiliger Ereignisse über den gesamten Studienverlauf (24 Wochen) betragen 82.6% unter Escitalopram und 79.6% unter Placebo (statistische Testergebnisse nicht berichtet, wiederum $N = 311$ zugrunde gelegt).</p> <p><u>Schlussfolgerungen der Autoren zur Akutphase:</u> In dieser Studie war Escitalopram wirksam und wurde gut vertragen bei der Behandlung von depressiven Jugendlichen.</p> <p><u>Kritik:</u> Es wird nicht ausreichend berichtet, ob die Gruppenzuordnung verborgen wurde, wie die Verblindung umgesetzt wurde und ob es Unterschiede zwischen den 40 Studienzentren gab. Das Training und die Übereinstimmung der Interviewer werden nicht dargestellt, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die Messung der Outcomes reliabel und valide erfolgte. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die Schlussfolgerungen der Autoren verlässlich sind. Die Studie wurde von Forest Laboratories, dem Produzenten von Escitalopram, finanziert und statistisch ausgewertet.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			Schwangerschaft, Stillen, inadäquate Verhütung				

Ergebnisse zu Johanniskraut (Schlüselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Jorm 2006 [94]	SR ohne MA ohne CRD-Vermerk	4	Studien bis 02/2006 oder 08/2006 mit verschiedenen Designs mit Kindern und Jugendlichen (< 19 J.) mit depressiven Störungen oder depressiven Symptomen	Komplementäre und alternative Medizin (= Behandlungen, die ein Vorgehen oder eine Anschauung umfassen, welche nicht allgemein vom dominierenden Gesundheitssystem in westlichen Ländern unterstützt werden), Selbsthilfe (= Behandlungen, die beansprucht werden können, ohne einen im Gesundheitswesen tätige Person zu konsultieren)	Nicht festgelegt	Nicht festgelegt	<u>Thema:</u> Komplementäre und Selbsthilfe-Behandlungen für Kinder und Jugendliche mit depressiven Störungen <u>Ergebnisse:</u> Relevante Evidenz war verfügbar u.a. zu Johanniskraut (3 unkontrollierte Beobachtungsstudien, bewertet mit Evidenzgrad 4 nach Einteilung des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, aber nicht detailliert dargestellt [95-97], s. unten). Diese Evidenz war jedoch begrenzt und allgemein von schlechter Qualität. Die einzige Behandlung mit ausreichender unterstützender Evidenz war Lichttherapie für Winterdepression. <u>Keine Schlussfolgerungen</u> der Autoren zu Johanniskraut. <u>Kritik:</u> Es wurden nur elektronische Datenbanken und keine weiteren Quellen durchsucht, sodass relevante Studien nicht enthalten sein könnten. Es wurden sehr unterschiedliche Studien in einer Arbeit kombiniert mit nur wenigen Details zu ausgewählten Primärstudien.
Findling 2003 [96] USA	Nicht vergleichende Beobachtungsstudie	4	33 Kinder und Jugendliche (6-16 J., M = 10.5 J.) mit mind. mittelgradiger Major Depression (DSM-IV, CDRS-R ≥ 40 und CGI-S ≥ 4) ohne bedeutsame körperliche/ neurologische Erkrankung, andere Medikation in den letzten 4-6 Wochen, psychotische Symptome, akute Suizidalität oder Suizidversuch in den letzten 6 Monaten, geeignet für ambulante Behandlung	Extrakt aus Hypericum perforatum (Johanniskraut), 450 mg/Tag (150 mg 3 x täglich) für 8 Wochen, bei Nonresponse nach 4 Wochen Aufdosierung auf 900 mg/Tag (300 mg 3x täglich)	Vorher, nach 4 und 8 Wochen	Response (Children's Depression Rating Scale—Revised CDRS-R ≤ 28), Clinical Global Impressions Scale CGI ≤ 2)	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskraut bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression <u>Ergebnisse:</u> 3 Patienten schieden innerhalb der ersten beiden Wochen aus der Studie aus. Nach 4 Wochen Behandlung wurde die Dosierung bei 22 Jugendlichen auf 900 mg/Tag erhöht. Nach 8 Wochen Behandlung erfüllten 25 Patienten die Response-Kriterien. Insgesamt wurde das Medikament gut vertragen, Nebenwirkungen waren mild und vorübergehend. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Johanniskraut könnte eine wirksame Behandlung für Kinder und Jugendliche mit Major Depression sein. Placebokontrollierte Studien erscheinen angebracht.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Hübner 2001/2002 [95, 98, 99] Deutschland	Nicht vergleichende Beobachtungsstudie	4	101 Kinder (1-12 J., <i>Md</i> = 9 J., 63% männlich) mit depressiven und psychovegetativen Symptomen	Extrakt aus <i>Hypericum perforatum</i> (Johanniskraut), 300-1800 mg/Tag für 4-6 Wochen	Vorher, nach 2, 4 und 6 Wochen	Bewertung von Ärzten und Eltern: Compliance (1 Item), globale Wirksamkeit (1 Item), Vorhandensein von 4 „eher allgemeinen Syndromen“ und 8 „eher spezifisch depressiven Symptomen“, Verträglichkeit (1 Item), Dokumentation unerwünschter Ereignisse	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskraut bei Kindern mit depressiven Symptomen <u>Ergebnisse:</u> 9 Teilnehmer brachen die Behandlung vor Ende der 4. Woche ab, in 6 Fällen wegen mangelnder Wirksamkeit. Der Rücklauf der Therapiedokumentationen nahm im Verlauf der Untersuchung sukzessive ab, sodass nach 6 Wochen nur noch Ergebnisse von ca. 75% der ursprünglich eingeschlossenen Patienten für die Auswertungen vorlagen. Auf der Grundlage aller vollständigen Dokumentationen schätzten die behandelnden Ärzte die Wirksamkeit als gut oder sehr gut nach 2 Wochen in 72%, nach 4 Wochen in 97% und nach 6 Wochen in 100% der Fälle ein. Das Urteil der Eltern fiel sehr ähnlich aus (65% nach 2 Wochen, 93% nach 4 Wochen und 98% nach 6 Wochen). Die Verträglichkeit war gut („gut“ oder „sehr gut“ nach 4 und 6 Wochen in 100% der verfügbaren Angabe). Es wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Ergebnisse dieser Untersuchung legen nahe, dass mit Johanniskraut eine potentiell sichere und wirksame Behandlung kindlicher depressiver Störungen zur Verfügung steht.
Simeon 2005 [97] Kanada	Nicht vergleichende Beobachtungsstudie	4	26 Jugendliche (12-17 J., <i>M</i> = 14.8 J.) mit Major Depression nach DSM-IV und Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) > 16 ohne Diagnose einer Störung des Sozialverhaltens, Autismus, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Schizophrenie, Zwangs-, Panik-, posttraumatische Belastungs- oder Essstörung, soziale Phobie oder Substanzabhängigkeit, Schwangerschaft/ Stillen, Epilepsie,	Extrakt aus <i>Hypericum perforatum</i> (Johanniskraut), 300 mg/Tag für 8 Wochen	Vorher, nach 1, 2, 3, 4, 6 und 8 Wochen	Klinische Verbesserung (Clinical Global Improvement CGI „very much improved“ oder „much improved“)	<u>Thema:</u> Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskraut bei Jugendlichen mit Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Von den 11 Patienten, die die Studie regulär beendeten, zeigten 9 eine klinische Verbesserung. Von den 15 Patienten, die vorzeitig ausschieden, waren 8 noncompliant und 7 brachen die Behandlung wegen bleibender oder sich verschlimmernder Depression ab. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass Johanniskraut gut vertragen wird und klinisch wirksam in der Behandlung von einigen Jugendlichen mit Major Depression sein könnte. Kontrollierte Studien werden vorgeschlagen.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			unkontrollierter Diabetes, einige weitere körperliche Erkrankungen, Psychotherapie				

