



Lithium in der Prävention erneuter suizidaler Handlungen von US-Veteranen mit schwererer Depression oder bipolarer Störung

Eine randomisierte klinische Studie

**Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related
Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder
- A Randomized Clinical Trial** JAMA Psychiatry. 2022;79(1):24-32

JOURNAL CLUB – FEBRUAR 2022

Robert Bozsak – Stationsarzt

Vorbemerkungen / Disclosure

DIE FOLGENDE PRÄSENTATION DIENT LEDIGLICH AUSBILDUNGSZWECKEN.

SIE STELLT EINE GEKÜRZTE FORM DER ORIGINALPRÄSENTATION DAR, DA DIE PUBLIKATION URHEBERRECHTLICH GESCHÜTZT IST. ALLE GRAFIKEN UND TABELLEN SIND IN DER ORIGINALPUBLIKATION ZU FINDEN.

ALLE GEZEIGTEN GRAFIKEN STEHEN UNTER URHEBERRECHTLICHEM SCHUTZ DER VERMERKTEN QUELLE. SOLLTEN SIE ALS URHEBER DIE LÖSCHUNG DER PRÄSENTATION WÜNSCHEN, BITTE ICH UM KURZE INFORMATION UNTER „CONTACT“. VIELEN DANK.

FÜR DEN INHALT ÜBERNEHME ICH KEINE HAFTUNG; ER KANN GERNE BEI BEDARF ERNEUT GEPRÜFT WERDEN.

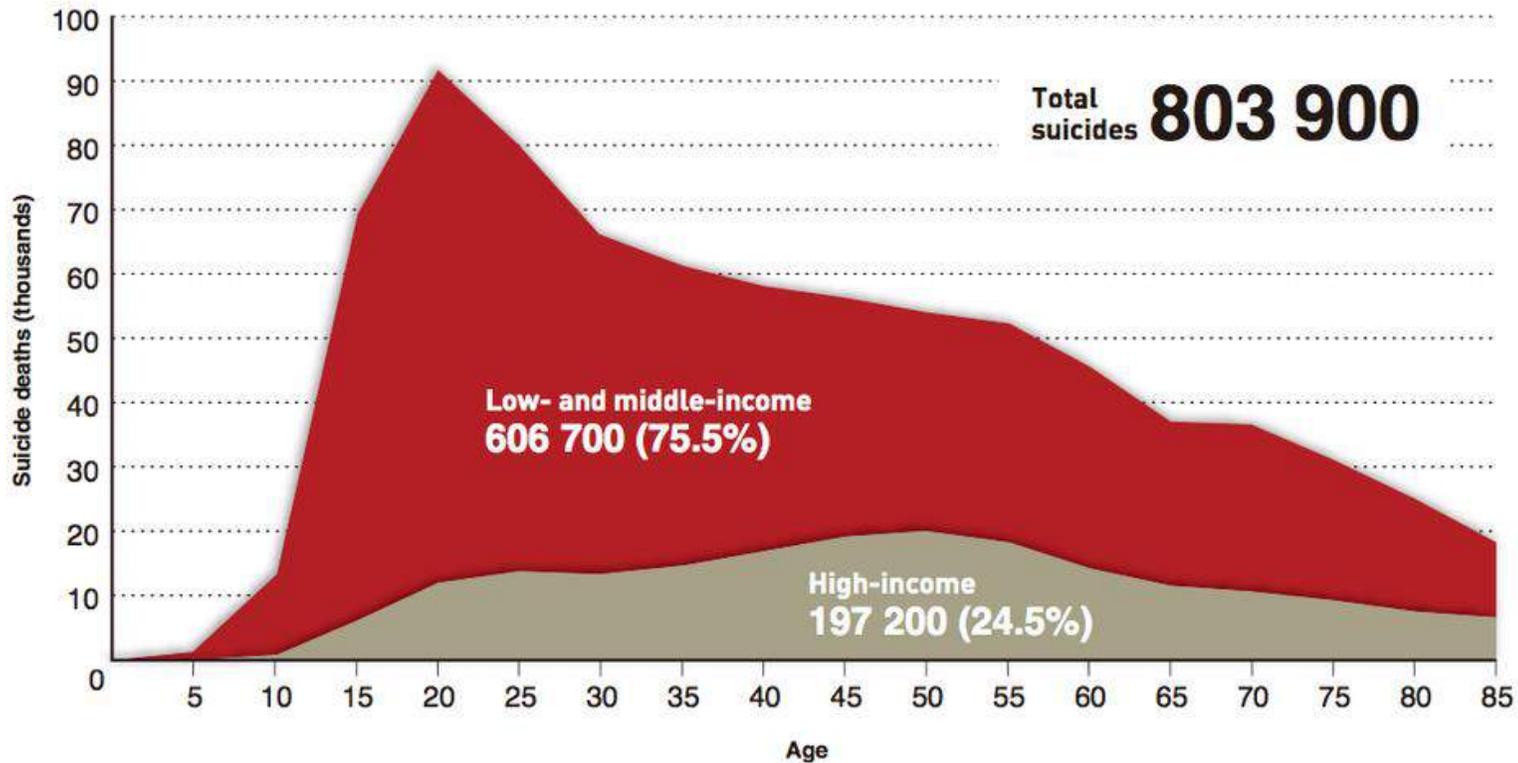
THE FOLLOWING PRESENTATION IS FOR EDUCATIONAL PURPOSES ONLY.

PLEASE NOTE THAT THE SLIDES SHOWN ARE A REDACTED VERSION OF THE ORIGINAL SLIDE DECK DUE TO COPYRIGHT OF THE PRESENTED PAPER. PLEASE CONSULT THE ORIGINAL PAPER TO ACCESS ALL FIGURES AND TABLES.

ALL GRAPHICS SHOWN ARE SUBJECT TO COPYRIGHT AS QUOTED. IN CASE YOU FEEL VIOLATED AS THE COPYRIGHT OWNER, PLEASE CONTACT ME ANYTIME (SEE CONTACT-LINK AT THE WEBSITE FOOTER). THANK YOU FOR YOUR UNDERSTANDING.

