

Prevenzione farmacologica del suicidio

Roberto Tatarelli, Maurizio Pompili

1. Strumenti diagnostici e psicometrici
2. Intervento psicofarmacologico

I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che il suicidio rappresenta un grave problema di salute pubblica con circa un milione di morti ogni anno nel mondo e che è la causa più frequente di morte in pazienti affetti da un disturbo psichiatrico (Tatarelli et al. 2005, Harris e Barraclough 1997).

Il suicidio, come fenomeno transnosografico, sfugge ai rigorosi criteri diagnostici propri della patologia descrittiva in generale e della psichiatria in particolare. Nella descrizione del fenomeno è tuttavia possibile riconoscere uno spettro nell'ambito del quale si collocano le manifestazioni auto-distruttive, citiamo solo l'ideazione suicidaria, il tentativo di suicidio e il suicidio propriamente detto. Il suicidio vero e proprio va distinto dal parasuicidio che per contro è un atto che per volere del soggetto manca della pericolosità che caratterizza i propositi di individui suicidi o che hanno tentato il suicidio. Una rigorosa conoscenza dei fattori di rischio per il suicidio costituisce l'elemento più importante per la prevenzione dell'atto suicidario.

Questo capitolo analizza le evidenze disponibili in letteratura sul ruolo di alcuni farmaci nella riduzione del rischio di suicidio.

1. Strumenti diagnostici e psicometrici

È ingiustificata e spesso dannosa la titubanza degli operatori della salute mentale a indagare apertamente su ideazione, propositi o precedenti tentativi, in realtà frequentemente, quando il paziente viene interrogato sul rapporto con il suicidio, si sente sollevato e si mostra disponibile. Questo contrasta con lo stigma che circonda il comportamento suicidario che si apprezza nella vita quotidiana: chi è restio circa l'opportunità di interrogare il paziente, in realtà lo sottopone a una tacita stigmatizzazione. L'intervista clinica è quindi uno strumento insostituibile per indagare, valutare e trattare la suicidalità in qualsiasi individuo. Di sicuro aiuto sono anche le interviste strutturate o semi-strutturate che permettono la raccolta sistematica dei dati clinici inclusi quelli inerenti il rischio di suicidio.

Di grande valore per la valutazione, predizione e prevenzione del suicidio sono le scale psicometriche che valutano l'intento, il rischio, i motivi per non compiere l'atto e il grado di disperazione.

Di seguito vengono elencate alcune scale di comune uso nella valutazione del rischio di suicidio.

Beck Hopelessness Scale: consiste in 20 item autosomministrati il cui punteggio superiore al *cut-off* permette di predire con alta probabilità il suicidio.

Reasons for Living Inventory: consiste in 48 quesiti vero-falso su una scala Likert a 6 punti; la scala indaga i motivi per non commettere il suicidio se l'individuo dovesse pensare a un gesto suicidario.

Suicide Risk Measure: consiste in 14 item si-no. Questa scala ha permesso di discriminare i tentatori di suicidio dai controlli.

Suicide Intent Scale: consiste in 20 item eterosomministrati con punteggio 0-2. Permette di distinguere coloro che tentano il suicidio da coloro che lo portano a termine.

Intervento psicofarmacologico

Le linee guida per il trattamento del comportamento suicidario, sebbene di grande utilità, spesso rimandano all'arte del singolo operatore nei confronti con il rischio di suicidio del singolo. Dunque, il clinico deve accettare la sfida terapeutica e valutare il miglior intervento sia di tipo farmacologico che psicoterapeutico. La farmacoterapia di questi pazienti è generalmente più complessa e meno prevedibile rispetto a quella attuata nei pazienti psichiatrici non a rischio.

Antidepressivi e stabilizzanti dell'umore

Il rischio di suicidio è un problema allarmante nei pazienti affetti da depressione maggiore e disturbo bipolare. Nella **tabella 1** sono riportati alcuni dati che confrontano il rischio nei disturbi dell'umore e in varie patologie psichiatriche.