Ergebnisse zu Lithium und Carbamazepin (Schlüsselfrage C5)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Lithium zur Behandlung von periodisch auftretenden depressiven Symptomen							
Abe 1992 [100] Japan	Fallserie	5	3 weibliche Jugendliche (12, 14 und 15 J.) mit depressiven Episoden (ca. 1 Woche), die alle 29-45 Tage unabhängig vom Menstruationszyklus auftraten	600-800 mg/Tag Lithium für 7-10 Tage vor dem erwarteten Datum des Wiederauftretens und 7-11 Tage danach	Nicht festgelegt	Depressive Symptomatik	<u>Thema:</u> Intermittierende Gabe von Lithium zur Prophylaxe von periodischer Depression in der Pubertät <u>Ergebnisse/Schlussfolgerungen:</u> Es ist wahrscheinlich, dass bei periodischer Depression in der Pubertät das Wiederauftreten der Symptomatik durch die intermittierende Gabe von Lithium verhindert oder in seiner Häufigkeit verringert werden kann. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Lithium innerhalb weniger Tage nach dem Beginn der Verabreichung eine prophylaktische antidepressive Wirkung zeigt. <u>Kritik:</u> Die depressiven Episoden dauerten nur ca. eine Woche an und es werden keine formellen DSM-Diagnosen berichtet. Daher ist unklar, ob diese Studie für die Zielpopulation der Leitlinie relevant ist.
Motohashi 1992 [101] Japan	Fallstudie	5	17-Jährige mit periodisch vor der Menstruation auftretender und danach abklingender Depression	600 mg/Tag Lithiumcarbonat für ca. 9 Monate	Nicht festgelegt	Depressive Symptomatik	<u>Thema:</u> Behandlung eines Falls von periodischer Depression mit Lithium <u>Ergebnisse:</u> Verbesserung der Symptomatik unter Lithium, Verkürzung des Zeitintervalls der Menstruation (von im Mittel 37.5 [<i>SD</i> = 6.6] auf 27.2 Tage [<i>SD</i> = 2.1]), kein Rückfall bis zum Ende der Beobachtung 3 Monate nach Ende der Behandlung <u>Kritik:</u> Die depressiven Episoden dauerten jeweils nur ca. neun Tage an und es wird keine formelle DSM-Diagnose berichtet. Daher ist unklar, ob diese Studie für die Zielpopulation der Leitlinie relevant ist.
Lithium in Kombination mit anderen Psychopharmaka							
Ryan 1988 [102] USA	Fallserie	4	14 Jugendliche (14-19 J., 78.6% weiblich) mit Major Depression, die nicht auf TZA angesprochen hatten	TZA + Lithium (600-1200 mg)	Nicht festgelegt	Depressive Symptomatik	<u>Thema:</u> Zusatz von Lithium zur Behandlung mit TZA bei behandlungsrefraktärer Depression <u>Ergebnisse:</u> Sechs der 14 Patienten sprachen gut auf die Kombinationsbehandlung an. Alle Patienten vertrugen sie gut.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Strober 1992 [103] USA	Studie mit historischer Kontrollgruppe	4	24 Jugendliche (M = 15.4 J., 70.8% weiblich), die nicht auf Imipramin Hydrochlorid (6 Wochen) angesprochen hatten	<u>Intervention (n = 24):</u> Imipramin + Lithium (≥ 900 mg) für 3 Wochen <u>Historische Kontrollbedingung (n = 10):</u> Imipramin	Nicht festgelegt	Depressive Symptomatik	<u>Thema:</u> Zusatz von Lithium bei Nichtansprechen auf Imipramin <u>Ergebnisse:</u> Zwei Patienten verbesserten sich dramatisch in der ersten Woche, weitere acht Patienten zeigten eine partielle Verbesserung während der ersten drei Wochen. Das absolute Ausmaß der Verbesserung war in der Interventionsgruppe größer als in der historischen Kontrollgruppe. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Die Ergebnisse deuten auf einen möglichen Nutzen des Lithiums als unterstützende Strategie zu einigen TZA hin, obwohl des insgesamt weniger wirksam erscheint als unter Erwachsenen.
Walter 1998 [104] Australien	Fallserie	4	2 16-Jährige mit Major Depression, die nicht auf SSRIs, Venlafaxin und Psychotherapie angesprochen hatten	Venlafaxin (112.5 bzw. 150 mg/Tag) + Lithium (1250 bzw. 500 mg/Tag, Serumspiegel 0.63 bzw. 0.40 mmol/L)	Nicht festgelegt	Verschiedene	<u>Thema:</u> Zusatz von Lithium zur Behandlung mit Venlafaxin bei Jugendlichen <u>Ergebnisse:</u> Die Kombination von Lithium und Venlafaxin war innerhalb von wenigen Tagen gefolgt von einer starken Verbesserung der Stimmung und des Funktionsniveaus. Die Kombination wurde gut vertragen.

Zu Carbamazepin wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Ergebnisse zur Kombination von Medikamenten (Schlüsselfrage C6)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
Creatin in Kombination mit Fluoxetin							
Kondo 2011 [105] USA	Vorher-nachher-Studie	4	5 weibliche Jugendliche (14-18 J.) mit primärer Diagnose Major Depression, die auf ≥ 8 Wochen Fluoxetin nicht angesprochen hatten (Children's Depression Rating Scale—Revised [CDRS-R] ≥ 40)	Fluoxetin (40 mg/Tag, bei 1 Patientin 20 mg/Tag) + Creatin (4 g/Tag) für 8 Wochen + andere Medikation oder Psychotherapie, konstant über die Dauer der Studie	Vorher, nach 1, 2, 4, 6, 8 und 10 Wochen	Depressive Symptomatik, nachteilige Ereignisse, 31-Phosphor Magnetresonanz-Spektroskopie (³¹ P MRS)	<u>Thema:</u> Zusatz von Creatin zu Fluoxetin bei weiblichen Jugendlichen mit SSRI-resistenter Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Der mittlere CDRS-R-Wert fiel um 56% von 69 auf 30.6. Die Teilnehmer erlebten keine ernsthaften nachteiligen Ereignisse, Suizidversuche, stationäre Aufnahmen, absichtliche Selbstverletzungen, Veränderungen in den Vitalzeichen oder in den Labortests. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zeigten die mit Creatin behandelten Jugendlichen eine signifikante Erhöhung der Phosphocreatinkonzentration im Gehirn (p = .02) in ³¹ P-MRS-Scans nach 8 Wochen Behandlung. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Weitere Studien zu Creatin als Zusatzbehandlung für Jugendliche mit SSRI-resistenter Major Depression sind gerechtfertigt.
Quetiapin in Kombination mit anderen Psychopharmaka							
Pathak 2005 [106] USA	Fallserie (Akten-sichtung)	4	10 Jugendliche (13-18 J., 60% weiblich) mit Major Depression nach DSM-IV, die auf ≥ 8 Wochen SSRI nicht	SSRI (Fluoxetin 60-80, Venlafaxin 375, Sertralin 50-200, Citalopram 40, Escitalopram 40 mg/Tag) + Quetiapin (150-800 mg/Tag,	Nicht festgelegt	Ansprechen (1 oder 2 bei Clinical Global Impression—Improvement, CGI-I),	<u>Thema:</u> Zusatz von Quetiapin zu SSRI bei Jugendlichen mit behandlungsresistenter Major Depression <u>Ergebnisse:</u> 7 Jugendliche (70%) erfüllten das Kriterium für Ansprechen nach Zusatzbehandlung mit Quetiapin. Nebenwirkungen waren u.a. Sedierung (bei 40%) und Gewichtszunahme (im Mittel 2.04 kg, SD = 3.28, 0-10.4 kg).

