

Spezielle psychopharmakologische Therapie und Prophylaxe

U. Lewitzka; R. Haussmann; M. Bauer; J. Conell

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Schlüsselwörter

Suizidalität, affektive Störungen, Lithium, Prävention

Zusammenfassung

Suizidales Verhalten stellt ein häufiges Phänomen bei psychiatrischen Erkrankungen dar. Insbesondere Patienten mit affektiven Störungen haben ein erhöhtes Suizidrisiko. Die leitliniengerechte Versorgung affektiver Störungen ist für Ärzte, Pfleger, Psychologen und andere Berufsgruppen im Gesundheitswesen hochanspruchsvoll und bedarf pharmakotherapeutischer, psychotherapeutischer und pflegerischer Expertise sowie eines hohen Maßes an Empathie. Generell verfügen wir über pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten, die effektiv in der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden können, mindestens genauso bedeutsam sind auch psychotherapeutische und soziotherapeutische Behandlungsansätze. In den letzten Jah-

ren konnte eine andauernde Debatte über den potenziellen Einfluss antidepressiver Medikation auf Suizidalität verfolgt werden. Hierbei zeigte sich eine mangelnde Evidenz für die suizidprotektive Wirkung von Antidepressiva. Mögliche Gründe dafür liegen in methodischen Schwierigkeiten, dies zu untersuchen. Seit den frühen 1970er-Jahren haben eine große Anzahl von Studien einen suizidprotektiven Effekt von Lithium nachgewiesen. Für die Behandlung von schizophrenen Erkrankungen konnte ein solcher Effekt für Clozapin aufgezeigt werden. Der folgende Artikel gibt einen Überblick über den aktuellen Wissenstand bezüglich psychopharmakologischer Behandlungsmöglichkeiten von suizidalen Patienten.

Keywords

Suicidality, lithium, prevention, affective disorders

Summary

Suicidal behavior represents a frequent phenomenon in patients with psychiatric disorders. Especially patients with affective disorders have an increased suicide risk. The management and treatment of those patients is one of the most challenging tasks for health care professionals. In general several pharmacological strategies are known to be effective in the treatment of psychiatric diseases, however psychotherapeutic and sociotherapeutic strategies play also an important role.

There is an ongoing debate whether or not antidepressant and neuroleptic drugs have a suicide-preventing effect. There is still a lack of evidence due to methodical study limitations and ethical concerns. Since the early 1970s, several national and international studies confirmed the anti-suicidal effect of lithium in the treatment of patients with affective disorders. Only clozapine has shown to have some anti-suicidal properties in the treatment of schizophrenic patients. The following article provides an overview about the current knowledge of psychopharmacological treatment options for patients with suicidal behavior.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ute Lewitzka
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Tel. 0351/4583671, Fax 0351/4585316
ute.lewitzka@uniklinikum-dresden.de

Psychopharmacological treatment and prevention of suicidality in patients with affective or schizophrenic disorders.

Nervenheilkunde 2017; 36: 239–243
eingegangen am: 1. September 2016
angenommen am: 1. Dezember 2016

Suizide und Suizidversuche verursachen immenses Leid und hinterlassen oft große Verzweiflung in den Familien und bei Freunden. Etwa 10 000 Menschen nehmen sich jedes Jahr in Deutschland das Leben, die Zahl der Suizidversuche liegt um ein Vielfaches höher, wobei keine verlässliche Statistik bekannt ist, Schätzungen gehen von etwa 100 000 Suizidversuchen pro Jahr aus (1). Die Behandlung suizidaler Patienten gehört zu den schwierigen Herausforderungen für alle Berufsgruppen im Ge-

sundheitswesen. Nicht zuletzt aufgrund enormer gesundheitspolitischer Bedeutung ist die Therapie suizidalen Verhaltens in den letzten Jahren mehr und mehr in den Mittelpunkt psychiatrischer Forschung gerückt. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der Behandlung der häufig zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung. In wissenschaftlichen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Mehrheit der Menschen, die sich das Leben nehmen, zum Zeitpunkt des Suizids an einer psychischen Erkran-

kung litten (2). Hier werden insbesondere affektive Störungen, aber auch Angsterkrankungen, Schizophrenie und Suchterkrankungen mit einem deutlich erhöhten Suizidrisiko verbunden. Daneben richtet sich das Augenmerk auf spezifische Risikogruppen, die ein erhöhtes Suizidrisiko aufweisen. So stellt der Suizid in der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen die zweithäufigste Todesursache dar. Andere Bevölkerungsgruppen wie Migranten, Homosexuelle, Angehörige mancher Berufsgrup-

pen weisen ebenfalls erhöhte Suizidraten auf und stehen deshalb im Mittelpunkt suizidpräventiver Ansätze (3).