La prevalenza *lifetime* del disturbo bipolare I è del 1%, mentre la prevalenza totale del disturbo bipolare come viene descritto dal DSM-IV è stimabile intorno al 5%, includendo il disturbo bipolare II e la ciclotimia. Il suicidio è la principale causa di morte dei pazienti affetti da disturbo bipolare (Baldessarini et al. 2005a). I tassi di suicidio e tentativo di suicidio nella popolazione generale sono molto diversi per nazione e continente. Recenti stime internazionali per il suicidio suggeriscono una media di $0.014 \pm 0.007\%$ /anno (14/100.000) nella popolazione generale dei paesi industrializzati (Baldessarini et al. 2006a). I tassi di suicidio nei pazienti con diagnosi di disturbo bipolare (soprattutto tipo I) o con forme gravi di depressione ricorrente sono almeno 20 volte superiori dei tassi di suicidio nella popolazione generale e sostanzialmente più alti che negli altri disturbi psichiatrici, nell'abuso di sostanze e nelle patologie mediche. Nel disturbo bipolare il rischio è in media 390/100.000/anno (0,39%/anno), 28 volte superiore alla popolazione generale. Il suicidio è nel 15-20% dei casi la causa di morte tra i pazienti con disturbo bipolare.

Una caratteristica del comportamento suicidario nei pazienti con disturbo bipolare e depressione maggiore è la relativa bassa proporzione tra suicidio e tentato suicidio. Nella popolazione generale questo rapporto è tra

Tabella 1. *Rischio di suicidio in varie patologie*

Disturbo	Rischio relat. (SMR)	Tasso di suicidio (%/anno)	Rischio lifetime (%)
Disturbo bipolare	28	0.39	23.4
Depressione grave	21	0.29	17.4
Poliabuso di sostanze	20	0.28	16.8
Disturbi d'ansia gravi	11	0.15	9.0
Depressione moderata	9	0.13	7.8
Schizofrenia	9	0.12	7.2
Disturbi di personalità	7	0.10	6.0
Cancro	2	0.03	1.8
<i>Popolazione generale</i>	1.0	0.014	0.8

SMR = tasso di mortalità standardizzato per il rischio nella popolazione generale, corretto per età e sesso.

Il rischio *lifetime* è basato su un tasso annuo di suicidio per 60 anni di rischio potenziale. Il rischio nel disturbo bipolare I e II è simile ma il tasso di suicidi negli uomini è maggiore rispetto a quello nelle donne diagnosticate con disturbo bipolare. La depressione grave comporta il ricovero; la depressione moderata è una stima della depressione maggiore in pazienti ambulatoriali più la distimia.

I disturbi d'ansia includono il disturbo di panico con agorafobia e il disturbo ossessivo-compulsivo.

Da Baldessarini et al. 2006a: adattato con dati riportati da Tondo et al. 2003, Harris e Barraclough 1997.

10:1 e 20:1, o persino più alto. Nei pazienti con disturbo bipolare questo rapporto è estremamente più basso dimostrando quanto possa essere elevata la letalità dei tentativi di suicidio, presumibilmente sia a causa dell'intento sia a causa dei metodi (Baldessarini et al. 2006a).

I farmaci antidepressivi sono senza dubbio un valido ausilio nella prevenzione del suicidio e le evidenze cliniche dimostrano i loro vantaggi nei pazienti a rischio. Tuttavia, la più recente e completa metanalisi relativa all'impatto dei farmaci antidepressivi sul comportamento suicidario ha mostrato che tali molecole, pur non meritando la pubblicità negativa alla quale da qualche anno si assiste, hanno una modesta azione anti-suicidaria rispetto ad altre molecole come il litio e la clozapina. Recenti dati, risultati da una vasta metanalisi comprensiva di tutti gli studi che riportavano atti suicidari nei quali era presente il confronto di un farmaco antidepressivo con il placebo, indicano una riduzione del rischio di suicidio non significativa (Baldessarini et al. 2006b). Infatti il rischio relativo (RR) era pari solo al 1,06 (0,74–1,52), ciò dimostra che l'azione di tali farmaci nella riduzione del rischio di suicidio non è convincente e che comunque non vi è un aumento del rischio durante la terapia.

