DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 39, S. 45b; Ausgabe 06 / 2005

Metaanalysen und Fall-Kontroll-Studie zur Frage der Suizidalität unter Therapie mit SSRI

Seit mehr als 10 Jahren wird in einer sehr kontroversen und differenzierten wissenschaftlichen Diskussion die Meinung vertreten, dass selektive Serotonin-Wiederaufnahme(Reuptake)-Inhibitoren (SSRI) die Suizidalität depressiver Patienten fördern (5, 6, 7, 8). In einem Heft des British Medical Journal erschienen kürzlich drei Artikel und ein zusammenfassender Kommentar zu diesem Thema (1, 2, 3, 4).

D. Ferguson et al. aus Kanada und Wales (1) werteten alle verfügbaren in Medline- und Cochrane-Register erfassten randomisiert-kontrollierten Studien von mehr als einer Woche Dauer aus, in denen SSRI bei Depression und anderen Indikationen mit Plazebo oder anderen Antidepressiva im Hinblick auf Suizide und Suizidversuche verglichen wurden. Die meisten Studien waren in erster Linie auf antidepressive Effektivität angelegt und von relativ kurzer Dauer. Insgesamt wurden 702 Studien mit ca. 70000 Patienten ausgewertet. Im Vergleich mit Plazebo war die Odds ratio (OR) für Suizidversuche bei SSRI-Anwendern mit 2,28 (Konfidenz-Intervall = CI: 1,14-4,55) signifikant erhöht, nicht aber im Vergleich mit Anwendern trizyklischer Antidepressiva (OR: 0,88; CI: 0,54-1,42). Die Zahl berichteter vollendeter Suizide war in diesen Studien extrem gering und bei Benutzern von SSRI nicht häufiger als bei mit Plazebo oder mit anderen Medikamenten Behandelten.

C. Martinez et al. aus London und Edinburgh (2) untersuchten in der General Practice Research Database des britischen Medical Health Service die angegebenen Suizide und Suizidversuche bzw. Selbstverletzungen (non fatal self harm) bei ca. 146000 Personen zwischen 10 und 90 Jahren, denen erstmals Antidepressiva verordnet worden waren und verglichen die Endpunkte mit denen von etwa 20 pro Patient nach Alter, Geschlecht usw. „gematchten" Kontrollpatienten (ohne Verordnung von Antidepressiva). Nach Verordnung von SSRI war im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva die OR für Selbstverletzung 0,99 (CI: 0,86-1,14) und für vollendeten Suizid 0,57 (CI: 0,26-1,25). Bei Jugendlichen unter 18 Jahren war die Tendenz zur Selbstverletzung nach Einnahme von SSRI etwas höher als nach Trizyklika (OR: 1,59; CI: 1,01-2,5), während in dieser Altersgruppe keine vollendeten Suizide registriert wurden.

D. Gunnell et al. aus Bristol und London (3) werteten die der britischen Gesundheitsbehörde MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) nach Aufforderung von Pharmafirmen eingesandten Unterlagen über *plazebokontrollierte* Studien zur Anwendung von SSRI bei Depression und anderen Indikationen in einer Metaanalyse aus. Über 40000 *Erwachsene* nahmen an den Studien teil, die hinsichtlich einzelner Vertreter der SSRI-Gruppe aufgeschlüsselt sind. Mit 16 Suiziden insgesamt, 172 Episoden von Selbstverletzung und 177 berichteten Episoden von Suizidgedanken war die Zahl der Endpunkte bei diesen ebenfalls meist kurzzeitigen Studien gering. Die OR hinsichtlich

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Suizid war mit 0,85 (CI: 0,2-3,4) bei Benutzern von SSRI nicht erhöht, hinsichtlich Selbstverletzung (OR: 1,57; CI: 0,99-2,55) tendenziell erhöht und hinsichtlich suizidaler Gedanken nicht signifikant erniedrigt (OR: 0,77; CI: 0,37-1,55). Wegen der geringen Zahl von Endpunkten betonen die Autoren, dass selbst bei der hier eingeschlossenen großen Patientenzahl die „statistische Power" dieser Auswertung zu gering ist, um ein erhöhtes oder erniedrigtes Risiko für Suizid bei Anwendung von SSRI im Vergleich mit Plazebo auszuschließen.

