

“Lithium treatment in the prevention of repeat suicide-related outcomes in veterans with major depression or bipolar disorder”, Katz et al., 2022, JAMA Psychiatry.

Fragestellung: Senkt eine adjuvante Lithiumtherapie folgendes Suizidverhalten bei Veteran*innen, die kürzlich einen Suizidversuch überlebt haben?

Hintergrund: Eine Lithiumtherapie (sowohl als Monotherapie als auch begleitend zu bestehender antidepressiver Medikation) wird seit einiger Zeit für die Suizidprävention bei Patient*innen mit einer depressiven oder bipolaren Störung empfohlen. Auch wenn einige Meta-Analysen die Wirksamkeit von Lithium in der Suizidprävention belegen (Lewitzka et al., 2015; Tondo et al., 2001), wurde dieser Zusammenhang in anderen Arbeiten in Frage gestellt (Riblet et al., 2017; Smith et al., 2014).

Patienten und Methodik: In dieser doppelblinden, randomisierten klinischen Studie wurden 519 überwiegend männliche (84,2%) US-Veteran*innen nach einem überlebten Suizidversuch über einen Zeitraum von einem Jahr mit Lithium (N=255) oder Placebo (N=264) behandelt. 84,6% der Teilnehmenden erfüllten die Primärdiagnose einer schweren Depression und 15,4% die einer bipolaren Störung. Die meisten der Teilnehmenden lebten mit einem komplexen Muster komorbider psychischer Erkrankungen, wobei (gemessen an der Gesamtstichprobe) der Missbrauch bzw. die Abhängigkeit von Alkohol (48,4%) oder anderen Substanzen (36,4%) und die posttraumatische Belastungsstörung (59,7%) am häufigsten vertreten waren. Als Outcome-Variable wurde der Zeitraum definiert, bis erneut suizidales Verhalten (tödlicher oder nicht-tödlicher Suizidversuch, Klinikaufenthalt zur Suizidprävention etc.) auftrat. Die Datenerhebung wurde nach 43 Monaten beendet, da die bisherigen Ergebnisse darauf hinwiesen, dass sich auch bei fortlaufender Datenerhebung wahrscheinlich kein signifikanter Gruppenunterschied ergeben würde (‘futility analysis’).

Ergebnisse: Die Adhärenz zur Medikamenteneinnahme war gering: ca. 60% der Teilnehmenden (Placebo: 61,3%, Lithium: 59%) beendeten die Medikamenteneinnahme vor Ende des Studienzeitraums, in nur 49,9% der erhobenen Blutspiegel konnte eine ausreichende Lithiumkonzentration ($\geq 0,50$ mEq/L) festgestellt werden und nur 17,0% der Teilnehmenden nahmen mindestens 80% ihrer Studienmedikation ein. Patient*innen, die ihre Medikamenteneinnahme abbrachen, wiesen (unabhängig von ihrer Gruppenzugehörigkeit) ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten auf. Die Rate tödlicher Suizide innerhalb des Untersuchungszeitraums war sehr gering; numerisch war Lithium hier Placebo überlegen (Placebo: 3, Lithium: 1). Für das verbleibende nicht-tödliche Suizidverhalten (197 Vorfälle bei 127 Teilnehmenden) konnte keine Reduktion unter adjuvanter Lithium-Therapie festgestellt werden.

Schlussfolgerungen: In dieser umfangreichen, randomisierten klinischen Studie an Patient*innen mit erheblichen Komorbiditäten war die alleinige Beigabe von Lithium zu den bestehenden Behandlungsschemata nicht wirksam, um weitere nicht-tödliche, suizidale Ereignisse zu verhindern. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht notwendigerweise auf andere Gesundheitseinrichtungen oder Patientengruppen übertragbar, die z.B. einen höheren Anteil an Personen mit bipolarer Störung umfassen, geringere Raten von Begleiterkrankungen aufweisen, oder sich durch eine höhere Behandlungsadhärenz auszeichnen.

