

auch nicht inhaltlich, sondern methodologisch [2]. Erstmals wurde hier ein absetzendes Studiendesign gewählt. Dies bedeutet ihrer Meinung nach einen Paradigmenwechsel in der Art und Weise, wie randomisierte klinische Studien zur antihypertensiven Therapie durchgeführt werden. Sie sieht die DANTE-Studie auch als Musterbeispiel für künftige Absetzstudien.

Neu in der DANTE-Studie war auch das gewählte Probandenkollektiv. Nur in wenigen randomisiert-kontrollierten Studien wurden bislang alte Menschen mit kognitiver Beeinträchtigung

eingeschlossen. Der funktionelle Status könnte aber auch den Effekt des Blutdrucks auf die Ergebnisse beeinflussen und verändern. Gerade in dieser Population könnte das Absetzen einer Medikation die stärkste Wirkung haben. Odden gibt weiterhin zu bedenken, dass für ältere Menschen das Leben mehr bedeutet als nur am Leben zu sein. Kognitive und physische Funktion, emotionales Wohlergehen und soziales Eingebundensein ergeben ein kompletteres Bild von der Lebensqualität. Diese Faktoren sollten ihrer Meinung nach berücksichtigt werden, wenn über das

Fortführen oder Absetzen einer Medikation diskutiert wird.

Quellen

1. Moonen JEF, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive treatment in elderly people on cognitive functioning – the DANTE study Leiden. *JAMA Intern Med* 2015;75:1622–30.
2. Odden MC. A discontinuation trial of antihypertensive treatment. *JAMA Intern Med* 2015;175:1630–2.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Protonenpumpenhemmer

Bei regelmäßiger Einnahme steigt das Demenzrisiko

Die regelmäßige Einnahme von Protonenpumpenhemmern ist bei über 75-Jährigen mit einem erhöhten Risiko für eine Demenzentwicklung assoziiert. Das zeigt eine große Registerstudie mit über 73 000 AOK-Versicherten.

Die Zahl der Verordnungen von Protonenpumpenhemmern (PPI), vor allem für ältere Patienten, hat in den vergangenen Jahren zugenommen. Dabei ist eine Beobachtungsstudie zufolge in bis zu 60% der Fälle die gastrointestinale Diagnose nicht ausreichend dokumentiert. Diese Entwicklung ist auch deshalb besorgniserregend, weil Protonenpumpenhemmer mit einem erhöhten Demenzrisiko in Verbindung gebracht werden. Dies zeigte die 2015 publizierte German Study on Aging, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe), in der noch zu Hause lebende Senioren, die PPI einnahmen, im Verlauf der folgenden Jahre signifikant häufiger eine Demenz entwickelten als Senioren ohne PPI-Einnahme (Hazard-Ratio [HR] 1,38; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,04–1,83).

Eine Erklärung für diese Assoziation bieten die unter PPI verminderte Vitamin-B₁₂-Resorption und der damit vor allem bei Älteren einhergehende kognitive Abbau. Außerdem zeigten Experimentalstudien, dass PPI die Beta-

Amyloid-Spiegel in den Gehirnen von Mäusen ansteigen ließen.

Die AgeCoDe-Studie umfasste 3327 Studienteilnehmer über 75 Jahre, bei denen umfangreiche neuropsychologische Tests sowie Komorbiditäten und Medikation erfasst wurden. Um weitere Belege für den postulierten Zusammenhang zu gewinnen, wurde – quasi methodisch komplementär zur AgeCoDe-Studie – eine Registerstudie mit Daten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) durchgeführt. Der Vorteil dieser Registerstudie liegt in der sehr großen Fallzahl. Nachteil ist die vergleichsweise geringe Qualität der Zieldiagnose Demenz – ein Nachteil, den jede Studie aufweist, die auf administrative Daten zurückgreift [1, 2].

Methodik

Einbezogen in die Analyse waren AOK-Versicherte im Alter von über 75 Jahren, die zu Beginn des ausgewerteten Zeitraums von 2004 bis 2011 noch keine Demenz (nach ICD-10) hatten und von denen Arzneimittelverordnungen

kontinuierlich über ein mindestens 18-monatiges Intervall verfolgt werden konnten. Als regelmäßig PPI-exponiert wurden Patienten eingestuft, die über einen zusammenhängenden Zeitraum von 18 Monaten mindestens eine PPI-Verordnung pro Quartal erhalten hatten. Eine zeitabhängige Cox-Regressionsanalyse unter Adjustierung auf Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Polypharmazie sollte die eventuelle Assoziation zwischen regelmäßiger PPI-Einnahme und der Diagnose Demenz aufzeigen.

Ergebnisse

Von den 73 679 ausgewerteten Patienten erhielten 2950 regelmäßig PPI. 77,9% der Patienten waren Frauen, das Durchschnittsalter betrug 83,8 Jahre. Patienten mit einer regelmäßigen PPI-Verordnung hatten im Vergleich zu den übrigen Patienten ohne PPI-Verordnung (n=70 729, Durchschnittsalter 83,0 Jahre, 73,6% Frauen) mit einem Hazard-Ratio von 1,44 (95%-KI 1,36–1,52; p<0,001) ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Demenz. Dieser Effekt war bei Männern etwas stärker ausgeprägt als bei Frauen.

Bei Untersuchung der drei am häufigsten verordneten PPI ergab sich für Omeprazol und Pantoprazol ein in vergleichbarem Maß und bei Esomeprazol ein etwas stärker erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Demenz (HR 1,51 vs. 1,58 vs. 2,12).

