

# SSRI und Suizidalität – Wie groß sind die individuellen Spielräume?

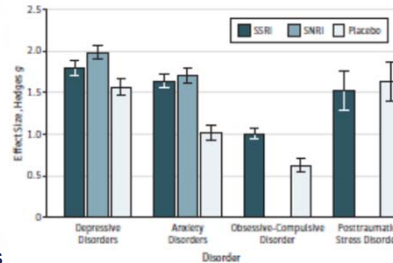
Paul Plener

## **Systemat. Review neuer Studien**

- Analyse der aktuellen Studien (st. Bridge et al., 2007 Metaanalyse): n=7
- Statistische Überlegenheit vs. Pbo: Fluoxetin (ES: 0,25) und Escitalopram (ES: 0,27)
- Fluoxetin auch f. Rückfallprävention: OR: 3,2
- Unter Verwendung von CSSR-S: keine Suizidalität
  
- First line: Fluoxetin und Escitalopram

## Wirksamkeit von SSRIs und SNRIs

- Meta-Analyse (36 Studien):
- SSRIs und SNRIs b. Kindern wirksam, aber kleine ES gegenüber Placebo ( $g = 0,32$ , CI: 0,25-0,40)
- Angststörungen:  $g = 0,56$  (CI: 0,40-0,72)  
Zwangsstörungen:  $g = 0,39$  (CI: 0,25-0,54)
- Depression:  $g = 0,20$  (CI: 0,13-0,27)
- Größerer Placeboeffekt bei
  - Depression:  $g = 1,57$  (CI: 1,36-1,78) als
  - Angststörungen:  $g = 1,03$  (CI: 0,84-1,21)
- Mehr UAWs (RR:1,07) und schwere UAWs (RR:1,76) bei ADs vs. Placebo



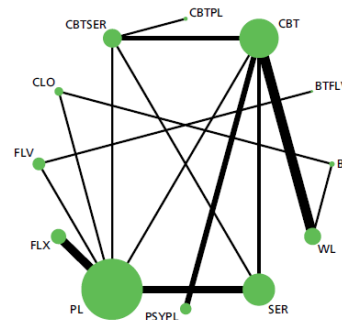
## Meta-Analyse: AD

- PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, Embase, CINAHL, PsycINFO, LiLACS, regulatory agencies' websites, and international registers for published and unpublished, double-blind RCT (bis 31.5. 2015)
- Indikation: MDD bei Kindern und Jugendlichen
- Substanzen:
  - Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin, Nefazodon,
  - Fluoxetin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Duloxetin, Mirtazapin, Venlafaxin, Paroxetin
- N=34 Studien (5260 TN)
- Kriterien:
  - >4 Wochen, > 10 Teilnehmer, keine TRD
- Efficacy: nur Fluoxetin sign. PBO überlegen (SMD: -0,51)
- Tolerability: FLX > DLX > Imipramin

*“When considering the risk–benefit profile of antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder, these drugs do not seem to offer a clear advantage for children and adolescents. Fluoxetine is probably the best option to consider when a pharmacological treatment is indicated.”*

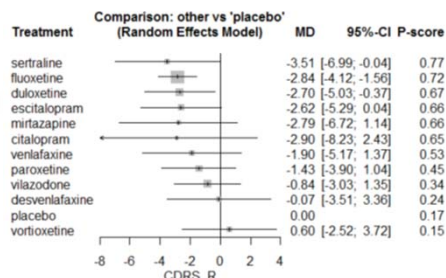
## Netzwerkanalyse SSRIs und CBT

- SSRIs > Pbo: Trend (Ausnahme Sertralin: MD: -3,9)
- CBT > SSRIs: Trend (MD: -5,1)
- CBT+Sertralin: größter Effekt vs. Pbo (MD: -10,2)
- CBT+Sertralin vs. Sertralin: besserer Effekt (MD: -6,4)
- CBT+Sertralin vs. CBT: kaum Unterschied (MD: -1,6)
- Conclusio: CBT ist effektivste Therapieoption und sollte initial erfolgen
- Höhere Kosten zu Beginn: amortisiert durch geringere Langzeitkosten und besserer Effekt



