

Antidepressiva und Suizidalität [CME]

Zusammenfassung

Die wissenschaftliche Evidenz widerspricht der Behauptung, dass Antidepressiva für Menschen mit Depressionen lebensrettend sind; dies gilt zumindest für den „durchschnittlichen“ Patienten. Behandlungsleitlinien sind entsprechend zurückhaltend, was den Einsatz von Antidepressiva zur alleinigen Behandlung von Suizidalität anbelangt. Sie empfehlen eine multimodale Krisenintervention. Wenn dabei Antidepressiva eingesetzt werden, dann mit besonderem Augenmerk auf ein mögliches erhöhtes Suizidrisiko nach Beginn der Behandlung und auf ein engmaschiges klinisches Monitoring.

Antidepressiva sind keine „Killermedikamente“, wie sie manchmal von ihren Kritikern und in den sozialen Medien dargestellt werden. Im klinischen Alltag wird aber nach unserer Beobachtung das erhöhte Risiko für Suizidalität nach Erst- und Neuverschreibung, bei Veränderungen der Dosis und auch nach Absetzen von Antidepressiva zu wenig beachtet. Außerdem werden die Wirksamkeit von Antidepressiva weiterhin über- und die Behandlungsrisiken unterschätzt.

Daher sollten Ärztinnen und Ärzten bestehende Verschreibungsautomatismen hinterfragen. Bei Depressionen sollten andere Behandlungsformen Vorrang haben und eine informierte, gemeinsame Therapieentscheidung getroffen werden.

In Deutschland starben im Jahr 2022 insgesamt 10.119 Menschen durch Suizid ^[1]. Suizidversuche werden nicht systematisch erhoben, aber es wird geschätzt, dass auf jeden Suizid 15-20 Suizidversuche kommen ^[2]. Rund 75% der Suizide werden von Männern begangen. Suizidversuche sind dagegen bei Frauen häufiger. Die geringere Letalität bei Frauen wird unter anderem mit der Präferenz für weniger radikale Suizidmethoden begründet.

Suizide gibt es in jeder Altersgruppe. Das relative Suizidrisiko nimmt jedoch ab 70 Jahren deutlich zu, vor allem bei Männern (Inzidenz > 40 pro 100.000 Einwohner). In Deutschland wurden im Jahr 2022 192 Suizide bei den < 20-Jährigen erfasst, 1,9% aller, davon 20 unter 15 Jahren. 638 Suizide wurden im Alter zwischen 20-29 Jahren begangen (6,3%), 1.895 zwischen 30-49 Jahren (18,7%), 3.759 zwischen 50-69 Jahren (37,1%) und 3.671 bei den ≥ 70-Jährigen (25,2%). Insgesamt ist die Zahl der Suizide seit den 80er Jahren aber deutlich zurückgegangen. Während 1980 in Deutschland sich noch 50 Personen pro Tag das Leben nahmen, waren es 2022 „nur“ noch 28 Personen ^[1]. Interessant wird es sein, zu sehen, wie sich die Ereignisse und Maßnahmen um die Zeit der Pandemie auf diese Zahlen auswirken.

Ursachen: Suizidalität ist ein komplexes, multikausales Phänomen mit vielen interagierenden Faktoren. Hauptrisikofaktoren sind selbstverletzendes oder suizidales Verhalten in der Vergangenheit und verschiedene psychische Störungen und Erkrankungen^[3]. Als Auslöser gelten Partnerschafts- und familiäre Konflikte, juristische Probleme und Suizide im sozialen Umfeld. Auch Medikamente können Suizidalität verstärken oder sogar auslösen (vgl.^[4]). Ein Beispiel hierfür war der Appetitzügler Rimonabant, der auf Grund von Depressionen und Suizidalität als Nebenwirkung (NW) nach 2 Jahren wieder vom Markt genommen wurde. Typischerweise sind diese katastrophalen, aber seltenen NW in den Zulassungsstudien nicht aufgefallen (vgl.^[5]).

