

ESSAY

## Teleurstellingen

### Waarom hebben antidepressiva weinig invloed gehad op de suïcidefrequentie?

H.M. VAN PRAAG

**ACHTERGROND** De moderne antidepressiva hebben de behandelingsmogelijkheden van depressies in de afgelopen veertig jaar zeer verbeterd. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat hiermee de frequenties van suïcide en suïcidepogingen in deze periode scherp zouden zijn gedaald.

**DOEL** Het bespreken van de vraag of in de afgelopen decennia het suïcideprobleem inderdaad is verkleind.

**METHODE** Literatuuronderzoek met behulp van Medline en publicaties vermeld in artikelen en monografieën.

**RESULTATEN** Gecontroleerd, prospectief en omvangrijk onderzoek naar de frequenties van suïcide en suïcidepogingen binnen een bepaalde (groep uit de) bevolking is schaars. Er zijn publicaties die een (bescheiden) afname signaleren. Deze gegevens worden echter overschaduwd door de recent verschenen zeer omvangrijke meta-analyses van placebogecontroleerde onderzoeken naar het effect van behandeling met antidepressiva, respectievelijk placebo op suïcidaal gedrag bij depressieve patiënten. Deze komen tot de conclusie dat geen effect aantoonbaar is. In dit artikel wordt een aantal mogelijke verklaringen van deze bevindingen besproken.

**CONCLUSIES** Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat de suïcidefrequentie na de introductie van de antidepressiva globaal en aanmerkelijk is gedaald. Deze gegevens zijn uiteraard klinisch, maar ook wetenschappelijk van groot belang. Zij moeten niet onder het tapijt worden geveegd, omdat zij niet stroken met huidige expertopinions. Systematisch onderzoek naar de verklaring ervan heeft een hoge urgentie.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 10, 693-702]

**TREFWOORDEN** antidepressiva, depressie, psychogenese, stressonderzoek, suïcide

#### ANTIDEPRESSIVA EN SUÏCIDALITEIT: VERONTRUSTENDE UITKOMSTEN

Depressie is een van de voornaamste weggebers van suïcide. Geschat wordt dat 50% van hen die overlijden door suïcide, geleden heeft aan een depressie in engere zin (Isometsä e.a. 1998). Het percentage patiënten lijdende aan depressies, dat zal overlijden als gevolg van suïcide

wordt geschat op 15-19%. Dit percentage geldt voor patiënten die gehospitaliseerd zijn geweest (Guze & Robins 1970; Goodwin & Jamison 1990). Voor depressieve patiënten die uitsluitend ambulante behandeld zijn, ligt dit getal lager, maar is niet precies bekend (Bostwick & Pankratz 2000). De frequentie van suïcidepogingen door depressieve patiënten ligt veel hoger, maar betrouwbare schattingen zijn er niet

(Centraal Bureau voor de Statistiek 2001).

Antidepressiva zijn een belangrijke behandelingsoptie van depressie, zowel bij de depressie in engere zin, als bij de dysthymie. Het gebruik van deze middelen is de afgelopen jaren belangrijk toegenomen, in Nederland met circa 12% per jaar, over de laatste 4 jaren. Natuurlijk worden antidepressiva niet alleen bij depressies toegepast, maar deze groep is kwantitatief wel het voornaamste indicatiegebied gebleven. Met recht mag men dus verwachten dat de suïcidefrequentie navenant zou zijn gedaald. Dit is echter niet het geval. Suïcidefrequenties verschillen sterk per land en per regio (Diekstra 1995). Dit in aanmerking genomen, is in veel landen het aantal suïcides vrij stabiel. In Nederland schommelt het al jaren rond de 1500 per jaar (CBS). In sommige landen is de suïcidefrequentie bij mannen tussen 15-24 jaar zelfs toegenomen (Lester & Yang 1998).

Van suïcidepogingen zijn geen nationale cijfers bekend (CBS; Moscicki 1995). In bepaalde circumscrippte gebieden blijkt de frequentie te zijn toegenomen (Hawton e.a. 1997). Uit een internationaal onderzoek waarin 16 verschillende regio's binnen Europa op het voorkomen van suïcidepogingen werden onderzocht, bleek dat de uitkomsten per regio en van jaar tot jaar verschillen (Kerkhof 2000). In sommige gebieden nam de frequentie tussen 1989 en 1992 licht toe, in andere licht af. Een robuuste en algemene daling van het aantal suïcidepogingen kon uit deze gegevens niet worden gedistilleerd.

