

Antidepressiva & Suizidalität

Regulatorische Perspektive

Daten einer naturalistischen Studie mit
depressiven Patienten (N = 1073):
„Basisstudie“ / Subprojekt 6.1

Meta- Analyse der FDA 2005

- **24 RCTs / N= 4.582 Kinder/Jugendliche**
- “Black Box“ Warnung der FDA für Antidepressiva für Kinder, Jugendliche (Arch Gen Psychiatry, 2006)

Meta- Analyse der FDA 2006

- **372 RCTs / N= 99.231 Erwachsenen** zeigte Altersabhängigkeit des Risikos bei < 25 Jahren
- Ergänzung der “Black Box” Warnung der FDA für Erwachsene (BMJ, 2009)

Meta- Analyse der FDA 2008

- **199 RCTs / N = 43.892 Pat.** in verschiedenen Indikationen mit Antiepileptika (FDA Alert 2008)
- Indikationsabhängigkeit: Relativ höheres Risiko bei Epilepsiepatienten – **Keine** Black Box Warnung

Öffentliche Diskussion in den USA

news

Spitzer sues drug giant for deceiving doctors

Meredith Wadman, Washington

Eliot Spitzer, the politically ambitious attorney-general of New York state who has made his name pursuing fraudsters on Wall Street, has found a new target: drug companies who

**Medienpräsenz:
Amerikanischer Staats-
anwalt erhebt Anklage
gegen Sponsor im Kontext
der ersten FDA-Analyse**

failing to disclose to physicians" the negative results of four studies. These reported that Paxil, also known as paroxetine, was no more effective than a placebo for depressed young



Rationale für Suizidalitätsanalyse der Daten der Basisstudie

Limitierung der Aussagen verschiedener (post-hoc)
Meta-Analysen, u.a. durch:

Heterogenität der Messinstrumente

Heterogenität der Indikationen etc.

*Patienten mit akuter Suizidalität (+ Komorbidität) oft
ausgeschlossen aus den Zulassungsstudien*



Basisstudie als Ergänzung, da Patienten mit akuter
Suizidalität (+ Komorbidität) untersucht wurden

„Basisstudie“ (Subprojekt 6.1)

- **Design:**

- Multizentrische, prospektive, naturalistische Follow-up Studie zum Verlauf und Outcome von stationären Patienten mit depressiven Störungen (primäres Studienziel)

- **Einschluss-Kriterien:**

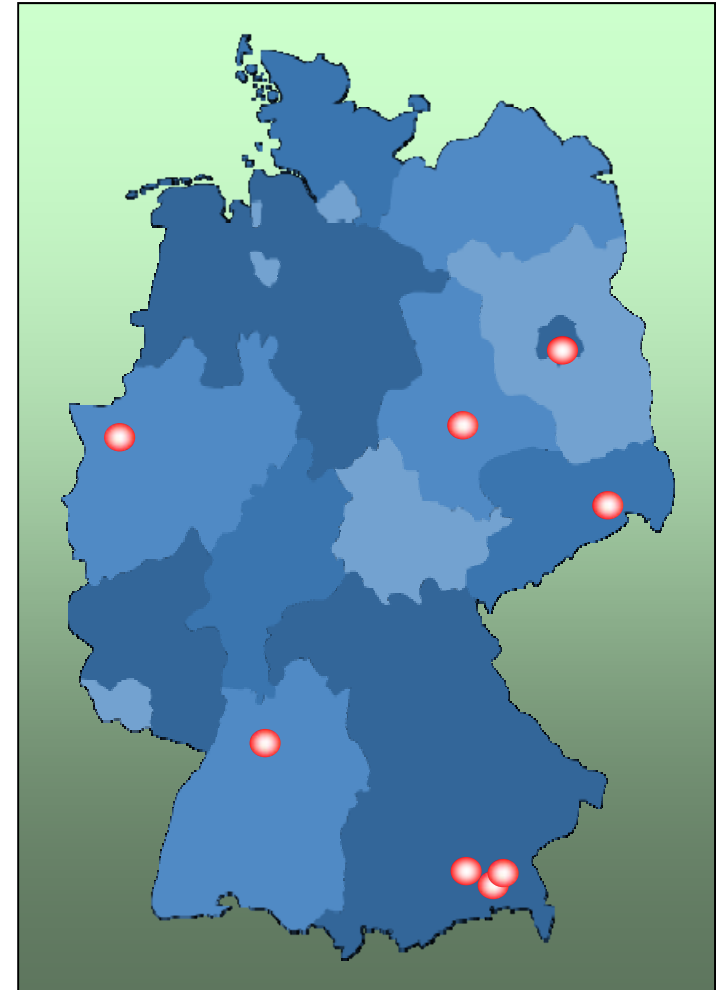
- Diagnose einer depressiven Störung (ICD 10: F32, F33, F34, F38, F39), auch mit psychiatr. Komorbidität
- Bestätigung durch strukturiertes klinisches Interview (SCID I und II)
- Auch bei Z.n. Suizidversuch bzw. mit akuter Suizidalität
- Alter zwischen 18 und 65 Jahren
- Erste oder erneute Hospitalisierung

- **Ratings:**

- bei Baseline, Wochen 1, 2, dann 14-tägig bis zur Entlassung

12 Studienzentren

1. Klinik für Psychiatrie, LMU München
2. MPI München
3. Isar-Amper-Klinikum, Haar
4. Inn-Salzach-Klinikum, Wasserburg
5. Klinik für Psychiatrie, TU Dresden
6. Klinik für Psychiatrie Universität Halle
7. Klinik für Psychiatrie, Universität Heidelberg
8. Klinik für Psychiatrie, Universität Düsseldorf
9. Klinik für Psychiatrie, CBF, Berlin
10. Klinik für Psychiatrie, CCM, Berlin
11. Auguste-Viktoria- Krankenhaus, Berlin
12. St. Hedwig Krankenhaus, Berlin