## Cochrane Review

- Netzwerk Meta-Analyse: AD bei Kinder und Jugendlichen mit Depression
- N=26 Studien
- Meiste AD: Reduktion depressiver Symptomatik (CDRS-R): „small and unimportant“
- Hohe Evidenz:
  - Paroxetin: MD: -1,43
  - Vilazodon: MD: -0,84
  - Desvenlafaxin: MD: -0,07
- Moderate Evidenz:
  - Sertralin: MD: -3,51
  - Fluoxetin: MD: -2,84
  - Escitalopram: -2,62
- Geringe Evidenz:
  - Duloxetin: MD: -2,7
  - Vortioxetin: MD: 0,6

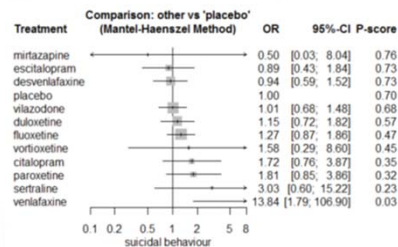


## Cochrane Review

- Suizidalität und self-harm meist Ausschlusskriterium
- Suizidalität als outcome
- Sehr geringe Evidenz:
  - Mirtazapine: OR: 0,5
  - Duloxetin: OR: 1,15
  - Vilazodon: OR: 1,01
  - Desvenlafaxin: OR: 0,94
  - Citalopram: OR: 1,72
  - Vortioxetin: OR: 1,58

## Cochrane Review

- Geringgradige Evidenz: zumindest geringe **Reduktion** von Suizidalität (vs. Pbo):
  - Escitalopram: OR: 0,89
- Geringgradige Evidenz: zumindest geringe **Zunahme** von Suizidalität (vs. Pbo):
- Fluoxetin: OR: 1,27
- Paroxetin: OR: 1,81
- Sertralin: OR: 3,03
- Venlafaxin: OR: 13,84



- Moderate Evidenz: zumindest geringe **Zunahme** von Suizidalität unter Venlafaxin vs. Desvenlafaxin (OR: 0,07) und vs. Escitalopram (OR: 0,06)

## Cochrane Review

*„Findings suggest that most newer antidepressants may reduce depression symptoms in a small and unimportant way compared with placebo“*

ABER: durchschnittliche Effekte, im Einzelfall dennoch Wirkung möglich

Sertralin, Escitalopram, Duloxetin und Fluoxetin: erste Wahl

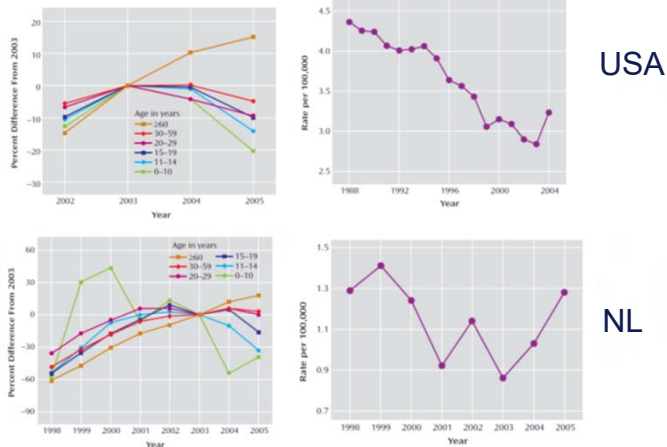
## SSRIs und Suizidalität

- Black Box warning 2004 → zahlreiche Studien
- Analyse der Daten von europ. u. UK Zulassungsbehörden + Daten von Lilly (n=70 Studien mit 18.526 TN)
- Todesfälle nur bei Erwachsenen
- ALLE TN: Keine Unterschiede in Mortalität, Suizidalität und Akathisie, mehr aggressives Verhalten

|                   | Erwachsene | <18  |
|-------------------|------------|------|
| Suizidalität (OR) | 0,81       | 2,39 |
| Aggression (OR)   | 1,09       | 2,79 |
| Akathisie (OR)    | 2,00       | 2,15 |