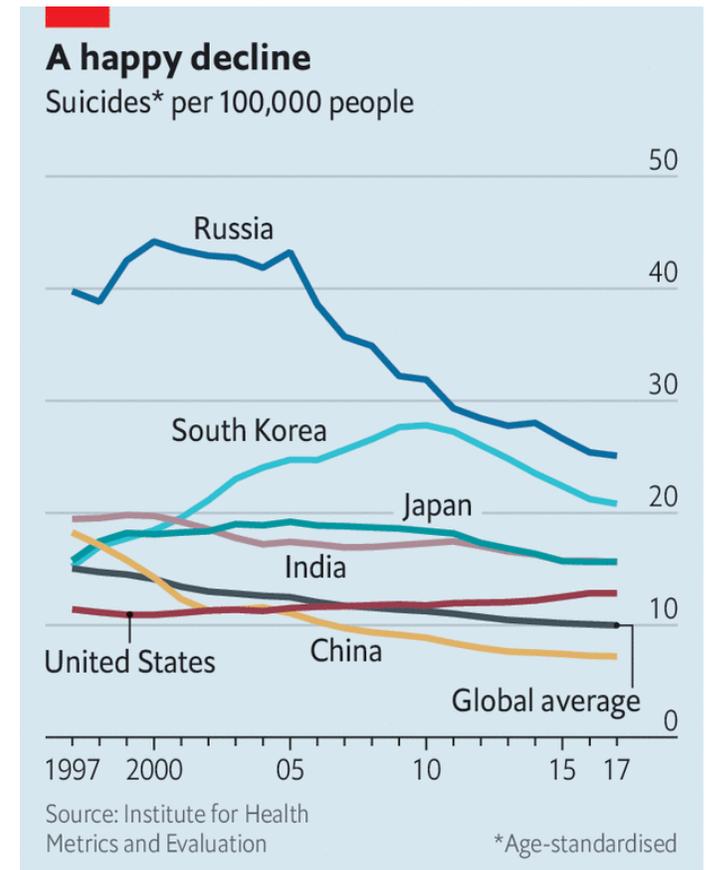
I ASSUME NO LIABILITY FOR THE CONTENT; YOU MAY FACTCHECK IT ANYTIME.

Suizide weltweit nach Alter und Einkommensniveau des Landes, 2012



- Entspricht weltweit ca. **4.000 Passagier-Flugzeugen**
- Zahl der Suizidversuche um **Faktor 10-20x** höher

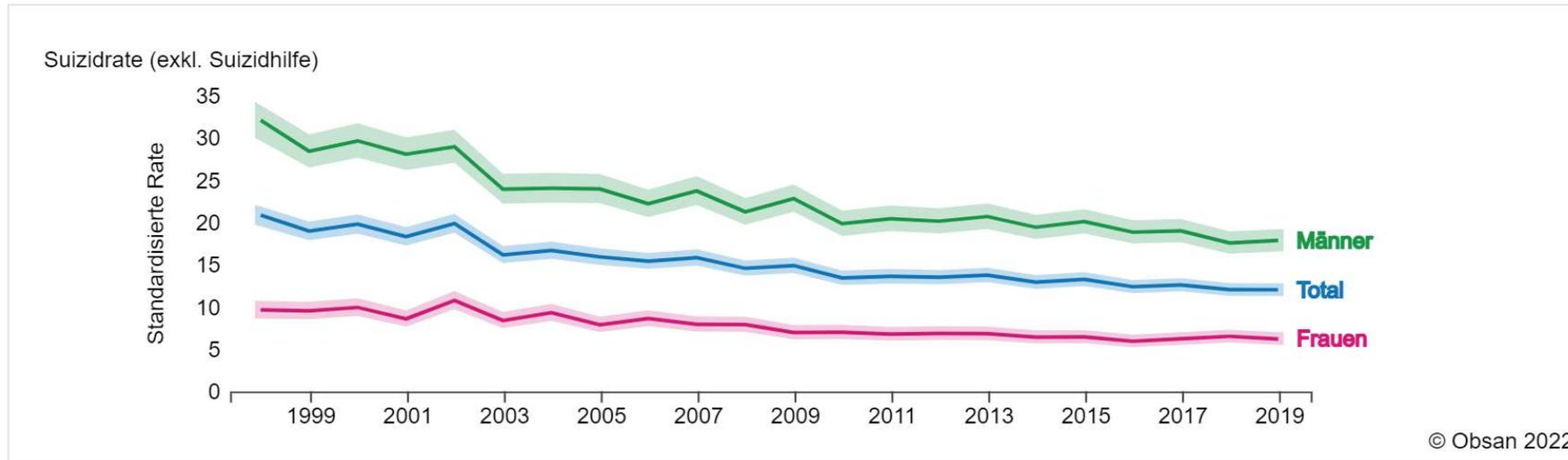
Suizide je 100.000 Einwohner nach Länder



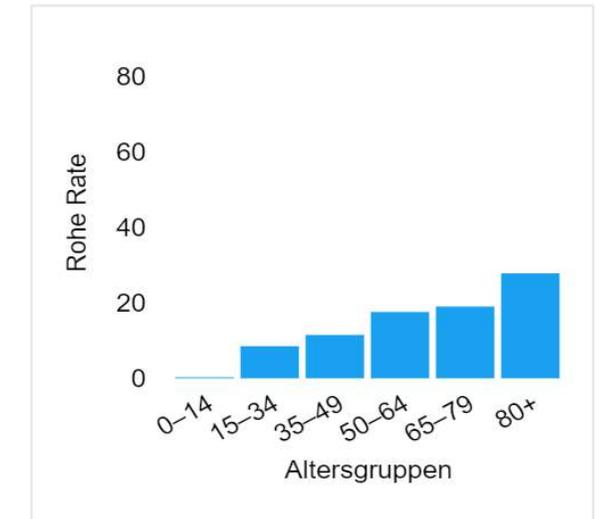
The Economist

Suizidrate in der Schweiz im Zeitverlauf

Anzahl Fälle pro 100 000 Einwohner/innen, standardisierte Rate



Suizidrate in der Schweiz nach Alter, 2015-19



- **Regulärer Suizid** 15 von 1000 Todesfällen, **assistierter Suizid** 18 von 1000 Todesfällen
- Höhere Prävalenz bei **Männern**
- **Häufigste Todesursache bei 15-19 Jährigen**