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			angesprochen hatten	im Mittel 200 mg/Tag)		nachteilige Ereignisse	Es traten keine ernsthaften nachteiligen Ereignisse auf. <u>Schlussfolgerungen der Autoren:</u> Diese Studie deutet darauf hin, dass es eine Rolle für Quetiapin als Zusatzbehandlung bei Jugendlichen mit behandlungsresistenter Depression geben könnte. Klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien erscheinen gerechtfertigt.
Ayton 2003 [107] Großbritannien	Fallstudie	5	15-Jährige mit Major Depression und komorbider Bulimia nervosa	Zuerst: Fluoxetin (20 mg/Tag für 4 Monate, anschließend 40 mg/Tag für 1 Monat) Dann: Mirtazapin (30 mg/Tag für 1 Monat) Danach: Mirtazapin (30 mg/Tag) + Quetiapin (100 mg/Tag) für 2 Monate + kognitive VT	Nicht festgelegt	Verschiedene	<u>Thema:</u> Fluoxetin vs. Mirtazapin in Kombination mit Quetiapin bei einer Jugendlichen mit Major Depression und komorbider Bulimia nervosa <u>Ergebnisse:</u> Während der Behandlung mit Fluoxetin verschlechterten sich die suizidalen Symptome der Patientin, während sich die bulimischen Symptome verbesserten. Nach dem Wechsel auf Mirtazapin war dies umgekehrt. Bei zusätzlicher Gabe von Quetiapin zeigte sich eine dramatische Verbesserung der Stimmung, die Suizidgedanken verschwanden und die Patientin erreichte wieder ein normales psychosoziales Funktionsniveau. Sie nahm ca. 7 kg zu und zeigte daraufhin wieder bulimische Symptome. Daher wurde die Medikation über die folgenden 2 Monate stufenweise abgebaut. Es zeigte sich kein weiterer Rückfall der depressiven Stimmung oder des suizidalen Verhaltens. Die bulimischen Symptome jedoch sprachen nur teilweise auf eine kognitive VT an und die Patientin nahm weiter an Gewicht zu, als die gesamte Medikation beendet war.
Tufan 2009 [108] Türkei	Fallstudie	5	17-Jährige mit Major Depression, selbstverletzendem Verhalten und nicht näher bezeichneter tiefgreifender Entwicklungsstörung, IQ = 41	Sertralin (25-50 mg/Tag) + Quetiapin (25-100 mg/Tag) für 9 Monate + supportive Therapie am dem 3. Monat	Nicht festgelegt	Verschiedene	<u>Thema:</u> Quetiapin als Zusatz zu Sertralin bei einer Jugendlichen mit Major Depression und komorbider tiefgreifender Entwicklungsstörung <u>Ergebnisse:</u> Die Symptome begannen im ersten Monat der Behandlung zurückzugehen und die Patientin erreichte nach 3 Monaten wieder ihr prämorbidem Funktionsniveau ohne Nebenwirkungen. Da sich in monatlichen Besuchen bis zum 9. Monat der Behandlung keine bedeutsamen Verbesserungen mehr zeigten, wurde die Medikation beendet. Gemäß den anschließenden Telefonkontakten alle drei Monate bis 3 Jahre nach der depressiven Episode blieb die Patientin frei von depressiven Symptomen, während sie weiterhin die supportive Therapie in Anspruch nahm, die im 3. Monat der Behandlung begonnen hatte.
Trazodon in Kombination mit Fluoxetin							
Kallepalli 1997 [109] USA	Vergleichende Aktenanalyse	4	60 Jugendliche (13-17 Jahren, 75% weiblich) mit Entlassungsdiagnose einer depressiven Störung nach DSM-	Fluoxetin (im Mittel 20 mg/Tag, n = 20) vs. Trazodon (im Mittel 71 mg/Tag, n = 20) vs. Fluoxetin (im Mittel 29	Nicht festgelegt	Zeit bis zur Auflösung der Insomnie (Schlafbeginn bis Mitternacht, Schlafdauer ≥ 6 h)	<u>Thema:</u> Trazodon, Fluoxetin und ihre Kombination zur Behandlung von Insomnie bei Jugendlichen mit depressiven Störungen <u>Ergebnisse:</u> Die mittlere Zeit bis zur Auflösung der Insomnie war signifikant kürzer bei Jugendlichen, die mit Trazodon behandelt wurden (2.5 Tage) im Vergleich zu Jugendlichen, die mit Fluoxetin behandelt wurden (5.1 Tage, p < .05). Die