Neben den psycho- und soziotherapeutischen Ansätzen ist der Einsatz psychopharmakologischer Behandlungsoptionen eine wichtige Säule in der Behandlung von Menschen mit psychischen Erkrankungen und Suizidalität. Hier wurden in den letzten Jahren insbesondere der Nutzen bzw. die Risiken der Gabe von Antidepressiva (AD) sehr kontrovers diskutiert. Der Hintergrund sind die im Jahr 2006 veröffentlichten Daten der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA, die ein erhöhtes Suizidrisiko insbesondere für jüngere Patienten gezeigt haben (4). Hierbei wurde z. B. ein höheres Suizidalitätsrisiko in der Gruppe der unter 25-Jährigen bei der Behandlung mit dualen Antidepressiva gefunden.

Grundsätzlich ist der Nachweis der Evidenz von suizidprotektiven Eigenschaften von Psychopharmaka durch verschiedene Faktoren erschwert. Dazu gehören neben den ethischen Bedenken, placebokontrollierte Studien mit suizidalen Probanden durchzuführen, auch das insgesamt statistisch gesehen seltene Auftreten von Suiziden. Pharmakologische Studien – insbesondere Zulassungsstudien – schließen Suizidalität (dazu gehören häufig auch Suizidgedanken) bei den zu rekrutierenden Probanden aus und häufig stellt das Auftreten von suizidalen Krisen bzw. Suizidversuchen ein Abbruchkriterium dar. Ein weiteres methodisches Problem ist die jedem Kliniker bekannte Notwendigkeit einer Differenzierung zwischen Suizidideen und tatsächlichen Suiziden/Suizidversuchen; der häufig verwendete Begriff der Suizidalität stellt ein breites und nicht differenziertes Spektrum verschiedenen Erlebens und Verhaltens dar, womit potenzielle Wirkeffekte von pharmakologischen Substanzen erschwert beurteilbar ist (5).

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, den Einfluss von Antidepressiva, Lithium sowie Clozapin auf Suizidalität (inkl. Suizidgedanken, Suizidversuche und Suizide) zu beleuchten. Der Hintergrund dieser Auswahl ist zum einen die erwähnten Diskussion zum Thema, ob Antidepressiva Suizidalität fördern oder davor schützen, des Weiteren die seit vielen Jahren beste-

hende und überzeugende Datenlage zum suizidprotektiven Effekt von Lithium sowie die Darstellung des in Studien nachgewiesenen suizidprotektiven Effektes von Clozapin bei der Behandlung von schizophrenen Störungen.

Die Erkenntnisse zum suizidprotektiven Effekt von Lithium und Clozapin stammen aus Studien, in denen Patienten mit affektiven, respektive schizophrenen Erkrankungen untersucht worden, eine Aussage, inwieweit diese Wirkungen auch für andere Erkrankungen (z. B. Persönlichkeitsstörungen, Suchterkrankungen) zutreffen könnten, ist an dieser Stelle nicht möglich.

Antidepressive Substanzen

Zur Wirksamkeit von Antidepressiva liegen eine Vielzahl randomisierter und placebokontrollierter Studien sowie Metaanalysen vor. In den meisten dieser Studien mit einer Dauer von bis zu maximal zwölf Wochen beträgt die durchschnittliche Responserate zwischen 50 und 60%. Gemäß der Leitlinie für unipolare Depression wird der Einsatz von antidepressiven Substanzen für akute mittelgradige Depression empfohlen, ebenso für schwere depressive Episoden, nicht jedoch für leichtgradige depressive Symptome (6).

