

ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDE

Zoltán Rihmer, MD, PhD, DSc

National Institute for Psychiatry and Neurology,
Budapest.

Sebbene il suicidio si configuri come un fenomeno multicausale molto complesso, la depressione maggiore non trattata rappresenta il principale fattore di rischio riconosciuto (Rihmer et al, 2002; Baldessarini et al., 2003). I pazienti affetti da depressione maggiore tentano o commettono suicidio più comunemente durante la fase depressiva acuta e meno frequentemente in fase disforia, ma praticamente mai in eutimia (Rouillon et al, 1991; Isometsa et al., 1994; Tondo et al., 1998): appare, quindi, essenziale per la prevenzione del comportamento suicidario il trattamento dell'episodio depressivo acuto e la stabilizzazione in una fase di eutimia. In effetti, molti studi di follow up a lungo termine e su larga scala, naturalistici e osservazionali (condotti su pazienti suicidari gravemente depressi unipolari o bipolari), hanno dimostrato che il rischio di suicidio nei pazienti in trattamento farmacoterapico a lungo termine con antidepressivi e/o stabilizzatori dell'umore) risulta essere 2-6 volte inferiore rispetto ai pazienti non trattati (Leon et al., 1999; Angst et al., 2002; Baldessarini et al., 2003; Yerevanian et al., 2003 e 2004).

Considerata l'elevata prevalenza di disturbi dell'umore nella popolazione generale, è logico presumere che se il tasso di depressione effettivamente trattata nella popolazione è in aumento, ad un certo punto questo dovrà esitare in un decremento dei tassi suicidari. Nelle ultime due decadi, in effetti, l'aumento di 6-8 volte della prescrizione di antidepressivi (soprattutto SSRI) in diversi Paesi europei tradizionalmente caratterizzati da elevati tassi suicidari (Danimarca, Ungheria, Germania, Austria, Estonia, Svizzera, Svezia, Finlandia) ha coinciso con una riduzione dei tassi

suicidari nazionali del 26-54% (Isacson, 2000; Rihmer, 2001; 2004).

D'altronde, in Paesi a basso tasso di suicidio (Australia, Irlanda del Nord, Islanda e Italia) l'incremento delle vendite di antidepressivi (aumento di 5 volte o meno) non è risultato associato ad una sostanziale riduzione dei tassi suicidari (Barbui et al., 1999; Hallet al., 2003; Kelly et al., 2003; Helgason et al., 2004). Alcuni studi australiani (Hall et al., 2003) e nord-irlandesi (Kelly et al., 2003), tuttavia, hanno anche evidenziato un'associazione significativa tra l'aumento delle prescrizioni di antidepressivi e il calo dei tassi suicidari in diverse fasce di età oltre i 30 anni.

In Italia, tra il 1988 e il 1994, il tasso nazionale di suicidio non sembra essersi modificato in modo sostanziale e la vendita di antidepressivi è aumentata "solo" del 36% (Barbui et al., 1999), tasso di crescita decisamente inferiore rispetto a quello di 5-8 volte risultato in altri Paesi menzionati in precedenza.

Un recente studio negli Stati Uniti ha riportato che tra il 1985 e il 1999 l'aumento quadruplicato dell'utilizzo di antidepressivi appariva significativamente correlato con una riduzione pari al 13.5% del tasso di suicidio nazionale. L'effetto indipendente delle variazioni dei tassi di disoccupazione e di alcolismo non è stato valutato in questo studio (Grunebaum et al, 2004). Indagando i tassi suicidari nei 27 Paesi che forniscono i dati sulle vendite annuali di antidepressivi tra il 1980 e il 2000, Ludwig e Marcotte (2005) hanno dimostrato che, dopo un aggiustamento per variabili socio-demografiche (disoccupazione, distribuzione per sesso, tassi di divorzio ecc.) l'incremento dell'utilizzo di SSRI risultava significativamente correlato con la riduzione dei tassi suicidari nazionali. L'analisi dettagliata di questi 27 Paesi ha anche evidenziato come un più consistente decremento dei tassi suicidari nazionali

sembra dipendere dalla maggiore rapidità di aumento delle vendite di SSRI (Ludwig e Marcotte, 2005).