Risikofaktoren, die einen Suizid begünstigen

Demographie	männlich; verwitwet, geschieden, ledig; höheres Alter; weiß (USA)
Sozial	Mangel an sozialer Unterstützung; Arbeitslosigkeit; niedriger sozioökonomischen Status; Werther-Effekt/Medien; Zugang zu tödlichen Gegenständen
Psychiatrisch	vorangegangener Suizidversuch; Komorbiditäten (Risiko überproportional steigend), v.a. Borderline-Persönlichkeitsstörung, Depression, bipolare Störung, Substanzabhängigkeit und Schizophrenie sowie insb. Anorexie bei Frauen
Somatisch	Maligne u. chronische Erkrankungen, z.B. Schmerzerkrankungen
Psychologisch	Hoffnungslosigkeit / Depressivität; Erregung; Krisenereignisse, geringes Selbstwertgefühl; Angstzustände; Panikattacken
Verhalten / Persönlichkeit	Impulsivität; Aggressivität; Narzissmus, Perfektionismus
Kognitive Denkmuster	Eingeengtes, polarisierendes Denken; Inflexibilität
Trauma	sexueller/körperlicher Missbrauch; Vernachlässigung; Elternverlust; traumatische Ereignisse
Familiär	Suizid-, Missbrauchs- oder psychiatrische Erkrankungsanamnese

Bedeutende Risikofaktoren in rot

... davon psychopharmakologisch beeinflussbar

Demographie	männlich; verwitwet, geschieden, ledig; höheres Alter; weiß (USA)
Sozial	Mangel an sozialer Unterstützung; Arbeitslosigkeit; niedriger sozioökonomischen Status; Werther-Effekt/Medien; Zugang zu tödlichen Gegenständen
Psychiatrisch	vorangegangener Suizidversuch; Komorbiditäten (Risiko überproportional steigend), v.a. Borderline-Persönlichkeitsstörung, Depression , bipolare Störung , Substanzabhängigkeit und Schizophrenie sowie insb. Anorexie bei Frauen
Somatisch	Maligne u. chronische Erkrankungen, z.B. Schmerzerkrankungen
Psychologisch	Hoffnungslosigkeit / Depressivität ; Erregung; Krisenereignisse , geringes Selbstwertgefühl; Angstzustände; Panikattacken
Verhalten / Persönlichkeit	Impulsivität; Aggressivität; Narzissmus , Perfektionismus
Kognitive Denkmuster	Eingeengtes, polarisierendes Denken; Inflexibilität
Trauma	sexueller/körperlicher Missbrauch; Vernachlässigung; Elternverlust; traumatische Ereignisse
Familiär	Suizid-, Missbrauchs- oder psychiatrische Erkrankungsanamnese

Bedeutende Risikofaktoren in rot

Suizid-Therapiequiz

Was stimmt (nicht)?



Aussage 1

Clozapin ist zur antisuizidalen Therapie bei Schizophrenie zugelassen.

Aussage 3

Ketamin i.v. kann schnell und wirksam Suizidgedanken verringern.

Aussage 2

Akute Suizidalität stellt eine Notfallindikation für eine EKT dar.

Aussage 4

Lithium ist als antisuizidales Mittel zugelassen. Die Wirkung zur Prophylaxe vollendeter Suizide wurde in randomisierten Studien signifikant nachgewiesen.



Aussage 1

Clozapin ist zur antisuizidalen Therapie bei Schizophrenie zugelassen.¹

Aussage 3

Ketamin i.v. kann schnell und wirksam Suizidgedanken verringern.³

Aussage 2

Akute Suizidalität stellt eine Notfallindikation für eine EKT dar.²

Aussage 4

Lithium ist als antisuizidales Mittel zugelassen. Die Wirkung zur Prophylaxe vollendeter Suizide wurde in randomisierten Studien signifikant nachgewiesen.



1: Fachinformation Clozapin – „Reduktion (längerfristig) des wiederholten suizidalen Verhaltens bei Schizophrenie und schizoaffektiver Störung“

2: Fink M, Kellner CH, McCall WV. The role of ECT in suicide prevention. J ECT. 2014;30(1):5-9.

3: Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, et al. Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: a systematic review. J Psychiatr Res. 2021;137(5): 426-436.

Studienrationale

Ausgangslage

- Metaanalysen diverser RCTs¹ und Beobachtungsstudien² zeigen einen **signifikanten antisuizidalen Effekt** (vollendete Suizide, Suizidversuche) einer (längerfristigen) Lithiumtherapie
- Hinweise für **vermehrtes suizidales Verhalten nach Beendigung** der Li-Therapie³
- **Empfehlungsgrad A** für Lithium zur Rezidivprophylaxe suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) in **S3-Leitlinie Unipolare Depression**
- idem in Leitlinie zur Versorgung suizidgefährdeter US-Veteranen

Offene Fragen

- Wie gut ist die **Evidenz** für die antisuizidale Wirkung? (**bisherige RCTs zu klein** für statistische Aussagekraft)
- Wie **effektiv** ist Lithium zur Suizidprävention bei **Depressiver und bipolarer Störung**?
- **Wo entfaltet Lithium** seine antisuizidale Wirkung? (direkt vs. selbstschädigendes / suizidales Verhalten)

→ **Gross angelegte RCT ob Lithium (Li)**

- 1) **Rückfälle** suizidaler Handlungen **verhindern** oder verzögern und dabei
- 2) **sicher verwendet** werden kann.

1: Cipriani A, et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis BMJ 2013; 346 :f3646

2: Baldessarini, R.J., et al. (2006), Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. Bipolar Disorders, 8: 625-639.