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			III-R, Schlafstörungen bei Aufnahme, ≥ 2 Wochen medikamentöse Behandlung <i>Ausschluss:</i> stimmungstabilisierende oder sedierende Medikation, Substanzmissbrauch, Alpträume, Schlafwandeln oder nächtliche Ängste, unklare Angaben zu Diagnose oder Schlaf	mg/Tag) + Trazodon (im Mittel 68 mg/Tag, $n = 20$)			Insomnie löste sich in allen drei Gruppen nach spätestens 11 Tagen auf. Die Auflösung war nicht schneller bei Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Monotherapie mit Fluoxetin. Die Auflösung der Insomnie dauerte bei älteren Jugendlichen etwas länger als bei jüngeren. <i>Schlussfolgerungen der Autoren:</i> Sowohl Trazodon als auch Fluoxetin scheinen wirksam bei der Verbesserung von Schlafstörungen in Zusammenhang mit depressiven Störungen. Die möglicherweise schnellere Wirkung von Trazodon ist wahrscheinlich kein klinisch bedeutsamer Vorteil in der Behandlung von depressiven Jugendlichen. <i>Kritik:</i> Obwohl Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben werden, wird nicht deutlich, nach welchen (weiteren) Kriterien diese jeweils 20 Fälle ausgewählt wurden, die offensichtlich hinsichtlich Alter und Geschlecht gematcht sind.
Valproinsäure in Kombination mit Paroxetin							
Findling 2008 [110] USA	Fallserie	4	9 Kinder und Jugendliche (6-17 J.) mit Major Depression nach DSM-IV und ≥ 1 Elternteil mit bipolarer Störung, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) ≥ 40 und Clinical Global Impression (CGI)—Severity ≥ 4 <i>Ausschluss:</i> Unverträglichkeit der untersuchten Medikamente, (Hypo-)Manie, Alkohol- oder Substanzmissbrauch, Intelligenzmin- derung, Psychose, Suizidversuch in den letzten 2 J., aktuell Suizidgedanken, Stillen, Schwangerschaft	<i>Randomisierung zu:</i> Paroxetin (≥ 10 mg/Tag) vs. Paroxetin + Valproinsäure (Natriumvalproat, „divalproex sodium“, 10-15 mg/kg/Tag, Serumspiegel 50-100 $\mu\text{g/mL}$)	Vorher, nach 1, 2, 3, 4, 6, 8 Wochen, danach monatlich (bis zu 24 Monate)	Manische Symptome (Fremdbericht), depressive Symptome (Fremdbericht, CDRS-R), Funktionsniveau, klinischer Eindruck (CGI-Improvement)	<u>Thema:</u> Pharmakotherapie für depressive Kinder und Jugendliche mit hohem genetischen Risiko für Bipolarität <u>Ergebnisse:</u> Beschreibung der neun Fälle. Die Mehrzahl der Fälle erlebte einen vorübergehenden Rückgang der depressiven Symptomatik. Leider erschienen sowohl die Monotherapie mit Paroxetin als auch die Kombinationstherapie nicht besonders wirksam oder schützend in der langfristigen Behandlung der depressiven Symptome in dieser Population. Über 50% der Patienten erlitten entweder eine manische Episode oder hypomanische Symptome oder Suizidalität während der Behandlung mit Paroxetin, trotz der konservativen Dosierungsstrategie, die sich zuvor als allgemein sicher und gut verträglich bei Kindern und Jugendlichen mit Major Depression erwiesen hatte. Daher wurde die Studie nach diesen 9 Patienten abgebrochen. Diejenigen, die der Kombinationsbehandlung zugewiesen worden waren, konnten diese häufig nicht vertragen und litten meist unter Sedierung. Die Kinder und Jugendliche, die mit Paroxetin behandelt wurden, neigten zu einer Verschlechterung, wenn Dosen ausgelassen oder reduziert wurden, was darauf hindeutet, dass die Behandlung bei diesen Risiko-Patienten länger als 6 Monate andauern sollte. <i>Schlussfolgerungen der Autoren:</i> Langfristig erschien keine dieser Behandlungen besonders wirksam. Andere Studien in dieser Population erscheinen gerechtfertigt. <i>Kritik:</i> Zwei der fünf Autoren berichteten mögliche Interessenkonflikte.

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			oder inadäquate Verhütung				
Zur Kombination von Lithium und verschiedenen Pharmaka s. oben							

Ergebnisse aus unveröffentlichten unkontrollierten Studien (Schlüselfragen C1-C4)

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
<p>Eli Lilly 2011 [111] USA</p> <p>Clinical Trials.gov Identifier: NCT00529789</p>	Vorher-nachher-Studie	--	<p>72 Kinder und Jugendliche (7-17 J., im Mittel 12.5 J.) mit primärer Diagnose Major Depression, Children's Depression Rating Scale—Revised (CDRS-R) ≥ 40, Clinical Global Impressions of Severity (CGI-S) ≥ 4</p> <p><u>Ausschluss:</u> Ernsthafte oder instabile körperliche Erkrankung, klinisch auffälliges EEG, allergische Reaktionen auf verschiedene Medikamente, Glaukom, Lebererkrankungen, bipolare Störung, Psychose, Bulimie, Anorexie, Zwangsstörung, tiefgreifende Entwicklungsstörung, Borderline-Persönlichkeitsstörung, Suizidversuch im letzten Jahr oder</p>	<p><u>Akutphase</u> (10 Wochen Titrieren + 8 Wochen Sicherheit/Verträglichkeit) und <u>Verlängerungsphase</u> (12 Wochen):</p> <p>20-120 mg/Tag Duloxetine (Startdosis bei ≤ 40 kg 20 mg/Tag, bei > 40 kg 30 mg/Tag)</p>	Vorher, nach 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18 und 30 Wochen	<p>Suizidalität (CDRS-R-Item, Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS), Vitalzeichen, Laborwerte, EKG, depressive Symptomatik (CDRS-R), klinischer Eindruck (Clinical Global Impression Scale—Severity, CGI-S)</p>	<p><u>Thema:</u> Wirksamkeit von Duloxetin</p> <p><u>Ergebnisse:</u> Drop-out:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach 18 Wochen: 24 (33.3%) - Nach 18-30 Wochen: 6 (insgesamt 41.7%) <p>Alle Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt, es werden keine statistischen Analysen berichtet. 2 Patienten berichteten in der Akutphase neu auftretende Suizidgedanken (gemäß CDRS-R-Item und C-SSRS). In der Verlängerungsphase trat bei 1 Patienten eine Verschlimmerung der Suizidgedanken auf (gemäß C-SSRS, bei keinem gemäß CDRS-R-Item). Die Depressionsschwere hatte sich nach 18 Wochen um 2.11 Punkte (CGI-S) verringert, nach 30 Wochen um 2.7 (CGI-S). Die depressive Symptomatik war in der Akutphase um 32.11 Punkte (CDRS-R) zurückgegangen, nach 30 Wochen um insgesamt 38.8 (CDRS-R).</p> <p><u>Schlussfolgerungen:</u> Keine Schlussfolgerungen enthalten.</p>