## SSRIs und Suizidalität

- Abnahme der Verschreibungen: Zunahme an Suiziden

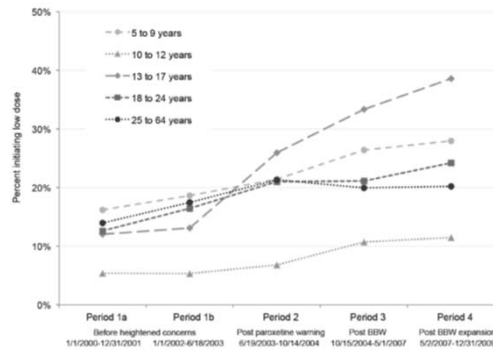


## Compliance mit Verschreibungsrichtlinien

- N=365 (0-17a) kinder- und jugendpsychiatrische Patient\*innen bei Erstverschreibung SSRI, Dänemark
- Information über UAWs: 81,7%
- Informationen über Suizidalität: 25,8% (an Pat.: 21,4%, an Eltern: 24,4%)
- Zur Suizidalitätsabklärung in ersten 6 Wochen gesehen: 67,7%
- NPI vor SSRI Therapie: 89,3%
- NPI während SSRI Therapie: 93,4%
- Jugendliche häufiger als Kinder zum Suizidmonitoring gesehen (77,5% vs. 49,6%)
- Pat. mit Depression: häufiger Information über Suizidalität erhalten (24,7% vs. 19,7%) und häufiger Suizidmonitoring (OR: 3,4)

## Ist die Warnung angekommen?

- Versicherungsdatenbank: Dosis der initialen SSRI Verschreibungen bei Kindern (n=51.948, 5-17a) zwischen 2000-2009
- Low dose (<10mg Flx: 5-12a; <20mg Flx: 13-17a)
- Black Box warning: Juni 2004
- Geringe Erstverschreibungsdosis: 15%→31%
- 13-17-jährige: 25% →40%



## Suizid/-versuchsrisiko Erwachsene

- Syst. Review: n=27
- Einfluss von ADs auf Suizid- und Suizidversuchsrisiko bei Erwachsenen in der Depression (RR: 1,03) und anderen Indikationen (RR: 1,19)
- Alle nADs: höheres Suizidrisiko in Depression (RR: 1,29; SSRI: RR: 1,09, andere: RR: 1,31) und anderen Indikationen (RR: 1,45)
- Suizidversuche: alle nAD: RR: 1,31 (SSRI: RR: 0,99, andere: RR: 1,32)

| Depression             | Drug     | k  | n  | i <sup>2</sup> |
|------------------------|----------|----|----|----------------|
| Suicides               | Any AD   | 16 | 8  | 90             |
|                        | SSRI     | 5  | 5  | 91             |
|                        | other AD | 8  | 5  | 90             |
| Suicide attempts       | Any AD   | 29 | 17 | 97             |
|                        | SSRI     | 9  | 9  | 98             |
|                        | other AD | 11 | 7  | 97             |
| Suicides + S. attempts | Any AD   | 45 | 20 | 96             |
|                        | SSRI     | 14 | 11 | 97             |
|                        | other AD | 19 | 8  | 94             |

### **Suizidversuche: junge Erwachsene**

- Dänische Registerstudie (n=392,458, YOB: 1983-1989)
- Zusammenhang zwischen SSRI Verschreibung und Suizidversuchen
- Risiko am höchsten in 3 Monaten nach Verschreibung:  
HR: 5,23 (CI: 4,82-5,68)

### **Suizidrisiko: SSRI**

- Post-mortem Studie Suizide aus schwedischem Register (n=10.002): „harte“ Suizidmethoden
- Keine Risikoerhöhung über das gesamte Register
- Risiko für kurze SSRI Behandlungsdauer ( $\leq 28$  Tage):  
OR: 3,6 (95% ci: 1,9-6,8)