3: Tondo L, et al. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. J Clin Psychiatry. 1998;59(8):405-414

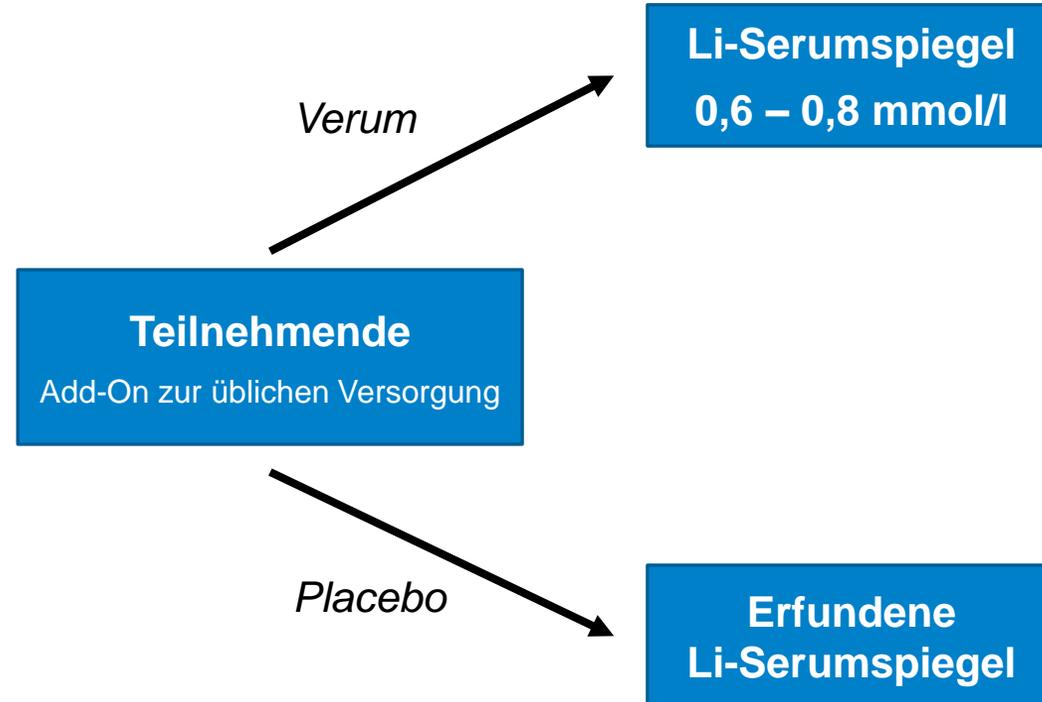
Studiendesign

Hypothese

- **Reduktion suizidalen Verhaltens von 37% Li. vs. Placebo**
- **1490 Teilnehmende** nötig, um **80% statistische Power** zu erreichen

Rahmenbedingungen

- Rekrutierungszeitraum: **2015-19**
- Beobachtungszeitraum: **13 Monate**
- Population: **US-Veteranen** aus 29 Zentren, die **sechs Monate** zuvor aufgrund **suizidalen Verhaltens** od. zur Suizidprävention hospitalisiert wurden
- Einschlusskriterien: **Maj. Depr., BPS**
- Ausschlusskriterien: u.a. F20, > 6 Suizidversuche, schw. Substanzgebrauch, Clozapin, Haloperidol
- Randomisierte Zuteilung Verum/Placebo in 4 Strata nach Diag. und Suizidalität



Fragebögen, u.a.

- CSSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale)
- PHQ-9
- Barratt Impulsiveness Scale

Festgelegte Outcome-Größen

Primärer Outcome

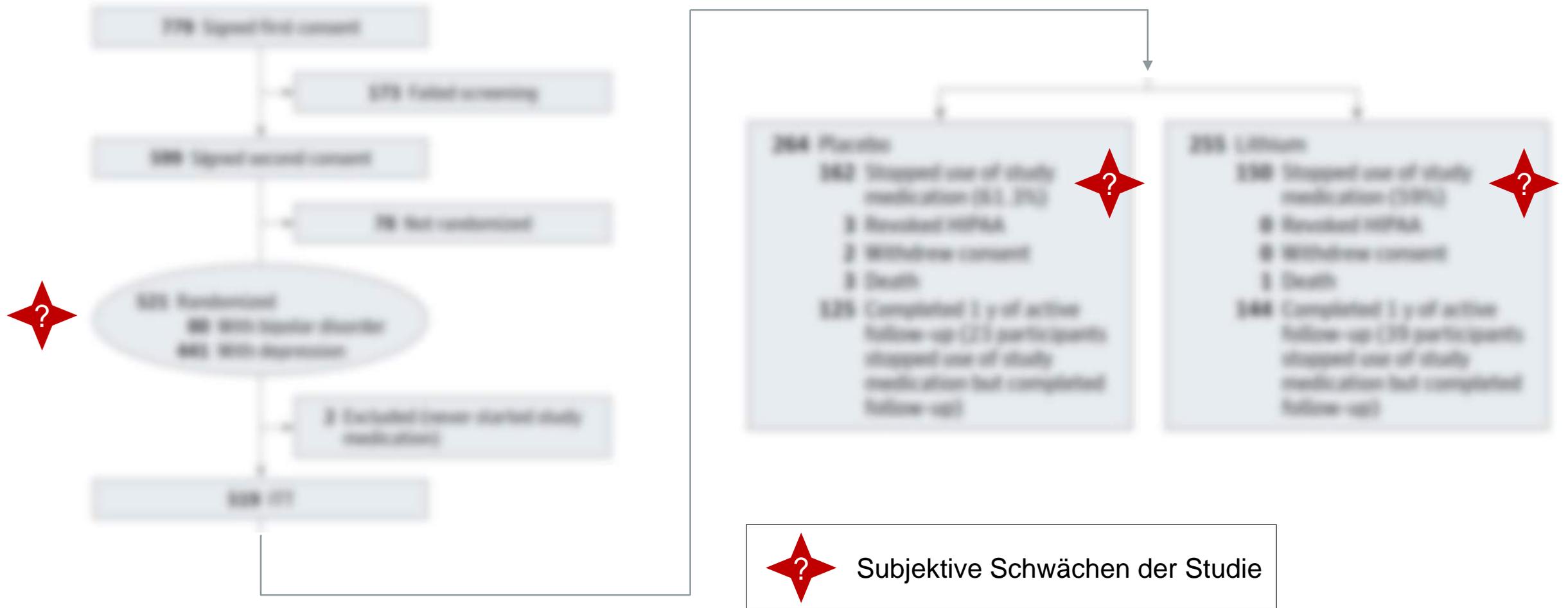
- **Zeit bis zum ersten Ereignis** mit suizidalem Verhalten oder antisuizidalen Interventionen (z.B. stationäre Krisenintervention)
- **Bewertung suizidalen Verhaltens** anhand „Self-directed Violence Classification System“ durch Therapiarm-verblindetes, peer-reviewed **Komitee**