Een in dit verband onrustbarend onderzoek verscheen in 2000 (Khan e.a. 2000). Deze onderzoekers analyseerden onderzoekingen verricht naar de werking van enige nieuwe antidepressiva (fluoxetine, sertraline, paroxetine, venlafaxine, nefazadon, mirtazapine en bupropion). De gegevens waren afkomstig uit de databank van de USA Food and Drug Administration en het onderzoek omvatte in totaal 19.639 patiënten. Zij kwamen tot de verrassende conclusie dat de frequenties van suïcide en suïcidepogingen tussen de met antidepressiva behandelde groep en de met

placebo behandelde groep niet significant verschilden. Jaarcijfers van respectievelijk suïcides en suïcidepogingen bedroegen in de placebogroep 0,4% en 2,7%, in de groep behandeld met actieve vergelijkende substanties (imipramine, amitriptyline en trazadon) 0,7% en 3,4%, en in de groep behandeld met experimentele verbindingen (sertraline, paroxetine, nefazadon, mirtazapine en bupropion) 0,8% en 2,8%. Een later onderzoek dat 23.201 patiënten omvatte, liet overeenkomstige resultaten zien (Khan e.a. 2001). Het betrof onderzoeken met venlafaxine-ER en citalopram en de gegevens waren afkomstig uit dezelfde pool.

Een vergelijkbare analyse uitgevoerd in Nederland leidde tot eenzelfde conclusie. Er werden 77 onderzoeken geanalyseerd waarin de effecten van antidepressiva en placebo zijn vergeleken bij lijdende aan depressie. Het betrof in totaal 12.246 patiënten die tussen 1983 en 1997 waren behandeld. De frequentie van suïcidepogingen in de antidepressivagroepen verschilde niet significant van die in de placebogroepen. De gegevens waren afkomstig uit de dossiers van de Geneesmiddelen Registratie Commissie (Storosum e.a. 2001).

#### ANTIDEPRESSIVA EN SUÏCIDALITEIT: BEMOEDIGENDE UITKOMSTEN EN HUN VALIDITEIT

Gecontroleerd onderzoek naar de invloed die antidepressiva hebben op het risico van suïcidaal gedrag zijn schaars, maar er zijn enkele onderzoeken die een positief effect hebben vastgesteld (Beasley e.a. 1991). Sommige auteurs vonden selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) in dit opzicht superieur aan antidepressiva met andersoortige biologische werkingen (Montgomery e.a. 1995), anderen constateerden een dergelijk verschil niet (Malone & Moran 2001).

Uit deze onderzoeken kan men echter niet concluderen dat antidepressiva inderdaad van invloed zijn op de suïcidefrequentie en dit om

verschillende redenen. Ten eerste zijn het kortetermijnonderzoeken met een te beperkt aantal patiënten. Isacsson e.a. (1996) berekenden dat men voor een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek naar het antisuïcidale effect van antidepressiva ten minste 20.000 depressieve patiënten nodig heeft. Ten tweede zijn de gepubliceerde onderzoeken die positieve resultaten opleverden niet alleen relatief klein in omvang, maar ook niet placebogecontroleerd. Ten derde werd niet gecontroleerd voor hulpzoekend gedrag. Het is dus mogelijk, dat grotere geneigdheid professionele hulp te zoeken in tijden van verhoogde stress verklaart dat suïcidaliteit afneemt in een met antidepressiva behandelde groep, vergeleken met een groep die geen antidepressivum kreeg. Een laatste factor die het trekken van conclusies bemoeilijkt, is het feit dat bij placebogecontroleerd onderzoek van antidepressiva uitgesproken suïcidaliteit gewoonlijk een uitsluitingcriterium is.

Op grond van een farmaco-epidemiologisch onderzoek dat de gehele bevolking van Zweden omvatte, kwamen Isacsson e.a. (1996) tot de conclusie dat antidepressiva het suïciderisico bij depressies verkleinen. De kans op suïcide was 1,8 maal groter bij depressieve patiënten die geen antidepressiva gebruikten dan bij hen die dit wel deden. Het onderzoek omvatte echter geen depressieve patiënten die met placebo behandeld waren. Bovendien is het niet duidelijk of en zo ja wat voor type niet-farmacologische (in dit geval psychologische) interventies werden toegepast en of er in deze verschillen bestonden tussen de beide groepen.

De conclusies van Isacsson e.a. (1996) lijken mij dan ook voorbarig. De groep onderzoekers (Isacsson e.a. 1997) meent zelf dat hun conclusie wordt versterkt doordat zij konden aantonen dat in Zweden sinds 1970 het gebruik van antidepressiva is toegenomen en dat gelijktijdig hiermee de suïcidefrequentie afnam. Ook deze redenering vind ik niet overtuigend. In de afgelopen decennia zijn zowel arts als patiënt zich steeds meer gaan realiseren wat een depressie is en wat er aan

gedaan kan worden. Dit heeft geleid tot vroegere diagnostiek en intensievere behandeling. Bovendien zijn in die periode nieuwe psychologische interventiemethoden ontwikkeld die bij depressie worden toegepast, met of zonder antidepressiva. Men kan de Zweedse gegevens dan ook niet zonder meer op het conto van de antidepressiva schrijven.