Non ci sono dubbi che gli antidepressivi, quando efficaci, sono in grado di curare i sintomi depressivi e di ridurre e/o eliminare il fenomeno suicidario nei pazienti gravemente depressi; tuttavia, si riscontrano alcune evidenze secondo le quali gli antidepressivi potrebbero invece peggiorare la depressione e indurre e/o favorire la suicidalità in una ristretta sottopopolazione di pazienti vulnerabili (Benazzi, 2003a; Healy, 2003). Intorno al 1990 sono stati pubblicati diversi casi clinici controllati i quali suggerivano che gli antidepressivi (in particolare gli SSRI) potevano indurre comportamento suicidario, soprattutto nella prima fase del trattamento. La maggior parte degli autori attribuiva “il comportamento suicidario indotto dagli SSRI” all’insorgenza di acatisia, inquietudine o agitazione (Healy, 2003). Dato che anche la recente meta-analisi dei trials di antidepressivi in fase 2-3, randomizzati e controllati (RCT), sosteneva questa possibilità (Kahn et al., 2000; 2001; 2003; Culpepper et al., 2004; Whittington et al., 2004), diverse autorità nazionali tra cui la British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) e la U.S. Food and Drug Administration (FDA) hanno suggerito che l’induzione di comportamenti suicidari potesse essere un grave effetto indesiderato degli SSRI e di altri antidepressivi, con particolare riferimento alla popolazione pediatrica.

Dato che i pazienti gravemente malati, con marcata intenzionalità suicidaria, bipolari I e II sono esclusi dagli RCT, se ne deduce che questi studi non possono essere rappresentativi della popolazione di depressi suicidari. Nonostante questo, gli RCT forniscono comunque informazioni utili su questo argomento. Nella meta analisi già citata sugli RCT si è riscontrato che i tassi annuali di suicidio compiuto risultavano pari a 0.6-0.9% con gli antidepressivi e pari a 0.3-0.5% con placebo (Kahn et al., 2000; 2001; 2003). Nei summary reports degli RCT in fase 2-3, che includevano in tutto 48277 pazienti depressi, si è rilevato che l’incidenza

annuale di suicidi completati in trattamento con SSRI, con altri antidepressivi e con placebo risultava rispettivamente pari a 0.58%, 0.76% e 0.45% (Kahn et al., 2003). Inoltre, la meta-analisi sui 25 trials farmacologici nella popolazione pediatrica, che includeva 4000 pazienti, ha dimostrato che il 3.2% dei bambini che assumevano antidepressivi diveniva “suicidario” in confronto all’1.7% di quelli che assumevano placebo. Va rilevato che nessuno dei pazienti inclusi in questi trials farmacologici ha completato un suicidio (Culpepper et al., 2004; Whittington et al., 2004). D’altro canto, comunque, gli studi RCT sulla popolazione adulta hanno anche dimostrato che l’insorgenza di nuova intenzionalità suicidaria era relativamente rara (3.6% per i triciclici, 1.2% per la fluoxetina e 2.6% per il placebo) e che nel 70-72% dei casi gli antidepressivi (soprattutto SSRI) risultavano in grado di ridurre significativamente le tendenze suicidarie (presenti in un terzo dei pazienti al baseline), mentre la percentuale per il placebo arrivava “solamente” al 55% (Beasley et al., 1991; Montgomery et al., 1995). I risultati emersi negli studi RCT riguardo la frequenza almeno doppia di comportamento suicidario nei pazienti in trattamento con antidepressivi rispetto al placebo, appare in aperto contrasto con il riscontro degli studi clinici su pazienti gravemente depressi, spesso suicidari, nei quali i pazienti trattati hanno un rischio suicidario 2-6 volte inferiore rispetto ai pazienti non trattati. E’ possibile ipotizzare che gli antidepressivi sviluppino un’azione preventiva sul comportamento suicidario più frequentemente nei depressi gravi, con marcata intenzionalità suicidaria, mentre possano indurre tale comportamento nei pazienti meno gravi?