Sekundäre Outcomes

- Subtypen suizidalen Verhaltens (direkte Gewalt, verhinderter Suizid, Hospitalisation, ...)
- Vollendete Suizide
- Kovariatenanalyse (Risikofaktoren)
- Therapieadhärenz
- Therapiesicherheit mit Lithium
- Fragebögen (Suizidalität, Impulsivität, ...)

→ **Abbruch der Studie nach 43 Monaten**, da Hypothese einer signifikanten antisuizidalen Wirkung Lithiums in den letzten zwei Studienjahren mit unter 10%-iger Wahrscheinlichkeit erreicht worden wäre

Studienpopulation



Year	1990	1995	2000	2005
Population	100	105	110	115
GDP	200	210	220	230
Unemployment	5	6	7	8
Inflation	2	3	4	5
Interest Rate	5	6	7	8
Government Spending	10	11	12	13
Tax Revenue	15	16	17	18
Public Debt	20	22	24	26
Trade Balance	1	2	3	4
Current Account	0.5	0.6	0.7	0.8
Foreign Reserves	5	6	7	8
Exchange Rate	100	105	110	115
Real GDP Growth	2	3	4	5
Consumer Confidence	50	55	60	65
Business Investment	10	11	12	13
Household Savings	5	6	7	8
Government Budget	10	11	12	13
Central Bank Policy	5	6	7	8
Monetary Growth	10	11	12	13
Price Level	100	105	110	115
Real Wage	50	55	60	65
Productivity	100	105	110	115
Energy Prices	10	11	12	13
Food Prices	10	11	12	13
Services Prices	10	11	12	13
Manufacturing Prices	10	11	12	13
Construction Prices	10	11	12	13
Healthcare Prices	10	11	12	13
Education Prices	10	11	12	13
Transportation Prices	10	11	12	13
Communication Prices	10	11	12	13
Technology Prices	10	11	12	13
Real Estate Prices	10	11	12	13
Stock Market Prices	10	11	12	13
Bond Market Prices	10	11	12	13
Commodity Prices	10	11	12	13
Energy Demand	10	11	12	13
Food Demand	10	11	12	13
Services Demand	10	11	12	13
Manufacturing Demand	10	11	12	13
Construction Demand	10	11	12	13
Healthcare Demand	10	11	12	13
Education Demand	10	11	12	13
Transportation Demand	10	11	12	13
Communication Demand	10	11	12	13
Technology Demand	10	11	12	13
Real Estate Demand	10	11	12	13
Stock Market Demand	10	11	12	13
Bond Market Demand	10	11	12	13
Commodity Demand	10	11	12	13
Energy Supply	10	11	12	13
Food Supply	10	11	12	13
Services Supply	10	11	12	13
Manufacturing Supply	10	11	12	13
Construction Supply	10	11	12	13
Healthcare Supply	10	11	12	13
Education Supply	10	11	12	13
Transportation Supply	10	11	12	13
Communication Supply	10	11	12	13
Technology Supply	10	11	12	13
Real Estate Supply	10	11	12	13
Stock Market Supply	10	11	12	13
Bond Market Supply	10	11	12	13
Commodity Supply	10	11	12	13

[Redacted text]



[Redacted text]

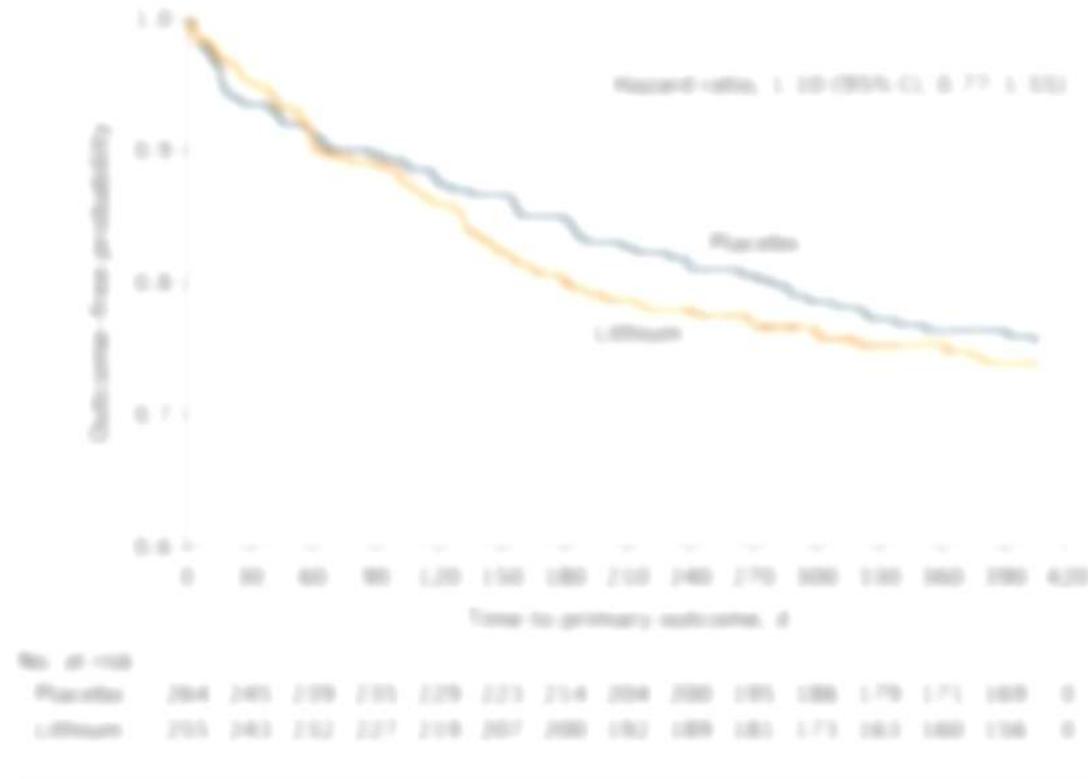


[Redacted text]



Primärer Outcome

Figure 2. Time to Primary Outcome in the Lithium and Placebo Groups



Primärer Outcome

- Zeit bis zum ersten Ereignis mit suizidalem Verhalten oder antisuizidalen Interventionen (z.B. stationäre Krisenintervention)
- **Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen**
- **Durchschnittliche Beobachtungszeit ca. 320 Tage (SD ca. 130 Tage)**

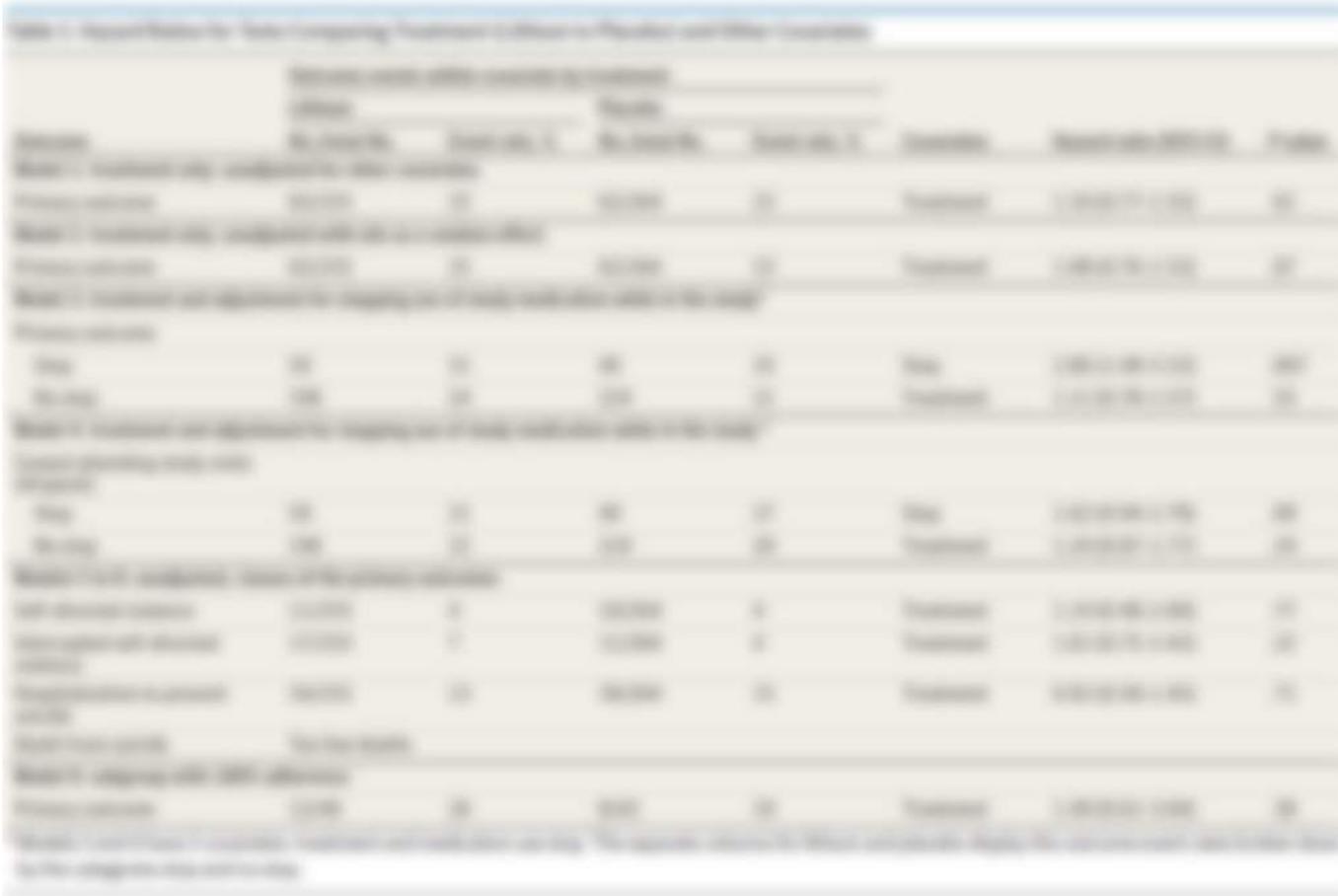
?

Table 2. Patient Outcomes by Treatment and Psychiatric Diagnosis
 (17 Primary Outcomes and 10 Subsequent Events Among the Same Participants)

Outcome	N	ICD-10	ICD-11
Primary outcome: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Primary outcome	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Subsequent event: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Subsequent event: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Subsequent event: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Subsequent event: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Subsequent event: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0
Subsequent event: Not an subsequent event	10	10 (100%)	10 (100%)
Major depressive disorder	0	0	0
Manic depressive disorder	0	0	0

Primärer Outcome

Kovariatenanalyse (Outcomes nach Bedingungen)



Sekundäre Outcomes

- Subtypen suizidalen Verhaltens (direkte Gewalt, verhinderter Suizid, Hospitalisation, ...)
- Vollendete Suizide
- Therapieadhärenz
- Therapiesicherheit mit Lithium
- Fragebögen (Suizidalität, Impulsivität, ...)

Einfluss der Therapieadhärenz (sekundäres Outcome)

Table 1: Univariate analysis of factors associated with primary outcome (suicidal behavior) in the study population.

Variable	n (%)	OR (95% CI)	p-value
Age			
Female	15 (30)	1.0	
Male	35 (70)	1.2 (0.8-1.8)	0.3
Age group			
18-24	10 (20)	1.0	
25-34	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
35-44	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
45-54	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1
55-64	5 (10)	1.5 (0.8-2.6)	0.1
65-74	5 (10)	1.6 (0.9-2.8)	0.1
75+	5 (10)	1.7 (1.0-2.8)	0.05
Education			
Low	10 (20)	1.0	
Medium	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
High	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Income			
Low	10 (20)	1.0	
Medium	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
High	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Marital status			
Single	10 (20)	1.0	
Married	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Divorced	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Widowed	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1
Partner status			
Partner	10 (20)	1.0	
No partner	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Comorbidities			
Depression	10 (20)	1.0	
Anxiety	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Substance use	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Other	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1

(...)

Table 2: Multivariate analysis of factors associated with primary outcome (suicidal behavior) in the study population.

Variable	n (%)	OR (95% CI)	p-value
Age			
Female	15 (30)	1.0	
Male	35 (70)	1.2 (0.8-1.8)	0.3
Age group			
18-24	10 (20)	1.0	
25-34	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
35-44	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
45-54	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1
55-64	5 (10)	1.5 (0.8-2.6)	0.1
65-74	5 (10)	1.6 (0.9-2.8)	0.1
75+	5 (10)	1.7 (1.0-2.8)	0.05
Education			
Low	10 (20)	1.0	
Medium	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
High	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Income			
Low	10 (20)	1.0	
Medium	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
High	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Marital status			
Single	10 (20)	1.0	
Married	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Divorced	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Widowed	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1
Partner status			
Partner	10 (20)	1.0	
No partner	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Comorbidities			
Depression	10 (20)	1.0	
Anxiety	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Substance use	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Other	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1

(...)

Table 3: Multivariate analysis of factors associated with primary outcome (suicidal behavior) in the study population.

Variable	n (%)	OR (95% CI)	p-value
Age			
Female	15 (30)	1.0	
Male	35 (70)	1.2 (0.8-1.8)	0.3
Age group			
18-24	10 (20)	1.0	
25-34	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
35-44	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
45-54	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1
55-64	5 (10)	1.5 (0.8-2.6)	0.1
65-74	5 (10)	1.6 (0.9-2.8)	0.1
75+	5 (10)	1.7 (1.0-2.8)	0.05
Education			
Low	10 (20)	1.0	
Medium	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
High	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Income			
Low	10 (20)	1.0	
Medium	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
High	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Marital status			
Single	10 (20)	1.0	
Married	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Divorced	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Widowed	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1
Partner status			
Partner	10 (20)	1.0	
No partner	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Comorbidities			
Depression	10 (20)	1.0	
Anxiety	15 (30)	1.1 (0.7-1.7)	0.6
Substance use	10 (20)	1.3 (0.8-2.0)	0.2
Other	10 (20)	1.4 (0.9-2.1)	0.1

→ **Abbruch der Studienmedikation** einzig **signifikante Kovariate**, die **primäres Outcome** (suizidales Verhalten) **vorhersagt**

Einfluss der Therapieadhärenz (sekundäres Outcome)

Table 1: ...

Outcome	Group	Mean	SD	p-value
Primary Outcome	Group A
	Group B

(...)

Table 2: ...

Outcome	Group	Mean	SD	p-value
Secondary Outcome	Group A
	Group B

(...)

Table 3: ...

Outcome	Group	Mean	SD	p-value
Tertiary Outcome	Group A
	Group B

- **Abbruch der Studienmedikation** einzig **signifikante Kovariate**, die **primäres Outcome** (suizidales Verhalten) **vorhersagt**
- In der **Subgruppe hoch-adhärenter Studienteilnehmer** zeigt sich **kein signifikanter Unterschied** im primären Outcome

Sicherheitsprofil der Lithiumbehandlung

Unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen gleich häufig

- **Inzidenz unerwünschter Ereignisse** war in beiden Gruppen **vergleichbar**
- Hospitalisation zur Krisenintervention war das häufigste, solche Ereignis

Geringer Drop-Out aufgrund Medikamentennebenwirkungen

- Sieben Teilnehmende brachen wegen Arzneinebenwirkungen die Studie ab
- Ein Teilnehmender entwickelte eine Lithium-Intoxikation
- Übliche Nebenwirkungen einer Li-Therapie wurden, wie erwartet, beobachtet
- Kein Auftreten ernsthafter Arrhythmien, irreversibler Schilddrüsen oder Nierenpathologien

Sekundäre Outcomes

- Subtypen suizidalen Verhaltens (direkte Gewalt, verhinderter Suizid, Hospitalisation, ...)
- Vollendete Suizide
- Therapieadhärenz
- **Therapiesicherheit mit Lithium**
- Fragebögen (Suizidalität, Impulsivität, ...)

Sicherheitsprofil der Lithiumbehandlung

Unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen gleich häufig

- **Inzidenz unerwünschter Ereignisse** war in beiden Gruppen **vergleichbar**
- Hospitalisation zur Krisenintervention war das häufigste, solche Ereignis

Geringer Drop-Out aufgrund Medikamentennebenwirkungen

- Sieben Teilnehmende brachen wegen Arzneinebenwirkungen die Studie ab
- Ein Teilnehmender entwickelte eine Lithium-Intoxikation
- Übliche Nebenwirkungen einer Li-Therapie wurden, wie erwartet, beobachtet
- Kein Auftreten ernsthafter Arrhythmien, irreversibler Schilddrüsen oder Nierenpathologien



- **Nur 49.9%** der Verum-Gruppe hatten Li-Spiegel **>0.5 mmol/l**
- Nur **17%** nahmen ihre Medikation zu **>80%** der Zeit ein
- **68.1%** der Teilnehmenden im Verum-Arm errieten die Li-Einnahme

Psychische Merkmale aus Fragebögen

Baseline Scores beider Gruppen vergleichbar

→ Erhoben wurden der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (CSSR), PHQ-9, Barratt Impulsiveness Scale, Internal State Scale und Buss-Perry Aggression Questionnaire

Zwei Fragebögen sagten primäres Outcome signifikant vorher

→ CSSR und PHQ-9

Kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen in Verlaufsmessung

→ Keine Unterschiede bei **CSSR, PHQ-9** und **Internal State Scale**
→ **keine Angabe für Barratt Impulsivity Scale**



Suizidales Verhalten und Impulsivität sind bei bipolarer Störung assoziiert¹

Eine verbesserte Impulskontrolle unter Lithium könnte für den antisuizidalen Effekt mitverantwortlich sein². Eine Aussage hierzu fehlt im Paper.

Sekundäre Outcomes

- Subtypen suizidalen Verhaltens (direkte Gewalt, verhinderter Suizid, Hospitalisation, ...)
- Vollendete Suizide
- Therapieadhärenz
- Therapiesicherheit mit Lithium
- Fragebögen (Suizidalität, Impulsivität, ...)

1: Tondo L, Baldessarini RJ. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*. 2018 Sep;51(5):177-188.

2: Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 27;346:f3646

Diskussion

Kernaussage

→ Die doppelblinde, placebokontrollierte Studie fand **keinen Nutzen von Lithium gegenüber Placebo** zur **Verhinderung oder Verzögerung von suizidbezogenen Ereignissen**, als Add-On zur Therapie von Veteranen mit Depression oder bipolarer Störung.

... *aber:*



- Bisherig **grösste RCT**, die gezielt nach der antisuizidalen Wirkung von Li fragt
- Benennt vorherrschenden **bias**, Lithium sei erwiesenermassen eindeutig antisuizidal
- **Vorbildliche Studiendurchführung** als NCT-registrierte Studie u. **Veröffentlichung** gemäss CONSORT 2010-Kriterien
- Abbruch nach Interimsanalyse anhand festgelegter Kriterien



- **Primäres Outcome richtig gewählt?** (suizidales Verhalten als Surrogatmarker vs. vollendete Suizide)
- Studienpopulation überwiegend **männliche Militärangehörige**
- Verzerrung antisuizidaler Effekte durch **häufigen Kontakt im Studienprotokoll** (Blutentnahmen, etc.), weiterhin vergleichsweise **niederschwellige (Über-)Versorgung** von Militärangehörigen

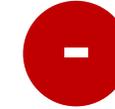
Diskussion



- Absolute Risikoreduktion von **1:3** zwischen **Lithium:Placebo** bei vollendeten Suiziden (konsistent mit anderen Meta-Analysen)



- Herausforderung, statistische Aussagen über ein **seltenes Ereignis** (vollendeter Suizid) zu treffen



- Zu kleine Gruppengrößen zum Nachweis seltener statistischer Effekte
- **Depression >> Bipolare Störung** (85>15%)
- Risiko-Komorbiditäten: **Substanzabhängigkeit** oder **-konsum** (>60%), **PTBS** (60%)
- **Li-Spiegel zu tief** (im Schnitt > 50% unter Zielbereich von > 0.6 mmol/l)
- **Hohe Abbruchquote** (ca. 60%) und **kurze Beobachtungsdauer** (< 1 Jahr)
- Keine Aussage zum Einfluss von Lithium auf die **Impulsivität** bzw. den entspr. Fragebogen
- Keine Daten zu vorherigen Pharmakotherapien oder familiärer Li-Responsiveness

Limitation und wissenschaftliche Einordnung

Limitierte Aussagekraft der vorliegenden RCT, ob Lithium gegenüber Placebo keinen Nutzen zur Verhinderung oder Verzögerung von suizidbezogenen Ereignissen hat

→ Limitationen der Studie, v.a. durch untersuchte Population, tiefen Li-Spiegel, Ungleichgewicht bei primären Grunderkrankungen (Depression >> bipolare Störung), kurzer Beobachtungs- u. Behandlungszeitraum

Lithium zeigt in der Literatur in verschiedenen Studien einen antisuizidalen Effekt

→ Vollendeter Suizid in allen Studien statistisch seltenes Ereignis. Fragliche Verwertbarkeit sonstigen suizidalen / autoaggressiven Verhaltens als Surrogatmarker für die Wirksamkeit von Lithium. *Was zählt?*

→ **Meta-Analysen von gepoolten RCTs zeigen deutlichen antisuizidalen** (vollendete Suizide) **Effekt**, u.a. von **OR 0.13** (95% CI, 0.03 bis 0.66)¹ sowie reduzierte Gesamtsterblichkeit bei uni- und bipolaren Störungen

→ Gleiche Meta-Analyse weist **keinen Unterschied bei antisuizidalen (autoaggressivem) Verhalten** aus; der antisuizidale Wirkmechanismus bleibt (statistisch) ungeklärt

→ ggf. Wirkung über protektiven Einfluss auf den Affekt und weniger Krankheitsrückfälle

→ Hinweise für verringerte Impulsivität und Reizbarkeit

*Gerade aufgrund des Biases, die Antisuizidalität von Lithium sei geklärt, sind **weitere (grössere) Studien zur statistischen Signifikanz und zu Wirkmechanismen nötig.***

Aussage 1

Clozapin ist zur antisuizidalen Therapie bei Schizophrenie zugelassen.

Aussage 3

Ketamin i.v. kann schnell und wirksam Suizidgedanken verringern.

Aussage 2

Akute Suizidalität stellt eine Notfallindikation für eine EKT dar.

Aussage 4
Lithium ...



Aussage 1

Clozapin ist zur antisuizidalen Therapie bei Schizophrenie zugelassen.

Aussage 3

Ketamin i.v. kann schnell und wirksam Suizidgedanken verringern.

Aussage 2

Akute Suizidalität stellt eine Notfallindikation für eine EKT dar.

Aussage 4

Lithium hat zur Reduktion suizidaler Handlungen in der Rezidivprophylaxe eine Grad A Empfehlung bei unipolarer und bipolarer Störung.^{1,2}





Salar de Uyuni, Bolivien