Aufgrund der in den letzten Jahren veröffentlichten Warnungen der amerikanischen Zulassungsbehörden entstanden innerhalb der Fachwelt sowie der Öffentlichkeit eine sehr kontrovers geführte Diskussion über den Einfluss von Antidepressiva auf Suizidalität. Einerseits sprach man den Substanzen schützende, andererseits eben auch suizidalitätsinduzierende Wirkungen zu. Auch hierzu nimmt die Leitlinie „Unipolare Depression“ ausführlich Stellung und erklärt die Hintergründe der Aspekte. Beispielsweise wurden häufig die Ergebnisse verschiedener Studientypen (randomisierte kontrollierte Studien versus Beobachtungsstudien) nicht ausreichend differenziert. Auch fehlte in dieser Diskussion oft die Unterscheidung, ob es sich bei den zu untersuchenden Größen um Suizidideen, Suizidversuche oder vollendete Suizide handelte. Ebenfalls Einfluss auf die Beurteilung haben die unterschiedlichen Prüfpopulationen (z. B. bezüglich Alter und

Geschlecht) sowie die Antidepressiva-Klassen.

Es existieren mindestens sechs Metaanalysen kontrollierter randomisierter Studien, die als Zielparame-ter Suizidversuche und Suizide hatten und bis zu 90 000 Patienten einschließen (7–12). Dabei zeigte sich, dass es in der Gruppe der Patienten, welche einer Antidepressivabehandlung zugelost waren nicht zu einer Reduktion von Suizidversuchen oder Suiziden kam im Vergleich zu den Patienten, welche Placebo erhielten. Im Gegenteil wurde in einer Metaanalyse sogar eine höhere Rate an Suizidversuchen und Suiziden bei mit SSRI behandelten Patienten gezeigt (9). Andererseits sind diese Daten nicht beweisend, dass Antidepressiva die Zahl von Suizidversuchen oder Suiziden erhöhen. Vergleicht man im Rahmen von Beobachtungsstudien Patientengruppen vor- und nach einer Behandlung, die wiederum auch nach klinischer Entscheidung mit Antidepressiva behandelt wurden, zeigen die Patienten mit Antidepressiva weniger Suizidversuche und Suizide (13, 14). Hier müssen jedoch methodologische Mängel berücksichtigt werden. Differenziert man verschiedene Altersgruppen hinsichtlich des Auftretens von Suizidversuchen oder Suiziden hängt das Risiko eines suizidalen Verhaltens oder der Suizidalität nach Einnahme von Antidepressiva vom Alter der Patienten ab. Es zeigte sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für Suizidalität bei Kindern und jungen Teenagern (4).

In Studien, welche primär Suizidideen (inkl. Lebensüberdruß, Todeswünsche) untersucht haben, fand sich eine Verringerung dieser Symptome unter der Behandlung mit Antidepressiva. Besonders erwähnenswert ist eine Arbeit von Gibbons et al. (15), in der rund 9000 Patienten hinsichtlich Suizidgedanken (Item 3 der HAMD Skala) untersucht worden waren. Die Gruppe der mit Venlafaxin oder Fluoxetin behandelten Patienten wies eine Verringerung dieses Items im Vergleich zur Placebogruppe auf. Bei der genauen Betrachtung der Datenlage wird deutlich, dass es sich um einen altersabhängigen Effekt zu handeln scheint. So konnte Stone et al. (16) zeigen, dass Suizidgedanken bei den unter 25-Jährigen mit Antidepressiva behandelten Patienten nicht häufiger waren als un-

ter Placebo. Nicht sicher beantworten lässt sich die Frage, ob die Antidepressiva-Klassen unterschiedliche Effekte auf Suizidalität zeigen. Epidemiologische Studien fanden ein erhöhtes Risiko von SSRI im Vergleich zu TZA (17, 18).

Zusammenfassend lässt sich einschätzen, dass die Datenlage zum Einfluss von AD im Rahmen von Kurzzeitstudien (acht bis zwölf Wochen) keine Evidenz für einen suizidprotektiven Effekt aufweist.

Eine jüngere Arbeit von Braun et al. (19) untersuchte dies für die Langzeittherapie. In den über 29 Studien mit 6934 Patienten (5529 Patientenjahre) traten 1,45 Suizide und 2,76 Suizidversuche pro 1000 Patientenjahre auf. Sieben dieser acht Suizide bzw. 13 der 14 Suizidversuche wurden in der Gruppe der Patienten registriert, welche mit Antidepressiva behandelt wurden. Die Autoren schlussfolgern aufgrund ihrer Auswertung, dass keine sichere Aussage zu der Frage, ob AD das Suizidversuchs- bzw. Suizidrisiko erhöhen, getroffen werden kann und empfehlen, dass jegliche Ereignisse im Rahmen kontrollierter Studien gemeldet werden sollen.