Zwei Fragestellungen der Analysen

- **I) Entwicklung von Suizidalität im Verlauf der Studie bei stationär behandelten depressiven Patienten**
- **II) Untersuchung von Prädiktoren bzw. Risikofaktoren in dieser Population**

Entscheidende Items der Ratingskalen

Rating Scale	Suicidality Item	Depressed Mood Item
HAMD	→ 3	1
SIGH-SAD	H11	H1
MADRS	10	1
IDS	18	5
BDI	9	1



HAMD Item-3 Rating

Kontinuitätsannahme hinsichtlich der Zunahme des Handlungsrisikos

- **Nicht vorhanden** 0
- **Lebensüberdruß** 1
- **Todeswunsch** 2
- **Suizidgedanken** 3
- **Suizidversuche** 4



Methoden: Definitionen der Outcomeparameter

HAMD Item-3 Analysen (Beasley et al., BMJ, 1991)

- **„Entstehung von Suizidalität“ („Emergence“):**
Zunahme des Item 3 Scores von 0 oder 1 bei Baseline auf 3 oder 4 im Verlauf (N=469)
- **Erweiterte Definition („Extended Emergence“):**
Zunahme des Item 3 Scores von 0 oder 1 bei einer Studienvisite mit späteren Anstieg im Verlauf (N=960)
- **„Verschlechterung suizidalen Erlebens“:**
Jede Zunahme des Item 3 Scores im Verlauf im Vergleich zu Baseline (N=848)
- **„Verbesserung suizidalen Erlebens“:**
Jede Abnahme des Item 3 Scores im Verlauf im Vergleich zu Baseline (N=738)

Methoden

HAMD Item-3 Analysen:

- **Veränderung / Entstehung von Suizidalität im Verlauf: Vier Outcomekriterien**
- **Veränderung des Scores des Einzelitems im Verlauf (N= 1014, Wilcoxon-Rangsummen-Test, LOCF-Methode)**

HAMD- 21 Analysen:

- **Veränderung des Summenscores im Verlauf (N= 1014, Wilcoxon-Rangsummen-Test, LOCF- Methode)**

Zusätzlich Inzidenz:

- **Suizidversuche / Suizide**



Methoden: Prädiktoren

Statistische Verfahren

- 1. Regressionsmodell:**
Untersuchung potentieller Einflussfaktoren
- 2. CART Analyse:**
Basierend auf potentiellen prognostischen Faktoren wird die Studienpopulatiuon sukzessiv anhand eines Algorithmus in Subgruppen unterteilt (Schuhmacher et al. 2001, 2006)

Methoden: Untersuchte Risikofaktoren

- Soziodemographische Variablen: Alter, Geschlecht, Familienstand
- HAMD, BDI, MADRS, YMRS Gesamtscores
- Suizidversuch(e) vor Aufnahme (BADO)
- Suizidversuch(e) bei Verwandten (BADO)
- Alkoholabhängigkeit /Andere substanzgebundene Abhängigkeit (SCID I)
- Komorbide Persönlichkeitsstörung (SCID II)
- Jahre seit Erstdiagnose
- Anzahl klinischer Behandlungen
- Akathisie (UKU)
- Kindheitstrauma (BADO)
- Therapieresistenz bei Baseline

Baselinewerte

- **Stichprobengröße: N = 1073 eingeschlossene Pat.**
- **N= 59 Pat. wegen fehlender HAMD Ratings bei Baseline ausgeschlossen (missing data)**
- **Durchschnittlicher HAMD-21 Gesamtscore bei Baseline: 24.80 Punkte (SD 6.88)**
- **Durchschnittlicher HAMD Item 3 Score bei Baseline: 1.63 Punkte (SD 1.31)**
- **Durchschnittliches Alter: 45.03 Jahre (SD 11.89)**
- **635 (63%) weiblich / 379 (37%) männlich**

Baseline Verteilung HAMD Item-3

HAMD Item 3	Anzahl Patienten	Anteil (%)
0	233	22.98
1	255	25.15
2	236	23.27
3	170	16.77
4	120	11.83
Σ	1014	100

Ergebnisse I (Entwicklung von Suizidalität)

- **HAMD-Item 3 Analysen**

Neu aufgetretene Suizidalität:

15 / 469 - **3.2%** für „Emergence“

39 / 960 - **4.06%** für die erweiterte Definition

Verschlechterung von Suizidalität:

125 / 848 - **14,74%**

Verbesserung von Suizidalität:

670 / 738 - **90,79%**

- **Suizidversuche**

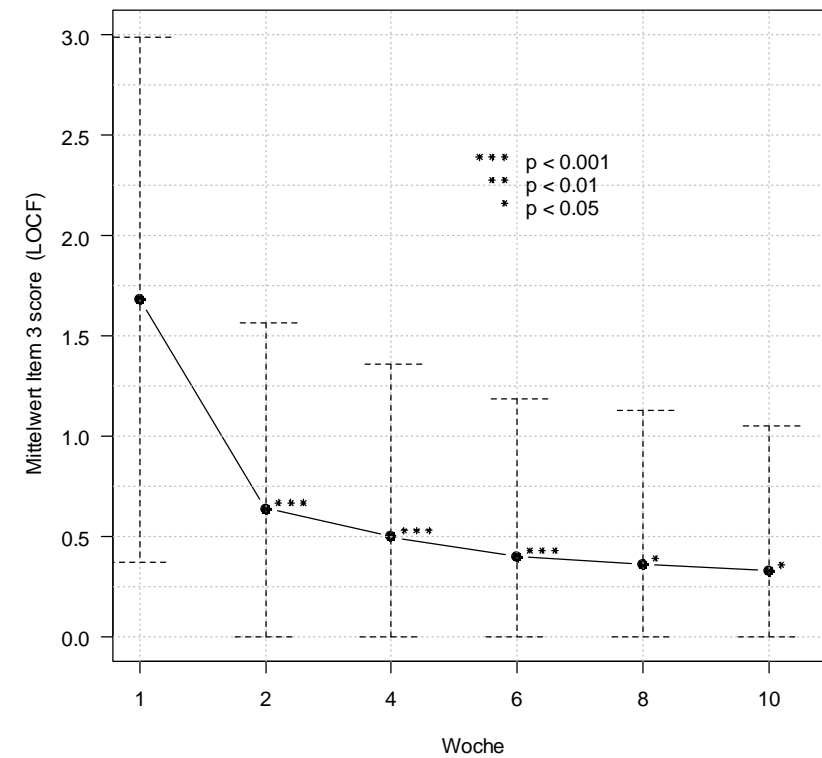
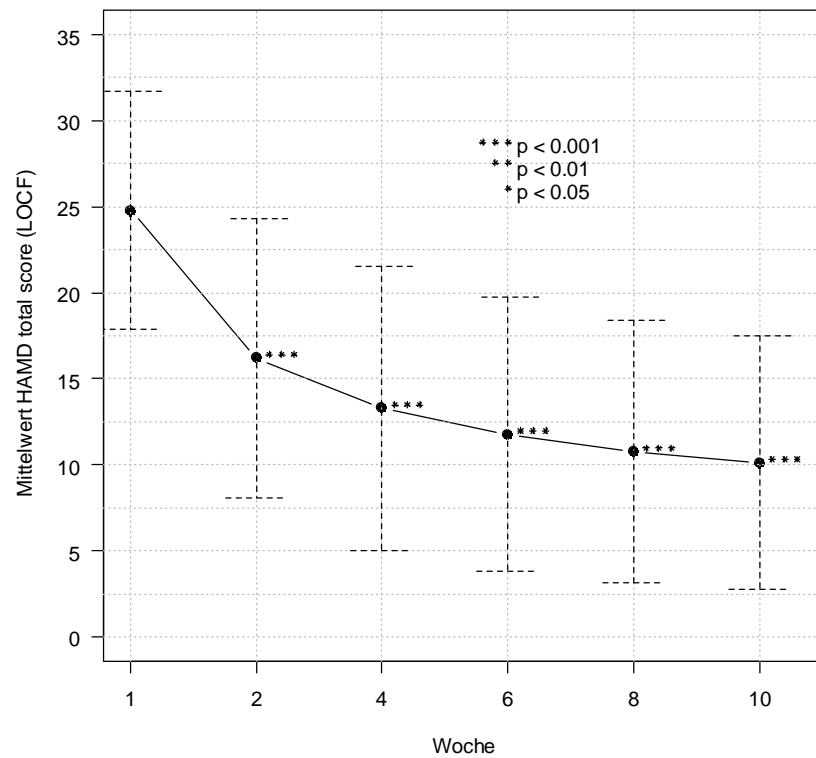
10/1014 - **0.97%** (67.21 / 1000 Patientenjahre)

- **Suizide**

2/1014 - **0.2%** (13.44 / 1000 Patientenjahre)

Ergebnisse I

Veränderung HAMD-Summenscore /- Item 3 (Wilcoxon-Rangsummen-Test, LOCF)

