

## Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid en het risico van suïcidaliteit en/of suïcidepogingen van antidepressiva bij de behandeling van depressie, obsessieve-compulsieve stoornis en andere angststoornissen bij kinderen en jongeren?

### Duiding

G. Pieters

### Bespreking van

Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2007;297:1683-96.

### Achtergrond

Nadat de U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2005, naar aanleiding van een meta-analyse over het gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten, de fabrikanten verplichtte een waarschuwing op te nemen die wees op het gevaar van het veroorzaken van suïcidale ideatie bij pediatrische patiënten (in mei 2007 uitgebreid tot jongvolwassenen, van 19 tot 24 jaar), ontstond hierover een polemiek in psy-chiatrische middens.

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

- Pubmed (1988 tot juli 2006)
- relevante studies, geïdentificeerd via U.S. en U.K. regulerende organen
- gepubliceerde abstracts van wetenschappelijke vergaderingen
- registers van klinische trials en informatie van auteurs.

#### Geselecteerde studies

- alle gepubliceerde of ongepubliceerde gerandomiseerde klinische studies die een tweede-generatie antidepressivum (niet-tricyclische antidepressiva of MAO-inhibitoren) vergeleken met placebo, bij patiënten met een majeure depressieve stoornis (MDS), een obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) of een andere (dan OCS) angststoornis
- exclusie: studies met **cross-over** design, enkel een actieve comparator, die bijkomende cognitieve gedragstherapie aan alle deelnemers boden, waarvoor de rekrutering nog voortduurt of waarvan de eerste auteur geen data kon bezorgen
- inclusie: 27 RCT's; 15 over MDS (n=3430), 6 over OCS (n=718) en 6 over andere angststoornissen (n=1 162)
- mediane studieduur 8 weken in MDS-studies en 11 weken in de andere groepen
- de geïncludeerde studies waren over het algemeen van goede methodologische kwaliteit.

#### Bestudeerde populatie

Patiënten jonger dan 19 jaar

### Uitkomstmeting

- percentage deelnemers dat als responder werd gedefinieerd in de primaire studies
- prospectief bepaald symptoomverschil van baseline tot het einde van de behandeling
- primaire risico-uitkomst was het optreden van (nauwkeurig gedefinieerde) suïcidale ideatie of zelfmoordpogingen (of de voorbereiding ervan), gescoord door een onafhankelijk panel van experts volgens een goed omschreven codeersysteem
- **random effects model** is gebruikt om de data te poolen
- **Number needed to treat (NNT)** en **Number needed to harm (NNH)** werden berekend

- gepoolde risicoverschillen zijn berekend voor de verschillende indicaties.

### Resultaten

- Voor MDS was het percentage responders 61% in de met antidepressiva behandelde groep en 50% in de placebogroep. Het gepoolde verschil was 11% (95% BI 7 tot 15). NNT was 10 (7 tot 15). Gegroepede absolute percentages voor het optreden van zelfmoordgedachten en -pogingen waren 2% in de met antidepressiva behandelde groep, tegenover 1% in de placebogroep, met een risicoverschil van 1% (-0,1 tot 2); NNH=112.
- Voor OCS was het percentage responders met SSRI's 52% tegenover 32% met placebo, met een gegroepd verschil van 20% (13 tot 27) en een NNT van 6 (4 tot 8). Het risicoverschil voor suïcidaliteit was 0,5% (-1 tot 2), en een NNH van 200.
- Voor de andere angststoornissen waren de responderpercentages 69% in de experimentele groep tegenover 39% in de controlegroep, met een gepoold verschil van 37% (32 tot 52), wat een NNT gaf van 3 (2 tot 5). Hier bleek een zeer grote heterogeniteit tussen de studies te bestaan. Voor het suïcidale risico waren de percentages in de SSRI- en de controlegroep respectievelijk 1 en 0,2%, met een gepoold verschil van 0,7% (-0,4 tot 2), en een NNH van 143.
- Er zijn in de studies geen geslaagde suïcidepogingen gerapporteerd. Voor adolescenten bleken placebo-behandelde deelnemers in de MDS-trials een hoger risico van suïcidaliteit te hebben dan controlepersonen in de studies over OCS en andere angststoornissen. Bij kinderen jonger dan 12 jaar met MDS bleek enkel fluoxetine superieur tegenover placebo.

### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat deze meta-analyse aantoont dat SSRI's, in vergelijking met placebo, werkzaam zijn voor MDS, OCS en andere angststoornissen bij kinderen en jongeren onder de 19 jaar. De werkzaamheid is het sterkst bij de niet-OCS angststoornissen, intermediair bij OCS en beperkter bij MDS.

Deze studie bevestigt de bevinding van de FDA-analyse, dat er een verhoogd gepoold risico van suïcidaliteit bestaat bij patiënten die SSRI's kregen, ten opzichte van diegenen die placebo kregen. Dit effect bleek in deze studie kleiner dan in het FDA-rapport.

**Financiering:** Het NIMH ondersteunde drie auteurs van dit artikel, doch speelde geen rol bij het opzetten en het uitvoeren van de studie, bij dataverzameling, analyse en interpretatie van de gegevens, noch bij de voorbereiding en beoordeling van het manuscript.

**Belangenvermenging:** verschillende auteurs geven aan ooit te hebben deelgenomen aan studies die gesponsord werden door producenten van antidepressiva.

## Methodologische beschouwingen

Hoewel deze meta-analyse vertrekt van grotendeels dezelfde studies als de FDA, leidt ze toch tot enigszins verschillende conclusies. Het feit dat analyses voor drie verschillende indicatiegroepen mogelijk waren is een belangrijke sterkte van dit artikel. Dit maakt een meer gedifferentieerde en genuanceerde interpretatie van de bevindingen mogelijk. Zo blijkt de behandeling van een depressieve stoornis met SSRI's vooral bij jongere kinderen minder goed wetenschappelijk onderbouwd te zijn dan de behandeling van angststoornissen anders dan OCS. Het feit dat een langere ziekteduur een negatief effect heeft op de uitkomst van de behandeling van een depressieve stoornis bij jongeren houdt een pleidooi in tot vroegtijdige herkenning (en medicamenteuze?) behandeling van deze stoornis. Dat angststoornissen vaak depressies voorafgaan bij kinderen en dat deze angststoornissen beter beantwoorden aan SSRI's, is een bijkomend argument om deze snel te onderkennen en te behandelen. Bij angststoornissen zien we ook een effect van de leeftijd als modulator van de uitkomst. Dat heeft mogelijk te maken met het feit dat de bij jongere kinderen meer voorkomende separatieangststoornis minder goed lijkt te beantwoorden aan een behandeling met SSRI's.

De beperkingen van de studie blijven natuurlijk belangrijk. De uitsluiting van ernstig depressieve jongeren en kinderen met een uitgesproken suïcidegevaar uit de trials heeft tot gevolg dat de uitspraken over de tweede primaire uitkomst van deze studie - het voorkomen van suïcidegedachten en suïcidepogingen - methodologisch minder goed onderbouwd zijn en dat de toepasbaarheid ervan in de klinische praktijk minder groot is. Het is immers niet uitgesloten dat het toedienen van werkzame antidepressiva aan ernstig suïcidale (jonge) patiënten de kans op zelfdoding van die patiënten zou doen afnemen. In de primaire studies gaat het steeds om spontaan gerapporteerde nevenwerkingen, die achteraf weliswaar op een nauwgezette manier geclasificeerd worden als suïcidale ideatie, zelfmoordpoging of zelfmoordplanning. Het is onduidelijk of wat gemeten wordt uiteindelijk echt door de medicatie geïnduceerde suïcidale ideatie en gedrag is, of dat we slechts te maken hebben met de impact van die medicatie op de drempel voor het spontaan rapporteren van die ideatie.