Kürzel, ggf. Land	Typ	EG	Inhalt/ Stichprobe	Interventionen/ Bedingungen	Zeitpunkte	Outcomes	Effektgrößen/Schlussfolgerungen/Einschränkungen
			akute Suizidalität, Gewicht < 20 kg, frühere Einnahme von Duloxetin, Schwangerschaft, Stillen oder Geburt vor kurzem				
<p>Pfizer 2011 [112, 113] USA</p> <p>Clinical Trials.gov Identifier: NCT00619619/ NCT00669110</p>	Vorher-nachher-Studie	--	<p>59 Kinder (7-17 J., im Mittel 11.86 J.) in ambulanter Behandlung mit Major Depression nach DSM-IV-TR, mindestens mittelgradig für ≥ 1 Monat, Children's Rating Scale—Revised (CDRS-R) ≥ 40 und Clinical Global Impression Scale—Severity (CGI-S) ≥ 4, <i>Ausschluss:</i> Körperliche Erkrankung, Überempfindlichkeit für Venlafaxin, Suizidversuch oder -gefahr, aktueller (letzte 12 Monate) Missbrauch oder Abhängigkeit von psychoaktiven Substanzen oder Alkohol, manische Episode, PTBS, Zwangsstörung, bipolare Störung, Psychose, primäre Angststörung oder ADHS, Persönlichkeitsstörung</p>	<p><u>Akutphase</u> (8 Wochen) und <u>Verlängerungsphase</u> (26 Wochen):</p> <p><u>Intervention Kinder</u> (n = 29 in Akutphase, n = 20 in Verlängerungsphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desvenlafaxin 10 mg/Tag (n = 6) - Desvenlafaxin 25 mg/Tag (n = 7) - Desvenlafaxin 50 mg/Tag (n = 9) - Desvenlafaxin 100 mg/Tag (n = 7) <p><u>Intervention Jugendliche</u> (n = 30 in Akutphase, n = 20 in Verlängerungsphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Desvenlafaxin 25 mg/Tag (n = 7) - Desvenlafaxin 50 mg/Tag (n = 7) - Desvenlafaxin 100 mg/Tag (n = 8) - Desvenlafaxin 200 mg/Tag (n = 8) 	<p>Vorher, nach 1-4 Tagen, nach 5-7 Tagen, wöchentlich bis Woche 8, nach 10, 14, 18, 22 und 26 Wochen</p>	<p>Nachteilige Ereignisse, Plasmakonzentration, depressive Symptomatik (CDRS-R), Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D17), klinischer Eindruck zur Verbesserung (CGI-I) und Schwere (CGI-S)</p>	<p><u>Thema:</u> Desvenlafaxin zur Behandlung von Major Depression <u>Ergebnisse:</u> Drop-out: - Kinder: 2 in Akutphase (6.9%), 8 in Verlängerungsphase (40%) - Jugendliche: 6 in Akutphase (20%), 13 in Verlängerungsphase (65%) Die Daten werden rein deskriptiv beschrieben. 1 Jugendlicher mit Desvenlafaxin 25 mg/Tag erlebte ein ernsthaftes nachteiliges Ereignis, andere nachteilige Ereignisse traten in allen Gruppen auf (insgesamt n = 14 Kinder [48.3%] und n = 21 Jugendliche [70%]). Bei den Kindern verringerte sich der CDRS-R-Gesamtwert am stärksten bei 10 mg/Tag Desvenlafaxin, am wenigsten bei 100 mg/Tag. Bei den Jugendlichen verringerte sich der CDRS-R-Gesamtwert am stärksten bei 100 mg/Tag Desvenlafaxin, am wenigsten bei 200 mg/Tag. In der HAM-D17 zeigten sich die größte Reduktion bei den Kindern bei 25 mg/Tag Desvenlafaxin, die geringste bei 50 mg/Tag. Bei den Jugendlichen zeigte sich die größte Reduktion bei 100 mg/Tag, die geringste bei 50 mg/Tag. Nach 6 Wochen erreichten 25% der Kinder und Jugendlichen eine Remission (CDRS-R ≤ 28), nach über 26 Wochen lag die Rate bei 30% (Kinder) bzw. 25% (Jugendliche). Nach 6 Wochen wurden 10% der Kinder und Jugendlichen als überhaupt nicht krank eingeschätzt (CGI-S), nach über 26 Wochen waren es je 5%. Nach 6 Wochen hatten sich 70% der Kinder in ihrer Symptomatik stark oder sehr stark verbessert (CGI-I), bei den Jugendlichen lag diese Rate bei 85%. Nach über 26 Wochen hatten sich sowohl Kinder als auch Jugendliche zu 85% stark oder sehr stark verbessert. <u>Schlussfolgerungen:</u> Es liegen keine Schlussfolgerungen vor.</p>

Laufende oder unveröffentlichte Studien zur Pharmakotherapie ohne Ergebnisse

Thema	Titel	ClinicalTrials.gov Identifier oder andere Referenz	Weitere Informationen
Bupropion	Hormone and Sleep Response to Antidepressant Treatment in Adolescents and Adults With Depression	NCT00106197	Unkontrolliert, laufend
Creatin	Dose-Ranging Trial of Creatine Augmentation for Adolescent Females With Treatment-Resistant Major Depressive Disorder	NCT01601210	RCT, laufend
	Creatine Treatment for Female Adolescents With Depression Who Are Non-Responders to Fluoxetine or Escitalopram	NCT00851006	Unkontrolliert, laufend
Desvenlafaxin	A Study Of DVS SR In Treatment Of Children And Adolescent Outpatients With MDD	NCT01372150	Unkontrolliert, laufend
	A Study Of DVS SR In Treatment Of Children And Adolescent Outpatients With MDD	NCT01371734	Unkontrolliert, laufend
	A 6-Month Extension Study To The B2061032 Study To Evaluate The Safety, Tolerability, And Efficacy Of DVS SR In The Treatment Of Child And Adolescent Outpatients With MDD	NCT01371708	Unkontrolliert, laufend
	A 6-Month Open-Label Extension Study to the B2061014 Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of DVS SR in the Treatment of Children and Adolescents With MDD	NCT01371721	Unkontrolliert, laufend
EMSAM (MAOI)	Phase IV: Safety and Efficacy of EMSAM in Adolescents With Major Depression	NCT00531947	RCT, abgeschlossen
Escitalopram	Safety Study of Escitalopram in Children 7 to 11 Years of Age With Major Depressive Disorder	NCT01198795	RCT, laufend
	Biomarkers of Antidepressant Treatment in Adolescents With Major Depression (The Adolescents MDD Study)	NCT01185977	RCT, laufend
	Childhood Adversity, Genetic Polymorphisms and Stress in First Onset Major Depression	NCT00517764	Unkontrolliert, laufend
Fluoxetin	Effectiveness of Fluoxetine in Young People for the Treatment of Major Depression and Marijuana Dependence (CADY)	NCT00149643	RCT, Status unbekannt
Fluvoxamin	(Fluvoxamine maleate) in the treatment of depression/depressive state : A post-marketing clinical study in children and adolescents (8 through 18 years of age) -A double-blind, randomized, placebo-controlled study	NCT00353028	RCT, abgeschlossen
Johanniskraut	„DEpressionsbehandlung bei Minderjährigen mit JOhanniskraut-Studie“(DEMIJO) mit 12 Studienzentren in Deutschland, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung	DGKJP-Kongressvortrag 2011 (PD Dr. M. Kölch, ..., Prof. Dr. J.M. Fegert, Universitätsklinikum Ulm)	RCT, laufend
Lamotrigin	Lamotrigine in Treatment Resistant Depression in Adolescents	NCT00284791	RCT, aufgeschoben
Reboxetin	Reboxetine Treatment in Depressed Children and Adolescents an 8-Week, Open Study	NCT00426946	Unkontrolliert, laufend
Verschiedene SSRIs	Antidepressant Safety in Kids Study (ASK)	NCT00395213	Unkontrolliert, laufend
Vortioxetin	An Open-label Study Evaluating the Pharmacokinetics and Tolerability of Lu AA21004 in Connection With Multiple Oral Dosing of Lu AA21004 in Child and Adolescent Patients With a DSM-IV Diagnosis of Depressive or Anxiety Disorder	NCT01491035	Unkontrolliert, laufend

Anmerkungen

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. ADS: Aufmerksamkeitsdefizitstörung (ohne Hyperaktivität). CDRS-R: Children's Depression Rating Scale – Revised. CGI: Clinical Global Improvement. CRD: Centre for Reviews and Dissemination (Anbieter von Datenbanken und Informationen zur evidenzbasierten Medizin). EG: Evidenzgrad. EKG: Elektrokardiogramm. EKT: Elektrokonulsive Therapie. k: Anzahl der Primärstudien. KI: Konfidenzintervall. MA: Metaanalyse. MAOI: Monoaminoxidase-Hemmer. NNH: number needed to harm. NNT: number needed to treat. PTBS: Posttraumatische Belastungsstörung. SR: Systematischer Review. SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. TZA: Trizyklische Antidepressiva. VT: Verhaltenstherapie.