Eine Recherche in einer NW-Datenbank^[6] mit dem Suchbegriff „Suizid“ ergab Treffer bei über 70 Medikamenten, darunter Sedativa (z.B. Alprazolam, Baclofen, Clonazepam), Antipsychotika (Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon), Antikonvulsiva (Gabapentin, Lamotrigin, Pregabalin, Topiramat), Schmerzmittel (Celecoxib, Hydromorphon, Tramadol), Antiinfektiva (Clofazimin, Efavirenz, Lamivudin, Mefloquin, Nelfinavir, Ribavirin, Sofosbuvir) u.v.m. Die meisten Treffer gab es bei den Psychopharmaka, darunter auch viele, die zur Behandlung von Depressionen zugelassen sind, wie die nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NSMRI) Clomipramin und Doxepin, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Citalopram, Fluoxetin und Sertralin, dem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SNRI) Venlafaxin und weiteren Antidepressiva (AD) wie Trazodon oder Bupropion.

Eine eindeutige Kausalität lässt sich im Einzelfall bei einem so komplexen Geschehen wie Suizid kaum nachweisen. Das gilt auch für die involvierten Medikamente. Da bei der Mehrzahl der Suizidopfer eine psychiatrische Grunderkrankung vorliegt, sind sie oft entsprechend vorbehandelt, nicht selten mit mehreren Psychopharmaka gleichzeitig. Die Zusammenhänge zwischen Neuverordnungen, Dosisänderungen und auch dem Absetzen von Psychopharmaka^[7] mit Suizidgedanken, Suizidversuchen und Suiziden sollten aber bekannt sein und entsprechende Verdachtsfälle gemeldet werden.

Einfluss der Antidepressiva auf die Suizidalität: Der günstige Einfluss von AD auf Symptome und Verlauf einer Depression wird von vielen Ärztinnen und Ärzten und auch den Patientinnen und Patienten nach wie vor überschätzt. Wir haben schon mehrfach darauf hingewiesen, dass die Behandlungseffekte heterogen und im Mittel sehr überschaubar sind. Die Ansprechrates betragen mit einem AD durchschnittlich 56-60% vs. 42-47% mit Placebo (vgl.^[8]). Etwa ein Drittel der Patienten profitieren gar nicht von der Einnahme eines AD, haben aber eine oder mehrere der vielen NW. Nach wie vor gibt es keine eindeutigen Prädiktoren für den Behandlungserfolg. Für die vielen Unsicherheiten in Bezug auf Nutzen und Risiken einer Behandlung mit AD gibt es viele inhaltliche und formale Erklärungen^[9], über die wir schon häufig berichtet haben.

Die Vorstellung, dass durch die Einnahme von AD Suizide im Durchschnitt verhindert werden, kann als weitestgehend widerlegt gelten^[10],^[11]. Entsprechend zurückhaltend sind die Empfehlungen in den hochwertigen Leitlinien. Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Unipolare Depression^[12] empfiehlt bei suizidalen depressiven Patienten ein multimodales und multiprofessionelles Vorgehen mit dem Kürzel „BELLA“:

Beziehung aufbauen (Gesprächs- und Beziehungsangebote);

Erfassen der Situation (Klärung des Behandlungssettings, Einweisungskriterien, Notfallplan usw.);

Linderung der schweren Symptome (Krisenintervention und Psychotherapie, medikamentöse Therapie);

Leute einbeziehen, die unterstützen können (Familie, Freunde usw.);

Ansatz zur Problembewältigung finden.

