

# Risiken von Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) und vergleichbaren Antidepressiva

Swissmedic

Im Juni 2003 wurde bekannt, dass es bei Kindern unter dem SSRI Paroxetin zu einer Zunahme von feindseligen und suizidgebundenen Verhaltensstörungen im Vergleich zu Placebo gekommen war. Im Rahmen von Studien waren die Kinder aufgrund einer Depression mit Paroxetin behandelt worden. Paroxetin ist für die Anwendung bei Kindern mit Depressionen oder mit einer anderen Diagnose nicht zugelassen.

Swissmedic hatte im Jahr 2003 die Herstellerfirmen von Paroxetin, anderer zugelassener SSRIs und vergleichbarer Antidepressiva zum Einreichen einer Stellungnahme mit Dokumentation zum Suizidrisiko bei Kindern aufgefordert. Nach Überprüfung der Datenlage entschied Swissmedic, dass Paroxetin weiterhin nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden sollte. Dem Einsatz bei Erwachsenen kann in den bisher zugelassenen Indikationen weiterhin zugestimmt werden, jedoch wurden die bisherigen Hinweise betreffend Suizidrisiko und Absetzsymptome verschärft.

Die Datenlage zu den anderen SSRIs und vergleichbaren Präparaten ist gegenwärtig unterschiedlich [1], da einzelne Präparate bei Kindern mit Depression, andere bei Kindern mit Zwangsstörungen oder mit sozialen Angststörungen untersucht wurden. Jedoch waren alle diese Präparate bezüglich des Risikos von suizidalem Verhalten bei Kindern und Jugendlichen zumindest qualitativ vergleichbar. Swissmedic hat deshalb neben Paroxetin auch für die anderen SSRIs und vergleichbare Präparate entsprechende Warnhinweise in der Arzneimittelinformation angeordnet («class labelling»). Für das vergleichbare Präparat Venlafaxin waren ähnliche Anpassungen der Fachinformation auf eigene Initiative der Herstellerfirma bereits 2003 eingeführt worden.

Die Frage eines Suizidrisikos unter einer antidepressiven Therapie ist seit längerem bekannt. Bedingt durch die antriebssteigernde und hemmungslösende Wirkung der Präparate kann es zu Beginn einer Behandlung bei depressiven Patienten zu suizidalem Verhalten kommen, da eine

stimmungsaufhellende Wirkung dieser Präparate erst später im Verlauf der Behandlung einsetzt. Deshalb wurde empfohlen, depressive Patienten bis zum Eintreten einer Remission besonders eng zu überwachen.

Aufgrund der stimmungsaufhellenden Wirkung der Antidepressiva ging man von einer suizidmindernden Wirkung der Präparate aus. Zumindest bei Kindern und Jugendlichen ist dies nun in Frage gestellt worden. Bei diesen scheinen SSRIs und vergleichbare Präparate wenig oder kaum auf die Symptome einer Depression zu wirken. Vielmehr kommt es bei Kindern und Jugendlichen gehäuft zu Verhaltensstörungen wie Feindseligkeit, Suizidgedanken und Selbstverstümmelungstendenzen.

Mit den erweiterten Warnhinweisen zum Suizidrisiko unter SSRIs und vergleichbaren Präparaten soll vor einer Überschätzung der bisher angenommenen suizidverhindernden Wirkung durch neuere Antidepressiva gewarnt und die Fachpersonen, Patienten und ihre Angehörigen zur Überwachung der Patienten angehalten werden.

Die früher erteilten Zulassungen für Sertralin und Fluvoxamin für die Behandlung von Kindern mit Zwangsstörungen bleiben bestehen. Auch für diese Präparate muss die Fachinformation bezüglich Suizidrisiko wie oben beschrieben angepasst werden, da diese Diagnosen zusammen mit einer Depression auftreten können. Ferner wurden auch bei dieser Patientengruppe, wenngleich seltener als bei Kindern mit Depression, Verhaltensstörungen im Sinne von Feindseligkeit und suizidgebundenem Verhalten beobachtet.

Aufgrund der publizierten Datenlage hinsichtlich des Suizidrisikos bei anderen Antidepressiva (als SSRIs und vergleichbaren Präparaten) kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein ähnlicher Effekt auch bei diesen zu finden ist. Swissmedic wird aus diesem Grund mit den Firmen Kontakt aufnehmen.

Bezüglich anderer Behörden ist zu erwähnen, dass in der EU die Zulassungsbehörde EMA ein

1 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

Korrespondenz:  
Swissmedic  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Bern 9

positives Nutzen/Risiko-Verhältnis für Paroxetin sieht. Der Einsatz von Paroxetin kann bei Erwachsenen unter Einhaltung von besonderen Vorsichtsmassnahmen betreffend Suizidrisiko und des Auftretens von Absetzsymptomen befürwortet werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte Paroxetin nicht angewendet werden. Dahingehend ist einer Stellungnahme der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA vom September

2004 zu entnehmen, dass bei Kindern, nicht nur bei den bisher untersuchten, sondern bei allen Antidepressiva, mit einem erhöhten Suizidrisiko zu rechnen ist. Eine entsprechende Änderung der Fachinformation für alle Antidepressiva beim Einsatz im Kindesalter wurde gefordert. Ferner wurde darauf hingewiesen, dass Patienten unter antidepressiver Therapie engmaschig zu überwachen sind.