Studien, die sowohl Psycho- als auch Pharmakotherapie berücksichtigen, sind in der Evidenztabelle „Psycho- und Pharmakotherapie“ enthalten. Für Reviews, zu denen eine Zusammenfassung und Bewertung des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) vorlag, wurde diese herangezogen. Alle weiteren Reviews und Studien mit Kontrollbedingung wurden von zwei Beurteilerinnen zunächst unabhängig bewertet und dann diskutiert. Die Ergebnisse dieser Bewertung finden sich unter „Kritik“ (hier sind jeweils die nicht erfüllten Qualitätskriterien aufgeführt) sowie unter „EG“ (gemeinsam vorgeschlagene Evidenzgrade).

Bei folgenden Studien wurde erst nach Bestellung des Volltextes erkennbar, dass keinerlei Beschreibung des methodischen Vorgehens enthalten war, und sie daher als unsystematisch betrachtet werden mussten: Bostic 2005 [114], Bridge 2005 [4], Judd 1995 [115], Kratochvil 2006 [116], Moreno 2006 [117]. Folgende Reviews zeigten so gravierende methodische Mängel, dass sie ebenfalls ausgeschlossen wurden: DeVane 1996 [118], Sakinofsky 2007 [119, 120].

Folgende Studien wurden ausgeschlossen, da sie keine separaten Ergebnisse für Kinder und Jugendliche mit depressiven Störungen berichten bzw. Einzelstudien mit Patientenpopulationen explizit ausschlossen: Clavenna 2009 [121], Dudley 2010 [122]. Der Review von Morgan 2008 [123] thematisiert zwar u.a. die Behandlung von depressiven Störungen mit Johanniskraut, enthält hierzu aber keine Daten für Kinder und Jugendliche.

Literatur

1. Zuckerbrot, R.A., et al., *Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management*. Pediatrics, 2007. **120**(5): p. e1299-312.
2. Cheung, A.H., et al., *Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management*. Pediatrics, 2007. **120**(5): p. e1313-26.
3. Cheung, A.H., G.J. Emslie, and T.L. Mayes, *Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression*. J Child Psychol Psychiatry, 2005. **46**(7): p. 735-54.
4. Bridge, J.A., et al., *The risks and benefits of antidepressant treatment for youth depression*. Ann Med, 2005. **37**(6): p. 404-12.
5. National Collaborating Centre for Mental Health, *Depression in Children and Young People. Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care*, in *National Clinical Practice Guideline Number 282005*, The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists: London. p. 233.
6. Birmaher, B., et al., *Randomized, controlled trial of amitriptyline versus placebo for adolescents with "treatment-resistant" major depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998. **37**(5): p. 527-35.
7. Geller, B., et al., *Double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in depressed adolescents using a "fixed plasma level" design*. Psychopharmacol Bull, 1990. **26**(1): p. 85-90.
8. Geller, B., et al., *Double-blind, placebo-controlled study of nortriptyline in depressed children using a "fixed plasma level" design*. Psychopharmacol Bull, 1989. **25**(1): p. 101-8.
9. Keller, M.B., et al., *Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2001. **40**(7): p. 762-72.
10. Klein, R.G., et al., *Adolescent depression: controlled desipramine treatment and atypical features*. Depress Anxiety, 1998. **7**(1): p. 15-31.
11. Kutcher, S., et al., *Response to desipramine treatment in adolescent depression: a fixed-dose, placebo-controlled trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994. **33**(5): p. 686-94.
12. Kye, C.H., et al., *A randomized, controlled trial of amitriptyline in the acute treatment of adolescent major depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1996. **35**(9): p. 1139-44.
13. Puig-Antich, J., et al., *Imipramine in prepubertal major depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(1): p. 81-9.
14. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2002. **41**(10): p. 1205-15.
15. Emslie, G.J., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(11): p. 1031-7.
16. Simeon, J.G., et al., *Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1990. **14**(5): p. 791-5.
17. March, J.S. and Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Team, *Fluoxetine, Cognitive-Behavioral Therapy, and Their Combination for Adolescents With Depression Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial*. Journal of the American Medical Association (JAMA), 2004. **292**: p. 807-820.
18. Wagner, K.D., et al., *Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials*. JAMA, 2003. **290**(8): p. 1033-41.
19. Wagner, K.D., et al., *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of escitalopram in the treatment of pediatric depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(3): p. 280-8.
20. Wagner, K.D., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(6): p. 1079-83.
21. Mandoki, M.W., et al., *Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression*. Psychopharmacol Bull, 1997. **33**(1): p. 149-54.
22. Geller, B., et al., *Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study*. J Affect Disord, 1998. **51**(2): p. 165-75.
23. Braconnier, A., et al., *Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003. **42**(1): p. 22-9.
24. US Preventive Services Task Force, *Screening and Treatment for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Pediatrics, 2009. **123**: p. 1223-1228.
25. Mayes, T.L., et al., *Do children and adolescents have differential response rates in placebo-controlled trials of fluoxetine?* Cns Spectrums, 2007. **12**(2): p. 147-54.
26. Berard, R., et al., *An international, multicenter, placebo-controlled trial of paroxetine in adolescents with major depressive disorder*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(1-2): p. 59-75.
27. Emslie, G.J., et al., *Paroxetine treatment in children and adolescents with major depressive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(6): p. 709-19.
28. Donnelly, C.L., et al., *Sertraline in children and adolescents with major depressive disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006. **45**(10): p. 1162-70.
29. Bridge, J.A., et al., *Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials*. JAMA, 2007. **297**(15): p. 1683-96.

