

Bijlage Preventie antidepressiva bijwerkingen Toename suïcidaliteit

Literatuur conclusies

Bewijs	Conclusie
<i>Volwassenen en Ouderen:</i>	
Niveau 1	Bij jongvolwassenen van 18 tot en met 24 jaar met een psychiatrische stoornis is een lichte risicostijging voor suïcidaal gedrag (voorbereiding, poging, suïcide) na start met een AD aangetoond. Van afzonderlijke middelen is bij jongvolwassenen voor paroxetine een trend van verhoogd risico – niet statistisch significant – aangetoond op toename van suïcidaal gedrag ten opzichte van placebo. A1 Stone 2009; Carpenter 2011
Niveau 1	Bij volwassenen vanaf 25 jaar en ouderen met een psychiatrische stoornis is aangetoond dat start met een AD leidt tot een lager risico op suïcidaliteit dan placebo. Deze daling in risico op suïcidaliteit (ideatie of erger) geldt voor alle AD klassen. In depressieve volwassenen en ouderen is aangetoond dat de daling in risico op suïcidaliteit na start met antidepressiva – onderzocht bij fluoxetine en venlafaxine – wordt verklaard door een snellere afname van depressieve klachten dan bij placebo. A1 Stone 2009; Gibbons 2012
Niveau 1	Bij volwassenen van 18 jaar en ouder is niet uit te sluiten dat er binnen de klasse SSRIs risicoverschillen zijn voor afzonderlijke middelen. Risicoverlaging is aangetoond voor fluoxetine en sertraline, terwijl een statistisch niet-significante risicoverhoging is aangetoond voor citalopram en escitalopram ten opzichte van placebo. Directe vergelijkingen van suïcidaliteit na start met een AD hebben geen verschil aangetoond tussen individuele middelen, al is het aantal studies waarop deze vergelijkingen zijn gebaseerd laag. A1 Stone 2009 A1/A2 Purgato 2014, Cipriani 2012, Watanabe 2011, Cipriani 2010, Omori 2010; A2 Guiana 2013
<i>Kinderen en Jongeren:</i>	
Niveau 1	Bij kinderen of jongeren van 6 tot 18 jaar is aangetoond dat start met nieuwere AD ^a leidt tot een verhoogd risico op suïcide ideatie of suïcidaal gedrag. Het risicoverschil met placebo is met name onderzocht bij kinderen of jongeren met een depressie of angststoornis. A1 Hetrick 2012; Julious 2013
Niveau 1	Onderlinge vergelijkingen tussen nieuwere AD ^a hebben geen verschil in risico aangetoond voor toename van suïcidaliteit bij depressieve kinderen of jongeren (6-18 jaar). A1/A2 Ma 2014
Niveau 1	Bij depressieve jongeren van 12 tot 20 jaar is geen verschil aangetoond tussen gebruik van paroxetine vergeleken met imipramine of clomipramine in risico op toename van suïcidaliteit (ideatie of gedrag). A1 Qin 2014
Niveau 2	Op basis van studies naar afzonderlijke antidepressiva is een verhoogd risico op suïcidaliteit vergeleken met placebo aannemelijk voor venlafaxine bij depressieve kinderen of jongeren (6-18 jaar), en voor paroxetine bij depressieve jongeren (12-18 jaar). A2 Ma 2014; Julious 2013; Hetrick 2012; Le Noury 2015

Overige overwegingen

De werkgroep Antidepressiva GMGP 2015 kwam tot de volgende overwegingen bij de gevonden literatuur:

- Bij de door Stone et al. (2009) gevonden trend van een verhoogd risico op suïcidaliteit na start met citalopram of escitalopram bij volwassenen wordt niet vermeld of die wordt gedreven door jong-volwassenen. Bij deze subgroep werd namelijk een verhoogd risico op suïcidaal gedrag aangetoond na start met antidepressiva in het algemeen, met een 'number needed to harm' (NNH) van 196. Het risicoverschil bij deze individuele middelen is klein in absolute aantallen ten opzichte van de prevalentie van suïcidaliteit in psychiatrische populaties. Zo komt het NNH voor suïcide ideatie of suïcidaal gedrag bij citalopram neer op 247, en bij escitalopram op 787. De klinische relevantie van de tendens is daarmee beperkt.
- Bovengenoemde meta-analyse vermeldt niet de effecten van individuele antidepressiva voor de subgroep van jongvolwassenen Stone 2009. Van individuele middelen meldt een andere publicatie bij jongvolwassenen een trend van verhoogd risico op suïcidaal gedrag gevonden na start met paroxetine bij jongvolwassenen Carpenter 2011.
- Het gebrek aan significantie bij de trend gevonden voor paroxetine bij jongvolwassenen en citalopram/ escitalopram bij volwassenen heeft waarschijnlijk enerzijds te maken met een gebrek

aan statistische power. Anderzijds ontbreekt een mechanistische verklaring voor een verschil tussen deze middelen en andere SSRIs waarbij een afgenomen risico op suïcidaliteit is aangetoond ^{Stone 2009}. In geval van een ontbrekende mechanistische verklaring is een sterke bewijslast gewenst in de vorm van bijv. een hoge statistische significantie van de gevonden verschillen.