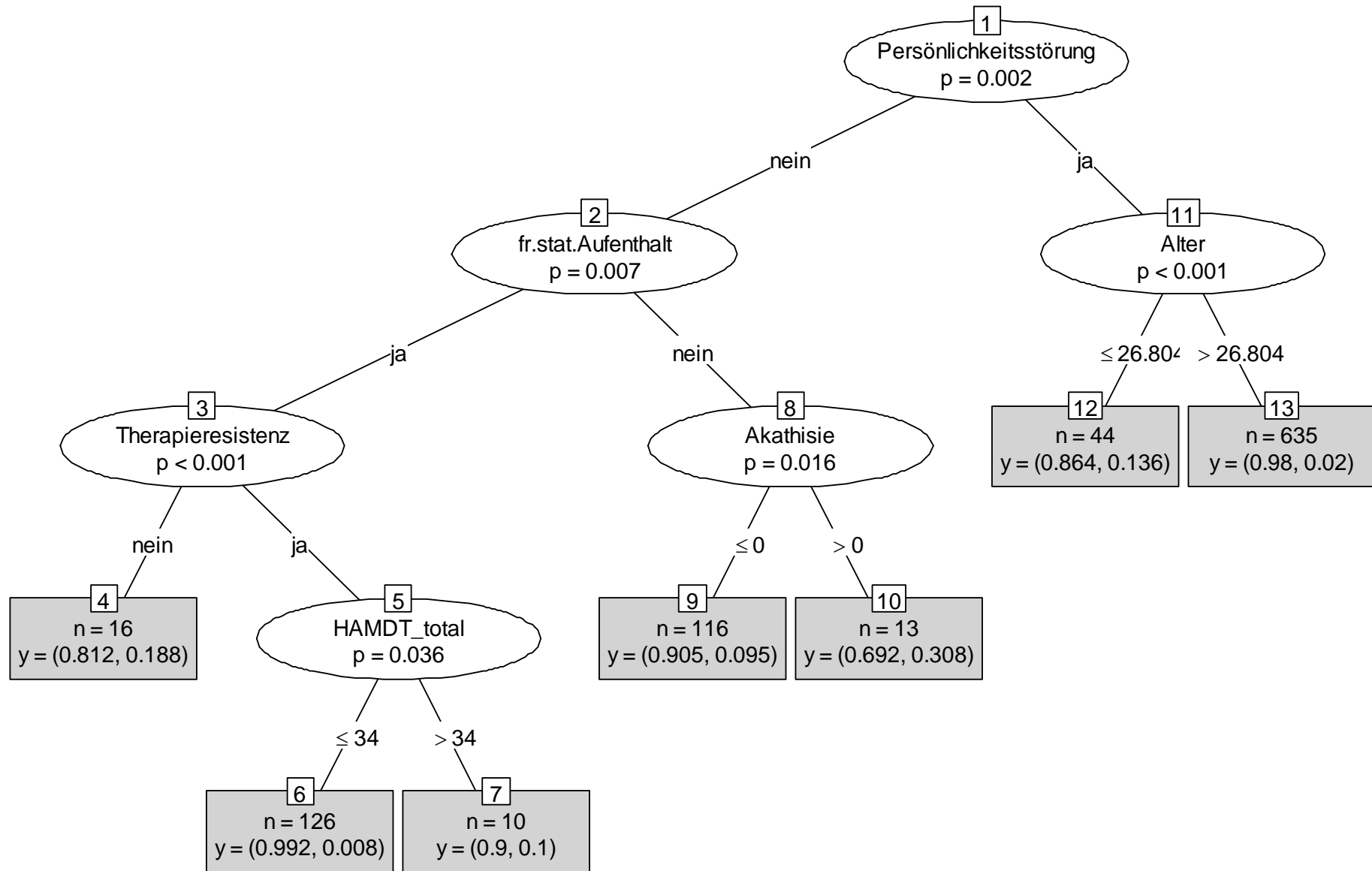


Ergebnisse II

Prädiktoren, Logistische Regression

	Koeffizient	Effekt-Koeffizient	Std.Fehler	z-Wert	p-Wert
(Intercept)	-2.16609		0.66086	-3.278	0.001047 **
Alter	-0.05894	0.9427633	0.01579	-3.733	0.000189 ***
Früherer stat. Aufenthalt	1.26039	3.526797	0.38658	3.260	0.001113 **
Th.resistenz	1.29758	3.660428	0.42740	3.036	0.002398 **
Akathisie	0.74780	2.112348	0.26131	2.862	0.004213 **
Persstrg.	0.94976	2.585089	0.34365	2.764	0.005714 **

Prädiktoren, CART Analyse





Diskussion der Methoden

- **Limitierung der Aussagen u. a. durch:**
 - Aufgrund des naturalistischen Designs keine Kontrollgruppe(n)
 - Retrospektive (explorative) Analysen
 - Relativ gesehen kleine Fallzahlen der „harten“ Outcome Parameter

- **Stärken**
 - Untersuchung einer Hochrisikogruppe
 - Naturalistische Daten („Real world“)
 - Große Stichprobe
 - Prädiktoren mit zweiter statistischer Methode bestätigt



**Diskussion: Vergleich mit Daten von Beasley et al.,
1991 (N= 17 RCTs, Placebo, aktive Kontrolle)**

„Emergence“:

3,2% in Basisstudie

Bei Beasley et al.:

3,6% für TZA / 2,6% für Placebo / 1,2% für SSRI

„Verschlechterung“:

14,4% in Basisstudie

Bei Beasley et al.:

16,3% für TZA / 17,9% für Placebo/ 15,3% für SSRI

„Verbesserung“:

ca. 90% in Basisstudie

Bei Beasley et al.:

69,8% für TZA / 54% für Placebo / 72% für SSRI

(Aber: längere Therapiedauer in der Basisstudie)

Zusammenfassung und Diskussion

- Ergebnisse vergleichbar mit denen aus Zulassungsstudien (Phase III), obwohl hier Hochrisiko-Stichprobe untersucht wurde
- Signifikante Abnahme des HAMD-Summenscores und des Einzelitems 3 bereits ab Visite 2
- Günstiger Einfluss des Settings (gezielter Einsatz von Komedikation, stützenden Gesprächen etc.)?
- Hinsichtlich des Prädiktors Alter im Einklang mit aktueller FDA Warnung



Ausblick:
**Faktoren für eine präzise und differenziertere
Risikobewertung**

- 1. Einheitliche Klassifikation von suizidalen Ereignissen (critical event reporting) in Studiendaten und Postmarketingdaten zur besseren Vergleichbarkeit**
- 2. Einigung auf einheitlichen Messparameter, z.B. Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)**
- 3. Ausserdem Integration in Guidelines (z.B. CHMP- oder ICH-Guidelines sowie klinische Guidelines)**



Ausblick: Notwendigkeit einer einheitlichen Klassifikation

Beispiel (Posner, 2007)

- **Klassifikation durch Sponsor:
„Medication Error“ (AE)**
- **Fallbericht (Auszug):
The patient (14 years) took 11 tablets
impulsively and then went to school... the
patient denied that it was a suicide
attempt....**





Ausblick: Faktoren für eine präzise und differenziertere Risikobewertung

1. Settingeffekte könnten systematisch untersucht und bei der Risikobewertung berücksichtigt werden
2. Statt „black box“ Warnungen differenzierte Zulassungen, z.B. in definierten Settings
3. So könnte der Einsatz von Antidepressiva gezielter gelenkt werden (Zulassungsbehörden) bzw. trainiert werden (Experten)
4. Meta-Analyse auch mit Langzeitdaten (!)
5. Meta-Analyse für atypische Neuroleptika?

Vielen Dank

- **An das Lenkungsgremium und allen Kollegen / Zentren, die diese Analysen erst ermöglicht haben**

- **Für die Einladung**



- **Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit!**

Referenzen

Publikation dieser Analyse in:

Int J Neuropsychopharmacol 2008 Jul 29: 1-9

Seemüller F, Riedel M, Obermeier M, Bauer M, Adli M, Mundt C, Holsboer F, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Jäger M, Henkel V, Möller HJ.