30. Hazell, P., et al., *Tricyclic drugs for depression in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(2): p. CD002317.
31. Hazell, P., et al., *Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis*. BMJ, 1995. **310**(6984): p. 897-901.
32. Bernstein, G.A., B.D. Garfinkel, and C.M. Borchardt, *Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1990. **29** (5): p. 773-781.
33. Hughes, C.W., et al., *The effect of concomitant disorders in childhood depression on predicting treatment response*. Psychopharmacol Bull, 1990. **26** (2): p. 235-238.
34. Pettit, T.A. and W. Law, 3rd, *Imipramine treatment of depressed children: a double-blind pilot study*. J Clin Psychopharmacol, 1982. **2**(2): p. 107-110.
35. Kashani, J.H., W.O. Shekim, and J.C. Reid, *Amitriptyline in children with major depressive disorder: a double-blind crossover pilot study*. J Am Acad Child Psychiatry, 1984. **23**(3): p. 348-51.
36. Kramer, A.D. and R.J. Feiguine, *Clinical effects of amitriptyline in adolescent depression. A pilot study*. J Am Acad Child Psychiatry, 1981. **20**(3): p. 636-44.
37. Boulos, C., et al., *Response to desipramine treatment in adolescent major depression*. Psychopharmacol Bull, 1991. **27**(1): p. 59-65.
38. Geller, B., et al., *Pharmacokinetically designed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6- to 12-year-olds with major depressive disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992. **31**(1): p. 34-44.
39. Hetrick, S.E., et al. *Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD004851.pub3.
40. Hetrick, S.E., J.E. McKenzie, and S.N. Merry, *The use of SSRIs in children and adolescents*. Curr Opin Psychiatry, 2010. **23**(1): p. 53-7.
41. Hetrick, S.E., et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD004851.pub2.
42. von Knorring, A.-L., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of citalopram in adolescents with major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol, 2006. **26**(3): p. 311-5.
43. Emslie, G.J., et al., *Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(7): p. 721-9.
44. Almeida-Montes, L.G. and A. Friederichsen, *Treatment of major depressive disorder with fluoxetine in children and adolescents. A double-blind, placebo-controlled study [Tratamiento del trastorno depresivo mayor con fluoxetina en niños y adolescentes. Estudio doble ciego, controlado con placebo]* Psiquiatria Biologica, 2005. **12**(5): p. 198-205.
45. GlaxoSmithKline Clinical Disclosure *Paxil Japanese post marketing paediatric study in depression (double-blind, placebo controlled study) [NCT00812812]*. ClinicalTrials.gov [www.clinicaltrials.gov], 2011.
46. Emslie, G.J., et al., *Venlafaxine ER for the treatment of pediatric subjects with depression: results of two placebo-controlled trials*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2007. **46**(4): p. 479-88.
47. Ambrosini, P.J., *A review of pharmacotherapy of major depression in children and adolescents*. Psychiatr Serv, 2000. **51** (5): p. 627-633.
48. Bridge, J.A. and D.A. Axelson, *The contribution of pharmacoepidemiology to the antidepressant-suicidality debate in children and adolescents*. International Review of Psychiatry, 2008. **20**(2): p. 209-14.
49. Gentile, S., *Antidepressant use in children and adolescents diagnosed with major depressive disorder: what can we learn from published data?* Reviews on Recent Clinical Trials, 2010. **5**(1): p. 63-75.
50. Möller, H.-J., et al., *Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2008. **258** Suppl 3: p. 3-23.
51. Moreno, C., et al., *Antidepressants in child and adolescent depression: where are the bugs?* Acta Psychiatr Scand, 2007. **115**(3): p. 184-95.
52. Preskorn, S.H., et al., *Depression in prepubertal children: dexamethasone nonsuppression predicts differential response to imipramine vs. placebo*. Psychopharmacol Bull, 1987. **23**(1): p. 128-33.
53. Papanikolaou, K., et al., *Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study*. J Neural Transm, 2006. **113**(3): p. 399-415.
54. Sallee, F.R., et al., *Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trial*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(5): p. 668-73.
55. Polanczyk, G., et al., *Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children*. Curr Pharm Des, 2010. **16**(22): p. 2462-73.
56. Kronenberg, S., et al., *Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2007. **17**(6): p. 741-50.
57. Rutherford, B.R., et al., *Deconstructing pediatric depression trials: An analysis of the effects of expectancy and therapeutic contact*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50** (8): p. 782-795.
58. Tsapakis, E.M., et al. *Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2008. 10-17.
59. Deas, D., et al., *A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline in depressed adolescent alcoholics: A pilot study*. Hum Psychopharmacol, 2000. **15** (6): p. 461-469.
60. Avci, A., et al., *Comparison of moclobemide and placebo in young adolescents with major depressive disorder*. Annals of Medical Sciences, 1999. **8** (1): p. 31-40.
61. Maneeton, N. and M. Srisurapanont, *Tricyclic antidepressants for depressive disorders in children and adolescents: a meta-analysis of randomized-controlled trials*. J Med Assoc Thai, 2000. **83**(11): p. 1367-74.
62. Apter, A., et al., *Evaluation of suicidal thoughts and behaviors in children and adolescents taking paroxetine*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(1-2): p. 77-90.
63. Geller, D.A., et al., *Paroxetine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(11): p. 1387-96.
64. Wagner, K.D., et al., *A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(11): p. 1153-62.

65. Barbui, C., E. Esposito, and A. Cipriani, *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies*. CMAJ Canadian Medical Association Journal, 2009. **180**(3): p. 291-7.
66. Bridge, J.A., et al. *Placebo response in randomized controlled trials of antidepressants for pediatric major depressive disorder*. Am J Psychiatry, 2009. 42-49.
67. Courtney, D.B., *Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials*. Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2004. **49**(8): p. 557-63.
68. Dubicka, B., S. Hadley, and C. Roberts, *Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants: meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2006. **189**: p. 393-8.
69. Gibbons, R.D., et al., *Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment: Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine*. Arch Gen Psychiatry, 2012: p. archgenpsychiatry.2011.2048.
70. Hammad, T.A., T. Laughren, and J. Racoosin, *Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(3): p. 332-9.
71. Hammerness, P.G., F.M. Vivas, and D.A. Geller, *Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric psychopharmacology: A review of the evidence*. J Pediatr, 2006. **148** (2): p. 158-165.
72. Holtmann, M., S. Bolte, and F. Poustka, *Suizidalität bei depressiven Kindern und Jugendlichen unter Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern. Review und Metaanalyse verfügbarer plazebokontrollierter Doppelblindstudien*. Nervenarzt, 2006. **77**(11): p. 1332-7.
73. Kaizar, E.E., et al., *Do antidepressants cause suicidality in children? A Bayesian meta-analysis*. Clin Trials, 2006. **3**(2): p. 73-90; discussion 91-8.
74. March, J.S., B.J. Klee, and C.M.E. Kremer, *Treatment benefit and the risk of suicidality in multicenter, randomized, controlled trials of sertraline in children and adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(1-2): p. 91-102.
75. Mosholder, A.D. and M. Willy, *Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(1-2): p. 25-32.
76. Reyes, M.M., et al., *Time-lag bias in trials of pediatric antidepressants: a systematic review and meta-analysis*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011. **50**(1): p. 63-72.
77. Sharp, S.C. and J.A. Hellings, *Efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression in children and adolescents: practitioner review*. Clin Drug Investig, 2006. **26**(5): p. 247-55.
78. Smith, E.G., *Association between antidepressant half-life and the risk of suicidal ideation or behavior among children and adolescents: confirmatory analysis and research implications*. J Affect Disord, 2009. **114**(1-3): p. 143-8.
79. Tauscher-Wisniewski, S., et al., *Meta-analysis of aggression and/or hostility-related events in children and adolescents treated with fluoxetine compared with placebo*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2007. **17**(5): p. 713-8.
80. Usala, T., et al., *Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. **18**(1): p. 62-73.
81. Wallace, A.E., et al., *A cumulative meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: Did unpublished studies influence the efficacy/safety debate?* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(1-2): p. 37-58.
82. Whittington, C.J., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data*. Lancet, 2004. **363**(9418): p. 1341-5.
83. Wohlfarth, T.D., et al., *Antidepressants use in children and adolescents and the risk of suicide*. Eur Neuropsychopharmacol, 2006. **16**(2): p. 79-83.
84. Kaminski, A. and G. Gartlehner, *Children and adolescents with major depressive disorders: Are some second generation antidepressants better than others?* European Psychiatry. Conference: 19th European Congress of Psychiatry, EPA, 2011. **20110312**(20110315).
85. Attari, A., et al., *Comparison of Efficacy of Fluoxetine with Nortriptyline in Treatment of Major Depression in Children and Adolescents: a double-blind study*. Journal of Research in Medical Sciences, 2006. **11**(1): p. 24-30.
86. Eli Lilly and Company *A double-blind, efficacy and safety study of duloxetine versus placebo in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder [NCT00849901]*. ClinicalTrials.gov [www.clinicaltrials.gov], 2012.
87. Eli Lilly and Company *A double-blind, efficacy and safety study of duloxetine versus placebo in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder [NCT00849693]*. ClinicalTrials.gov [www.clinicaltrials.gov], 2012.
88. Cheung, A., et al. *Maintenance study for adolescent depression*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008. 389-94.
89. Heiligenstein, J.H., et al., *Fluoxetine 40-60 mg versus fluoxetine 20 mg in the treatment of children and adolescents with a less-than-complete response to nine-week treatment with fluoxetine 10-20 mg: a pilot study*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16**(1-2): p. 207-17.
90. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2004. **43**(11): p. 1397-405.
91. Emslie, G.J., et al., *Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents*. Am J Psychiatry, 2008. **165**(4): p. 459-67.
92. Tao, R., et al., *Early prediction of acute antidepressant treatment response and remission in pediatric major depressive disorder*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(1): p. 71-78.
93. Yang, L.P.H. and L.J. Scott, *Escitalopram: in the treatment of major depressive disorder in adolescent patients*. Paediatr Drugs, 2010. **12**(3): p. 155-63.
94. Jorm, A.F., et al., *Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression in children and adolescents*. Med J Aust, 2006. **185**(7): p. 368-72.
95. Hübner, W.D. and T. Kirste, *Experience with St John's wort (Hypericum perforatum) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances*. Phytother Res, 2001. **15** (4): p. 367-370.