Diskussion und Fazit der Studienautoren

Mit diesen Ergebnissen bestätigt sich erneut die Assoziation zwischen einer PPI-Einnahme und der Entwicklung einer Demenz, schreiben die Studienautoren. Ihr Fazit: Durch eine restriktivere Verordnung von Protonenpumpenhemmern könnte vielleicht der ein oder andere Fall einer Demenz verhindert werden. Das sollte nun in randomisierten klinischen Studien weiter untersucht werden. Auch die biologischen Zusammenhänge müssten noch näher erforscht werden [1].

Kommentar zur Studie

Möglicherweise ist der Zusammenhang zwischen einer PPI-Verordnung und einer Demenzentwicklung aber auch nur indirekt kausal, was zum Teil in dieser

Studie schon berücksichtigt wurde, so der Kommentator der Studie [2]. Epidemiologische Studien zeigen nämlich, dass Personen, denen Protonenpumpenhemmer verordnet werden, insgesamt einen schlechteren Gesundheitsstatus haben und damit auch ein erhöhtes Demenzrisiko aufweisen. So könnte beispielsweise Übergewicht vermehrt Arthritis zur Folge haben, deren Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika gerade bei Älteren gerne unter einem „PPI-Schutz“ durchgeführt wird. Oder Ältere mit hohem Alkoholkonsum, die wahrscheinlich schon primär einen Vitamin-B₁₂-Mangel haben, entwickeln eine Gastritis oder gar ein Ulkus und erhalten ebenfalls einen PPI. Übergewicht und die damit einhergehenden metabolischen Erkrankungen sowie erhöhter Alkoholkonsum gelten

aber bereits als primäre Risikofaktoren für demenzielle Erkrankungen.

Doch wie die Dinge letztlich auch sein mögen, Verdienst der vorliegenden Studie ist es auf jeden Fall, Arzneimittel als Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz in den Fokus gestellt zu haben, so der Kommentator. Dies sei ein neuer Ansatz in der Demenzrisikoforschung.

Quellen

1. Gomm W, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. A pharmaco-epidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–6.
2. Kuller LH. Do proton pump inhibitors increase the risk of dementia? *JAMA Neurol* 2016;73:379–81.

Dr. Barbara Kreutzkamp,
Hamburg

Bipolar-I-Störung

Celecoxib als Adjuvans bei manischen Episoden

In einer sechswöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Entzündungshemmers Celecoxib im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu Na-Valproat bei Patienten mit einer akuten bipolaren Manie untersucht. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Veränderung des Scores der Young Mania Rating Scale (YMRS) vom Einschluss bis zum Endpunkt (Woche 6). Sekundärer Parameter war unter anderen die Änderung des Scores der Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) von Einschluss bis Woche 6. Nach Woche 3 und 6 hatte sich der YMRS-Score unter Celecoxib signifikant stärker gebessert als unter Placebo. Auch bei den sekundären Parametern war die Celecoxib- der Placebo-Behandlung signifikant überlegen. Zwischen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse.



Mit einem Kommentar von Priv.-Doz. Dr. D. Angersbach, Wolfratshausen

Die Rolle des Immunsystems bei psychischen Störungen wurde, mit betontem Hinweis auf Entzündungsmediatoren, schon seit Längerem beschrieben. So wurde eine erhöhte Zahl von T-Zellen in allen Phasen der bipolaren Störung sowie ein Anstieg proinflammatorischer Zytokine (Interleukine [IL] 2, 4 und 6) in der manischen Episode nachgewiesen. In der euthymen Pha-

se normalisierten sich die Werte, mit Ausnahme von IL-4. Der Stimmungsstabilisierer Lithium reduzierte IL-2, IL-6, IL-10 und die Interferon-gamma-Spiegel. Bei Versuchstieren regulierten Stimmungsstabilisierer die Arachidonsäure-Kaskade und senkten die Aktivität von Cyclooxygenase 2 (COX-2) und Prostaglandin E₂ (PG-E₂) im Gehirn. Es wird daher vermutet, dass antiinflammatorische Substanzen, wie COX-2-Inhibitoren, die Symptome einer bipolaren Erkrankung mildern können. *Celecoxib* ist ein selektiver COX-2-Inhibitor, der zur Behandlung verschiedener rheumatischer Erkrankungen in Tagesdosen von 200 bis maximal 400 mg zugelassen ist [1]. Die Substanz senkt Prostaglandin- und Zytokin-Spiegel und wurde in Pilotstudien als Zusatztherapie zu Antidepressiva bei der Behandlung der Major Depression mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. In der vorliegenden sechswöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Celecoxib als Zusatztherapie zu Valproinsäure in der Behandlung manischer Symptome einer akuten bipolaren Manie untersucht. Die Studie wurde von Juni 2013 bis August 2014 in zwei iranischen Zentren durchgeführt.

torische Substanzen, wie COX-2-Inhibitoren, die Symptome einer bipolaren Erkrankung mildern können.

Celecoxib ist ein selektiver COX-2-Inhibitor, der zur Behandlung verschiedener rheumatischer Erkrankungen in Tagesdosen von 200 bis maximal 400 mg zugelassen ist [1]. Die Substanz senkt Prostaglandin- und Zytokin-Spiegel und wurde in Pilotstudien als Zusatztherapie zu Antidepressiva bei der Behandlung der Major Depression mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. In der vorliegenden sechswöchigen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Celecoxib als Zusatztherapie zu Valproinsäure in der Behandlung manischer Symptome einer akuten bipolaren Manie untersucht. Die Studie wurde von Juni 2013 bis August 2014 in zwei iranischen Zentren durchgeführt.

Methoden

Eingeschlossen wurden stationäre Patienten im Alter von 18 bis 50 Jahren mit der Diagnose einer bipolaren Störung und einer akuten moderaten bis schweren manischen Episode nach DSM-IV sowie einem YMRS-Score