Esistono, tuttavia, casi in cui l'uso di tali farmaci deve essere limitato o addirittura evitato tassativamente: pazienti a rischio di viraggio in mania e che presentano uno stato misto o disforico. La comparsa di alcuni segni e sintomi dovrebbe guidare l'uso o la sospensione del farmaco antidepressivo

(Pompili et al. 2005, Baldessarini et al. 2005) (vedi **tabelle 2 e 3**). Grande attenzione è stata posta sul rischio di avvelenamento con antidepressivi di nuova e vecchia generazione, sottolineando come quest'ultimi permettano un miglior intervento nel caso di ingestione di quantità tossiche e dunque una diminuzione di suicidi.

Le evidenze metanalitiche più recenti indicano che il litio è la sostanza più efficace nella riduzione del rischio di suicidio nei pazienti affetti da disturbo bipolare o da altro disturbo dell'umore (Baldessarini et al. 2006c).

Tabella 2. *Fattori di rischio e segnali d'allarme per la suicidalità che può insorgere durante la terapia con antidepressivi* (Pompili et al. 2005 – modificata)

-
- Precedenti tentativi di suicidio o atti di violenza
 - Bipolarità accertata o sospettata
 - Depressione grave e ricorrente
 - Psicosi accertata o sospettata
 - Depressione giovanile
 - Agitazione, acatisia, ansia
 - Insonnia
 - Rabbia, aggressività o minacce di aggressione
 - Disforia irritabile
 - Switch in stati misti o psicotici
 - Peggioramento della depressione, hopelessness e angoscia
 - Hopelessness, helplessness o isolamento sociale
 - Eventi attuali (perdite, separazioni, scandali, crisi finanziarie)
 - Nuovi sintomi somatici
 - Abuso di alcol o di altri sedativi, incluse le benzodiazepine
 - Accesso ad armi da fuoco o veleni
 - Inadeguata supervisione clinica o al follow-up
-

Tabella 3. *Interventi da effettuare nel caso di suicidalità emergente durante terapia con antidepressivi* (Pompili et al. 2005 – modificata)

-
- Diminuire la dose o sospendere la terapia antidepressiva in caso di insorgenza di agitazione, insonnia o rabbia
 - Introdurre un antipsicotico atipico, antiepilettico o un sedativo
 - Considerare il litio per i pazienti collaborativi soprattutto nel caso di fallimento di terapie antidepressive precedenti
 - Rendere la terapia flessibile ed enfatizzare la disponibilità del clinico nel caso di chiarimenti o di chiamate d'emergenza
 - Esprimere esplicitamente il rammarico per la disperazione e il disagio ingravescente
 - Fare riferimento al suicidio direttamente e ripetutamente; monitorare l'accesso a mezzi letali
 - Ricorrere all'aiuto di un familiare per monitorare il paziente e per la gestione dei farmaci
-

Pazienti affetti da disturbo dell'umore e con condizioni cliniche di base favorevoli dovrebbero essere sottoposti a questa terapia. Dall'osservazione di tutti i 45 studi sui tassi di suicidio e di tentativi di suicidio durante terapia con litio, i tassi grezzi di comportamenti suicidari durante terapia a lungo termine con litio sono risultati in media 0,437%/anno contro 2,70%/anno senza terapia con litio, inducendo come dato conclusivo un rischio di suicidio sei volte inferiore durante terapia con litio. Nella metanalisi quantitativa, basata su 31 studi con informazioni su atti suicidari con e senza terapia con litio e con rischio-non-zero in almeno un gruppo di soggetti in trattamento, il tasso complessivo di atti suicidari (suicidi e tentativi di suicidio) è quasi 5 volte inferiore (RR=4,81; 95%CI: 3,82-6,31) la durante terapia con litio, ovvero una riduzione di circa l'80% del rischio di suicidio. Risultati molto simili sono stati ottenuti sia con i tentativi che con i suicidi considerati separatamente. Inoltre, questi risultati sono indipendenti dal tipo di studio (in aperto e naturalistici vs. RCT) e dalla diagnosi (solo disturbo bipolare o i vari disturbi depressivi maggiori). Un'osservazione potenzialmente importante fa riferimento alla forte associazione della terapia con litio con l'indice di "letalità" degli atti suicidari. Nella popolazione generale, la proporzione dei tentativi di suicidio vs. i suicidi (10-30:1) è circa quattro volte maggiore rispetto a pazienti con disturbi dell'umore, nei quali il rapporto T/S è solo 3-6 a 1, suggerendo come più alta la letalità degli atti suicidari associati ai disturbi dell'umore. Nei dati disponibili, il tasso di T/S era più del doppio maggiore nei pazienti trattati con litio (6,48) rispetto ai pazienti non trattati con litio (2,93), tale riduzione della letalità può essere attribuita alla terapia con litio.

È importante enfatizzare che, persino con terapia con litio, i tassi grezzi osservati di 0,187%/anno tra i pazienti con disturbo bipolare, sono più di venti volte superiori alla media internazionale della popolazione generale, ovvero 0,014%/anno. I tassi di tentativi di suicidio nella popolazione generale sono meno precisi, ma sono stimabili 10-30 volte maggiori dei tassi dei suicidi, o circa 0,14-0,42%/anno, suggerendo di nuovo che i tassi grezzi di tentativi di suicidio osservati durante la terapia con litio, in 0,804%/anno (1,11%/anno per il disturbo bipolare) sono maggiori di quelli nella popolazione generale.

I risultati di questo studio comprovano il potente effetto anti-suicidio del litio che emerge anche dal confronto con altre terapie stabilizzanti dell'umore, includendo anche alcuni anti-epilettici (ad esempio la lamotrigina). Nel vasto studio epidemiologico condotto da Goodwin et al. (2003), che comprendeva oltre 50.000 pazienti, il rischio di atti suicidari (tentativi di suicidio e suicidi) durante terapia con litio era pari a 0,78% (%/anno) contro 2,12% durante terapia con anticonvulsivanti, soprattutto acido valproico e in misura minore carbamazepina.

I principi della proprietà antisuicidaria del litio non sono noti. Il rischio di comportamento suicidario, nei pazienti con disturbo dell'umore e altre forme di disturbi affettivi, è fortemente presente nelle fasi depressivo-disforiche della malattia e invece raro nella mania/ipomania; il litio diminuisce le recidive della malattia depressiva sia nel disturbo bipolare I che nel disturbo bipolare II, e probabilmente anche nelle depressioni non. È stato inoltre osservato che il litio possiede proprietà antisuicidarie sia nei *responder* che nei non *responder*, proprietà che sembrano essere indipendenti delle proprietà di stabilizzatore dell'umore (Ahrens e Muller-Oerlinghausen 2001).

Antipsicotici

Il tasso di suicidio tra i pazienti schizofrenici è solitamente stimato intorno al 10-13% anche se percentuali inferiori sono emerse da accurate analisi metanalitiche (Pompili 2006).

L'impatto positivo degli antipsicotici atipici sulla suicidalità dei pazienti schizofrenici è stato descritto nella review di Keck et al. (2000). Carone et al. (1991) hanno invece descritto i risultati del trattamento con antipsicotici tipici e il loro ruolo nella riduzione del rischio di suicidio in pazienti affetti da schizofrenia. Questi autori hanno seguito 80 giovani pazienti schizofrenici con un follow-up fino a 5 anni e hanno osservato che complessivamente vi era un'incidenza di suicidi del 10%; il numero dei suicidi era simile a quello di pazienti con *outcome* positivo.

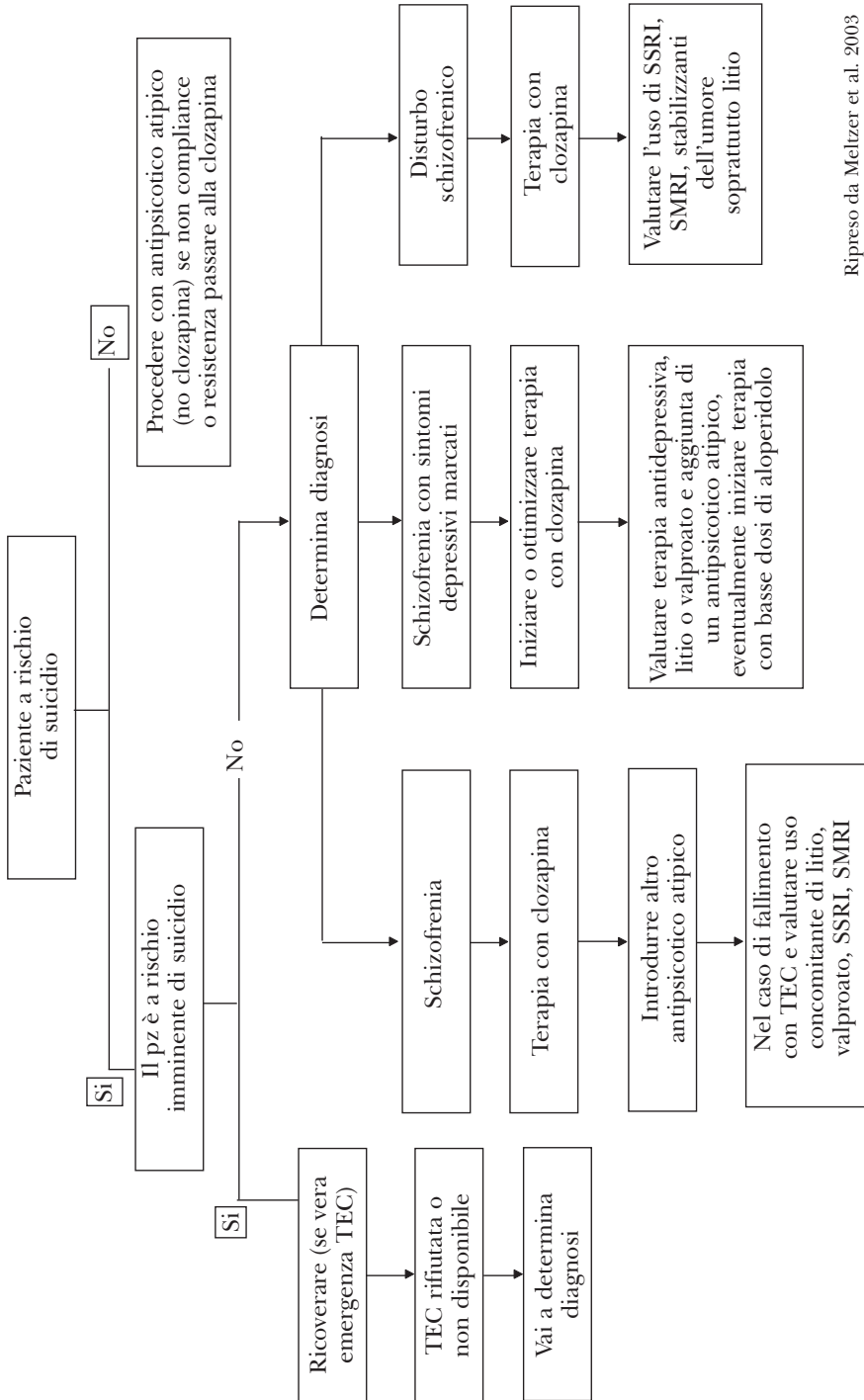
La Food and Drug Administration ha recentemente incluso nelle indicazioni della clozapina la riduzione del rischio di suicidio nei pazienti affetti da schizofrenia. A tal proposito una consensus conference ha elaborato un algoritmo per la riduzione della suicidalità in questi pazienti (Meltzer et al. 2003)

Melzer e Okayli (1995) hanno raccolto con un'indagine prospettica dati sul ruolo della clozapina nella riduzione del comportamento suicidario dei pazienti schizofrenici. Secondo questi autori il potenziale decremento dei suicidi durante questa terapia poteva arrivare fino all'85%. Dai loro dati emergeva il confronto tra rischio e benefici della clozapina. Infatti, ammettendo che circa un paziente su 10.000 sarebbe potuto morire a causa dell'agranulocitosi (il più temibile effetto collaterale della clozapina) un numero variabile da 1000 a 1300 pazienti poteva altresì morire a causa del suicidio durante terapia con neurolettici tradizionali. Questi dati sono stati tuttavia ridimensionati dallo studio di Sernyak et al. (2001) che conducendo un ricerca caso-controllo non hanno osservato l'effetto antisuicidario della clozapina. Entrambi gli studi hanno alcune limitazioni che impediscono di ottenere un dato univoco. Infatti lo studio di Meltzer e Okayli (1995) presentava pazienti che fungevano loro stessi da controllo, rinunciando dunque alla rigidità di uno studio randomizzato-controllato in doppio cieco. Parimenti, lo studio di Sernyak et al. (2001) ignorava le caratteristiche più importanti inerenti il suicidio per la determinazione di un controllo, ovvero il numero, quando e con quale letalità ci si riferiva ad un precedente tentativo di suicidio e la gravità della depressione al momento dell'arruolamento.