In der Diskussion um die Beurteilung muss man sich immer wieder verdeutlichen, dass Suizidalität insbesondere bei schweren Depressionen ein häufiges Symptom ist. Da der eigentliche stimmungsaufhellende Effekt erst nach drei bis vier Wochen eintritt, ist insbesondere in der Anfangszeit der Behandlung viel Aufmerksamkeit notwendig, da potenzielle Nebenwirkungen wie z. B. Unruhe, Schlafstörungen zu Beginn auftreten und von den Patienten oft als äußerst negativ und als weitere Verschlechterung ihres Zustandes interpretiert werden und damit Anstoß zu suizidalen Handlungen sein können. Ebenso gut bekannt ist die Möglichkeit der schnelleren Besserung von Antrieb und Energie, bei denen nun der Patient in die Lage versetzt wird, Suizidgedanken umzusetzen (20). Psychiater müssen sich des Risikos, das Antidepressiva auf Suizidalität haben können, bewusst sein. Insbesondere bei Non-Respondern ist das Suizidrisiko in den ersten 14 Tagen erhöht (21). Auf das Phänomen, das Suizidgedanken unter der Behandlung mit SSRI zum allerersten Mal auftreten können wurde hingewiesen. Patienten, die solche Gedanken erstmals ent-

wickeln, erleben diese oft als besonders bedrängend und nicht zu ihrer Person gehörend (22). Für den klinischen Einsatz von Antidepressiva ist das Alter der Patienten relevant, spricht die Datenlage doch dafür, dass es vor allem in der Altersgruppe der 15- bis 20-Jährigen unter Antidepressiva Behandlung zu einer Zunahme suizidalen Verhaltens (inkl. Gedanken) kommen kann.

Im klinischen Alltag wird aufgrund der fehlenden sedierenden Eigenschaften von SSRI und SNRI sowie der Latenz bis zum Eintritt der antidepressiven Wirkung häufig die gleichzeitige Gabe von schlafanstoßenden (21), anxiolytischen Substanzen, hier in erster Linie Benzodiazepine (23) notwendig. Gemäß der Leitlinie für unipolare Depressionen nutzt man die kurzfristig beruhigenden, entspannenden und emotional distanzierenden Effekte der Benzodiazepine zur vorübergehenden Behandlung, insbesondere bei Patienten mit agitierender-ängstlicher Symptomatik. In der Behandlung schizophrener Störungen ist der Einsatz von Benzodiazepinen in der Akutsituation klinisch oft notwendig, insbesondere bei psychotisch-agitierender und ängstlicher Symptomatik, bei Erregungszuständen aber auch bei katatonen Symptomen sowie bei der Akathisie. Ob Benzodiazepine einen Einfluss auf eventuell vorhandene suizidale Symptome haben, kann nicht beantwortet werden, da es keine klinischen Studien zu dieser speziellen Fragestellung gibt.

Neuroleptische Substanzen werden bei affektiven Störungen dann begleitend verschrieben, wenn eine psychotische Symptomatik vorliegt (sowohl im Rahmen der depressiven (21), als auch der manischen Symptomatik) um darüber eine günstige Beeinflussung von Wahn, Halluzinationen, aber auch von Agitiertheit und Unruhe zu erreichen. Auch hier kann keine Aussage darüber getroffen werden, inwieweit dies einen Einfluss auf suizidales Verhalten hat.

Lithium

Der Nachweis der suizidprotektiven Eigenschaften von Lithium gelang über verschiedene methodische Ansätze. Hierin eingeschlossen sind retro- und prospektive Un-

tersuchungen zur Reduktion von Suizidversuchen oder Suiziden, Studien zur Mortalität lithiumbehandelter Patienten oder epidemiologische Untersuchungen zum Auftreten suizidalen Verhaltens unter verschiedenen medikamentösen Behandlungen. Suizidprophylaktische Effekte konnten gezeigt werden, indem man Kliniksuizide in Zusammenhang mit der laufenden Medikation dieser Patienten analysierte. Auch die Auswertung der Daten von Patienten, welche eine Lithiumbehandlung beendet und wieder begonnen haben, kann in der Bewertung eines solchen Effektes hilfreich sein. Und schließlich können suizidale Handlungen in bestimmten Populationen in Bezug zu Apothekenverkäufen von Lithiumpräparaten gesetzt werden. Einen weiteren Ansatz zeigten die Trinkwasserstudien, die herausfanden, dass in den Gebieten mit erhöhter Lithiumkonzentration im Trinkwasser die Suizidraten der Bevölkerung deutlich niedriger waren. Eine detaillierte chronologische Beschreibung der Entdeckung dieses Effektes findet sich in einer Veröffentlichung von Lewitzka et al. (24). Strengen wissenschaftlichen Kriterien genügen jedoch wiederum vor allem große Metaanalysen (25–27) sowie große Vergleichsuntersuchungen (28), die gezeigt haben, dass Lithium zu einer signifikanten Reduktion von Suiziden und Suizidversuchen führt.