96. Findling, R.L., et al., *An open-label pilot study of St. John's wort in juvenile depression*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2003. **42 (8)**: p. 908-914.
97. Simeon, J., et al., *Open-label pilot study of St. John's Wort in adolescent depression*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2005. **15 (2)**: p. 293-301.
98. Hübner, W.D. and T. Kirste, *Depressive Symptome und psychovegetative Störungen bei Kindern unter 12 Jahren. Ergebnisse einer Beobachtungsstudie mit Johanniskraut (Hypericum perforatum)*. Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin, 2002. **14 (6)**: p. 318-324.
99. Hübner, W.D. and T. Kirste, *Erfahrungen mit Johanniskraut (Hypericum perforatum) bei Kindern unter 12 Jahren mit depressiven Symptomen und psychovegetativen Störungen*. Zeitschrift für Phytotherapie, 2002. **23 (3)**: p. 112-115.
100. Abe, K. and M. Ohta, *Intermittent lithium administration for prophylaxis of periodic depression of puberty*. Lithium, 1992. **3(4)**: p. 263-268.
101. Motohashi, N., A. Usui, and T. Kariya, *A case of periodic depression in an adolescent girl: Treatment with lithium carbonate*. Lithium, 1992. **3(2)**: p. 150-151.
102. Ryan, N.D., et al., *Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1988. **27(3)**: p. 371-6.
103. Strober, M., et al., *The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992. **31(1)**: p. 16-20.
104. Walter, G., B. Lyndon, and R. Kubb, *Lithium augmentation of venlafaxine in adolescent major depression*. Aust N Z J Psychiatry, 1998. **32(3)**: p. 457-9.
105. Kondo, D.G., et al., *Open-label adjunctive creatine for female adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study*. J Affect Disord, 2011. **135(1-3)**: p. 354-61.
106. Pathak, S., E.S. Johns, and R.A. Kowatch, *Adjunctive quetiapine for treatment-resistant adolescent major depressive disorder: a case series*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2005. **15(4)**: p. 696-702.
107. Ayton, A., *Selective resolution of bulimic symptoms and increased suicidal behaviour in an adolescent during fluoxetine treatment*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2003. **7 (3)**: p. 213-216.
108. Tufan, A.E. and H. Kutlu, *Adjunctive quetiapine may help depression comorbid with pervasive developmental disorders*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009. **33 (8)**: p. 1570-1571.
109. Kallepalli, B.R., et al., *Trazodone is only slightly faster than fluoxetine in relieving insomnia in adolescents with depressive disorders*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 1997. **7 (2)**: p. 97-107.
110. Findling, R.L., et al., *A pilot pharmacotherapy trial for depressed youths at high genetic risk for bipolarity*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2008. **18 (6)**: p. 615-621.
111. Eli Lilly and Company *Open-label study of duloxetine in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder [NCT00529789]*. ClinicalTrials.gov [\[www.clinicaltrials.gov\]](http://www.clinicaltrials.gov), 2011.
112. Pfizer Inc. *Study evaluating desvenlafaxine succinate sustained-release tablets (DVS SR) in the treatment of child and adolescent outpatients with major depressive disorder [NCT00669110]*. ClinicalTrials.gov [\[www.clinicaltrials.gov\]](http://www.clinicaltrials.gov), 2011.
113. Pfizer Inc. *Study evaluating desvenlafaxine succinate sustained-release (DVS SR) in the treatment of child and adolescent outpatients with major depressive disorder [NCT00619619]*. ClinicalTrials.gov [\[www.clinicaltrials.gov\]](http://www.clinicaltrials.gov), 2011.
114. Bostic, J.Q., et al., *Treatment of depression in children and adolescents*. Journal of Psychiatric Practice, 2005. **11 (3)**: p. 141-154.
115. Judd, L.L. and M.H. Rapaport, *Effect of pharmacotherapy on suicidal ideation and behavior*. Depression, 1995. **2 (3)**: p. 169-172.
116. Kratochvil, C.J., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression: is the balance between benefits and risks favorable?* J Child Adolesc Psychopharmacol, 2006. **16(1-2)**: p. 11-24.
117. Moreno, C., A.M. Roche, and L.L. Greenhill, *Pharmacotherapy of child and adolescent depression*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2006. **15(4)**: p. 977-98.
118. DeVane, C.L. and F.R. Sallee, *Serotonin selective reuptake inhibitors in child and adolescent psychopharmacology: A review of published experience*. J Clin Psychiatry, 1996. **57 (2)**: p. 55-66.
119. Sakinofsky, I., *Treating suicidality in depressive illness. Part 2: does treatment cure or cause suicidality?* Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2007. **52(6 Suppl 1)**: p. 85S-101S.
120. Sakinofsky, I., *The current evidence base for the clinical care of suicidal patients: strengths and weaknesses*. Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, 2007. **52(6 Suppl 1)**: p. 7S-20S.
121. Clavenna, A. and M. Bonati, *Adverse drug reactions in childhood: A review of prospective studies and safety alerts*. Arch Dis Child, 2009. **94 (9)**: p. 724-728.
122. Dudley, M., R. Goldney, and D. Hadzi-Pavlovic *Are adolescents dying by suicide taking SSRI antidepressants? A review of observational studies*. Australas Psychiatry, 2010. 242-245.
123. Morgan, A.J. and A.F. Jorm, *Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: A systematic review*. Annals of General Psychiatry, 2008. **7**.