Im Rahmen der Linderung von Symptomen bei der Krisenintervention können auch Medikamente eingesetzt werden, z.B. zur Behandlung der zugrundeliegenden psychischen Störung (offene Empfehlung). Genannt werden neben AD auch Lithium, Benzodiazepine, Antipsychotika und Esketamin. Explizit wird in der NVL darauf hingewiesen, dass AD keine adäquate alleinige Behandlungsoption bei suizidalen Patienten sind. Wenn AD bei suizidalen Patienten verordnet werden, dann sollen Wirkstoffe mit Letalität in hoher Dosis vermieden werden und ein möglicher Anstieg des Suizidrisikos durch eine Agitationssteigerung in der Frühphase der Behandlung (s.u.) berücksichtigt und beobachtet werden (starke Positivempfehlung).

Das dürfte viele überraschen, denn in der psychiatrischen Praxis ist eine Behandlung mit AD bei Depressionen mit Suizidgedanken nach wie vor mehr die Regel als die Ausnahme. Vielleicht auch deshalb, weil AD nach wie vor als sicher und wirksam gelten und weil viele Psychiater in den 90er und 2000er Jahren den Rückgang der Suizidzahlen mit den steigenden Verordnungen von AD in Zusammenhang gebracht und als indirekten Wirksamkeitsnachweis angeführt haben. Die Störanfälligkeit solcher Beobachtungen ist aber bekanntlich hoch und die Beweiskraft entsprechend gering^[13], sodass diese Deutung heute nicht mehr akzeptiert werden sollte.

Antidepressiva als Auslöser von Suizidalität: Seit > 20 Jahren ist bekannt, dass AD der zweiten Generation (SSRI, SNRI, atypische AD) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen das Risiko für suizidale Gedanken und suizidales Verhalten steigern können^[14]. Dies hat die FDA schon 2004 dazu veranlasst, eine entsprechende „black-box“-Warnung herauszugeben. Erst kürzlich wurden in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Angststörung unter Escitalopram wieder vermehrt Suizidgedanken registriert (9,5% vs. 1,5% mit Plazebo). Bezeichnenderweise wird dieser Befund von den Autoren in ihren Schlussfolgerungen ignoriert und Escitalopram als wirksam und „gut verträglich“ beschrieben^[15]. Dieses jahrelange Herunterspielen der Risiken von AD in großen Teilen der psychiatrischen Gemeinschaft ist unverständlich und bleibt rätselhaft.

Die Befürworter der AD führen immer wieder an, dass eine „unbehandelte“ Depression mehr Schaden anrichtet, als das iatrogen durch Medikamente induzierte Suizidrisiko bei einigen wenigen Patienten. Diese Argumentation ist jedoch nicht überzeugend. Zum einen, weil das Nichtverordnen eines AD ja nicht bedeutet, dass nicht behandelt wird und zum anderen, weil die Wirksamkeit von SSRI und SNRI bei Kindern und Jugendlichen generell unterhalb der klinischen Signifikanzschwelle liegt^[14].

Aber auch bei Erwachsenen gibt es schon lange Hinweise darauf, dass AD das Suizidrisiko erhöhen können. Vor knapp 20 Jahren fanden zwei Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erhöhte Raten von Suizidversuchen bei Erwachsenen, die SSRI einnahmen^[16],^[17]. Bei der Beurteilung muss mitberücksichtigt werden, dass es in vielen RCTs mit AD Ungereimtheiten gibt. Suizidale Ereignisse wurden nicht oder nur teilweise berichtet oder falsch klassifiziert, und es gibt viele Hinweise auf einen ausgeprägten Publikations- und Sponsorenbias^[9],^[13]. Dies hat nicht nur das Vertrauen in die Wirksamkeit der AD, sondern generell in die psychiatrische Forschung getrübt.

Auch neuere systematische Übersichtsarbeiten von RCTs mit längerfristigem Einsatz von AD kommen zu dem Ergebnis, dass Suizidversuche bei Erwachsenen signifikant und Suizide grenzwertig signifikant häufiger vorkommen als mit Placebo^[10], wobei Suizide insgesamt nicht häufig sind: 1,45 Suizide und 2,76 Suizidversuche pro 1.000 Patientenjahre. AD sind also keine „Killermedikamente“, wie das oft von deren extremen Kritikern suggeriert und mitunter auch in den sozialen Medien dargestellt wird. Aber jeder vermeidbare Tod ist eben einer zu viel.