In der Metaanalyse von Baldessarini et al. (25) wurden 34 Studien mit mehr als 16000 Patienten analysiert. Die Rate von Suizidversuchen und Suiziden war bei den uni- und bipolar erkrankten und mit Lithium behandelten Patienten 0,21 pro 100 Patientenjahre verglichen mit 3,1 pro 100 Patientenjahre in den nicht mit Lithium behandelten Patienten. Die Untersuchung von unipolar depressiven Patienten zeigte in der Metaanalyse von Guzzetta et al. (29) ebenfalls eine signifikante Reduktion suizidaler Handlungen in der mit Lithium behandelten Gruppe. Eine Arbeit von Goodwin et al. (30) untersuchte bei über 20000 Patienten, ob es Unterschiede zwischen Lithium und Valproat hinsichtlich des Auftretens von Suizidideen und Suizidversuchen bei bipolar erkrankten Patienten gibt. Hierbei zeigte Lithium einen größeren Effekt auf die Vermeidung von Suizidideen und Suizidversuchen.

Die erste placebokontrollierte, randomisierte Studie, die die Untersuchung anti-suizidaler Effekte von Lithium als primären Zielparame- ter hatte, wurde 2008 publiziert. Dabei war die Inzidenz vollendeter Suizide in der Lithium-Gruppe signifikant geringer ($p = 0,049$) (31). Interessanterweise gibt es Hinweise, dass der suizidprotektive Effekt unabhängig von der Effektivität der Stim- mungsstabilisierung eintritt (32). Die Er- gebnisse der Trinkwasserstudien (33–36) legen außerdem die Vermutung nahe, dass dieser suizidprotektive Effekt möglicher- weise nicht an den therapeutischen Bereich gebunden ist. Nur wenige Studien (37–39) haben keinen Einfluss einer Lithiumbe- handlung auf die Häufigkeit suizidaler Er- eignisse gefunden bzw. keine Unterschiede im Vergleich zu anderen Substanzen. Der genaue Wirkmechanismus anti-suizidaler Effekte ist nur unvollständig bekannt. Neben den serotonergen und GABAergen Ef- fekten, wird ein Einfluss auf die Genex- pression- und hirnstrukturelle Effekte ver- mutet (40, 41). Lithium ist laut Leitlinien der Goldstandard in der Therapie von Menschen mit affektiven Störungen. Trotz dieser vorhandenen Evidenz ist Lithium in der medikamentösen Behandlung und in der Suizidprävention unterrepräsentiert (42).

Immer wieder stellt sich dem Kliniker die Frage, wie in Falle einer unzureichen- den stimmungsstabilisierenden oder aug- mentativen Wirkung verfahren werden soll, auch im Hinblick auf das zwar geringe aber doch existierende Risiko einer Nieren- schädigung bei jahrzehntelanger Prophyla- xe (40). Untersuchungen konnten zeigen, dass es trotz suboptimaler Stimmungssta- bilisierung möglich ist, dass Lithium einen suizidpräventiven Effekt hat (32). Anderer- seits ist die Inzidenz von Suiziden im ersten Jahr nach Absetzen von Lithium bis zu 20-fach erhöht (43). Unter Umständen ist für suizidgefährdete Patienten eine Weiter- behandlung im alleinigen Sinne der Suizid- prävention sinnvoll.