Publikationen der Daten der 3 FDA Meta-Analysen, z.B.:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>

FDA's MedWatch Adverse Event Reporting Program

Avorn J. N Eng J Med 359; 2008

Stone M. et al. BMJ 339; 2009

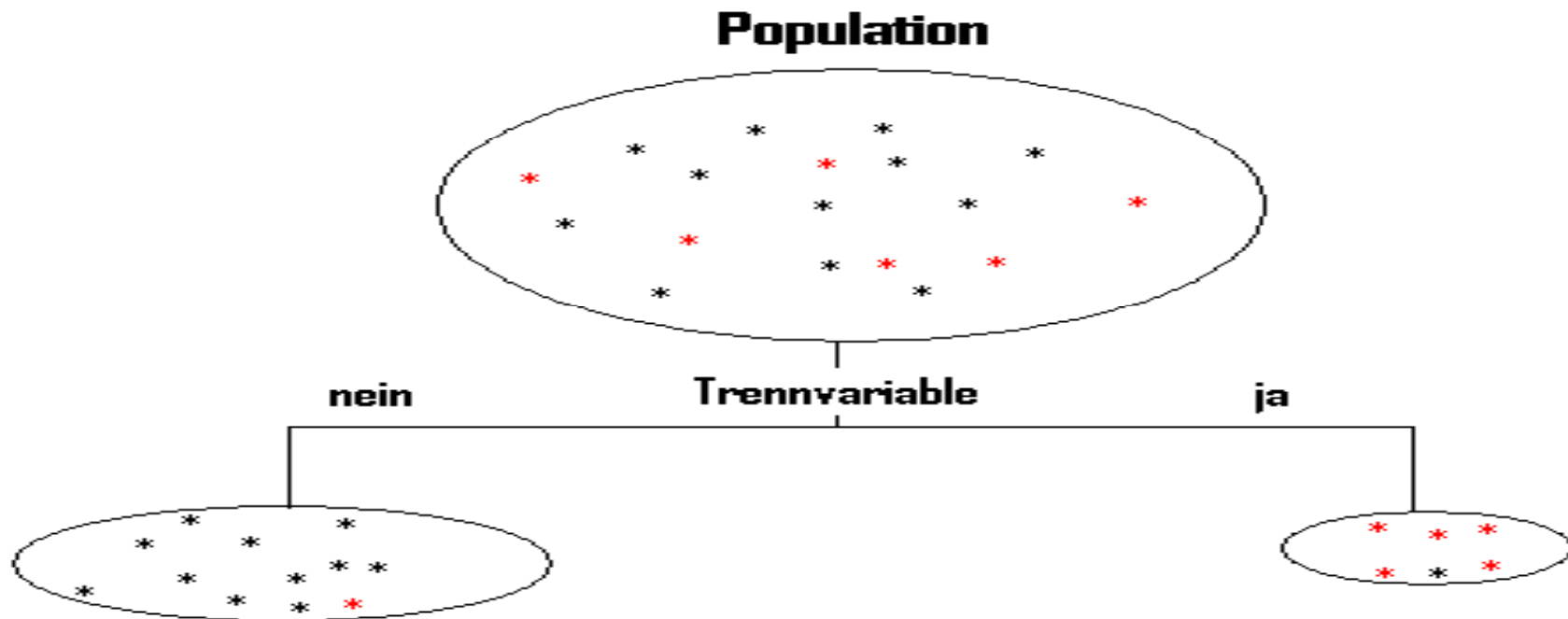
Publikation zu C-CASA:

Posner K. et al. Am J Psychiatry 164, 2007 Columbia

Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA):
classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal
risk analysis of antidepressants

Methoden: CART-Analyse (zusätzlich zur logistischen Regression)

Idee: Teile eine Population anhand von (binären) Trennvariablen so auf, dass die entstehenden Subpopulationen bezüglich eines bestimmten Merkmals möglichst homogen sind.