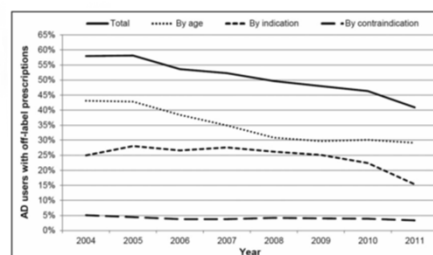


## Erwachsene: D

- AMSP Datensatz (n=219.635 stationäre erwachsene Pat. mit AD Einnahme: 1993-2014)
- suizidale Ereignisse: 83 (0,04%)
  - Suizidgedanken: 44
  - Suizidversuche: 34
  - Suizide: 5
- Fast alle kurz nach Initiierung:
  - in ersten 7 Tagen: 71%
  - Tag 7-14: 22%
  - Danach: 7%
- SSRI: mehr suizidale Gedanken und Verhaltensweisen als bei SNRI und TCA.
- Polypharmazie: mehr suizidale Handlungen und Gedanken

## Verschreibungssituation in D

- Off-label use bei AD in D zwischen 2004-2011: 3 Versicherungen: GePaRD (n=1,9-2,6 Mill./a)
- Off label: 58% → 40,9%
- SSRIs häufiger off-label als TCAs (37,7% vs. 17,5%)
- Häufigster off-label use:
  - Alter
  - Indikation
  - Kontraindikation
- AE: selten: kein Unterschied zw. On- und off label use
- Off-label use: Zeichen eines Mangels an Zulassungen



Suizidalität:

Kein Unterschied b. on- vs. off label use

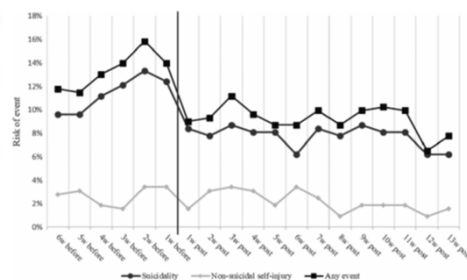
Stärkste Assoziation:  
vorangegangene Suizidversuch  
(aOR: 7,3)

## Analyse des FDA AE Reporting systems

- AE Meldungen an FDA: 2004-2014 (n= 2.892.258)
- Assoziation zw. SSRI und „self-harm“ oder „suicidal events“: reporting odds ratios (ROR)
- Gesamte Gruppe:
  - ROR (suicidal events): 4,45
  - ROR (self-harm):5,27
- <18a:
  - ROR (suicidal events): 9,58
  - ROR (self-harm): 31,4
- Stärkere Assoziation bei TN <18a

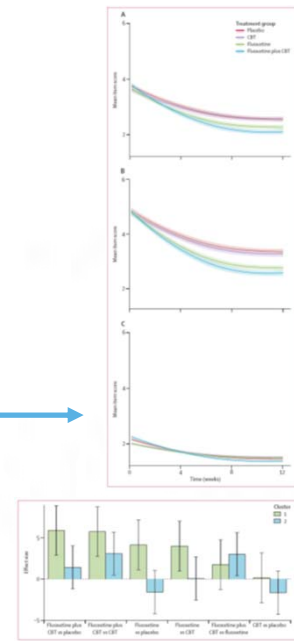
## Beobachtungsstudie

- Beobachtungsstudie (n=365, mAlter: 14,3, SD: 2,04, Depression, Angststörung, OCD, ambulante und stationäre Pat., within subject)
  - Vgl. 6 Wochen prä/post
- Suizidgedanken: ↓ (38,5% vs. 24,2%, p<0,001)
- Suizidversuche: stabil (2,8% vs. 2,8%)
- NSSV: ↓ n.s. (12,4% vs. 8,4%, p=0,067)
- Prädiktoren für Suizidalität unter SSRI (ORs):
  - Vorangegangene Suizidalität: 6
  - Depression: 2,1
  - ♀: 2,1
  - NSSV: 2,0