Een tweede groep patiënten met een verhoogd suïciderisico voor wie antidepressiva een therapeutische optie zijn, is die met persoonlijkheidsstoornissen en in het bijzonder de patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis. Er zijn maar enkele placebogecontroleerde onderzoeken gepubliceerd over het effect van met name SSR1's op de agressiehuishouding bij deze patiënten. Naar buiten gekeerde agressie reageert volgens Coccaro & Kavousi (1997) gunstig. Het effect van paroxetine en placebo is onderzocht bij suïcidale, niet-depressieve patiënten met persoonlijkheidsstoornissen, voornamelijk uit de borderline-groep (Verkes e.a. 1998). Het onderzoek strekte zich over één jaar uit. Als men de hele groep in beschouwing nam, dan had paroxetine geen effect op de frequentie waarmee suïcidepogingen werden ondernomen. Als de patiënten die voordien twee tot vier suïcidepogingen hadden ondernomen, werden vergeleken met patiënten bij wie dit aantal vijf of meer bedroeg, dan bracht paroxetine in de eerstgenoemde groep wel een significante daling van het aantal suïcidepogingen teweeg. Uitgebreid herhalingsonderzoek zal moeten uitwijzen of deze belangrijke waarnemingen bevestigd kunnen worden.

De positieve gegevens zijn volgens mij niet voldoende om de conclusies van de onderzoeken van Khan en Storosum en hun medewerkers (Khan e.a. 2000; Khan e.a. 2001; Storosum e.a. 2001), dat de toepassing van antidepressiva weinig invloed heeft gehad op suïcidefrequenties, te ontcrachten of te relativeren. In plaats van de gevonden gegevens te diskwalificeren – zoals Quitkin & Klein (2001) deden met de eerste onderzoeken van Khan's groep – of te verdoeze-

H.M. VAN PRAAG

len, lijkt het verstandiger zich af te vragen hoe deze uitkomsten te verklaren zijn. Een aantal mogelijke verklaringen wordt hieronder besproken.

#### COÏNCIDENTIE

Het is denkbaar dat depressie en suïcidaliteit niet aan elkaar gerelateerd zijn en dat hun ogenschijnlijke koppeling op coïncidentie berust. In dat geval kan men niet verwachten dat suïcidiefrequenties door behandeling van depressie worden beïnvloed. Deze verklaring is niet waarschijnlijk.

Ten eerste, omdat in dat geval verwacht zou mogen worden dat suïcidaliteit nagenoeg even vaak in depressieve episoden voor zou komen als in perioden van remissie en dat is zeker niet het geval. Suïciderisico is in hoge mate 'state dependent' en dus veruit het grootste wanneer er sprake is van een pathologische depressie (Roy 2001). Bovendien maken psychofarmacologische gegevens het onwaarschijnlijk dat depressie en suïcidaliteit ontkoppeld zijn. Zo is het SSRI fluoxetine bij kortdurende, recidiverende depressies onwerkzaam, ten aanzien van zowel de depressie als de suïcidaliteit (Montgomery e.a. 1995).

Ook weerspreken belevingsgegevens deze mogelijkheid. In de meeste gevallen ervaart de patiënt zelf een sterke samenhang tussen de staat van neerslachtigheid en suïcidale tendenties. Subjectieve belevingsgegevens hebben mijns inziens een aanzienlijke bewijskracht, al worden ze door de huidige researchpsychiater nogal eens geringschattend bekeken. De betekenis blijkt bijvoorbeeld uit de observatie dat suïciderisico sterker gecorreleerd is met gevoelens van hopeloosheid, zoals gemeten met de Beck-schaal (Beck's Depression Inventory Scale), dan met het construct depressie als zodanig. De gemoedstoestand aangeduid als 'hopeloosheid' kan onafhankelijk van depressie optreden, of in een mate die excessief is ten opzichte van de ernst van de depressie als geheel (Mann e.a. 1999).

De geringschatting van het subjectieve

domein berust op de opvatting dat deze verschijnselen 'zacht' zouden zijn, want slecht meetbaar op systematische en reproduceerbare wijze. Dit is een vooroordeel. Er zijn methoden, in het bijzonder de *experience-sampling*-methode, waarmee de individuele gemoedstoestand en de daarmee samenhangende cognities prospectief, minutieus en systematisch kunnen worden geregistreerd en vervolgd. Ofschoon nog maar spaarzaam toegepast, onderstrepen de behaalde resultaten het diagnostische belang van de subjectieve psychopathologische domeinen (Van Eck e.a. 1998; Myin-Germeys e.a. 2001). Het lijkt hoog tijd de methoden die beschikbaar zijn om de subjectieve domeinen van psychopathologie betrouwbaar en overdraagbaar in kaart te brengen, op ruime schaal toe te passen en verder te ontwikkelen (Van Praag 1992).