Nicht das Suizidrisiko erhöhend wirken Lithiumsalze. Sie können sowohl zur „Augmentation“ einer bis dato nicht erfolgreichen Behandlung mit AD^[18] eingesetzt werden als auch zur langfristigen Rückfallprophylaxe bei unipolaren und bipolaren Depressionen. Die „suizid-präventive Wirkung“ ist auch ein Argument für eine länger dauernde Verordnung von Lithium^[19]. Auf Grund seiner engen therapeutischen Breite und einiger Kontraindikationen und Wechselwirkungen muss die Anwendung jedoch im Rahmen eines kontinuierlichen Monitorings erfolgen.

Hinweise auf eine höhere Rate von Suizidversuchen bei Erwachsenen, die AD einnehmen, kommen auch aus Beobachtungsstudien^[20]. Diese stehen zwar methodisch unter den RCTs, aber sie bilden die reale Welt mitunter besser ab und sind oft weniger industrienah. Nach einer Analyse von 87 „Fällen“ „aus einer deutsch-österreichischen und schweizerischen Datenbank zu Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, treten die meisten suizidalen Ereignisse kurz nach Beginn der Einnahme von AD auf (71% innerhalb der 1. bzw. 93% innerhalb von 2 Wochen) oder nach einer Steigerung der Dosis. Ruhelosigkeit, Ich-dystonische Gedanken oder Triebe und vermehrte Impulsivität werden als die häufigsten Warnsignale genannt^[21]. Betroffen sind anscheinend auch oft Menschen, die in der Vergangenheit noch nie an Suizid gedacht haben und bei denen andere Risikofaktoren für suizidales Verhalten nicht zu erkennen sind. Auch die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat 2004 über 448 Meldungen aus Deutschland über suizidale Handlungen im Zusammenhang mit SSRI und NSMRI berichtet^[22] und dazu aufgerufen, die Patienten während des Beginns einer antidepressiven Therapie und bei Dosissteigerungen sorgfältig zu überwachen und Verdachtsfälle zu melden. Es sei außerdem nochmals darauf hingewiesen, dass Suizidalität auch nach dem Absetzen von AD auftreten kann^[23],^[24].

Bei älteren Erwachsenen stellt sich die Situation des Suizidrisikos möglicherweise etwas anders dar. Nach einer nach dem Alter differenzierten Analyse von Daten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA ist die Suizidalität bei jungen Erwachsenen unter AD erhöht, bei mittelalten Erwachsenen unklar (weite Konfidenzintervalle) und bei älteren Erwachsenen (≥ 65 Jahre) vermindert^[25]. Bei Einschätzung der Evidenz muss auch hier wieder einschränkend erwähnt werden, dass für die Teilnahme an den

meisten RCT zu AD Suizidalität ein Ausschlusskriterium ist und Suizide in RCT seltener sind als im „echten Leben“.

Die Behauptung, dass AD lebensrettend sind, kann durch die publizierte Evidenz also nicht belegt werden, zumindest nicht für den „durchschnittlichen“ Patienten mit Depression. Suizidalität ist aus Sicht der Autorinnen und Autoren der NVL auch grundsätzlich keine Kontraindikation für die Behandlung mit AD, weder für die Fortführung einer bereits bestehenden Therapie, noch für den Neubeginn mit dem Ziel der Behandlung der Grunderkrankung. Die Therapie sollte selbstverständlich unter Beachtung der genannten Vorsichtsmaßnahmen erfolgen und die Patienten und ihre Angehörigen müssen über das eventuelle Auftreten von Suizidgedanken und der Notwendigkeit der sofortigen Information der Behandler aufgeklärt werden.