## Risques liés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI) et aux antidépresseurs comparables

Swissmedic

On a constaté en juin 2003 que l'administration de paroxétine – un SSRI – à des enfants engendrait, par rapport à un placebo, un accroissement des troubles du comportement de types hostilité et tendances suicidaires. Ces observations découlaient d'études dans lesquelles les enfants étaient traités avec de la paroxétine pour une dépression. Rappelons que l'administration de paroxétine à des enfants souffrant de dépression ou d'autres pathologies n'est pas autorisée.

Swissmedic a donc demandé en 2003 aux fabricants de paroxétine, mais aussi d'autres SSRI autorisés et d'antidépresseurs comparables, de lui envoyer une prise de position documentée sur le risque de suicidalité chez l'enfant. Après examen des données fournies, l'institut est parvenu à la conclusion que l'administration de paroxétine aux enfants et aux adolescents devait continuer à être évitée. Quant à son utilisation chez les adultes, l'Institut a jugé qu'elle pouvait se poursuivre dans les indications thérapeutiques actuellement autorisées, à condition que les avertissements concernant le risque de suicide et les symptômes de sevrage soient renforcés.

En ce qui concerne les autres SSRI et les préparations comparables, les données actuellement disponibles font apparaître des différences [1], dues au fait que les préparations étudiées ont été administrées à des enfants souffrant soit de

dépression, soit de troubles obsessionnels ou d'anxiété (phobie) sociale. Toutefois, toutes ces préparations se sont révélées comparables – du moins qualitativement – quant au risque de comportement suicidaire chez les enfants et les adolescents. C'est pourquoi Swissmedic a ordonné que les informations concernant non seulement la paroxétine mais aussi les autres SSRI et préparations comparables comportent des avertissements dans ce sens («class labelling»). Des adaptations similaires de l'information professionnelle de la préparation comparable Venlafaxine avaient d'ailleurs déjà été spontanément introduites par le fabricant en 2003.

La question soulevée par le risque de suicide sous antidépresseurs n'est pas récente. Les patients souffrant de dépression peuvent en effet, en début de traitement, développer des tendances suicidaires dues à l'effet stimulant et de levée des inhibitions de ces préparations, l'amélioration de l'humeur ne se faisant sentir qu'ultérieurement. Il est donc recommandé de surveiller attentivement les patients dépressifs jusqu'à l'apparition d'une rémission.

En se fondant sur cet effet d'amélioration de l'humeur des patients traités, on est parti du principe que les antidépresseurs réduisaient le risque de suicide. Cette présomption est désormais remise en question, du moins pour les

1 Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5.

Correspondance:  
Swissmedic  
Erlachstrasse 8  
CH-3000 Berne 9

enfants et les adolescents, chez qui les SSRI et autres préparations comparables semblent agir moins, voire très peu, sur les symptômes d'une dépression. Pour ces patients jeunes, un traitement de ce type entraîne au contraire souvent des troubles du comportement (hostilité, idées suicidaires ou tendances à l'automutilation).

Les nouveaux avertissements sur le risque de suicide lors de traitement par SSRI et autres préparations comparables ont pour objet d'éviter de surestimer l'effet inhibiteur des tendances suicidaires – jusqu'ici tenu pour acquis – de nouveaux antidépresseurs, mais aussi d'avertir les utilisateurs, les patients et leurs proches de la nécessité de surveiller le malade.

Les autorisations déjà délivrées pour les préparations de sertraline et de fluvoxamine en vue du traitement des enfants souffrant de troubles obsessionnels restent valables. Les informations professionnelles de ces médicaments doivent toutefois elles aussi être adaptées et comporter désormais une mention sur le risque de suicide (comme décrit précédemment), car un diagnostic de troubles obsessionnels peut être accompagné d'une dépression. En outre, il a également été observé chez ces enfants souffrant de troubles obsessionnels – certes plus rarement que chez ceux qui sont traités pour dépression – des troubles du comportement de types hostilité et tendances suicidaires.

Par ailleurs, si l'on se base sur les données publiées, il est impossible d'exclure le risque de suicidalité ou d'effets similaires lors d'un traitement avec d'autres antidépresseurs que les SSRI et préparations comparables. C'est pourquoi Swissmedic va se mettre en contact avec les entreprises concernées.

Hors de notre pays, on peut signaler que dans l'UE, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) estime que le rapport bénéfice-risque présenté par la paroxétine est positif et que son administration aux adultes peut être approuvée, à condition d'appliquer des mesures de précaution particulières en ce qui concerne le risque de suicide et l'apparition de symptômes de sevrage. Par ailleurs, l'UE estime que ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. Une prise de position de la FDA – l'autorité compétente en matière d'autorisations de médicaments aux Etats-Unis – datée de septembre 2004, montre qu'il faut s'attendre chez les enfants traités par antidépresseurs à un risque de suicidalité accru, que les antidépresseurs aient déjà fait l'objet d'études ou non. Elle a donc demandé que soient introduites dans l'information professionnelle de tous les antidépresseurs une mention correspondante concernant l'administration aux enfants ainsi qu'une indication invitant à une surveillance constante des patients soignés pour dépression.