

Pharmaka und suizidales Verhalten

Bruno Müller-Oerlinghausen
Charité -Universitätsmedizin Berlin

International Group for the Study of Lithium Treated Patients
(IGSLI e.V.)

www.igsli.org

o.M. der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft

www.akdae.de

Der Vortragende erklärt, dass keine finanziellen Interessenkonflikte im Hinblick auf nachfolgend genannte pharmazeutische Produkte bestehen.

3 Arten kausaler Beziehung zwischen Pharmaka und Suizid

- Suizid/Suizidversuch mittels Medikamenten. Nach Erhängen (4.664 Fälle) war Tablettenintoxikation (1410 Fälle) 2011 die zweithäufigste Suizidmethode in Deutschland. (10.144 Suizide insgesamt).
- Erhöhtes Risiko von Depression/Suizidalität durch Medikamente?
- Erniedrigtes Suizid-Risiko durch Psychopharmaka?



Spontanerfassungssystem von AKdÄ und BfArM

Psychiatrisch-konsiliarische Tätigkeit zeigt:

*Depression/Suizidalität als UAW nicht-psychotroper
Medikamente ist den meisten Allgemeinmedizinern,
Internisten, Chirurgen nicht bekannt.*

Aber: In der gemeinsamen Datenbank fanden sich Ende
2003 unter 178.089 gemeldeten UAW-Verdachtsfällen **1.907**
Fälle mit depressiven Syndromen (= 3,6% der Meldungen).
Zwei Drittel betrafen Frauen, Altergipfel zwischen 30 und 59
Jahre.

Unter gemeldeten **“psychiatrischen Reaktionen“** als UAW
machen **Depression und Suizidalität jeweils 8-9%** aus.



Depressiogene und suizidogene Pharmaka (FDA :n = 58)

Angeordnet nach Belegstärke (**sehr gut-** gut – weniger gut belegt)

| | |
|-----------------------|-----------------------------|
| Interferon alfa | Hepatitis B und C u.a. |
| Mefloquin | Malaria-Prophylaxe |
| Efavirenz | HIV-Infektion |
| Finasterid | BPH, Haarausfall |
| Gyrasehemmer | Bakterielle Infektion |
| z.B. Ofloxacin®, | |
| Isotretinoin | Schwere Akne |
| SSRI-Antidepressiva | Depression, Angst, Zwang u. |
| Topiramat, Vigabatrin | Epilepsie |
| Bupropion, Vareniclin | Tabakentwöhnung |
| Statine | Hypercholesterinämie |
| Kortikosteroide | Rheumatische Erkrank. Etc. |

UAW Datenbank AKdÄ und BfArM Ende 2012

| Arzneimittel | Fälle insg. | Suizidalität / Depression | Suizidideen | Suizidversuche | Suizide |
|----------------------------|----------------|------------------------------|-------------|----------------|-----------|
| Bupropion | 529 | 145 (=29%) | 28 | 65 | 5 |
| | davon overdose | 59 | | | |
| <u>Gyrasehemmer</u> | 5371 | 174 (=3%) | 31 | 30 | 12 |
| | davon overdose | 5 | | | |
| Isotretinoin | 591 | 61 (=10%) | 12 | 7 | 10 |
| | davon overdose | 1 | | | |
| Vareniclin | 224 | 79 (=35%) | 31 | 9 | 2 |
| | davon overdose | 0 | | | |
| SSRI | 5320 | 1381 (=26%) | 86 | 835 | 95 |
| | davon overdose | 692 | 8 | 512 | 7 |
| Atomoxetin | 384 | 107 (=28%) | 55 | 22 | 1 |
| | davon overdose | 8 | | | |



Suizidalität unter Gyrasehemmern. Kasuistische Beobachtungen :

Pat. 1: 60 Jahre. Nach einer Tablette Ciprofloxacin „heftiger Wunsch, mich umzubringen“. „Hätte ich etwas zur Selbstvergiftung da gehabt, hätte ich es getan“.

(Niemals zuvor Suizidideen, FA bez. Suizidalität leer)

Pat. 2: Pat. mit schwerer Prostatitis. 3x250mg Cipro über 8 Tage. Darunter Entwicklung einer depressiven Verstimmung. 6 Tage nach Absetzen nachts aufgewacht mit imperativem Drang sich umzubringen. Wurde in letzter Sekunde bereits stranguliert von Ehefrau gerettet.

Pat. 3: 55-jährige Patientin erhält Moxifloxacin und klagt über aggressiv-depressive Stimmung, Suizidideen, Albträume.



Gyrasehemmer und Depression.