Die psychotropen Wirkungen von AD können für bestimmte Menschen zu bestimmten Zeiten von Vorteil sein, z.B. indem sie starke Angstgefühle mildern. Im Rahmen der Theorie komplexer Systeme können AD dazu beitragen, ein pathologisches Muster zu durchbrechen oder eine Desynchronisation zu bewirken. Das beobachten viele Ärztinnen und Ärzte tagtäglich, freilich ohne zu wissen, wie viel der positiven Wirkung Hinwendungs- und Placeboeffekt ist und wie viel dem natürlichen Verlauf einer Depression zuzurechnen ist. Andererseits muss aber auch damit gerechnet werden, dass sich AD negativ auf die adaptiven Prozesse bei Depressionen auswirken können.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/suizide.html> (Zugriff am 28.7.2024). ([Link zur Quelle](#))
2. Hegerl, U., et al.: Dtsch. Arztebl. 2024, 121, A-154/B-146. ([Link zur Quelle](#))
3. Franklin, J.C., et al.: Psychol. Bull. 2017, 143, 187. ([Link zur Quelle](#))
4. AMB 2014, 48, 49. ([Link zur Quelle](#))
5. AMB 2010, 44, 78. ([Link zur Quelle](#))
6. SIDER 4.1, Side effect „suicide“. (Abruf am 27.7.2024). ([Link zur Quelle](#))
7. Kostic, M., et al.: J. Clin. Psychiatry 2024, 85, 23cr14930. ([Link zur Quelle](#))
8. AMB 2018, 52, 17. AMB 2024, 58, 41. ([Link zur Quelle](#))
9. Seifert, J., Bleich, S., Seifert, R.: Depression, Angststörungen, bipolare Störung, Schizophrenie, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2023, Springer Verlag Berlin 2024. S. 483. ([Link zur Quelle](#))
10. Braun, C., et al.: Psychother. Psychosom. 2016, 85, 171. ([Link zur Quelle](#))
11. Baethge, C.: Nervenarzt 2024, 95, 651. ([Link zur Quelle](#))
12. Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression 2022: <https://www.leitlinien.de/themen/depression/version-3/version-3-0> (Abruf am 27.7.2024). ([Link zur Quelle](#))
13. Amendola, S., et al.: Crisis 2024, 45, 225. ([Link zur Quelle](#))
14. Hetrick, S.E., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2021, 5, CD013674. ([Link zur Quelle](#))
15. Strawn, J.R., et al.: J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. 2023, 33, 91. ([Link zur Quelle](#))

16. Fergusson, D., et al.: BMJ 2005, 330, 396. <https://www.bmj.com/content/330/7488/396.long>.
Erratum: BMJ 2005, 330, 653. ([Link zur Quelle](#))
17. Gunnell, D., et al.: BMJ 2005, 330, 385. <https://www.bmj.com/content/330/7488/385.long>.
Erratum: BMJ 2006, 333, 30. ([Link zur Quelle](#))
18. Bschor, T., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2014, 111, 766. ([Link zur Quelle](#))
19. Lewitzka, U., et al.: Int. J. Bipolar Disord. 2015, 3, 32. ([Link zur Quelle](#))
20. Hengartner, M.P., et al.: J. Epidemiol. Community Health 2021, 75, 523. ([Link zur Quelle](#))
21. Stübner, S., et al. (AMSP = ArzneiMittelSicherheit in der Psychiatrie): Int. J. Neuropsychopharmacol. 2018, 21, 814. ([Link zur Quelle](#))
22. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: SSRI und Suizidalität? Dtsch. Arztebl. 2004, 101, A2642.
23. Coupland, C., et al.: BMJ 2015, 350, h517. ([Link zur Quelle](#))
24. Valuck, R.J., et al.: J. Clin. Psychiatry 2009, 70, 1069. ([Link zur Quelle](#))
25. Stone, M.B., et al.: BMJ 2009, 339, b2880. ([Link zur Quelle](#))