- Naast een verhoogd risico op suïcidaliteitstoename na start met antidepressiva in het algemeen bij kinderen en jongeren ^{Hetrick 2012; Julious 2013} (NNH voor ideatie of suïcidaal gedrag = 113 ^{Julious 2013}), is van twee individuele middelen een statistisch significante risicoverhoging aangetoond. Dit betreft venlafaxine bij kinderen en jongeren met een depressie (NNH ideatie of suïcidaal gedrag = 23 ^{Julious 2013}) en paroxetine bij jongeren met een depressie ^{Le Noury 2015} (NNH onbekend).
- Het is onzeker in hoeverre fabrikanten volledig en transparant suïcidaliteit-incidenten bij trials hebben gerapporteerd. Heranalyse van de SmithKline Beecham Study 329 ^{Le Noury 2015} heeft aangetoond dat paroxetine geassocieerd was met een hoger risico op suïcidaal gedrag en ideatie bij jongeren, terwijl het originele rapport dit medicijn veilig noemde.
- Bij de meeste placebogecontroleerde onderzoeken met antidepressiva werden suïcidale patiënten uitgesloten van deelname. Hierdoor is onduidelijk of/hoe antidepressiva van invloed zijn op bestaande suïcidaliteit.
- Het addendum Jeugd (2009) bij de richtlijn Depressie noemt fluoxetine als eerste keus en enig geregistreerd middel voor de behandeling van depressie in jongeren onder de 18 jaar. Dit wordt gemotiveerd door de bewezen werking en het risicoprofiel ^{Hetrick et al. 2007}. Als vervolgstappen worden sertraline of citalopram genoemd. De geüpdatete kennis uit de huidige literatuurstudie ^{bijv. Hetrick et al. 2012} is niet strijdig met deze aanbevelingen.
- Een recente cohortstudie op basis van een gezondheidszorgdatabase in de VS toont aan dat bij kinderen, jongeren en jongvolwassenen (10-24 jaar) een hoog-gedoseerde SSRI meer risico geeft op suïcidaliteitstoename dan een modaal-gedoseerde SSRI ^{Miller et al., 2014} (bewijsniveau 3). Onder modale dagdosering werd verstaan 20mg citalopram hydrobromide, 50mg sertraline hydrochloride, en 20mg fluoxetine hydrochloride. Dit werd vergeleken met SSRIs in hogere dagdoseringen: tot 40mg citalopram, tot 200mg sertraline of tot 80mg fluoxetine. Deelnemers die SSRIs gebruikten in sub-therapeutische of excessief hoge doseringen werden van het onderzoek uitgesloten om eventuele confounding te voorkomen.
- De meta-analyse van Qin et al. (2014) vergelijkt het risico op suïcidaliteit tussen antidepressiva uit de groep van de SSRIs en van de TCAs. De studies die dit onderzochten blijken schaars, waardoor alleen een vergelijking tussen paroxetine en twee TCA's (imipramine, clomipramine; n=309) gevonden wordt. Dit is volgens de werkgroep onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over risicoverschillen tussen oudere en nieuwere antidepressiva.
- Toename van angst/agressie/impulsiviteit kon vanwege de beperkte tijd niet in de zoekactie opgenomen worden. Echter, een recent verschenen meta-analyse ^{Sharma 2016} van 34 studies naar duloxetine, fluoxetine, paroxetine, sertraline, en venlafaxine (n=8461) toont een toename in agressief gedrag aan vergeleken met placebo bij kinderen en jongeren (OR=2.79, 95%CI 1.62-4.81; NNH=44), maar niet bij volwassenen (OR=1.09, 95%CI 0.55-2.14).
- Daadwerkelijke suïcide is een zeldzame uitkomst. Hetrick en collega's (2012) melden dat in 17 studies met suïcidaliteit-gerelateerde uitkomsten in 3229 kinderen en jongeren met een depressieve stoornis geen geval van suïcide werd gerapporteerd. Stone en collega's (2009) melden dat in 372 studies met in totaal 99.231 volwassenen 8 gevallen van suïcide zijn gemeld. Het artikel toont niet hoeveel van deze deelnemers met een psychiatrische stoornis in de antidepressivagroep of in de placebogroep zaten.

Referenties:

- Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4):CD006117.
- Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD006534.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):580-7.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 17;(12):CD008851.
- Hetrick S, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004851.
- Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD004851.

- Julious SA. Efficacy and suicidal risk for antidepressants in paediatric and adolescent patients. *Stat Methods Med Res.* 2013 Apr;22(2):190-218.
- Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ.* 2015 Sep 16;351:h4320.
- Ma D, Zhang Z, Zhang X & Li L (2014) Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis, *Current Medical Research and Opinion*, 30:6, 971-995.
- Miller M, Swanson SA, Azrael D, Pate V, Stürmer T. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Intern Med.* 2014 Jun;174(6):899-909.
- Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD006114.
- Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespici C, Magni LR, Rizzo C, Furukawa TA, Watanabe N, Cipriani A, Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 3;(4):CD006531.
- Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, Fu Y, Luo Q, Xie P. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther.* 2014 Jul 1;36(7):1087-1095.e4.
- Addendum Jeugd bij de MDR Depressie (2009).
<http://www.ggzrichtlijnen.nl/uploaded/docs/Addendum%20Jeugd%20bij%20MDR%20Depressie/A0897%20Addendum%20Depressie%20bij%20Jeugd%20compleet.pdf>
- Sharma T, Guski LS, Freund N, Gøtzsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016 Jan 27;352:i65.
- Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009 Aug 11;339:b2880.
- Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD006528.