Die Kommentatoren A. Cipriani et al. aus Verona und Oxford (4) fügen weitere methodische Bedenken hinzu. Prospektiv-randomisierte plazebokontrollierte oder Vergleichs-Studien seien nicht darauf angelegt, irgendwann im Verlauf einer langwierigen Erkrankung auftretende Ereignisse (wie Suizide oder Suizidversuche) repräsentativ zu erfassen. Fall-Kontroll-Studien könnten wiederum unterschiedliche Indikationen für verglichene Medikamente (z.B. SSRI bei mehr zur Suizidalität neigenden Patienten) nicht erfassen. Diese Autoren gehen davon aus, dass ca. 15% der Patienten mit (schwererer) unipolarer Depression Suizide verüben. Im Vergleich mit dieser Annahme war die Suizidrate in den drei referierten Publikationen verschwindend gering. Cipriani et al. sehen zurzeit keine Evidenz für ein erhöhtes Suizidrisiko bei Erwachsenen nach Behandlung mit SSRI verglichen mit trizyklischen Antidepressiva. Sie empfehlen, Wirksamkeit und Risiken bei Einsatz dieser Medikamente sorgsam abzuwägen und depressive Patienten und deren Angehörige nach Beginn einer antidepressiven medikamentösen Therapie auf die Möglichkeit erhöhter Suizidalität hinzuweisen, da der Besserung der Depressivität unter Therapie oft eine Besserung der Inaktivität und eine gewisse Agitiertheit und damit eine Beseitigung der Hemmschwelle für Selbstverletzungen vorausgeht. Bei Kindern und Jugendlichen mit Depression schätzen die Kommentatoren, anders als bei Erwachsenen, die Bilanz zwischen Nutzen und Risiko negativ ein und empfehlen, wenn möglich, von der Verordnung von Antidepressiva Abstand zu nehmen.

Die hier referierten Studien ergeben keinen Hinweis auf ein erhöhtes Suizidrisiko bei *Erwachsenen* mit unipolarer Depression, die mit SSRI behandelt wurden, im Vergleich mit trizyklischen Antidepressiva. Können sich behandelnde Ärzte nach den aufregenden Diskussionen in der Vergangenheit nun beruhigt zurücklehnen? Nein! Im Vergleich mit Plazebo scheinen in diesen Studien *beide* Substanzgruppen die Suizidalität und die Neigung zur Selbstverletzung zu erhöhen. Diese Ereignisse waren zwar insgesamt selten, denn suizidale Patienten wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Antidepressiva sollten aber die Suizidalität vermindern (wie die Lithiumsalze). Bei Kindern und Jugendlichen sind – nach den Fachinformationen – Sertralin (Gladem®, Zoloft®) und Fluoxetin (Fluctin® u.v.a.) nicht empfohlen, Paroxetin (Seroxat® u.v.a.) ist kontraindiziert. Warum sollten sich die Gehirne von Kindern und Jugendlichen in ihrer Reaktion auf Antidepressiva anders verhalten als die von Erwachsenen? Die hier vorgestellten Studien sind bezüglich der Häufigkeit spezieller UAW einzelner Antidepressiva unbefriedigend. Ein unabhängig organisiertes, vollständiges Register der antidepressiven Therapie wäre dringend erforderlich oder eine gemeinsame Auswertung der umfangreichen Datensätze, die bei den Herstellerfirmen zu den einzelnen Substanzen vorliegen, aber nicht freigegeben werden. Die besonders gefährliche Phase unmittelbar nach Absetzen von Antidepressiva wurde in den drei besprochenen Arbeiten nicht gesondert untersucht. Dem deutschen Spontanerfassungssystem sind bis 23.8.2004 insgesamt 111 suizidale Handlungen im Zusammenhang

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

mit trizyklischen Antidepressiva und 337 im Zusammenhang mit SSRI gemeldet worden.

Fazit: Die drei Studien im British Medical Journal können die Frage nach der Häufigkeit von UAW einzelner Antidepressiva nicht beantworten. Antidepressiva dürfen generell nur mit großer Zurückhaltung und unter guter Kontrolle verordnet werden.

Literatur

1. Fergusson, D., et al.: Brit. Med. J. 2005, **330**, 396.
2. Martinez, C., et al.: Brit. Med. J. 2005, **330**, 389.
3. Gunnell, D., et al.: Brit. Med. J. 2005, **330**, 385.
4. Cipriani, A., et al.: Brit. Med. J. 2005, **330**, 373.
5. Healy, D.: Psychother. Psychosom. 2003, **72**, 71.
6. Müller-Oerlinghausen, B., und Berghöfer, A.: J. Clin. Psychiatry 1999, **60 Suppl. 2**, 94.
7. Mitteilung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Deutsches Ärzteblatt 2004, **101**, 2134.
8. AMB 2004, **38,** 39.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.