Zusammenfassung / Schlussfolgerungen

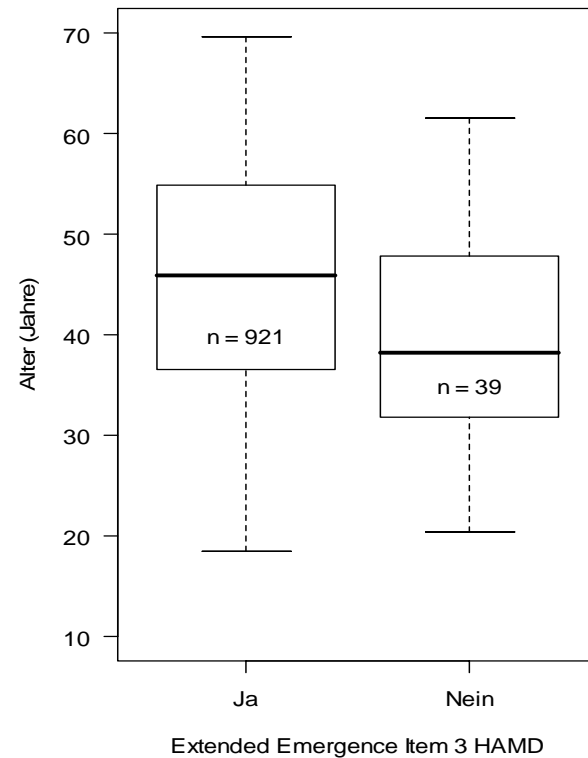
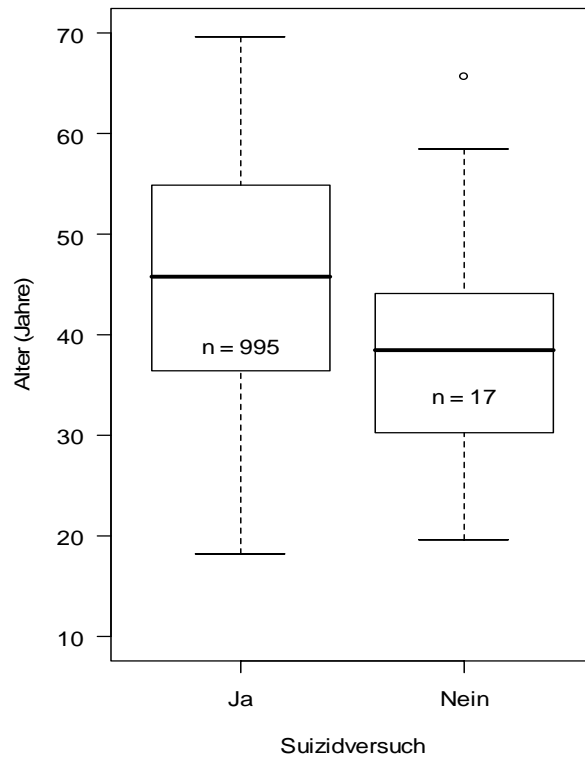
- **Aus den möglichen Prädiktoren konnten übereinstimmend mit zwei Methoden fünf signifikante Risikofaktoren identifiziert werden:**
 - Alter < 45 Jahre (!)
 - Akathisie
 - Stationäre Aufenthalte in der Vorgeschichte
 - Persönlichkeitsstörung
 - Therapieresistenz
- **Hinsichtlich des Alters stehen die Ergebnisse nicht im Widerspruch zur aktuellen FDA Warnung**



Methoden

- **Multizentrische naturalistische Follow-up Studie zum Verlauf und Outcome von stationären Patienten mit depressiven Störungen**
- **Einschluss-Kriterien**
 - ICD-10 Diagnose einer depressiven Störung (F32, F33, F34, F38, F39)
 - Alter zwischen 18 und 65
 - Schriftliche Einverständniserklärung
 - Erst- oder mehrfach Hospitalisierung
- **Assessments**
 - HAMD (item 3), MADRS (item 10) Ratings, Safety
 - Baseline/ Woche 1, 2/ 14- tägig bis Entlassung

Ergebnisse: Alter, SV, Extended Emergence



Did GSK trial data mask Paxil suicide risk?

Updated 10:50 08 February 2008

From New Scientist Print Edition. [Subscribe](#) and get 4 free issues.

Jim Giles

An inappropriate analysis of clinical trial data by researchers at GlaxoSmithKline obscured suicide risks associated with paroxetine, a profitable antidepressant, for 15 years, suggest [court documents](#) (897kb, requires Acrobat Reader) released last month. Not until 2006 did GSK alert people to raised suicide risks associated with the drug, marketed as Paxil and Seroxit.

An analysis of internal GSK memos and reports, which were released to US lawyers seeking damages, suggests that the company had trial data demonstrating an eightfold increase in suicide risk as early as 1989. Harvard University psychiatrist Joseph Glenmullen, who studied the papers for the lawyers, says it's "virtually impossible" that GSK's data - a claim the company called "absolutely false".



[Enlarge image](#)
(Image: Sami Sarkis)

Von Prof. Antes, Cochrane Zentrum, Freiburg

Ergebnisse: Zusammenhang von „Emergence“ und SV

Suizidversuche	Emergence		Extended Emergence	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Nein	450	12	910	33
Ja	4	3	11	6
Odds Ratio	28.125		15.04132	
Exakter Test von Fisher auf Abhängigkeit	p=0.0008622 ***		p=0.00002708 ***	