Tuttavia più recenti studi hanno ridato maggiore supporto al ruolo antisuicidario della clozapina (Modestin et al. 2005). Va inoltre sottolineato che l'olanzapina sembra avere qualche proprietà nella riduzione del rischio di suicidio e quindi può costituire una possibile alternativa nei casi in cui la clozapina non possa essere utilizzata.

Ansiolitici

L'ansia è spesso presente nei soggetti a rischio di suicidio e dunque l'uso di ansiolitici può essere indicato. È tuttavia emerso che non si apprezzano riduzioni del rischio di suicidio nei pazienti trattati con ansiolitici rispetto a quelli trattati con il placebo (Khan et al. 2002)



Bibliografia

- Ahrens B., Muller-Oerlinghausen B. (2001). Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry* 34, 132-6.
- Baldessarini R.J., Pompili M., Tondo L., Tsapakis E., Soldani F., Faedda G.L., Hennen J. (2005). Antidepressants and suicidal behavior: Are we hurting or helping? *Clinical Neuropsychiatry* 2, 73-75.
- Baldessarini R.J., Pompili M., Tondo L. (2006a). Bipolar Disorder - Chapter 13. In Simon R.I., Hales R.E. (eds): *American Psychiatric Textbook of Suicide Assessment and Management*, American Psychiatric Press, Arlington, VA.
- Baldessarini R.J., Pompili M., Tondo L. Suicide risk in antidepressant trials. *Archives of General Psychiatry* (2006b).
- Baldessarini R.J., Hennen J., Pompili M., Davis P., Tondo L. (in press). Decreased suicidal risk during long-term lithium treatment: a meta-analysis. *Bipolar Disorders* (2006c).
- Carone B.J., Harrow M., Westermeyer J.F. (1991). Posthospital course and outcome in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 48, 247-253.
- Goodwin F.K., Fireman B., Simon G.E., Hunkeler E.M., Lee J., Revicki D. (2003). Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 290, 1467-1473.
- Harris E.C., Barraclough B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 170, 205-28.
- Khan A., Leventhal R.M., Khan S., Brown W.A. (2002). Suicide risk in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of the FDA database. *Journal of Affective Disorders* 68, 183-190.
- Keck P.E., Strakowski S.M., McElroy S.L. (2000). The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry* 61, Suppl 3, s4-s9.
- Meltzer H.Y., Conley R.R., De Leo D., Green A.I., Kane J.M., Knesevich M.A., Lieberman J.A., Lindenmayer J.P., Potkin S.G. (2003). Intervention strategies for suicidality. *Journal of Clinical Psychiatry* 6, 1-16 [audiograph series].
- Meltzer H.Y., Okayli G. (1995). Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *American Journal Psychiatry* 152, 183-190.
- Modestin J., Dal Pian D., Agarwalla P. (2005). Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 534-538.
- Pompili M., Tondo L., Baldessarini R.J. (2005). Suicidal risk emerging during antidepressant treatment: Recognition and intervention. *Clinical Neuropsychiatry* 2, 66-72.
- Pompili M. (2006). Suicide risk in schizophrenia. In Tatarelli R., Pompili M., Girardi P. (eds) *Suicide in schizophrenia*. Nova Editorial Inc., New York.
- Sernyak M.J., Desai R., Stolar M., Rosenheck R. (2001). Impact of clozapine on completed suicide. *American Journal Psychiatry* 158, 931-937.
- Tatarelli R., Pompili M., Lester D. (2005). Prevention of suicidal behaviors: a task for all. *Clinical Neuropsychiatry* 2, 209-211.
- Tondo L., Isacson G., Baldessarini R.J. (2003). Suicide in bipolar disorder: Risk and prevention. *CNS Drugs* 17, 491-511.