#### CONTINUÏTEIT VAN BEHANDELING EN THERAPIE(ON)TROUW

Met de continuïteit van de psychofarmacologische behandeling bij recidiverende unipolaire depressies is het niet goed gesteld; ook niet als er suïcidepogingen zijn gedaan. Van een groep patiënten met recidiverende unipolaire depressies kreeg slechts 17% 1 maand na een suïcidepoging antidepressiva voorgeschreven (Suominen e.a. 1998). Bovendien is de bereidheid van veel patiënten met recidiverende depressies om over lange perioden medicijnen te blijven slikken, niet al te groot.

Het is dus denkbaar dat het geringe effect dat de invoering van de antidepressiva op de suïcidiefrequentie heeft gehad op het conto komt van discontinuïteit van behandeling, hetzij doordat de arts de behandeling prematuur staakt, hetzij door therapieontrouw van de patiënt. Deze verklaring verschuift de verantwoordelijkheid van het middel naar de gebruiker respectievelijk de voorschrijver. Indien dit juist is, zou 'éducation permanente' van beide instanties topprioriteit moeten krijgen.

Het lijkt mij echter onwaarschijnlijk dat

## TELEURSTELLINGEN

deze verklaring opgaat voor de gegevens van de groep van Khan (2000; 2001) en Storosum e.a. (2001). Deze zijn immers ontleend aan gecontroleerd onderzoek en hierbij wordt aan zorgvuldige inname van de onderzochte medicatie gedurende de onderzoeksperiode gewoonlijk grote aandacht besteed.

## EFFECTIVITEIT VAN ANTIDEPRESSIVA

Antidepressiva zouden minder effectief kunnen zijn dan algemeen wordt aangenomen. Aangezien suïcide in veel gevallen een complicatie is van depressie, kan in dat geval niet worden verwacht dat behandeling met antidepressiva een belangrijke impact zal hebben op de suïcidefrequentie. Veel onderzoeken van de afgelopen 20 jaar laten inderdaad slechts een relatief bescheiden therapeutisch effect zien van antidepressiva vergeleken met placebo. Het bovengenoemde onderzoek van Khan e.a. (2000) is een goed voorbeeld. In de 3 onderscheiden behandelingsgroepen – nieuwe antidepressiva, traditionele antidepressiva, en placebo – stelden zij een symptoomreductie vast van respectievelijk 40,7; 41,7; en 30,9%. Een meta-analyse van 33 onderzoeken met verschillende typen antidepressiva vond een gemiddeld verbeteringspercentage van 53% in de antidepressivagroepen, vergeleken met 35% in de placebogroepen (Bollini e.a. 1999). In de eerste 20 jaar na de introductie van de eerste antidepressiva, zo tussen 1960 en 1980, waren de resultaten bemoedigender. Verschillen in verbeteringspercentage tussen antidepressiva en placebo bereikten toen waarden tussen de 30 en 35% (Van Praag 1977).

Als men geen genoegen neemt met de makkelijkste, maar weinig bevredigende verklaring dat die gegevens verouderd zijn en niet meer geldig, rijst opnieuw de vraag: hoe is dat mogelijk? Ik bespreek enkele mogelijke verklaringen.

*Vervaging van het syndroom en verwaarlozing van de psychogenese* Vóór de introductie van de derde editie van de DSM (Diagnostic and statistical

*manual of mental disorders*, American Psychiatric Association 1980), was de psychiatrische diagnostiek weliswaar niet gestandaardiseerd, maar wel gedetailleerd, althans in West-Europa. Destijds werd de psychiatrie beheerst door twee beschouwingswijzen: fenomenologie en psychoanalyse. De eerste eiste nauwkeurige analyse van de symptomatologie en van de wijze waarop de symptomen door de patiënten worden doorleefd; de tweede een nauwkeurige analyse van ontwikkelingsfactoren die mogelijk of vermoedelijk een etiologische rol hebben gespeeld.

Met de introductie van de DSM-III werd nauwkeurige syndroomanalyse een zaak van het verleden. Op basis van symptomen kwalificeert men voor een bepaalde diagnose als x uit een serie van y symptomen aantoonbaar zijn, ongeacht welke. Eén en dezelfde diagnostische categorie, bijvoorbeeld die van de depressie in engere zin, of de dysthymie, dekt dus een reeks van verschillende syndromen. Deze aanpak heeft de nauwkeurigheid van de psychiatrische diagnostiek ernstig geschaad. Zo is het thans onmogelijk vast te stellen of een bepaald antidepressivum mogelijk preferentieel effectief is bij een bepaald depressief syndroom, ook al zijn er wel degelijk aanwijzingen zijn dat dergelijke preferenties voorkomen (Van Praag 1962; 2000; Heiligenstein e.a. 1994; Roth 2001). Wanneer in een onderzoek van een bepaald antidepressivum patiënten bij wie het middel vermoedelijk effect zal sorteren, in één groep worden gestopt met patiënten die vermoedelijk weinig responsief zullen zijn, zal het verbeteringspercentage dalen en dat van de placeborespons naderen.

Voorts komt het begrip psychogenese in de DSM-classificatie nagenoeg niet voor. Er wordt geen uitspraak gevraagd over de veronderstelde samenhang tussen eventuele ontwikkelingsstoornissen en persoonlijkheidsdeviaties enerzijds en de as-I-diagnose anderzijds. De rol van psychotherapie bij de behandeling van depressies is hierdoor naar de achtergrond verschoven, wat het therapeutisch rendement van antide-

pressiva mogelijk heeft verminderd (zie ook later).

**Grensproblemen** Meer en meer personen met depressieve symptomen werden in de afgelopen jaren aangemerkt als kandidaten voor een behandeling met antidepressiva. De grens tussen tobben en gedeprimeerd zijn aan de ene kant en depressie aan de andere is echter vaag, onvoldoende onderzocht en dus moeilijk aan te geven. Het is a priori onwaarschijnlijk, hoewel niet onderzocht, dat mensen die zorgen hebben en daarom neerslachtig zijn, maar niet lijden aan een 'case depression' veel baat zullen hebben bij een antidepressivum. Het is a priori waarschijnlijk, dat ook bij hen suïcidale gedachten zullen kunnen opkomen die door sommige zullen worden gepraktiseerd, al geldt ook hier weer dat dit niet onderzocht is.

Indien een experimentele groep zowel depressieve patiënten als 'tobbers' omvat, zal de respons op antidepressiva relatief gering zijn; geringer dan wanneer alleen depressieven waren behandeld, aangenomen dat de bovengenoemde veronderstellingen juist zijn.

**Stiefkind psychotherapie** Een overmatig vertrouwen in het therapeutische vermogen van psychotherapie dat de zestiger en zeventiger jaren van de twintigste eeuw kenmerkte, heeft bij veel psychiaters geleidelijk aan plaatsgemaakt voor een eenzijdig vertrouwen in antidepressiva, toegepast als monotherapie, dus niet in combinatie met een systematische vorm van psychologische interventie.

Deze stand van zaken zou een verklaring kunnen zijn voor de teleurstellende resultaten die bereikt worden met antidepressiva. Stemningsstoornissen gaan zeer veelvuldig samen met persoonlijkheidsstoornissen of afwijkende persoonlijkheidstrekken. Er zijn aanwijzingen dat persoonlijkheidspathologie bij depressie vaak een etiologische rol speelt (Van Praag e.a. in druk). Persoonlijkheidspathologie reageert in het algemeen niet op antidepressiva. Er is überhaupt

nog nauwelijks psychofarmacologisch kruid tegen gewassen. Het is bovendien bekend dat persoonlijkheidspathologie de effectiviteit van antidepressiva vermindert (O'Leary & Costello, 2001). Depressiebehandeling die uitsluitend stoelt op psychofarmaca, zal dus onherroepelijk afbreuk doen aan de therapeutische opbrengst.

#### RECIDIEFSYMPTOMEN

Behandeling met antidepressiva (alleen) leidt in een substantieel percentage van depressieve patiënten niet tot een volledige remissie; er blijven dan depressieve verschijnselen bestaan (Faravelli e.a. 1986; Agosti e.a. 1993; Fava 1999). Dit kunnen echte restverschijnselen zijn, restanten van het niet geheel verdwenen depressieve syndroom, of uitingen van teleurstelling over het tegenvallende resultaat van de behandeling. Op die manier zouden suïcidale neigingen kunnen blijven voortbestaan, dan wel kunnen worden uitgelokt.

#### PERSOONLIJKHEIDSFACTOREN

Zoals gezegd, gaan depressie en persoonlijkheidspathologie veelvuldig hand in hand (Hirschfeld e.a. 1983). Bovendien is stress, opgeroepen door traumatische ervaringen in combinatie met onvermogen deze adequaat te verwerken, in veel gevallen van depressie een voorname etiologische factor (Van Praag e.a. in druk). Het is dus denkbaar dat suïcidaliteit niet zozeer een component of complicatie is van depressie als zodanig, maar veeleer een manifestatie van pre-existente persoonlijkheidstrekken. Aangezien persoonlijkheidspathologie gewoonlijk niet door antidepressiva verbeterd, kan men in dat geval niet verwachten dat deze middelen veel invloed zullen hebben op de prevalentie van suïcidale manifestaties.

Suïcidaliteit komt inderdaad voor bij personen met persoonlijkheidsstoornissen die niet lijden aan depressies. Dit is een argument ten gunste van deze hypothese. Als persoonlijk-

## TELEURSTELLINGEN

heidspathologie de voornaamste wortel van suicidaliteit zou zijn, zou men aan de andere kant verwachten dat dit gedrag zich even vaak zou voordoen tijdens depressieve episoden als in tijden van remissie. Dit is echter niet het geval.

## SOCIALE FACTOREN

Suïcidefrequenties zijn wel degelijk gedaald dankzij de toepassing van antidepressiva, maar dit effect wordt tenietgedaan door sociale factoren. Dit is een denkbare hypothese. Tussen socio-economische omstandigheden enerzijds en depressiefrequentie en suïcidefrequentie anderzijds zijn verbanden aangetoond. (Hawton e.a. 1988; Gunnell e.a. 1999). Gunnell e.a. (2000) stelden in een beperkt geografisch gebied in Bristol vast, dat over een periode van dertig jaar de sociale situatie was verslechterd en suïcidaal gedrag was toegenomen. De relatie tussen beide variabelen bereikte een statistisch significant niveau. De 'social deprivation index' die zij gebruikten, was gebaseerd op de som van de Z-scores voor vier variabelen: huisbezit, autobezit, werkeloosheid en ruimtegebrek thuis (*overcrowding*). Het is dus denkbaar dat socio-economische factoren een gunstig effect van antidepressiva op de suïcidefrequentie tenietdoen.

Deze verklaring mag plaatselijk opgaan, maar algemene geldigheid ervan is onwaarschijnlijk, aangezien sociale deprivatie in de ontwikkelde landen (en alleen voor die landen zijn betrouwbare suïcidegegevens voorhanden) geen algemeen verschijnsel is geweest.

#### ZOUDEN ANTIDEPRESSIVA SUÏCIDALITEIT KUNNEN HEBBEN VERSTERKT?

Indien antidepressiva in een bepaalde fase van de behandeling suïcidale impulsen zouden oproepen of versterken, dan zou dit een overall antidepressief/antisuïcidaal effect dat op termijn mag worden verwacht, teniet kunnen doen. Theoretisch zou een dergelijk effect op twee

manieren kunnen ontstaan. In de eerste plaats via activering van een motorisch geremde, inactieve depressieve patiënt, in een stadium waarin nog geen stemmingsverbetering is ingetreden. De geneigdheid suïcidale impulsen te effectueren zou dan toenemen en niet worden geneutraliseerd door een verbeterende gestemdheid. Een dergelijke 'dissociatie' wordt nogal eens gezien in de beginfase van elektroconvulsiotherapie. Er zijn enige aanwijzingen dat dit effect ook met (stimulerende) antidepressiva kan optreden (Damluji & Ferguson 1988).

Een tweede mogelijkheid is dat antidepressiva een rechtstreekse invloed hebben op suïcidale tendenties. Er zijn publicaties geweest waarin een dergelijke werking van fluoxetine, een SSRI, gerapporteerd wordt (Teicher e.a. 1990). Meta-analyse van een groot aantal onderzoeken kon dat verband echter niet bevestigen (voor een overzicht zie bv. Fava & Rosenbaum 1991; Healy 1994).

De notie dat dit toch wel een reële mogelijkheid is, herleefde toen Healy (2000) onlangs rapporteerde dat enkele leden van een (kleine) groep normale vrijwilligers die hij met de SSRI sertraline behandeld had, acuut suïcidaal waren geworden. Het dossier over dat onderwerp is dus nog niet gesloten.

Theoretisch is het zeker denkbaar dat SSRI's invloed uitoefenen op de regulatie van (auto)agressieve impulsen. Serotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is daar namelijk bij betrokken en wel in het bijzonder die 5-HT-erge banen die opereren via 5-HT<sub>1A</sub>- en 5-HT<sub>1B/D</sub>-receptoren. Toename van de neuronale activiteit in deze systemen leidt in het algemeen tot remming, afname hiervan tot bekrachtiging van (bepaalde vormen van) agressie (Olivier & Mos, 1992). De genoemde 5-HT-receptoren komen zowel preals postsynaptisch voor. Bij prikkeling van de postsynaptische receptor neemt de activiteit in het systeem toe, bij prikkeling van de presynaptische receptor af.

Als onmiddellijk gevolg van toediening van een SSRI neemt de 5-HT-concentratie in de

synaps toe. Zowel pre- als postsynaptisch gelokaliseerde 5-HT<sub>1A</sub>- en 5-HT<sub>1B/D</sub>-receptoren worden dan geprikkeld, met als gevolg dat het netto-effect op de activiteit van deze systemen gering zal zijn. In de loop van enige weken wordt de presynaptische 5-HT<sub>1A</sub>-receptor door SSR1's gedensibiliseerd. Dit effect treedt niet op in de postsynaptische pendant. Het gevolg is dat het systeem geleidelijk aan geactiveerd wordt. Activering van het 5-HT<sub>1A</sub>-systeem wordt geacht verband te houden met zowel de antidepressieve en, zoals gezegd, de antiagressieve werking van deze middelen.

Indien, om wat voor reden dan ook, gedurende een bepaalde periode de activering van de presynaptische 5-HT<sub>1A</sub>- en 5-HT<sub>1B/D</sub>-receptoren die van de postsynaptische pendanten zou overtreffen, met als gevolg een reductie van activiteit in deze systemen, dan zou dat in theorie kunnen leiden tot toename van depressiviteit en intensivering van (auto)agressieve impulsen. Experimentele aanwijzingen dat deze mogelijkheid zich voor kan doen zijn er niet. Bij de mens valt dit trouwens ook nauwelijks te onderzoeken.

## CONCLUSIES

In aanmerking genomen dat depressie de voornaamste suïcideprecursor is en dat in de afgelopen twintig jaar antidepressiva bij de behandeling van dat ziektebeeld in toenemende mate zijn toegepast, is het nogal raadselachtig dat de overall-frequentie van suïcides niet is afgenomen en die van suïcidepogingen in sommige gebieden waar dit onderzocht werd zelfs is toegenomen. Deze waarnemingen moeten serieus worden genomen en niet onder het tapijt worden geveegd, omdat zij niet stroken met vigerende opvattingen over de behandeling van depressie. Serieus nemen betekent, dat gezocht moet worden naar een verklaring en dat dit onderzoek urgent is.

## LITERATUUR

- Agosti, V., Stewart, J.W., Quitkin, F.M., e.a. (1993). How symptomatic do depressed patients remain after benefiting from medication treatment? *Comprehensive Psychiatry*, 34, 182-186.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3de druk). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Beasley, C.M., Jr., Dornseif, B.E., Bosomworth, J.C., e.a. (1991). Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *British Medical Journal*, 303, 685-692.
- Bollini, P., Pampallona, S., Tibaldi, G., e.a. (1999). Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *British Journal of Psychiatry*, 174, 297-303.
- Bostwick, J.M., & Pankratz, V.S. (2000). Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1925-1932.
- Centraal bureau voor de statistiek. (2001). Mondelinge mededeling.
- Coccaro, E.F., & Kavousci, R.J. (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1081-1088.
- Damulji, N.F., & Ferguson, J.M. (1988). Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 347-349.
- Diekstra, R.F.W. (1995). The epidemiology of suicide and parasuicide. In R.F.W. Diekstra, W. Galbinat, I. Kienhorst e.a. (Red.), *Preventive strategies on suicide* (pp. 1-33). Leiden: E.J. Brill.
- Eck, M. van, Nicolson, N.A., & Berkhof, J. (1998). Effects of stressful daily events on mood states: relationship to global perceived stress. *Journal of Personality and Social Psychology*, 75, 1572-1585.
- Faravelli, C., Ambonetti, A., Pallanti, S., e.a. (1986). Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *American Journal of Psychiatry*, 143, 888-891.
- Fava, G.A. (1999). Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychological Medicine*, 29, 47-61.
- Fava, M., & Rosenbaum, J.F. (1991). Suicidality and fluoxetine: is there a relationship? *Journal of Clinical Psychiatry*, 52, 108-111.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (1990). *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press.
- Gunnell, D., Lopatatzidis, A., Dorling, D., e.a. (1999). Suicide and unemployment in young people. Analysis of trends in England and Wales, 1921-1995. *British Journal of Psychiatry*, 175, 263-270.



- Gunnell, D., Shepherd, M., & Evans, M. (2000). Are recent increases in deliberate self-harm associated with changes in socio-economic conditions? An ecological analysis of patterns of deliberate self-harm in Bristol 1972-3 and 1995-6. *Psychological Medicine*, 30, 1197-1203.
- Guze, S.B., & Robins, E. (1970). Suicide and primary affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 117, 437-438.
- Hawton, K., Fagg, J., Simkin, S., e.a. (1997). Trends in deliberate self-harm in Oxford, 1985-1995. Implications for clinical services and the prevention of suicide. *British Journal of Psychiatry*, 171, 556-560.
- Healy, D. (1994). The fluoxetine and suicide controversy. *CNS Drugs*, 1, 223-231.
- Healy, D. (2000). Antidepressant induced suicidality. *Primary Care Psychiatry*, 6, 23-28.
- Heiligenstein, J.H., Tollefson, G.D., & Faries, D.E. (1994). Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *Journal of Affective Disorders*, 30, 163-173.
- Hirschfeld, R.M., Klerman, G.L., Clayton, P.J., e.a. (1983). Personality and depression. Empirical findings. *Archives General Psychiatry*, 40, 993-998.
- Isacsson, G., Bergman, U., & Rich, C.L. (1996). Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressions. *Journal of Affective Disorders*, 41, 1-8.
- Isacsson, G., Holmgren, P., Druid, H., e.a. (1997). The utilization of antidepressants -- a key issue in the prevention of suicide: an analysis of 5281 suicides in Sweden during the period 1992-1994. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96, 94-100.
- Isometsä, E.T., & Lönnqvist, J.K. (1998). Suicide attempts preceding completed suicide. *British Journal of Psychiatry*, 173, 531-535.
- Kerkhof, A.J.F.M. (2000). Attempted suicide: patterns and trends. In K. Hawton, & K. van Heeringen (Red.), *The international handbook of suicide and attempted suicide* (pp. 49-64). Chichester: John Wiley.
- Khan, A., Khan, S.R., Leventhal, R.M., e.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. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 4, 113-118.
- Khan, 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. *Archives of General Psychiatry*, 57, 311-317.
- Lester, D., & Yang, B. (1998). *Suicide and homicide in the twentieth century: changes over time*. Commack, NY: Nova Science.
- Malone, K.M., & Moran, M. (2001). Psychopharmacological approaches to the suicidal process. In K. van Heeringen (Red.), *Understanding suicidal behavior. The suicidal process. Approach to research, treatment and prevention* (pp. 255-272). Chichester: John Wiley.
- Mann, J.J., Waternaux, C., Haas, G.L., e.a. (1999). Toward a clinical model of suicide behavior in psychiatric patients. *American Journal of Psychiatry*, 156, 181-189.
- Montgomery, S.A., Dunner, D.L., & Dunbar, G.C. (1995). Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *European Neuropsychopharmacology*, 5, 5-13.
- Moscicki, E.K. (1995). Epidemiology of suicidal behavior. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 25, 22-35.
- Myin-Germeys, I., van Os, J., Schwartz, J.E., e.a. (2001). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Archives General Psychiatry*, 58, 1137-1144.
- O'Leary, D., & Costello, F. (2001). Personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow-up study. *Journal of Affective Disorders*, 63, 67-78.
- Olivier, B., & Mos, J. (1992). Rodent models of aggressive behavior and serotonergic drugs. *Progress Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16, 847-870.
- Praag, H.M. van. (1962). *A critical investigation into the significance of monoamine oxidase inhibition as a therapeutic principle in the treatment of depression*. Proefschrift. Utrecht: Universiteit Utrecht.
- Praag, H.M. van. (1977). *Psychofarmaca. Een leidraad voor de practiserend medicus* (3de druk). Assen: Van Gorcum.
- Praag, H.M. van. (1992). Reconquest of the subjective. Against the waning of psychiatric diagnosing. *British Journal of Psychiatry*, 160, 266-271.
- Praag, H.M. van. (1997). Over the mainstream: diagnostic requirements for biological psychiatric research. *Psychiatry Research*, 72, 201-212.
- Praag, H.M. van. (2000). Nosologomania: a disorder of psychiatry. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2, 151-158.
- Praag, H.M. van, van Os, J., de Kloet, D., e.a. (in druk). *Stress, The Brain and Depression A psycho-bio-psychopathological cascade*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Quitkin, F.M., & Klein, D.F. (2000). What conditions are necessary to assess antidepressant efficacy? *Archives of General Psychiatry*, 57, 323-324.
- Roth, M. (2001). Unitary or binary nature of classification of depressive illness and its implications for the scope of manic depression.

H.M. VAN PRAAG

- sive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 64, 1-18.
- Roy, A. (2001). Psychiatric treatment and suicide prevention. In D. Lester, *Suicide prevention. Resources for the millenium* (pp. 103-127). Philadelphia: Brunner-Routledge.
- Storosum, J.P., van Zwieten, B.J., van den Brink, W., e.a. (2001). Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1271-1275.
- Suominen, K.H., Isometsä, E.T., Henriksson, M.M., e.a. (1998). Inadequate treatment for major depression both before and after attempted suicide. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1778-1780.
- Teicher, H.M., Glod, C., & Cole, J.O. (1990). Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 147, 207-210.
- Verkes, R.J., van der Mast, R.C., Hengeveld, M.W., e.a. (1998). Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with

repeated suicide attempts but not major depression. *American Journal of Psychiatry*, 155, 543-547.

AUTEUR

H.M. VAN PRAAG is emeritus hoogleraar psychiatrie en thans wetenschappelijk adviseur van de afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie van het Academisch Ziekenhuis Maastricht, en van het Hersenen- en Gedragsinstituut van de Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: Prof. dr. H.M. Van Praag, afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-3-2002.

## SUMMARY

Disappointments. Why did antidepressants have so little influence on suicide frequency? – H.M. van Praag –

**BACKGROUND** The last forty years therapeutic opportunities for depression increased considerably with the advent of modern antidepressants. It seems logical to assume that the frequency of suicide and suicide attempts will show a sharp decline over this period.

**AIM** The question is discussed whether the suicide frequency did decline over the past forty years.

**METHOD** Literature search using Medline and articles referred to in papers and monographs.

**RESULTS** Controlled, prospective and large-scale studies on suicide frequency within defined populations are scarce. Some investigators report (modest) decreases. These publications, however, are overshadowed by recently published large meta-analyses of placebo controlled studies into the effects of antidepressants and placebo on suicidal behavior in depression. Those concluded that no effect is demonstrable. In this paper a number of possible explanations of these observations is discussed.

**CONCLUSION** Convincing data that modern antidepressants brought about a general reduction of the frequency of suicide and suicide attempts are lacking. These findings are of great importance clinically, as well as scientifically. They should not be swept under the carpet because they do not fit today's expert opinions. Thorough studies as to the reasons why are in order.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 10, 693-702]

**KEYWORDS** antidepressants, depression, psychogenesis, stress research, suicide