Clozapin

Etwa 25 bis 50% der Patienten mit einer Schizophrenie begehen im Laufe ihrer Er- krankung einen Suizidversuch (44) – epi-

demiologische Studien haben gezeigt, dass sich etwa 4 bis 13% das Leben nehmen. Wie auch für die affektiven Störungen sind Risikofaktoren für einen Suizid bekannt. Dazu gehören neben Suizidversuchen in der Vorgeschichte vor allem Substanzmiss- brauch, ein fehlende soziale Unterstützung, aber auch depressive Symptome – insbe- sondere verbunden mit Hoffnungslosigkeit (45). Daten zum Einfluss konventioneller Neuroleptika auf die Entstehung suizidalen Verhaltens fehlen, Fallberichten zufolge wird den typischen Substanzen sogar eine positive Assoziation zugesprochen, die

Fazit

Es besteht für den Bereich der affektiven Störungen eine überzeugende Evidenz, dass Lithium einen suizidprotektiven Effekt be- sitzt. Lithium ist gemäß Leitlinien nach wie vor der Goldstandard als Stimmungsstabi- liserern im Rahmen von uni- und bipolaren Störungen (48, 49). Sicher ist auch die Da- tenlage über die Wirksamkeit für Lithium als Augmentationsstrategie bei Depressionen (50). Insbesondere bei suizidgefährdeten Patienten sollte aufgrund des nachgewiese- nen Effektes der Einsatz von Lithium disku- tiert werden, auch im Falle einer nur zu er- reichenden Partialresponse.

Die Datenlage zur suizidverhindernden Wirkung von Antidepressiva kann keinen solchen Effekt nachweisen, allerdings ha- ben AD möglicherweise einen Einfluss auf Suizidgedanken bzw. Lebensüberdru- ss. Demgegenüber steht die Beobachtung, dass bei jungen Menschen die Einnahme von AD zum erstmaligen Auftreten von Suizidge- danken bzw. auch zu einer Verstärkung sol- cher Ideen führen kann und bedarf deshalb einer besonders guten klinischen Beobach- tung.

Für den Bereich der schizophrenen Er- krankungen konnte Clozapin einen suizid- protektiven Effekt zeigen, allerdings mit der Einschränkung, dass dies in nur zwei Studi- en analysiert wurde. Insgesamt fehlen kon- trollierte, randomisierte Studien, die diesen Sachverhalt über längere Zeiträume un- tersuchen, dies ist vor allem den ethischen und methodischen Probleme der klinischen For- schung auf diesem Gebiet geschuldet.

über die Entstehung von Akathisie erklärt wird (46). Im Jahr 1995 zeigten Meltzer et al. eine 86%ige Abnahme von Suizidversu- chen über einen Zeitraum von zwei Jahren bei mit Clozapin behandelten Patienten. Damit verbunden war auch eine Verbesse- rung von depressiven Symptomen und Hoffnungslosigkeit (44). Eine weitere re- trospektive Analyse von Walker et al. konnte eine deutliche Abnahme suizidas- soziierter Mortalität unter Clozapin-Pa- tienten zeigen (47). In einer bis dato einzi- gen prospektiven multizentrischen, rando- mierten Vergleichsstudie (48) zwischen Olanzapin und Clozapin, (InterSePT-Stu- die International Suicide Prevention Trial), konnten die suizidpräventiven Wirkeffekte von Clozapin bestätigt werden. In der Clo- zapin-Gruppe fanden sich signifikant ge- ringere Suizidalitätsraten ($p = 0,03$) und deutlich weniger Suizidversuche ($p = 0,05$).

Zusammenfassend ist Clozapin das ers- te und das einzige atypische Neurolepti- kum, welches in verschiedenen Studien suizidpräventive Eigenschaften vorweisen konnte. Auch im Vergleich mit Olanzapin zeigen sich in der aktuellen Literatur über- legene, suizidpräventive Wirkeffekte. Somit sollte Clozapin neben neuroleptikaresisten- ten Schizophrenie-Patienten auch bei sol- chen mit hohem Suizidrisiko erwogen wer- den.

Interessenkonflikte

U. Lewitzka gibt an, dass sie Forschungszu- wendungen von BMBF, Dalhousie Univer- sity Halifax/Kanada und Vortragshonore- re von AstraZeneca und Lundbeck erhalten hat. M. Bauer erhielt Forschungszu- wendungen vom Stanley Medical Research Institute, NARSAD und Eli Lilly & Company. Er ist als Berater für AstraZeneca, Lilly, Servier, Lundbeck, BristolMyers Squibb und Otsuka tätig. Bauer erhielt Vortragshonore- re von AstraZeneca, Lilly, Glaxo- SmithKline, Lundbeck, BristolMyers Squibb und Otsuka. R. Haussmann, J. Co- nell geben an, dass keine Interessenkonflik- te bestehen.