### Re-Analyse TADS study

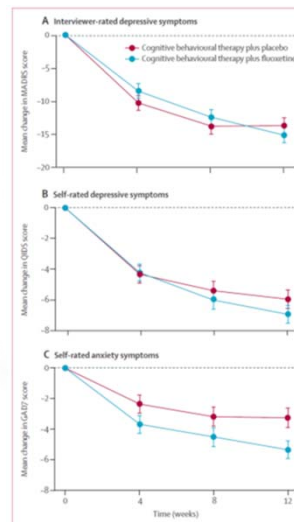
- N=439 (12-17a): CBT, Flx, CBT+Flx, Pbo
- Symptom Cluster aus CDRS-R
- Cluster 1:
  - Anhedonie, Reizbarkeit, soz. Rückzug, Schlafstörungen, Schulprobleme, Erschöpfung, geringer Selbstwert
  - CDRS-R: Reduktion: ES: 5,8 (CBT+Flx), ES: 4,1 (Flx) vs. Pbo
- Cluster 2: geringere Baseline Scores!!!
  - Gesteigerter oder abgeschwächter Appetit, körperl. Beschwerden, exzessives Weinen, starke Schuldgefühle, Todesgedanken, **Suizidgedanken**
- CDRS-R Reduktion: n.s. bei Flx und CBT Behandlung



### Youth-Depression Alleviation-Combined Treatment (YoDA-C)

- RCT, db, Pbo: n=153 (15-25a, mAlter: 19,6a)
- CBT (12w, 1x/w 50') + Pbo vs. +Fluoxetin
- Completer: 77% Pbo vs. 84% Flx
- MADRS (12w): Reduktion (-13,7 Pbo vs. -15,1 Flx, n.s.)
- GAD7↓ unter Flx
- Suizidversuche: 5 (Pbo) vs. 1 (Flx), keine anderen Unterschiede bzgl. Suizidalität
- Mehr NSSV in Flx Gruppe (n.s.)

|                                    | CBT plus placebo | CBT plus fluoxetine | OR (95% CI)      | p value | NNT* | NNH† |
|------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------|------|------|
| <b>Occurrence during treatment</b> |                  |                     |                  |         |      |      |
| Suicidal ideation‡                 | 55/72 (76%)      | 60/73 (82%)         | 1.4 (0.6 to 3.5) | 0.42    | -    | 17   |
| Suicidal behaviours§               | 9/73 (12%)       | 9/73 (12%)          | 1.0 (0.3 to 3.0) | 1.00    | -    | -    |
| Suicidal acts                      | 5/73 (7%)        | 1/73 (1%)           | 0.2 (0.0 to 1.8) | 0.21    | 18   | -    |
| Non-suicidal self-injury           | 11/73 (15%)      | 21/73 (29%)         | 2.3 (0.9 to 5.7) | 0.07    | -    | 7    |

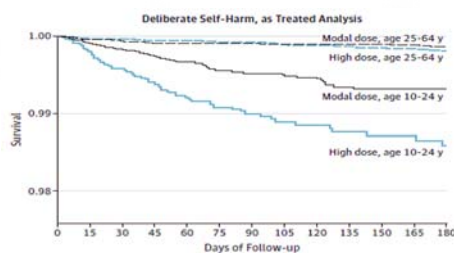


## Antidepressiva und Adoleszenz

- Versicherten-Stichprobe (N = 162.625: 10-64 Jahre)
- Einfluss Dosierung in verschiedenen Altersgruppen
- Citalopram (CIT), Sertralin (SER) und Fluoxetin (FLU)
- moderate Dosierungen: 20 mg (CIT), 50 mg (SER) bzw. 20 mg (FLU)
- Nachverfolgungszeitraum: 360 Tage.
- 10–24-Jährige: 142: irgendeine Form selbstschädigendes Verhalten
- 25-64-Jährige: 81

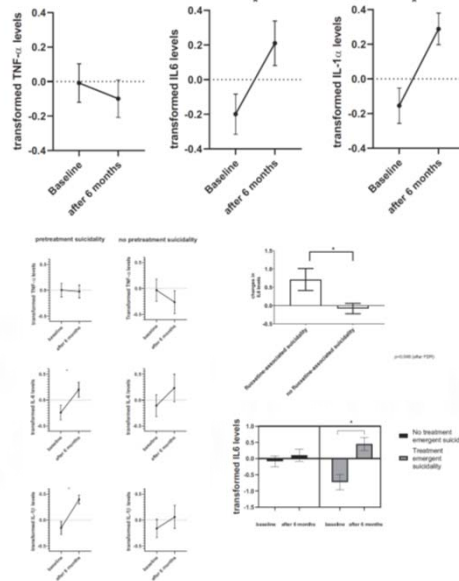
## Antidepressiva und Adoleszenz

- 10-24 Jahre:
  - moderate Dosis: 14,7/1.000 Personenjahre
  - hohe Dosis: 31,5 /1.000 PJ. → HR: 2,2
- 25–64-Jahre:
  - moderate Dosis: 2,8 /1.000 PJ
  - hohe Dosis: 3,2/ 1.000 PJ