Kritische Nachbewertung und fachärztliche Beurteilung von 54 UAW-Fällen unter Gyrasehemmern (GH), die als Depression/Suizidalität klassifiziert worden waren

| | N | % |
|--|----|-----------|
| Depression/Depressivität insgesamt | 41 | 76 |
| Depression unter Index-Behandlung mit GH erstmalig beobachtet | 35 | 65 |
| Depression in Anamnese bekannt | 7 | 13 |
| Verschlechterung einer bekannten Depression | 5 | 9 |

Wolfersdorf und Müller-Oerlinghausen, 1998



**Suizidalität als UAW von Gyrasehemmern.
Nachbewertung und fachärztliche Beurteilung von 54 UAW-
Fällen unter Gyrasehemmern (GH), die als
Depression/Suizidalität klassifiziert worden waren**

| | N |
|--|----------|
| Suizidalität insgesamt | 17 |
| Suizidalität unter GH Medikation erstmalig beobachtet | 17 |
| Suizidideen bzw. Todeswunsch | 11 |
| Suizidversuch | 2 |
| Suizid | 4 |

Wolfersdorf und Müller-Oerlinghausen, 1998



Suizidalität unter Antidepressiva insbesondere SSRI und NSNRI

Bekanntmachung der AKdÄ im DÄ 2005:

UAW-Ausschuss diskutiert suizidale Handlungen, die 1990 bis 2004 gemeldet waren:

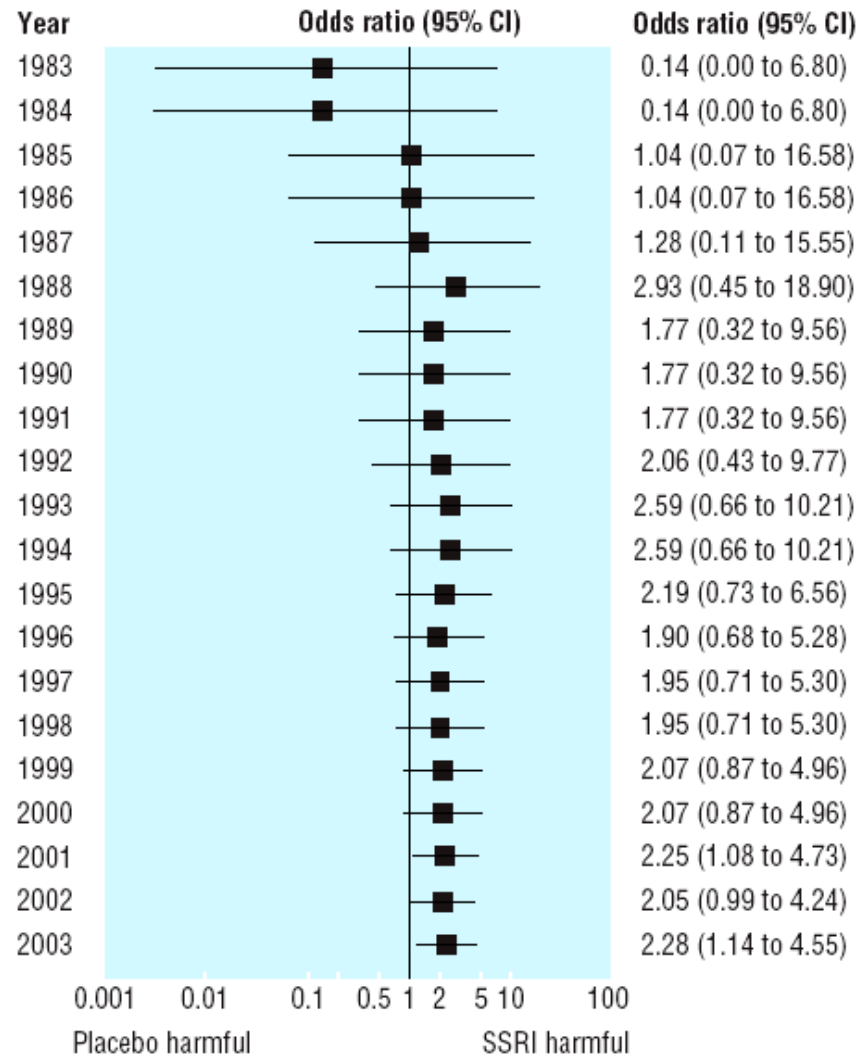
Insgesamt 1.588, davon 111 unter Trizyklika, 337 unter SSRI / Venlafaxin

Unter allen Meldungen zu psychiatrischen Reaktionen von SSRI war Suizidalität häufigst genannt, gefolgt von Nervosität, Agitiertheit, Verwirrung, Angst. Nur 4% der Meldungen betrafen Altersklasse unter 19 Jahren. (Altersgipfel zwischen 30 und 49 Jahre)

In vielen Fällen zuvor niemals Suizidalität beobachtet. Sie wird als ausgesprochen ich-fremd und dranghaft erlebt. Typisches Prodrom ist psychomotorische Unruhe.

Fergusson et al. (2005)

Zusammenhang zwischen Suizidversuchen und SSRI: Systematische Übersicht kontrollierter Studien. BMJ 330:396-402



Cumulative meta-analysis of fatal and non-fatal suicide attempts in placebo controlled trials

Results Seven hundred and two trials met our inclusion criteria. A significant increase in the odds of suicide attempts (odds ratio 2.28, 95% confidence 1.14 to 4.55, number needed to treat to harm 684) was observed for patients receiving SSRIs compared with placebo. An increase in the odds ratio of suicide attempts was also observed in comparing SSRIs with therapeutic interventions other than tricyclic antidepressants (1.94, 1.06 to 3.57, 239). In the pooled analysis of SSRIs versus tricyclic antidepressants, we did not detect a difference in the odds ratio of suicide attempts (0.88, 0.54 to 1.42).

Discussion Our systematic review, which included a total of 87 650 patients, documented an association between suicide attempts and the use of SSRIs. We also observed several major methodological limitations in the published trials. A more accurate estimation of risks of suicide could be garnered from investigators fully disclosing all events.

Suizidalität und Antidepressiva

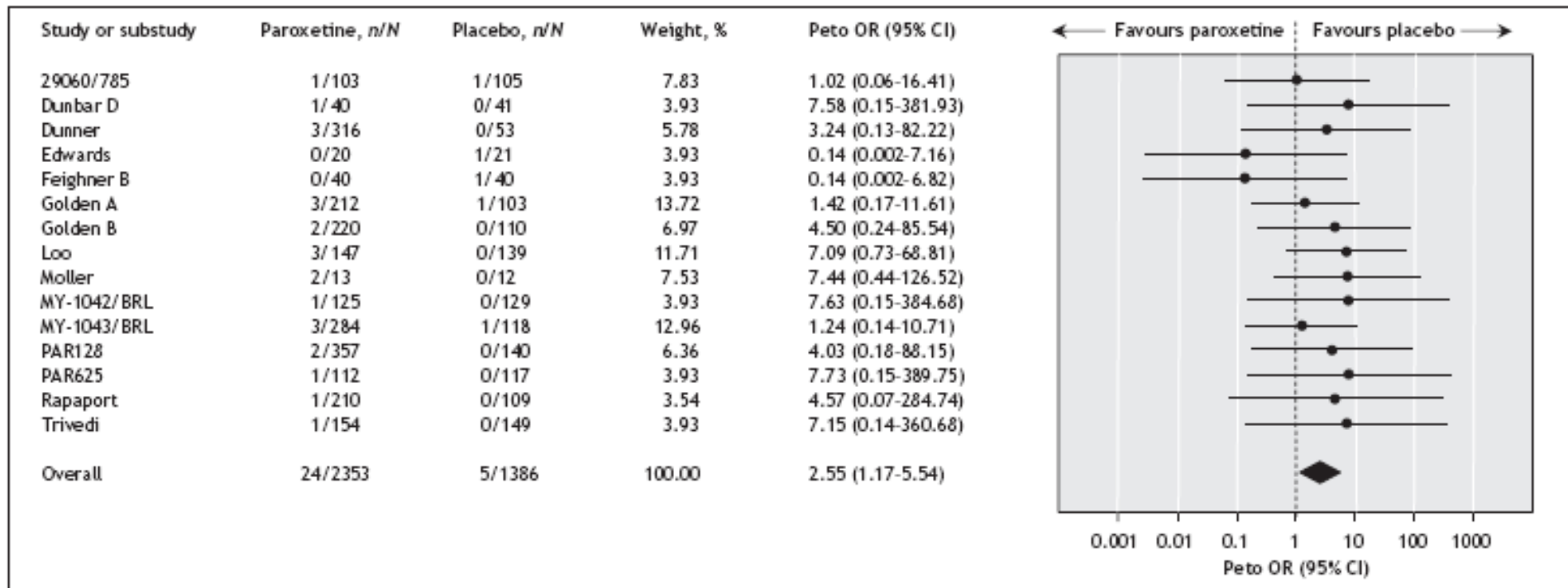


Figure 6: Random effects meta-analysis of the effect of paroxetine versus placebo on the proportion of patients who reported suicidal tendencies (as indicated by the coding system of the US Food and Drug Administration¹⁹). *n* = number of patients who reported suicidal tendencies, *N* = total number of patients, RR = relative risk, CI = confidence interval. Study designations are defined in online Appendix 2 (www.cmaj.ca/cgi/content/full/178/3/296/DC2).

C. Barbui, T. A. Furukawa, A. Cipriani:
 Effectiveness of **paroxetine** in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials.
 CMAJ 2008;178(3):296-305

SSRI und Suizidalität:

Widerspruch zwischen RCT und Pharmakovigilanz?

Viele **kontrollierte Studien** an depressiven, freilich auch nicht ausgesprochen suizidalen Patienten zeigen keinen Unterschied der Häufigkeit suizidaler Handlungen zwischen Plazebo und Antidepressivum, also **keinen Nutzen** in Hinsicht auf Verringerung des suizidalen Risikos, aber auch **kein Risiko** in Hinsicht auf Induktion suizidaler Handlungen durch AD.

Aber: Sorgfältige Fallberichte und Nebenwirkungsmeldungen (z.B. AKdÄ, AMSP u.a.) belegen ein solches Risiko → Gunnell et.al. (2005)

Antidepressiva und Suizidalität.

Studie von AMSP

(Stübner et.al., J Clin Psychiatry 2010)

- Im Rahmen des deutsch/ europäischen psychiatrischen Nebenwirkungserfassungssystems AMSP (85 Kliniken) wurden 142.090 mit Antidepressiva behandelte stationäre Patienten ausgewertet .
- 33 Fälle von Suizidalität :12 Fälle von Suizidideen, 18 Suizidversuche, 3 Suizide wurden als schwere UAW gemeldet. In 14 Fällen bestand eine wahrscheinliche, in 19 eine mögliche kausale Beziehung. Die Inzidenz war unter SSRIs (0,034%) 17mal höher als unter Trizyklika (0,002%).
- Trotz strukturierten, prospektiven UAW-Monitorings besteht eine unbekannte Dunkelziffer
- Auffällig war auch bei diesen Fällen die häufig beobachtete Ego-Dystonie der Suizidideen, die als drängend und persönlichkeitsfremd erlebt wurden.
- Dies ist die erste Studie zu dieser Thematik, in der systematisch die einzelnen Fälle exakt beschrieben werden.



Zusammenfassung

Depression incl. Suizidalität ist eine nicht seltene UAW von Wirkstoffgruppen mit unterschiedlichster Indikation.

Für Interferon alfa und Mefloquin ist das Vorkommen und die Inzidenz am besten belegt. Jedoch liegen auch für antivirale Substanzen, Gyrasehemmer und SSRI überzeugende Kasuistiken und Beobachtungsstudien vor.

Depression/Suizidalität machen 3-4% aller UAW Meldungen bei der AKdÄ aus; prozentual am häufigsten angeschuldigt sind SSRI, Tabakentwöhnungsmittel, Atomoxetin.



Können Pharmaka das Suizidrisiko senken ?

Mortalität und affektive Störungen

Gesamtmortalität von Patienten mit affektiven Störungen ist 2-3-fach höher als in der Normalbevölkerung

Wesentlicher Exzess: Suizid und kardiovaskuläre Risiken

Senkung des Suizidrisikos: ärztliche und öffentliche Aufgabe

- Komplexe Interventionsstrategien sind wirksam (Gotland-Studie; Nürnberger Bündnis etc.)
- Aber: Welche Rolle spielen dabei Psychopharmaka, insbesondere Antidepressiva?
- *Senkung der Suizidrate und damit Senkung der Gesamtmortalität depressiver Patienten müsste eigentlich der adäquate harte Endpunkt für die ärztliche und behördliche Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva und „Stimmungsstabilisierern“ sein...*

?

Verordnungen von Antidepressiva

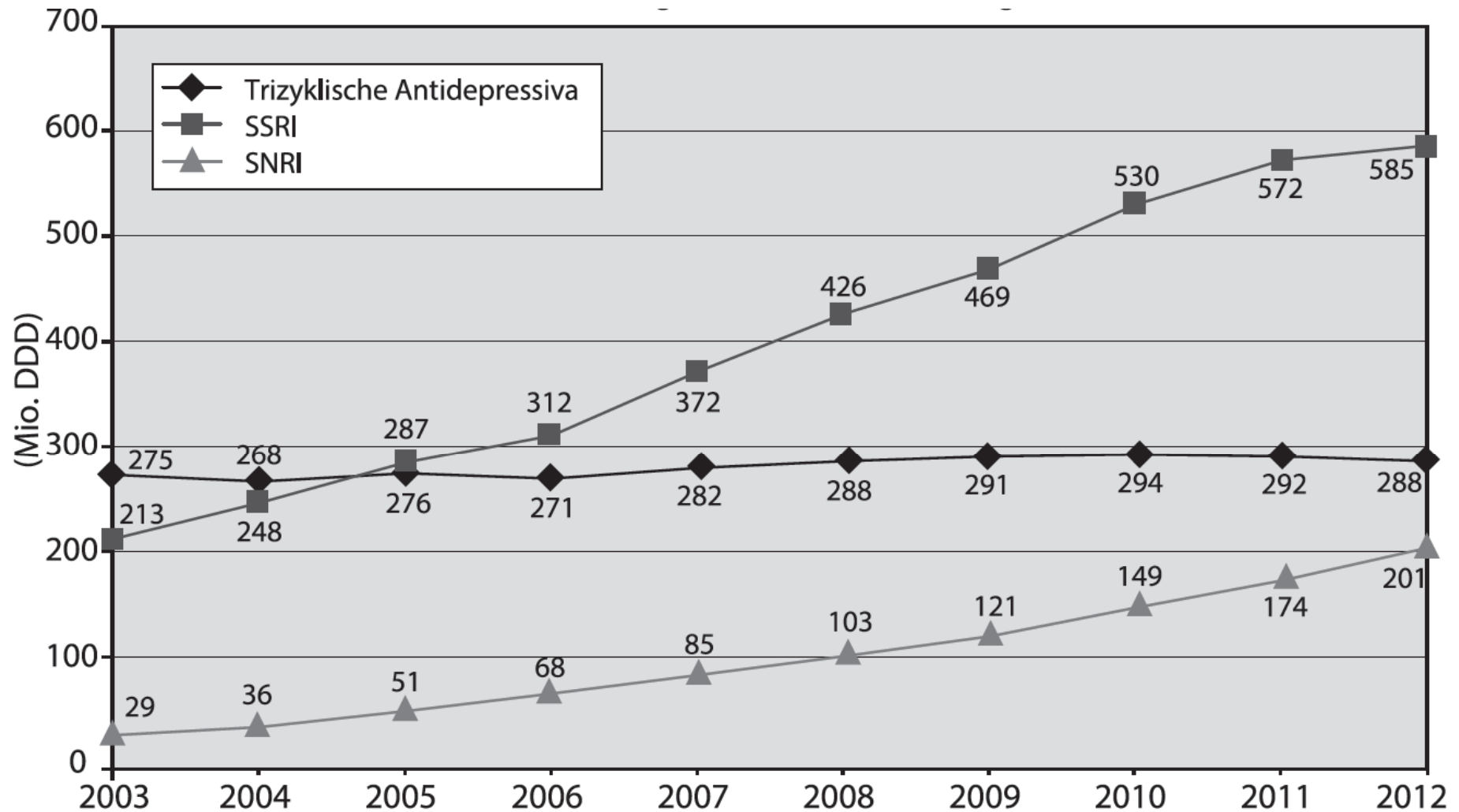
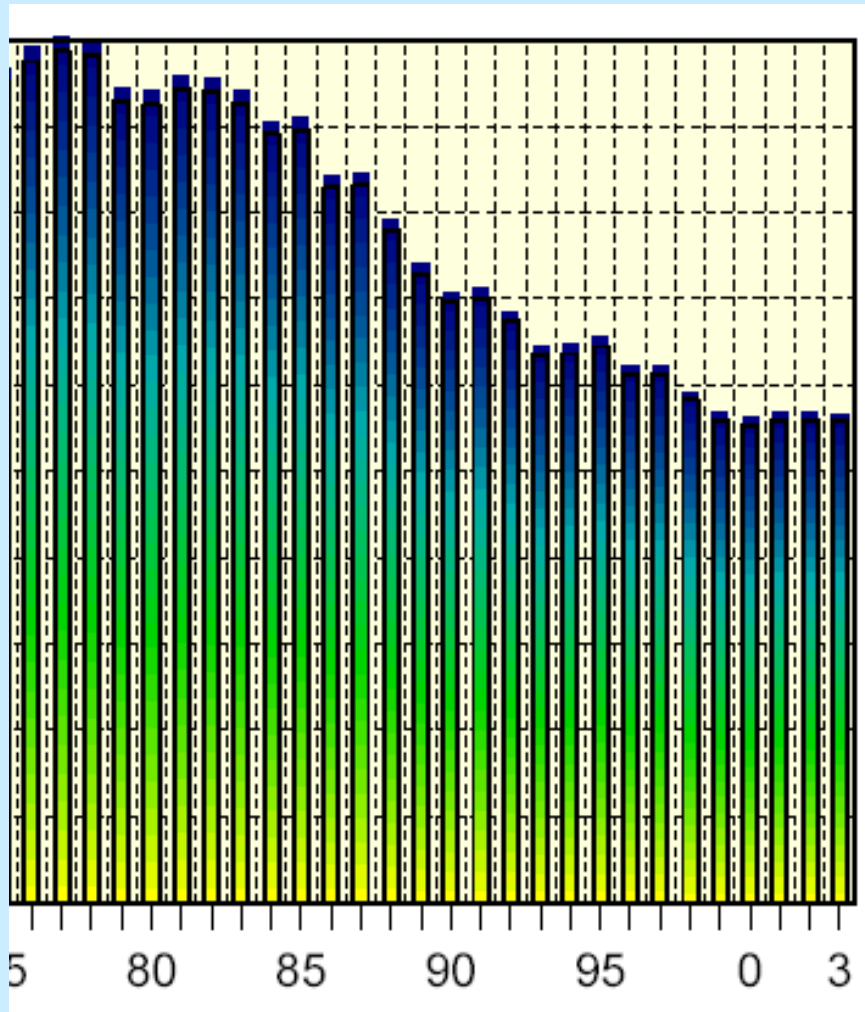


Abbildung 39.2: Verordnungen von Antidepressiva 2003 bis 2012

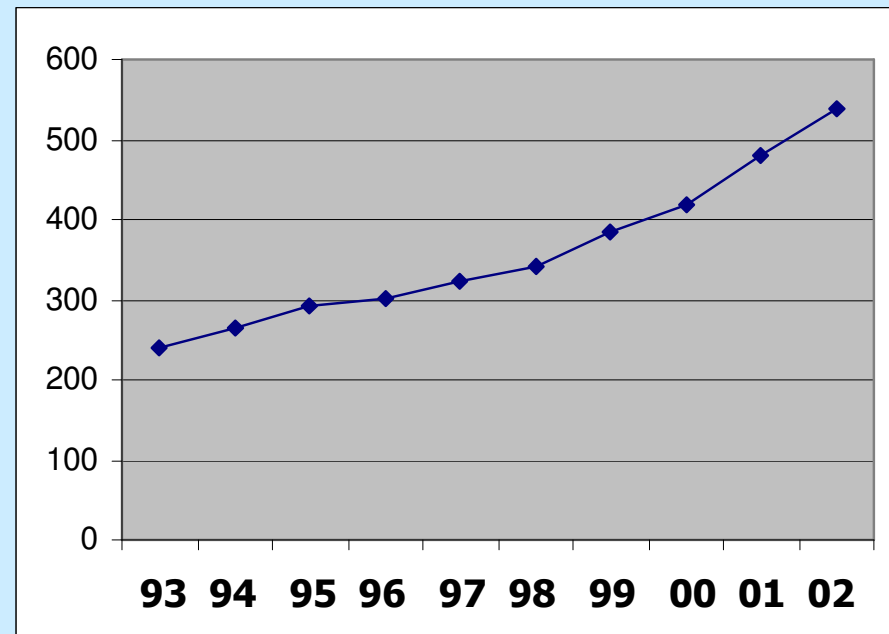
Gesundheitsökonomien und Psychopharmaka

- Interesse erst seit wenigen Jahren.
- Erhöhung des Verkaufs von **SSRI** (plus 1 Tablette pro Kopf der Bevölkerung) soll **5%ige Reduktion der Suizidraten** in einem Land induzieren (??)
 - *(Ludwig et al. 2009)*

Anzahl von Suiziden in Deutschland 1975 - 2003



Antidepressiva-Verordnungen in Deutschland in Mio DDD



Nota: Seit 2008 Wiederanstieg der
Suizidraten in Deutschland!

Existiert wissenschaftlicher Beleg, dass Antidepressiva das Suizidrisiko senken?

Sechs negative kontrollierte Studien:

- 1. Gunnell D, Saperia J, Ashby D (2005) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ* 330:385-389**
- 2. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA (2006) Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 26:203-207**
- 3. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003) Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 160:790-792**
- 4. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA (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. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:113-118**
- 5. Khan A, Warner HA, Brown WA (2000) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 57:311-317**
- 6. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B (2005) Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 330:396-402**

Beispiele für enttäuschte Erwartungen in der Medizin

- 1970 Einführung des Rechtsherzkatheters in der Intensivmedizin um Mortalität zu senken. -----
36 Jahre später zeigen Studien, dass dieser Effekt nicht eingetreten ist.
- Weibliche Sexualhormone im Klimakterium: zur Prävention von Herzinfarkt, Depression etc. -----
Nach Jahrzehnten zeigen große Studien (WHI), dass diese Erwartung sich als nichtig erweist, dafür erhöhtes Risiko für Schlaganfall und Brustkrebs besteht.

Antisuizidaler Effekt von Lithium Geschichte seiner Entdeckung I:

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ In den 70er und 80er Jahren existierten bereits katamnestiche Beobachtungen und Analysen einer Reduktion suizidaler Handlungen bei Lithium-Langzeit-Patienten. | <p>Barraclough 1972; und andere...</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Erste systematische katamnestiche Studien an Hoch-Risiko-Patienten unter Lithiumprophylaxe <ul style="list-style-type: none"> - <u>Berlin Studie</u>: 2 Suizide, 4 Suizidversuche in 55 Patienten unter regelmässiger Lithium-Einnahme; 4 Suizide, 7 Suizidversuche in 13 Patienten, die Lithium irgendwann abgesetzt hatten - <u>Dresden Studie</u>: 6 Suizidversuche bei 36 Patienten unter Lithium; 3 Suizide, 36 Suizidversuche bei 36 Patienten ohne Lithium | <p>Müller-Oerlinghausen et al. 1992</p> <p>Felber, Kyber 1994</p> |



Lithium – Mortalitätssenkende Wirkung: Naturalistische und kontrollierte Studien der 90er Jahre

Metaanalyse (Tondo et al. 1997) über 17.000 bipolare Pat.:

- ohne Lithium 8,6-fach erhöhte Mortalität als unter Lithiumtherapie

M.A.P.-Studie (Thies-Flechtner et al. 1996):

- Lithium: keine suizidalen Handlungen
- Carbamazepin: 4 Suizide, 5 Suizidversuche

IGSLI-Studien (Müller-Oerlinghausen et al. 1992, 94, 96; Ahrens et al. 1995; Wolf et al. 1996):

- suizidbedingte Mortalität im 1. Jahr noch 16-fach erhöht
- ab 2. Jahr nicht mehr erhöht

Meta-Analysen über Studien zu suizidalen Handlungen bei Lithium-Langzeit-Patienten

Reduktion des Risikos für Suizid und Suizidversuche um **80%**

Number Needed to Treat (NNT): **22,6** (CI: 21,0 – 24,6)

In anderen Worten: man muss 23 Patienten mit Lithium behandeln um einen Suizid zu verhindern.

Baldessarini et al. 2006; Baldessarini und Tondo 2008

Antisuizidaler Effekt von Lithium in kontrollierten Studien

(Cipriani et al.: Am J Psychiatry 2005; 162: 1805-19. Cochrane Collaboration)

- 727 Referenzen überprüft, 32 kontrollierte Studien eingeschlossen

Ergebnis:

- Lithium: N=1.389
- andere Substanzen inkl. Placebo: N=2.069
- Patienten mit **Lithium** hatten
 - ein **sehr viel geringeres Risiko, durch Suizid zu sterben** (OR=0,26; 95 % CI=0,09-0,77);
 - ebenso geringeres Risiko für Suizide + Suizidversuche (OR=0,25; 95 % CI=0,08-0,50).
 - geringere Wahrscheinlichkeit, an irgendeiner Ursache zu sterben (OR=0,42; 95 % CI=0,21-0,87).

Fazit:

Lithium ist wirksam in der Verhinderung von Suiziden, Suizidversuchen und Tod jeder Ursache bei Patienten mit affektiven Störungen.

Suizidrisiko bei Langzeit-Behandlung bipolarer Patienten mit Lithium versus *Antikonvulsiva*

6 ausgewertete Studien über Lithium versus Antikonvulsiva (AK)

Behandlungsdauer: Lithium: 31 Monate; AK 19 Monate

Patientenjahre unter Medikation: Lithium: 33.000; AK 25.000

Suizidale Handlungen: Lithium: 0,3% pro Jahr; AK 0,9% pro Jahr

Durchschnittliches Suizidrisiko unter AK 2,86-fach größer als unter Lithium; $p < 0,0001$

Baldessarini und Tondo 2009

WHO-Studie: Lithium vs. Valproat (Modellierung von Krankheitsmodellen) → unter Berücksichtigung der antisuizidalen Wirksamkeit unter Lithium höherer Zugewinn an Lebensjahren ohne Behinderung bei geringeren Kosten.

Chisholm et al. 2005

Suizidversuche bei bipolaren Patienten unter Lithium, Valproat oder „atypischen“ Antipsychotika

- **Retrospektive Studie über 6 Jahre** bei **1.306 Pat:** aus Veterans Admin. Krankenhäusern. USA.
- Einschluss-Kriterion: **Wenigstens eine Verordnung** von Li+ (42 %) oder Valproat (77 %) oder Antipsychotikum (57 %)
- 117 Suizidversuche (SV), 2 Suizide (keiner unter Lithium)
- 59% der SV wenn keine Medikation.
- Der kleinste Anteil an SV (15%) bei Patienten unter Lithium, 21% unter Valproat, **24% unter Antipsychotika.**
- Wenn Expositionszeit berücksichtigt wird: 6,3 SV/10.000 Monate unter Lithium + Valproat, 7,7 SV unter Lithium mono, **26 unter Antipsychotika.**

FAZIT 2013

- **Lithium** senkt am deutlichsten das **Suizidrisiko** und die **Exzess-Mortalität** von Patienten mit affektiven Störungen.
- **Valproat** senkt u.U. das Risiko des **Suizidversuchs**. Suizide werden wahrscheinlich deutlich weniger verhindert als unter Lithium.
- **Antidepressiva** senken das Suizidrisiko nach bisheriger Datenlage incl. kontrollierter Studien nicht.
- **Antipsychotika** senken das Suizidrisiko nach derzeitiger Datenlage nicht. Suizidversuche kommen bei bipolaren Patienten unter Antipsychotika deutlich häufiger vor als unter Lithium oder Valproat.

Lithium – ein Lebensretter?

Joffe RT. Does lithium save lives? J Psychiatry Neurosc 2004;29:9

- **Ja, - falls Indikation und Monitoring adäquat sind.**
- Auf der Basis vorhandener epidemiologischer Daten und der Ergebnisse der MORTA-Studien von IGSLI und unter Annahme, dass 60% aller Suizide bei depressiven Menschen vorkommen, errechneten Ahrens, Weeke und Müller-Oerlinghausen dass **5 Suizide pro 1000 lithiumbehandelte Patienten jährlich verhindert** werden können.
- Geht man davon aus, dass gemäß dem „Arzneiverordnungsreport“ innerhalb der GKV ca. 50.000 Menschen in **Deutschland** Lithiumpräparate erhalten (vermutlich eine bis 10 fache Unterverordnung), werden **pro Jahr 250 Menschen in Deutschland durch adäquate Lithiumbehandlung vor dem Suizid bewahrt.**
- Legt man die von Baldessarini und Tondo errechnete NNT zugrunde, wären es 2000 verhinderte Suizide und Suizidversuche über die Behandlungszeit.

EMBLEM: eine europäische prospektive Beobachtungsstudie über 2 Jahre an 2.219 bipolaren Patienten

Bellevier F: Bipol. Dis 13:377-386 (2011) ---Sponsor Ely Lilly

- **Ergebnisse:** ca. 30% der Pat. gaben SV in der Vorgeschichte an. Diese unterschieden sich von den Pat. ohne SV u.a. dadurch, dass sie signifikant häufiger Antidepressiva und Benzodiazepine, nicht aber Stimmungsstabilierer, eingenommen hatten, dass ihre Compliance schlechter war und dass eine Behandlung erst zu einem späteren Zeitpunkt begonnen worden war.
- **Fazit 1 der Autoren:** „Es ist bedauerlich, dass nur maximal ein Fünftel bipolarer Patienten in Europa das einzige Medikament (*d.h. Lithium*) erhält, für das eine antisuizidale Wirksamkeit belegt ist.“
- **Fazit 2 der Autoren:** „Die Ergebnisse der Studie sollten die Ärzteschaft motivieren, eine stimmungsstabilisierende Therapie so früh wie möglich einzuleiten, um damit das Suizidrisiko zu reduzieren.“

Finis

Mögliche Mechanismen des antisuizidalen Effekts von Lithium

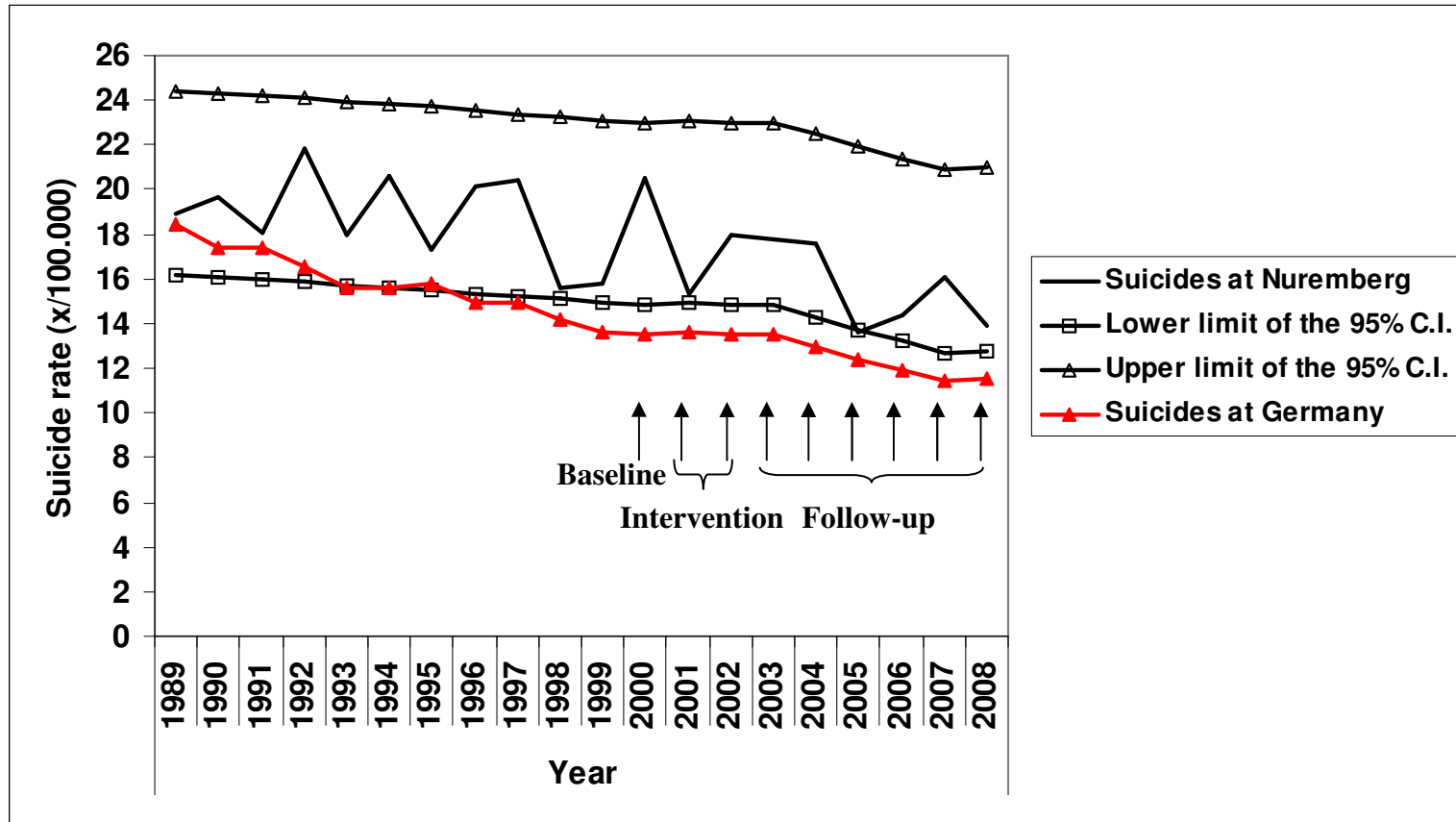
- Reduktion depressiver Phasen? Fraglich: Antisuizidaler Effekt tritt auch bei Prophylaxe-Non-Respondern auf. – Für Antidepressiva und andere Therapien der bipolaren Depression, z.B. Atypische Neuroleptika und Antikonvulsiva wie Lamotrigin, ist bislang eine Reduktion des Suizidrisikos nicht belegt.
- Zusammenhang mit antiaggressiver („anti-impulsiver“?) Wirkung? (Biolog. Ebene: serotonin-agonist.Effekte)
- Reduktion dysfunktionaler Kognitionen und veränderte Stimulusverarbeitung unter Lithium (T. Wolf, D. Kropf)
- *Forschungsaufgabe: Differentielle Wirkung von Lithium auf relevante Endophänotypen untersuchen!*



Vergleich der vorliegenden UAW-Berichte über Antibiotika im deutschen Spontanmeldesystem seit 1990 unter spezieller Berücksichtigung der UAW Depression/Suizidalität

| Antibiotika | Anz. Berichte | Suizidversuch | Depressionen |
|----------------|---------------|---------------|--------------|
| Penicilline | 1.397 | 3 | 4 |
| Cephalosporine | 4.061 | 6 | 5 |
| Doxycyclin | 405 | -- | 2 |
| Makrolide | 3.144 | 8 | 15 |
| Cotrimoxazol | 1.010 | 2 | 5 |
| Fluorchinolone | 4.768 | 26 | 72 |

Suizide in Nürnberg von 1989 bis 2008



The parallel lines visualize the upper and lower limits of the 95% confidence interval the width of which was computed for the completed suicides at Nuremberg in the 12 years before onset of the Nuremberg Alliance Against Depression (intervention: 2001-2002), based on linear regression analysis.