Literatur

1. WHO. http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/en/.
2. Lee Bh, Kim YK. Potential peripheral biological predictors of suicidal behaviour in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 842–847.
3. WHO (2014) Preventing suicide: A global imperative. [http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/].
4. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf>.
5. Haussmann R et al. Psychopharmaceuticals for treatment of suicidal patients and for suicide prevention. *Nervenarzt* 2016; 87(5): 483–487.
6. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-zaufll-vers3-lang.pdf>.
7. Khan A et al. 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* 2001; 4(2): 113–8.
8. Khan A, Warner H, Brown W. 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* 2000; 57(4): 311–7.
9. Khan A et al. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 790–2.
10. Fergusson D et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330(7488): 396.
11. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 2005; 330(7488): 385–638.
12. Hammad TA, Laughren T, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26(2): 203–7.
13. Gibbons RD et al. Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry* 2007; 164(7): 1044–9.
14. Barbui CE, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ* 2009; 180(3): 291–7.
15. Gibbons RD et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(6): 572–9.
16. Stone M et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009; 339: b2880.
17. Donovan S et al. The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs. *Arch Suicide Res* 1999; 5(3): 181–92.
18. Gunnell D, Ashby D. Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 2004; 329(7456): 34–8.
19. Braun C, Bschor T, Franklin J, Baethge C. Suicides and suicide attempts during long-term treatment with antidepressants: A meta-analysis of 29 placebo-controlled studies including 6934 patients with major depressive disorder. *Psychother Psychosom* 2016; 85: 171–179.
20. Hegerl U. Antidepressiva und Suizidalität – Nutzen-Risiko-Abschätzung. *Nervenarzt* 2007; 78: 7–14.
21. Wassermann D et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *European Psychiatry* 2012; 27: 129–41.
22. Stübner S et al. Suicidality as rare adverse event of antidepressant medication: report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1293–1307.
23. Mavroggiorgou PM, Bründe P, Juckel G. The management of psychiatric emergencies. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 222–30.
24. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence – a narrative review. *Int J Bipolar Disord* 2015; 3: 32.
25. Baldessarini R, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 5): 44–52.
26. Cipriani A et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162(10): 1805–19.
27. Guzzetta F et al. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(3): 380–3.
28. Kessing LV et al. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(8): 860–6.
29. Guzzetta F et al. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(3): 380–3.
30. Goodwin FK et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003; 290(11): 1467–73.
31. Lauterbach E et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 469–79.
32. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 132–6.
33. Giotakos O, Nisianakis P, Tsouvelas G, Giakalou VV. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res* 2013; 156: 376–9.
34. Kabacs N, Memon A, Obinwa T, Stochl J, Perez J. Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 406–7.
35. Kapusta ND, Mossaheb N, Etersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, Praschak-Rieder N, Sonneck G, Leithner-Dziubas K. Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 346–50.
36. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 464–5.
37. Brodersen A, Licht RW, Vestergaard P et al. Sixteen-year mortality in patients with affective disorder commenced on lithium. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 429–33.
38. Coryell W et al. Lithium and suicidal behaviour in major affective disorder: a case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 193–7.
39. Oquendo MA et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorders: A randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2011; 168(10): 1050–6.
40. Lewitzka U, Bauer M. What role does (should) lithium play in suicide treatment/prevention? *Psychiatric Times* 2014; 10–15.
41. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. The contributions of lithium and clozapine for the prophylaxis and treatment of suicidal behavior. In: Biological aspects of suicidal behavior Kaschka W, Rujescu D (eds.) Basel: Karger 2016.
42. Lohse M, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka, in: *Arzneiverordnungsreport 2015*. In: U Schwabe, D Paffrath (Hrsg.) Berlin: Springer 2015.
43. Baldessarini R, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behaviour in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 77–84.
44. Meltzer H. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 932: 44–58.
45. Meltzer H. Suicidality in schizophrenia: a review of the evidence for risk factors and treatment options. *Curr Psychiatry Rep* 2002; 4: 279–83.
46. Drake R, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 499–501.
47. Meltzer H, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 183–90.
48. Meltzer H et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82–91.
49. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) (Hrsg.) Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, Reihe: Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien 2010.
50. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacopsychiatry. *J Affect Disord* 2009; 117: 26–43.
51. Bschor T, Lewitzka U, Pfennig A et al. Twenty-five years of lithium augmentation. *Nervenarzt* 2007; 78: 1237–47.