Editorial von Baldessani & Tondo (2022): In einem begleitenden Leitartikel (Baldessarini & Tondo, 2022) wird die Studie von Katz und Kollegen (Katz, Rogers, et al., 2022) ambivalent eingeführt - sie sei zwar sehr aufschlussreich, solle aber nicht als Beweis für die Unwirksamkeit einer antisuizidalen Lithiumbehandlung angesehen werden. Als Hauptkritikpunkte wurden die geringen zirkulierenden Lithium-Spiegel und die mangelnde Medikamentenadhärenz der Teilnehmenden genannt. Zudem sei die überwiegende Primärdiagnose der eingeschlossenen Patient*innen eine schwere depressive Störung, bei der die antisuizidale Wirkung einer Lithiumbehandlung nicht so gut belegt sei, wie bei der bipolaren Störung. Die hohe Rate an gravierenden, komorbiden Erkrankungen sei zwar realistisch für Veteranenpopulationen, könne sich jedoch ebenfalls auf die Ergebnisse der Studie ausgewirkt haben.

Die Indikation einer adjuvanten Lithium-Therapie sei das Verhindern tödlich verlaufender Suizide. Eine verlässliche statistische Analyse dieser Variable sei durch die geringe Anzahl tatsächlicher suizidaler Ereignisse sowohl in dieser als auch in vorherigen randomisierten, klinischen Studien nicht möglich. Dennoch lasse sich ein präventiver Effekt von Lithium zumindest erahnen (0-1 Suizide in den jeweiligen Lithiumgruppen vs. 1-3 Suizide in den jeweiligen Placebogruppen). Entsprechend sollten die Ergebnisse der Studie dahingehend relativiert werden, dass eine kurzzeitige Zugabe von Lithium (mit niedrigen zirkulierenden Lithiumspiegeln) bei Patient*innen mit komplexen, psychopathologischen Zuständen keine Wirksamkeit in der Verhinderung nicht-tödlichen Suizidverhaltens habe. Sie könnten jedoch nicht als Beleg dafür angesehen werden, dass Lithium keinerlei antisuizidale Wirkung habe.

Kommentar von Manchia et al. (2022): Manchia und Kollegen (Manchia et al., 2022) ergänzten diese Kritik. Diese Autoren bemängelten Aspekte der Stichprobenselektion: so seien Patient*innen mit sehr hohem Suizidrisiko (mehr als sechs vergangene Suizidversuche) aus der Stichprobe ausgeschlossen worden, wohingegen Patient*innen mit Substanzmissbrauch (welche die Effekte jeder medikamentösen Behandlung verfälschen) in der Stichprobe verblieben seien. Ein zweiter Kritikpunkt betraf die Methode der randomisierten klinischen Studie per se: in Meta-Analysen sei das Suizidrisiko unter Lithium-Behandlung um ein 7-faches reduziert, was auf einen tatsächlichen Behandlungseffekt von Lithium hinweise. Randomisierte, klinische Studien seien hingegen anfällig für Störeinflüsse, wie Ungenauigkeiten in der Diagnosestellung oder das Auftreten komplexer Erkrankungsmuster. Dies könne den wahren Behandlungseffekt von Lithium verschleiern.

Replik von Katz et al. (2022): Katz und Kollegen reagierten auf diese Kritik (Katz, Ferguson, et al., 2022) mit dem Hinweis, dass Beobachtungsdaten bezüglich der Wirksamkeit einer Lithiumtherapie bei Suizidverhalten häufig dadurch verzerrt sei, dass dieses Medikament in der Praxis eher selten zur Suizidprävention verschrieben werde. Randomisierte, klinische Studien seien deshalb das Mittel der Wahl, um einen Behandlungseffekt zu untersuchen. Die Frage nach der Wirksamkeit von Lithium zur Prävention tödlich verlaufender Suizide sei damit jedoch tatsächlich nicht zu beantworten, da deren Auftretswahrscheinlichkeit so gering sei, dass die benötigten Fallzahlen die Möglichkeiten eine randomisierte, klinische Studie übersteigen.

Der Ausschluss von Patient*innen mit mehr als sechs vergangenen Suizidversuchen basiere auf einer Voranalyse von Daten der VA (Veteran Affairs), die ergeben habe, dass die Wahrscheinlichkeit suizidalen Verhaltens sich zwar bis zu sechs Versuchen zunehmend steigern, dieses dann aber in der Regel nicht mehr tödlich verlaufe. Der Ausschluss dieser

Personen sei entsprechend erfolgt, weil das Risiko eines tödlich verlaufenden Suizidversuchs bei ihnen sogar abgeschwächt sei. Die hohe Rate an gravierenden Komorbiditäten, die an der Studie wiederholt kritisiert worden sei, spiegle das tatsächliche klinische Bild bei realen US-Veteran*innen wider, der Population, für die die Ergebnisse dieser Studie belegt seien. Dennoch seien die Autoren überzeugt, dass diese Ergebnisse auch die Behandlungsstrategie bei anderen klinischen Gruppen mit suizidaler Vorgeschichte beeinflussen könnten.