## Andere studies

De discussie over een mogelijk verhoogd risico versus een beschermend effect van antidepressiva tegen suïcidaal gedrag is nog niet beslecht. Observationale studies en interventiestudies geven tegenstrijdige resultaten over de relatie tussen behandeling en suïcidaal gedrag. Naast de hier besproken meta-analyse vond een recente case-control

studie een anderhalf maal verhoogd risico van suïcidepogingen bij kinderen en adolescenten behandeld met antidepressiva tegenover geen antidepressieve behandeling<sup>1</sup>. Critici verwijzen dan weer naar het feit dat in de VS een decade van verminderende suïdecijfers bij adolescenten in 2004 tot een einde kwam, met een verhoging van 18% tegenover het vorige jaar<sup>2</sup>. Uiteraard is dit samenvallen in de tijd onvoldoende om te spreken van een causaal verband met de FDA-waarschuwing. Uit onderzoek bleek wel dat het FDA-advies zijn effect niet miste: het was geassocieerd met een significante reductie van de diagnose en behandeling met SSRI's van depressie bij kinderen<sup>3</sup>. Van 1999 tot 2004 nam de diagnose van depressie bij kinderen toe van 3 tot 5 per 1000 in een grote cohort (n=65349) van kinderen in een databank van een verzekeringsinstelling. Na de waarschuwing daalde het percentage tot het niveau van 1999, wat een significante afwijking betekende van de historische trend. Vooral pediaters en eerstelijnsartsen waren verantwoordelijk voor de sterke reductie van nieuwe diagnose van depressie bij kinderen. Bij de patiënten met depressie steeg het percentage dat geen antidepressiva kreeg tot 3 keer het percentage dat voorspeld wordt door de trend vóór het advies. SSRI-voorschriften verminderden met 60% ten opzichte van de voorspelde trend. Tegelijkertijd was er geen aanwijzing voor een significante stijging van behandelingsalternatieven zoals psychotherapie, atypische antipsychotica, anxiolytica. De daling van behandeling van kinderen en jongeren (tot 19 jaar) met SSRI's werd ook geconstateerd in 2 grote cohorten in de VS en Nederland, en bleek daarbij sterk negatief te correleren met een stijging van de suïdecijfers (dus niet slechts suïcidepogingen!)<sup>4</sup>.

## Voor de praktijk

Voorzichtigheid blijft de leidraad voor de medicamenteuze behandeling van kinderen met SSRI's. De resultaten van de hier besproken meta-analyse kunnen gebruikt worden om patiënten en familie te informeren over de voordelen en de risico's bij specifieke indicaties en leeftijdsgroepen. Daarbij moet ook het ontbreken van wetenschappelijke bevindingen over het (de) langetermijneffect(en) op het zich ontwikkelende brein van kinderen en jongeren in rekening worden gebracht. Gegevens uit dieronderzoek zijn daarover niet geruststellend<sup>5</sup>. Prospectief onderzoek dat deze onderzoeksvragen behandelt is dringend nodig. Ondertussen zal de clinicus best (zeker ook jonge) patiënten met antidepressiva intensief opvolgen voor suïcidaliteit. Extra aandacht voor bekende risicogroepen voor suïcide bij kinderen (zoals kinderen van ouders met een affectieve aandoening of slachtoffers van seksueel misbruik) is zeker aangewezen.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij kinderen en adolescenten SSRI's beperkt werkzaam zijn bij majeure depressie en bij obsessief compulsief syndroom. Bij andere angststoornissen is er een zeer goede respons met SSRI's. Anderzijds bevestigt deze studie dat er in deze doelgroep een verhoogd risico is van suïcidaliteit door SSRI's bij deze indicaties. Kinder- en adolescentenpsychiaters dienen daarom patiënten en hun ouders hierover goed te informeren, de indicatie scherp te stellen en de patiënten heel nauwkeurig op te volgen.