La condizione clinica dei pazienti nel momento in cui divengono suicidari durante il trattamento con antidepressivi è generalmente caratterizzata da uno stato di attivazione, che è ben noto da molto tempo (“incremento dell’attività e dell’energia precedente il miglioramento del tono dell’umore”). Questa condizione è stata recentemente definita “Sindrome da Attivazione” e si verifica principalmente nella fase iniziale del

trattamento con antidepressivi (Culpepper et al., 2004). Diversi anni fa alcuni autori descrivevano in reports clinici un gruppo di pazienti depressi in trattamento con TCA, anti-MAO e fluoxetina, i quali avevano sviluppato una depressione agitata refrattaria, caratterizzata da sintomi di eccitamento all'interno del nucleo depressivo, in particolare instabilità emotiva, attacchi di panico e comportamento suicidario. Questi pazienti depressi maggiori avevano spesso una familiarità positiva per disturbo bipolare e traevano beneficio dal trattamento con sali di litio o con neurolettici in associazione (Akiskal and Mallya, 1987; Koukopoulos et al., 1992; Haykal and Akiskal, 1999). Questa condizione di "iperattivazione" o "ipereccitabilità" sembra corrispondere perfettamente alla sindrome da attivazione (Culpepper et al., 2004) e la maggior parte dei sintomi di questa sindrome quali agitazione, irritabilità, ostilità, impulsività sono anche i sintomi tipici dello stato misto (per es. 3 o più sintomi di ipomania durante un episodio depressivo maggiore, Benazzi et al., 2002; Akiskal and Benazzi, 2003; Maj et al, 2003). Dal momento che la depressione agitata e lo stato misto depressivo sono praticamente condizioni sovrapponibili (per es. l'agitazione nella depressione maggiore è principalmente la conseguenza di sintomi ipomaniacali all'interno della depressione) (Benazzi et al, 2002; Akiskal and Benazzi, 2003; Maj et al, 2003; Akiskal et al, 2005), e che entrambe la depressione agitata e lo stato misto depressivo aumentano il rischio di condotta suicidaria (Benazzi, 2003b; Busch et al, 2003; Maj et al, 2003; Akiskal et al, 2005), è verosimile che la relazione antidepressivi-suicidalità possa essere mediata dallo stato misto depressivo

(Akiskal et al, 2005; Akiskal and Benazzi, 2005, in press). La monoterapia con antidepressivi, senza la protezione di stabilizzatori dell'umore o di antipsicotici nei disturbi dello spettro bipolare (inclusa la depressione agitata unipolare) può indurre viraggi ipo/maniacali e l'insorgenza di ciclizzazione rapida, oltre a un peggioramento di un preesistente stato misto, e in questo modo può aggravare il rischio di comportamenti aggressivi o suicidari /Akiskal and Mallya, 1987; Ghaemi et al, 2002; Benazzi, 2003a; Dunner, 2003; Akiskal and Benazzi, 2005, in press). Studi recenti dimostrano che l'80% dei pazienti depressi "unipolari" resistenti ai trattamenti antidepressivi hanno un disturbo bipolare manifesto ma più comunemente sottosoglia (Sharma et al, 2004), e che fra i pazienti depressi in trattamento il tasso di precedenti parasuicidi risulta tre volte maggiore nei bipolari non riconosciuti rispetto a quelli diagnosticati (Shi et al, 2004), avvalorando questa teoria. Dato che più del 50% dei pazienti bipolari II e circa un terzo degli unipolari presentano un quadro di stato misto depressivo (Benazzi et al, 2002; Benazzi, 2003b, Akiskal and Benazzi, 2003), mentre il tasso di pazienti depressi che diventano suicidari in trattamento antidepressivo è più basso, appare evidente la necessità di una descrizione più dettagliata delle caratteristiche cliniche della sottopopolazione vulnerabile. La combinazione degli antidepressivi con gli stabilizzatori o con gli antipsicotici atipici come possibilità di ridurre la suicidalità in questi pazienti rimane un argomento aperto che necessita dell'apporto di ulteriori studi clinici.