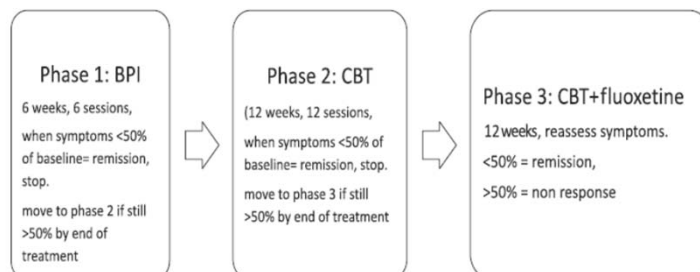
## IL-6 als Prädiktor?

- N=92 (mAlter: 13,9) mit MDD od. Angststörungen
- Fix Behandlung: 6M FU
- Pat. mit (n=62) und ohne vorbestehende Suizidalität (n=30) im C-SSRS
- TNF  $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$ : prä/post
- IL-6 und IL1  $\beta$   $\uparrow$  in Kindern mit vorbestehender Suizidalität
- IL-6 signifikant erhöht zu 8W und 6Mo bei Kindern mit SSRI assoziierter Suizidalität

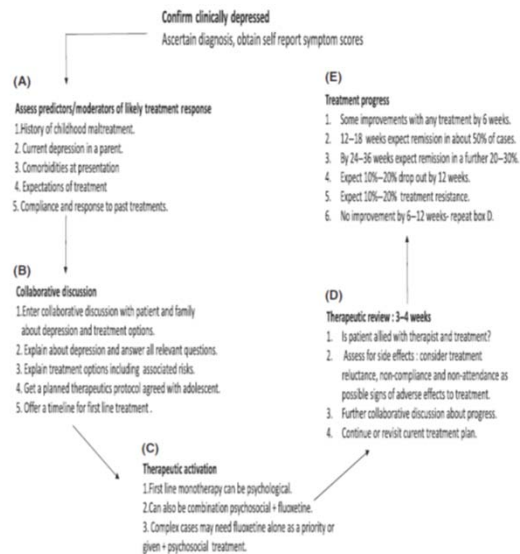


## Klinisches Vorgehen

- Recruit adolescent depressed patients by diagnosis + self report depression scores.
- Sources can be clinical/community/volunteers.
- Assess potential predictors/moderators of treatment response prior to trial to include:
  - History of child maltreatment/adversities, current comorbidities, self report anxiety, obsessive and antisocial symptoms.
- Assess current parental depression;
- Consider adding potential new moderator measures : eg 48 hours cortisol, polygenic risk profiles, structural imaging networks
- Begin trial with phase 1 below



## Klinisches Vorgehen



## TRD: Perspektive: Ketamin bei Jugendlichen

- Case-series: n=13 (14,5-18,8a, mean: 16,9)
- TRD (kein response auf zwei ADs)
- 6 Ketamininfusion in 2 Wochen (0,5mg/kg/KG in 40 min.)
- Definition Response: 50% Abnahme des CDRS-R, Remission: CDRS-R≤28
- Mittlere Abnahme in CDRS-R: 42,5%, Response: 38%
- 5 mit Response: 3: auch nach 6-Wochen stabil, 2: Rückfall nach 2 Wochen
- Höhere Dosis: Prädiktor für Response