Abschließender Kommentar: Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden zu Recht kontrovers diskutiert und man kann sich der allgemeinen Kritik nur anschließen – alles in allem präsentieren Katz und Kollegen interessante Ergebnisse, die den praktizierenden Kliniker jedoch nicht davon abhalten sollten, eine Lithium-Therapie zur Suizidprophylaxe einzusetzen. Ein sehr wichtiger Kritikpunkt beruht auf der Outcome-Variable der Studie. Hier wurde nicht-tödliches suizidales Verhalten untersucht, wohingegen der praktizierende Kliniker tödlich verlaufende Suizide zu verhindern versucht. Der überwiegende Teil der Literatur bezieht sich auf die Reduktion von Suiziden unter Lithium, nicht aber auf nicht-tödliches suizidales Verhalten. Dass eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Lithium zur Verhinderung tödlich verlaufender Suizide aus methodischen Gründen nicht einfach ist, sollte den therapeutischen Einsatz dieses Medikaments nicht zwingend verhindern – v.a., weil eine große Zahl von epidemiologischen Studien überzeugend zeigt, dass Lithium durchaus ein wirksames Mittel zur Suizidprophylaxe ist. Dies gilt vor allem für Patient*innen mit einer bipolaren Störung, die in der aktuellen Studie unterrepräsentiert sind und für welche die antisuizidale Wirkung einer Lithiumgabe besser belegt ist.

Man kann aus der vorliegenden Studie auch noch einen weiteren Schluss ziehen – wie wichtig es für die Wirksamkeit jeder Behandlung ist, die generelle Behandlungsadhärenz zu steigern. Weniger als 50% der Teilnehmenden wiesen zufriedenstellende Lithiumspiegel auf, etwa 60% brachen die Medikamenteneinnahme ab und nur 17% der Teilnehmer befolgten tatsächlich das vorgegebene Studienprotokoll. Unabhängig davon, ob die Patient*innen Lithium oder ein Placebopräparat eingenommen hatten, führte der Abbruch der Behandlung zu einem Anstieg im suizidalen Verhalten; sicherlich ist also auch die Retention in der Studie ein wichtiger Faktor.

Referenzen:

- Baldessarini, R. J., & Tondo, L. (2022). Testing for Antisuicidal Effects of Lithium Treatment. *JAMA Psychiatry*, 79(1), 9–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2992>
- Katz, I. R., Ferguson, R. E., & Liang, M. H. (2022). Suicide Risk and Lithium—Reply. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0084>
- Katz, I. R., Rogers, M. P., Lew, R., Thwin, S. S., Doros, G., Ahearn, E., Ostacher, M. J., DeLisi, L. E., Smith, E. G., Ringer, R. J., Ferguson, R., Hoffman, B., Kaufman, J. S., Paik, J. M., Conrad, C. H., Holmberg, E. F., Boney, T. Y., Huang, G. D., Liang, M. H., & Li+ plus Investigators. (2022). Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(1), 24–32. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3170>

- Lewitzka, U., Severus, E., Bauer, R., Ritter, P., Müller-Oerlinghausen, B., & Bauer, M. (2015). The suicide prevention effect of lithium: More than 20 years of evidence—a narrative review. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0032-2>
- Manchia, M., Sani, G., & Alda, M. (2022). Suicide Risk and Lithium. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0081>
- Riblet, N. B. V., Shiner, B., Young-Xu, Y., & Watts, B. V. (2017). Strategies to prevent death by suicide: Meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*, 210(6), 396–402. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.187799>
- Smith, E. G., Austin, K. L., Kim, H. M., Miller, D. R., Eisen, S. V., Christiansen, C. L., Kilbourne, A. M., Sauer, B. C., McCarthy, J. F., & Valenstein, M. (2014). Suicide risk in Veterans Health Administration patients with mental health diagnoses initiating lithium or valproate: A historical prospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 14, 357. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0357-x>
- Tondo, L., Hennen, J., & Baldessarini, R. J. (2001). Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(3), 163–172. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2001.00464.x>

Stand: 04/2022