Bibliografia

Akiskal, H.S., Mallya, G., 1987. *Criteria for the "soft" bipolar spectrum: Treatment implications.* Psychopharmacol Bull. 23, 68-73.

Akiskal, H.S., Benazzi, F., 2003. *Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states.* J. Affect. Disord. 73, 113-122.

Akiskal, H.S., Benazzi, F., 2005. *Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: Is it all due to unrecognized bipolar depressive mixed states? Psychopathology* (in press).

Akiskal, H.S., Benazzi, F., Perugi, G., Rihmer, Z., 2005. *Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive*

mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. J. Affect. Disord. 85, 245-258.

Angst, F., Stassen, H.H., Clayton, P.J., Angst, J., 2002. *Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years.* J. Affect. Disord. 68: 167-181.

Baldessarini, R.J., Tondo, L., Hennen, J., 2003. *Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings.* J. Clin. Psychiatry 64(suppl 5), 44-52

Barbui, C., Campomani, A., D'Avanzo, B., Negri, E., Gorattini, S., 1999. *Antidepressant drug use in Italy since the introduction of the SSRI's: national trends, regional differences and impact on suicide rates.* Soc. Psychiatr. Psychiatr. Epidemiol. 34, 152-156.

Beasley, C.M., Dornseif, B.E., Bosomworth, J.C., Saylor, M.E., Rampsey, A.H. Jr., Heiligenstein, J.H., Thompson, V.L., Murphy, D.J., Masica, D.N. 1991. *Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression.* British Medical Journal 303, 685-692.

Benazzi, F., Helmi, S., Bland, L., 2002. *Agitated depression: unipolar? Bipolar? Or both?* Ann. Clin. Psychiatry 14, 97-104.

Benazzi, F., 2003-a. *How could antidepressants worsen unipolar depression?* Psychother. Psychosom. 72, 107-108.

Benazzi, F., 2003-b. *Depression with racing thoughts.* Psychiatry Res. 120, 273-282.

Busch, K. A., Fawcett, J., Jacobs, D.G., 2003. *Clinical correlates of inpatient suicide.* J. Clin. Psychiatry 64, 14-19.

Culpepper, L., Davidson, J.R.T., Dietrich, A.J.M., Goodman, W.K., Kroenke, K., Schwenk, T.L., 2004. *Suicidality as a possible side effect of antidepressant treatment.* J. Clin. Psychiatry 65, 742-749.

Dunner, D.L., 2003. *Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder.* Bipolar Disord. 5, 456-464.

Faedda, G.L., Baldessarini, R.J., Glovinsky, I.P., Austin, N.B., 2004. *Treatment-emergent mania in pediatric*

bipolar disorder: a retrospective case review. J. Affect. Disord. 82, 149-158.

Ghaemi, S.N., Ko, J.Y., Goodwin, F.K., 2002. *„Cade's Disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder.* Can. J. Psychiatry, 47, 125-134.

Grunebaum, M.F., Ellis, S.P., Li, S., Oquendo, M.A., Mann, J.J., 2004. *Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999.* J. Clin. Psychiatry, 65, 1456-1462.

Hall, W.D., Mant, A., Mitchell, P.B., Rendle, V.A., Hickie, I.B., McManus, P., 2003. *Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis.* British Medical Journal 326, 1008-1012.

Haykal, R., Akiskal, H.S., 1999. *The long-term outcome of dysthymia in private practice: Clinical features, temperament, and the art of management.* J Clin. Psychiatry 60: 508-518.

Healy, D., 2003. *Lines of evidence on the risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors.* Psychother. Psychosom. 72: 71-79.

Helgason, T., Tómasson, H., Zoéga, T., 2004. *Antidepressants and public health in Iceland. Time series analysis of national data.* Brit. J. Psychiatry 184, 157-162.

Isacsson, G., 2000. *Suicide prevention – a medical breakthrough ?* Acta. Psychiatr. Scand. 102, 113-117.

Isometsa, E.T., Henriksson, M.M., Aro, H.M., Lönnqvist, J., 1994. *Suicide in bipolar disorder in Finland.* Amer. J. Psychiatry, 151, 1020-1024.

Kahn, A., Warner, H.A., Brown, W.A., 2000. *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. An analysis of the Food and Drug Administration Database.* Arch. Gen. Psychiatry 57, 311-317.

Kahn, A., Kahn, S.R., Leventhal R.M., Brown, W.A., 2001. *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 4, 113-118.

- Kahn, A., Kahn, S., Kolts, R., Brown, W.A., 2003. *Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: Analysis of FDA reports*. *Am. J. Psychiatry* 160, 790-792.
- Kelly, C.B., Ansari, T., Rafferty, T., Stevenson, M., 2003. *Antidepressant prescribing and suicide rate in Northern Ireland*. *Eur. Psychiatry* 18, 325-328.
- Koukopoulos, A., Faedda, G., Proietti, R., D'Amico, S., de Pisa, E., Simonetto, C., 1992. *Mixed depressive syndrome*. *Encephale* 18, 19-21.
- Leon, A.C., Keller, M.B., Warshaw, M.G., Mueller, T.I., Solomon, D.A., Coryell, W., Endicott, J., 1999. *Prospective study of fluoxetine treatment and suicidal behavior in affectively ill subjects*. *Amer. J. Psychiatry*, 156, 195-201.
- Ludwig, J., Marcotte, D.E., 2005. *Antidepressants, suicide, and drug regulation*. *Journal of Policy Analysis and Management*. 24, (in press -MAYBE IN APRIL ISSUE, PL. LOOK AT)
- Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L., Bartoli, L., 2003. *Agitated depression in bipolar I disorder: prevalence, phenomenology, and outcome*. *Am. J. Psychiatry* 160, 2134-2140.
- Montgomery, S.A., Dunner, D.L., Dunbar, G.C., 1995. *Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 5, 5-13.
- Olfson, M., Shaffer, D., Marcus, S.C., Greenberg, T., 2003. *Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents*. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 978-982.
- Rihmer, Z., 2001. *Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review*. *Eur. Psychiatry* 16, 406-409.
- Rihmer, Z., Belső, N., Kiss, K. 2002. *Strategies for suicide prevention*. *Curr. Opin. Psychiat.* 15, 83-87.
- Rihmer, Z., 2004. *Decreasing national suicide rates – Fact or fiction?* *World Journal of Biological Psychiatry* 5, 55-56.
- Rouillon, F., Serrurier, D., Miller, H.D., Gerard, M-J., 1991. *Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse*. *J. Clin. Psychiatry* 52: 423-431.
- Sharma, V., Khan, M., Smith, A., 2005. *A closer look at treatment resistant depression: Is it due to a bipolar diathesis?* *J. Affect. Disord.* 84, 251-257.
- Shi, L., Thiebaud, P., McCombs, J.S., 2004. *The impact of unrecognized bipolar disorders for patients treated for depression with antidepressants in the fee-for-services California Medicaid (Medi-Cal) program*. *J. Affect. Disord.* 82, 373-383.
- Tondo, L., Baldessarini, R.J., Hennen, J., Floris, G., Silvetti, F., Tohen, M., 1998. *Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients*. *J. Clin. Psychiatry*, 59, 405-414.
- Whittington, C.J, Kendall, T, Fonagy, P, Cottrell, D, Cotgrove, A, Boddington, E, 2004. *Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data*. *The Lancet* 363, 1341-1345.
- Wilens, T.E., Biederman, J., Kwon, A., Chase, R., Greenberg, L., Mick, E., Spencer, T.J., 2003. *A systematic chart review of the nature of psychiatric adverse effects in children and adolescents treated with selective serotonin reuptake inhibitors*. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 13, 143-152.
- Yerevanian, B.I., Koek, R.J., Mintz, J., 2003. *Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder*. *J. Affect. Disord.* 73, 223-228.
- Yerevanian, B.I., Koek, R.J., Feusner, J.D., Hwang, S., Mintz, J., 2004. *Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression*. *Acta Psychiat. Scand.* 110, 452-458.