## TRD

- TRD: relativ häufig (30-40%) schaffen keine Symptomreduktion >50%: nach Switch: noch 50% erfolglos
- 1 Versuch mit Grad A Evidenz AD (Flx, Sert, Esc für 6-8 Wochen) + Eb PT erfolglos
- Generell:
- Augmentation wenn vorhandener aber unzureichender Erfolg (>25% Reduktion)
- Wechsel wenn unzureichender Erfolg (<25% Reduktion)
- Kaum Evidenz, sehr schlechte Studienlage: Einbezug der Literatur bei Erwachsenen

## Staging für TRD

Venlafaxin, Mirtazapin, Duloxetin, TCA, Selegilin, Bupropion, Desvenlafaxin, Vilazodon, Trazodon, Vortioxetin

| 10 Proposed stages of treatment resistance in pediatric depression |  | Treatment modalities |      |                             |              |                           |
|--|--|----------------------|------|-----------------------------|--------------|---------------------------|
| Stage  | Definition (substantial residual symptoms of depression despite ...)   | Therapy              | SSRI | Alternative antidepressants | Augmentation | Interventional techniques |
| 0  | No previous treatment for depression   |                      |      |                             |              |                           |
| 1  | Previous counseling for depression of unclear modality or efficacy   | ?                    |      |                             |              |                           |
| 2  | Previous evidence-based psychotherapy for depression   | Y                    |      |                             |              |                           |
| 3  | 1 prior pharmacological trial of FDA approved antidepressant for depression (fluoxetine, escitalopram, sertraline) of adequate duration and at the <b>minimally</b> recommended dose   | Y*                   | ?    |                             |              |                           |
| 4  | 1 prior pharmacological trial of FDA approved antidepressant for depression (fluoxetine, escitalopram, sertraline) of adequate duration and at the <b>maximally</b> tolerated dose<br>-----<br>*Treatment Resistant Depression* (see Box 1)                                | Y*                   | 1    |                             |              |                           |
| 5  | Two trials of adequate dose and duration with SSRI medications<br>-----<br>*Treatment Refractory Depression* (see Box 1)   | Y*                   | 2-2+ |                             |              |                           |
| 6  | ≥2 trials of SSRI medications (adequate dose and duration) <b>AND</b> ≥ 1 trial with an alternative antidepressant (SNRI, bupropion, or mirtazapine) <b>OR</b> evidence-based augmentation strategy in adults (antipsychotics, lithium, bupropion, mirtazapine, stimulant) | Y*                   | 2-2+ |                             | 1            |                           |
| 7  | ≥2 trials of SSRI medications (adequate dose and duration) <b>AND</b> ≥ 2 trials with an alternative antidepressant agents or augmentation strategies with evidence of efficacy in adults  | Y*                   | 2-2+ |                             | 2            |                           |
| 8  | ≥2 trials of SSRI medications (adequate dose and duration) <b>AND</b> ≥ 1 trial with an alternative antidepressant agent (SNRI, bupropion or mirtazapine) <b>AND</b> ≥ 2 augmentation strategies with evidence of efficacy in adults                                       | Y*                   | 2-2+ | 1                           | 2            |                           |
| 9  | ≥2 trials of SSRI medications (adequate dose and duration) <b>AND</b> ≥ 2 trials with an alternative antidepressant agents or augmentation strategies with evidence of efficacy in adults <b>AND</b> an interventional treatment (rTMS or ketamine)                        | Y*                   | 2-2+ | 1                           | 2            | rTMS or Ketamine**        |
| 10   | ≥2 trials of SSRI medications (adequate dose and duration) <b>AND</b> ≥ 2 trials with an alternative antidepressant agents or augmentation strategies with evidence of efficacy in adults <b>AND</b> electroconvulsive therapy   | Y*                   | 2-2+ | 1                           | 2            | ECT**                     |

**Fazit**

- Der Nutzen der SSRI Verschreibung ist aufgrund der hohen Heterogenität vorab schwer einzuschätzen
- Auch Jugendliche mit vorbestehenden suizidalen Gedanken können von SSRIs profitieren
- Suizidale Gedanken und Verhaltensweisen können v.a. in der Altersgruppe <18a auftreten, sind aber auch dort selten
- Die Anfangsdosis ist niedrig zu wählen um das Risiko zu verkleinern
- Ärztlicher Kontakt in den ersten zwei Wochen nach Verschreibung notwendig