Metaanalyse der FDA

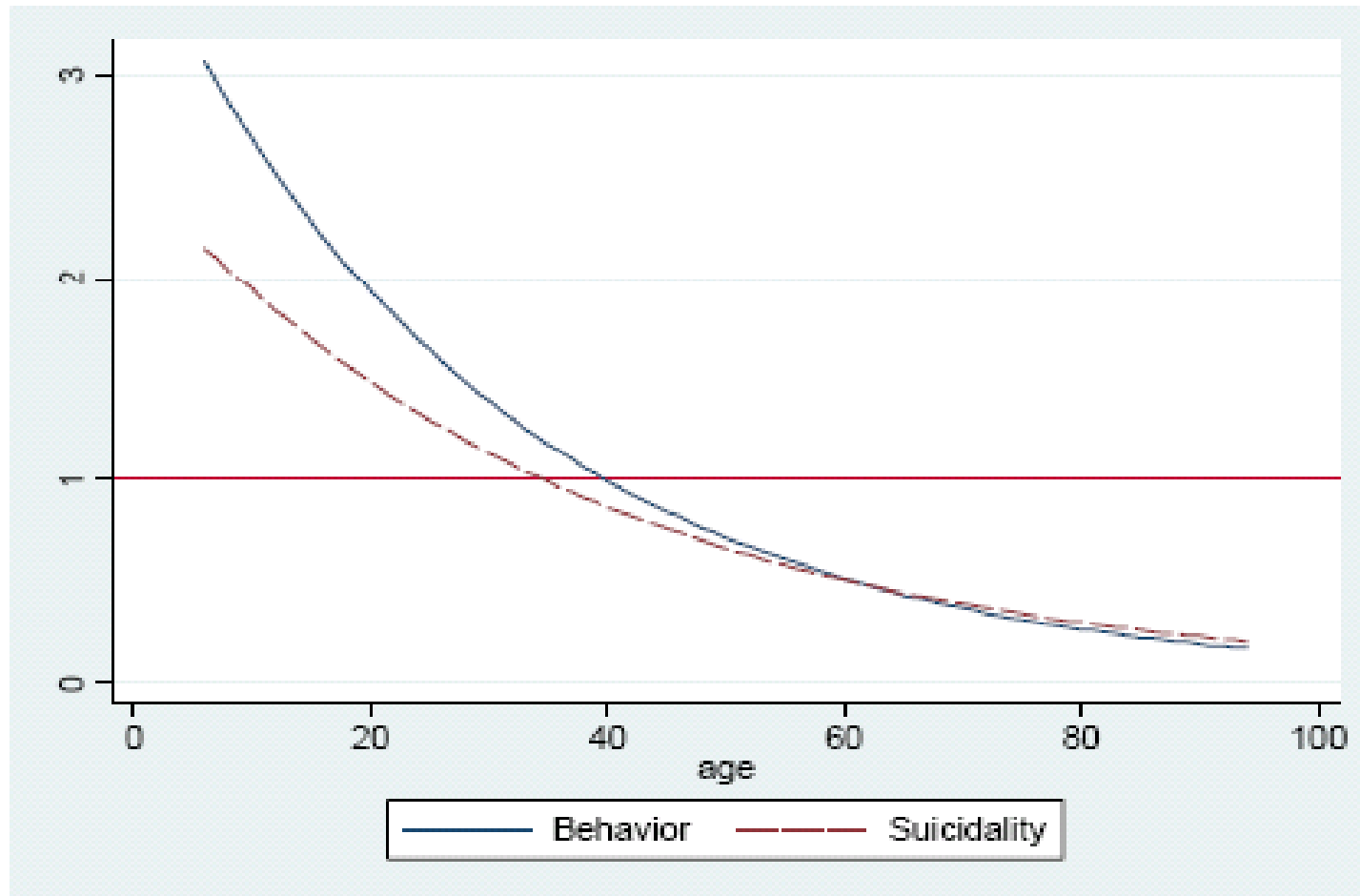



Figure 6: Odds Ratios for Suicidality and Suicidal Behavior for Active Drug relative to Placebo by Age



Nach Schätzungen der WHO nehmen sich jährlich weltweit rund eine Million Menschen das Leben, Suizidversuche sind mindestens 10mal häufiger. Die in den letzten Jahrzehnten durchgeführten retrospektiven psychologischen Autopsiestudien zeigen mit hoher Übereinstimmung, dass in ca. 90% der Fälle, die Suizidenten eine psychiatrische Diagnose zum Zeitpunkt des Suizids aufweisen, nach der Arbeit von Stoudemire haben ca. 60% aller Suizide eine affektive Erkrankung (vor allem Depression) als Ursache (Stoudemire et al., 1986, Gen Hosp Psychiatry 8: 387-394).

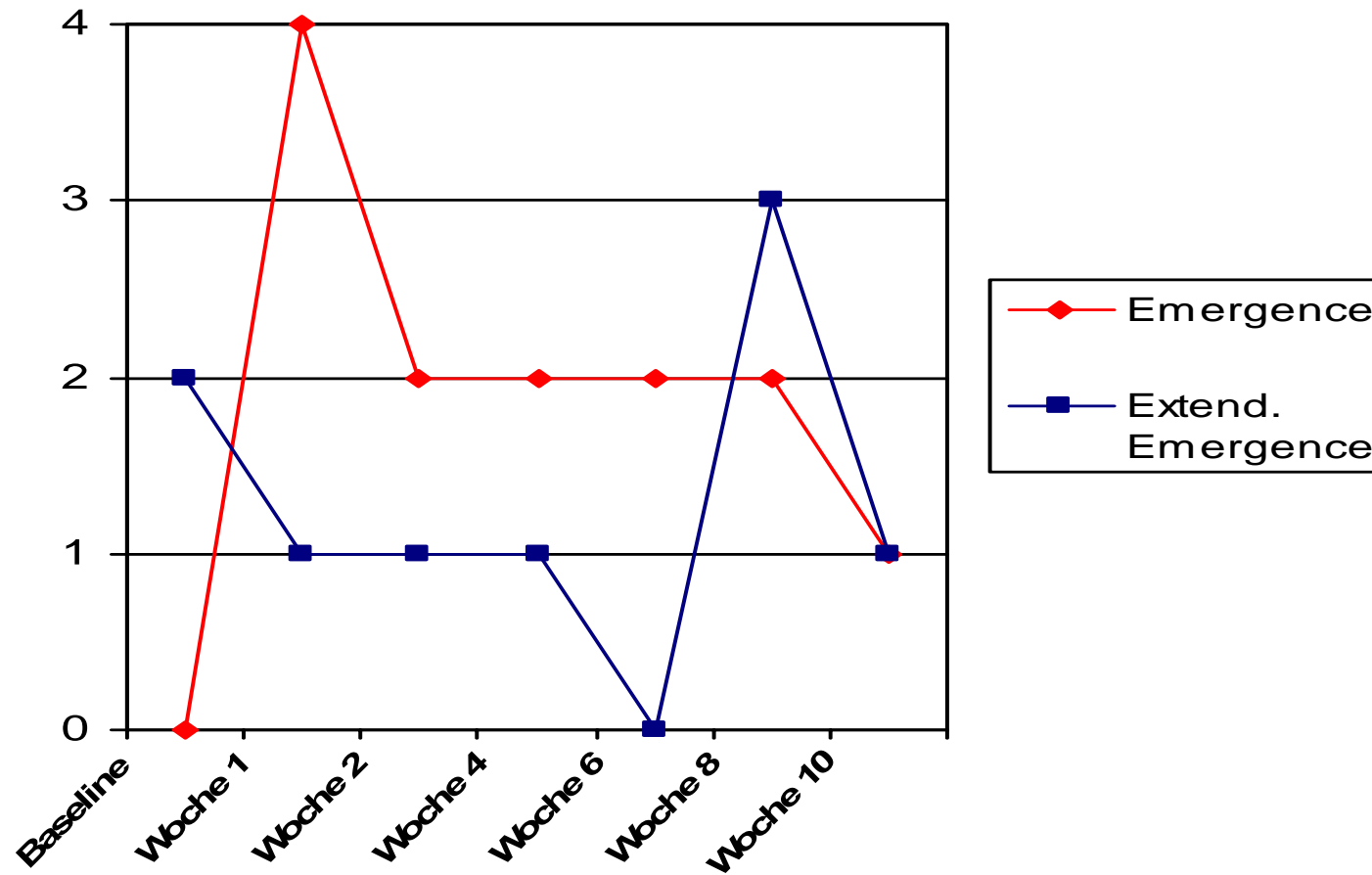
Andererseits finden sich zum Thema Antidepressiva und Suizidalitätsrisiko finden sich eine Reihe aktuellerer Publikationen, die sich im wesentlichen auf folgende Studientypen beziehen:

1. Meta-Analysen (Vorteil: hohe Fallzahlen) und Meta-Meta-Analysen (Untersuchung über verschiedene Meta-Analysen);
2. Randomisierte placebo-kontrollierte Studien (Nachteile: meistens werden Patienten mit hohem Suizidrisiko ausgeschlossen aus den Studien, zu kleine Fallzahl, zu kurze Studiendauer);
3. Retrospektive psychologische Autopsiestudien;
4. Epidemiologische Beobachtungsstudien/ Pharmakoepidemiologische Analysen;
5. Katamnesen;
6. Kasuistiken.

Meta-Analysen der FDA zu Suizidalität unter Antidepressiva / Antiepileptika

- 2004 „Black Box“ Warnung der FDA für Antidepressiva für Kinder, Jugendliche: Suizidalität fand sich bei 4% unter Verum versus 2% unter Plazebo
- 2005 wurden von FDA Daten von 12 Antidepressiva inklusive unpublizierter Studien zur erneuten Meta-Analyse angefordert
- 2006 Erweiterung der “Black Box Warnung” für Antidepressiva auch für Erwachsene: altersabhängige Ergebnisse, spezifische Warnung für 18-24 J.
- 2008 Meta-Analyse von 11 Antiepileptika ergab erhöhtes Risiko für Suizidalität unter Antiepileptika versus Placebo, keine Altersabhängigkeit, aber Indikationsabhängigkeit (höher bei Epilepsiepatienten versus bipolaren Patienten)
- 2008 Keine “Black Box Warnung” für Antiepileptika

Methoden: Ereignisanalyse (Beasley et al. 1991)





Methoden: HAMD Item-3 Rating

3. Suizid

- Keiner 0
- Lebensüberdruß 1
- Todeswunsch, denkt an eigenen Tod 2
- Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten 3
- Suizidversuche (jeder ernste Versuch= 4) 4



Variablenselektion im logistischen Regressionsmodell

- Entfernen aller Patienten mit fehlenden Werten im Response oder einem der Prädiktoren aus dem Datensatz (es bleiben 617 Fälle, davon 27 Emerger)
- Berechnung eines logistischen Regressionsmodells für alle möglichen Prädiktoren
- Variablenselektion über „forward-backward“-Methode mithilfe des AIC-Kriteriums
- Hinzufügen aller Patienten, die zwar fehlende Werte aufweisen, aber nicht in den ausgewählten Variablen (insgesamt dann 832 Patienten, davon 32 Emerger)

Imputieren fehlender Werte im Modell der logistischen Regression

- Fehlende Werte wurden mithilfe einer Mittelwertsimputation (bei mindestens intervallskalierten Merkmalen) bzw. einer Imputation nach Verteilung (bei binären Variablen) ersetzt
- Somit blieben alle 960 Patienten inklusive 39 Emerger im Modell



	Koeffizient	Effekt-Koeffizient	Std.Fehler	z-Wert	p-Wert
(Intercept)	-2.17015		0.65325	-3.322	0.000894 ***
Alter	-0.05771	0.9439236	0.01551	-3.721	0.000199 ***
Früherer stat. Aufenthalt	1.29232	3.641224	0.38364	3.369	0.000756 ***
Persstrg.	0.89724	2.452824	0.33902	2.647	0.008131 **
Th.resistenz	1.25207	3.497575	0.42469	2.948	0.003196 **
Akathisie	0.73402	2.083439	0.25958	2.828	0.004688 **

Ergebnisse: Odds Ratios

	Odds Ratio	95%-confidence interval
E. Emergence – Akathisie	4.0138	[1.6829 ; 9.5730]
E. Emergence – Th.resistenz	3.0695	[1.4090 ; 6.6871]
E. Emergence – Alter <26	2.8628	[1.1506 ; 7.1232]
E. Emergence – fr.st.Aufenth.	2.7585	[1.3571 ; 5.6070]
E. Emergence – Persstrg.	2.6618	[1.3979 ; 5.0686]

Ergebnisse der Meta-Analyse Antiepileptika (FDA, 2008)

Indication	Placebo Patients with Events Per 1000 Patients	Drug Patients with Events Per 1000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/ Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1000 Patients
Epilepsy	1.0	3.5	3.6	2.5
Psychiatric	5.2	8.3	1.6	3.1
Other	0.8	2.0	2.3	1.1
Total	2.2	4.3	2.0	2.1

- 
- Sowohl die Antriebssteigerung im Rahmen der Besserung als auch Nebenwirkungen der modernen Antidepressiva v.a. in der Anfangsphase und während Dosisänderungen können suizidale Symptome fördern
 - Führen aber nicht vermehrt zu Suiziden
- 





**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !**