

Fazit der Studienautoren

Die vorliegende Übersichtsarbeit macht deutlich, wie schwierig sich eine Nutzen-Risiko-Bewertung für im Handel befindliche Antidepressiva zur Therapie einer Major Depression im Seniorenlalter gestaltet. Da die Beweiskraft der ausgewerteten Studien insgesamt als eher gering eingestuft wurde, sind ihre Ergebnisse nur mit Vorsicht zu betrachten. Schon die ausgewählten Studienpopulationen wurden der heterogenen Population älterer Menschen mit depressiven Erkrankungen nur teilweise gerecht. Insgesamt konnte bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer wäh-

rend der akuten Behandlung keine Remission erzielt werden. Für die Klasse der SSRI wurde im Vergleich zu Placebo in der akuten Therapiephase keine überlegene Remission oder Therapieantwort festgestellt, während eine Erhaltungstherapie möglicherweise einen Nutzen bringen könnte. Duloxetine aus der Gruppe der SNRI erwies sich bei wiederkehrender Major Depression gegenüber Placebo als überlegen, war aber mit einem hohen Nebenwirkungsrisiko verknüpft.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, ältere Menschen mit depressiven Erkrankungen bei einer

Therapie mit Antidepressiva möglichst engmaschig zu überwachen. Außerdem müssen Methoden entwickelt werden, um Responder und Nonresponder zu identifizieren, um wirksame und möglichst nebenwirkungsarme Behandlungsmethoden für dieses Patientenkollektiv entwickeln zu können.

Quelle

Tham A, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder – A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;205:1–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.013>.

Dr. Barbara Ecker-Schliff,
Holzgerlingen

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer**Erhöhtes Risiko für spontane intrakranielle Blutungen**

Die Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern und allgemein von Antidepressiva mit einer starken Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme geht mit einem leicht erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen einher, so das Ergebnis einer großen Kohortenstudie. Dies gilt insbesondere für die ersten 30 Tage der Einnahme und bei gleichzeitiger Gabe von oralen Antikoagulanzen.

In den industrialisierten Ländern gehören Antidepressiva zu den am meisten verordneten Arzneimitteln. Unter den verschiedenen antidepressiven Wirkstoffen haben die *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)* gegenüber den älteren Antidepressiva wie den *trizyklischen Substanzen (TCA)* aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit und Sicherheit bei vergleichbarer Effektivität in der Behandlung von Depressionen ein interessantes Profil. Allerdings erhöhen SSRI das Risiko für Blutungen, vor allem im *Gastrointestinaltrakt*. Ursache dafür ist vermutlich die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin in Thrombozyten, wodurch das Potenzial für eine Plättchenaggregation und damit für eine Thrombusbildung verringert wird.

Ob SSRI auch das Risiko für *intrakranielle Blutungen* erhöhen, war bislang strittig.

Studienziel und -design

Ziel der vorliegenden Studie war es, das Risiko für intrakranielle Blutungen bei Anwendung von SSRI im Vergleich zu TCA bei Neuanwendern von Antidepressiva zu untersuchen, auch im Hinblick auf die relative Affinität des Antidepressivums zum Serotonintransporter. Weiterhin wurde untersucht, ob die gleichzeitige Gabe eines Blutgerinnungshemmers das Risiko beeinflusst. Die retrospektive bevölkerungsgestützte Kohorten-Studie basierte auf den Daten von erwachsenen Patienten, denen zwischen Januar 1995 und Juni 2014 ein Antidepressivum neu verordnet wurde. Die Studienpopulation wurde aus 650 Allgemeinpraxen in Großbritannien rekrutiert, die dem United Kingdom's Clinical Practice Research Datalink, einer der größten Datenbanken weltweit, angeschlossen waren. Jedem Fall mit einer identifizierten ersten

intrakraniellen Blutung wurden bis zu 30 Kontrollen zugeordnet, die dem Indexfall in Bezug auf Alter, Geschlecht, Kalenderdatum und Beobachtungsdauer entsprachen.

Verglichen wurden SSRI und TCA sowie starke und schwache Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Als Studienendpunkt war die Inzidenzrate von intrakraniellen Blutungen definiert.

Studienergebnis

Insgesamt setzte sich die Studienkohorte aus 1 363 990 Neuanwendern von Antidepressiva zusammen, darunter 777 364 (56,7%) Neuanwender von SSRI, 534 587 (39,2%) Neuanwender von TCA und 56 039 (4,1%) Neuanwender von anderen Antidepressiva. Das mittlere Alter (\pm SD) bei Studieneintritt lag bei 47,9 (\pm 18,5) Jahren; 63% der Probanden waren weiblich.

Während einer mittleren Beobachtungszeit von 5,8 (\pm 4,6) Jahren wurde bei 3036 Patienten eine intrakranielle Blutung diagnostiziert, das entsprach einer Gesamtinzidenzrate von 3,8 (95%-Konfidenzintervall [KI] 3,7–3,9) pro 10 000 Personen pro Jahr. Diese Fälle wurden mit 89 702 Kontrollen gematcht.

Die Anwendung von SSRI war im Vergleich mit TCA mit einem etwas *höheren Risiko für eine intrakranielle Blutung* verknüpft (relatives Risiko [RR]

1,17; 95%-KI 1,02–1,35). In absoluten Zahlen: Pro 100 000 Personen und Jahr war die Ereignisrate um 6,7 (95%-KI 0,2–13,2) erhöht. Dabei war das Blutungsrisiko innerhalb der ersten 30 Tage der Anwendung am höchsten (RR 1,44; 95%-KI 1,04–1,99).

Bei einer Klassifizierung nach der Stärke der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung fielen *starke Inhibitoren* durch ein um 25% erhöhtes Risiko gegenüber *schwachen Inhibitoren* auf (RR 1,25; 95%-KI 1,01–1,54). Hierbei betrug der Unterschied in der Ereignisrate 9,5 (95%-KI –0,5 bis 19,6) pro 100 000 Personen pro Jahr; wiederum war das Blutungsrisiko in den ersten 30 Tagen der Anwendung am höchsten (RR 1,68; 95%-KI 0,90–3,12).

Das gleiche Muster eines erhöhten Risikos wurde generell für alle Typen an in-

trakraniellen Blutungen unter einer laufenden Therapie mit SSRI und starken Serotonin-Wiederaufnahmehemmern beobachtet.

Bei Probanden, die mit *Antikoagulanzen* behandelt wurden, erhöhte die gleichzeitige Gabe von SSRI das Risiko um das Dreifache gegenüber TCA, allerdings erreichten die Resultate keine statistische Signifikanz (RR 1,73; 95%-KI 0,89–3,39). Außerdem gibt es Hinweise, dass SSRI kombiniert mit *Thrombozytenfunktionshemmern* das Blutungsrisiko weniger stark erhöhen als in Verbindung mit anderen Blutgerinnungshemmern.

Fazit der Studienautoren

Die Ergebnisse der großen bevölkerungsgestützten Kohorten-Studie, durchgeführt an Neuanwendern von

Antidepressiva, belegen ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen unter Gabe von SSRI und starken Inhibitoren der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung im Vergleich zu TCA. Besondere Vorsicht ist dabei in den ersten 30 Tagen der Therapie geboten. Auch scheint der gleichzeitige Einsatz von Antikoagulanzen und SSRI das Blutungsrisiko zu erhöhen, wobei es möglicherweise Unterschiede zwischen den verschiedenen Typen gerinnungshemmender Wirkstoffe gibt.

Quelle

Renoux C, et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitors with the risk for spontaneous intracranial hemorrhage. *JAMA Neurol* 2017;74:173–80.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,
Holzgerlingen

Major Depression

Lurasidon ist wirksam bei Depression mit gemischten Merkmalen

Patienten mit einer Depression und unterschweligen manischen Symptomen wurden in einer 6-wöchigen doppelblinden Studie entweder mit Lurasidon oder Placebo behandelt. Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Scores der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) vom Einschluss bis zum Endpunkt. Wichtigster sekundärer Parameter war die Änderung des Scores der Clinical Global Impression Scale, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Lurasidon verbesserte signifikant sowohl die depressiven als auch die manischen Symptome, die mithilfe der Young Mania Rating Scale (YMRS) beurteilt wurden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit und Somnolenz.



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

Nach Schätzungen weisen 25 bis 40% der Patienten mit einer Depression auch *unterschwellige manische Symptome* auf (Depression mit gemischten Merkmalen). Im Unterschied zu Patienten mit einer reinen Depression sind diese Patienten schwerer krank, haben häufiger Rückfälle, größere funktionelle Störungen und eine schlechtere Prognose. Mehrere klinische Berichte legen nahe, dass eine Behandlung mit Antidepressiva wenig wirksam und mit be-

handlungsbedingten Komplikationen verbunden ist, wie vermehrten Suizidgedanken, manischem Switch, Agitiertheit und Sprunghaftigkeit. Antipsychotika werden als Behandlungsalternative diskutiert, jedoch gibt es bisher keinerlei klinische Untersuchungen.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Lurasidon*, einem atypischen Antipsychotikum, bei depressiven Patienten mit unterschwelli-

gen hypomanen Symptomen. In Europa ist Lurasidon (Latuda®) zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen ab 18 Jahren zugelassen [1]. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung hat Takeda Lurasidon 2015 aus dem deutschen Markt genommen.

Lurasidon ist ein selektiver Hemmer dopaminerger (D) und serotonerger (5-HT) Effekte und bindet stark an D₂-, 5-HT_{2A}- und 5-HT₇-Rezeptoren (K_i=0,994, 0,47 bzw. 0,495 nmol/l). Weiterhin ist Lurasidon ein partieller Agonist des 5-HT_{1A}-Rezeptors (K_i=6,38 nmol/l) und ein Blocker adrenerger Alpha-2c- und Alpha-2a-Rezeptoren (K_i=10,8 bzw. 40,7 nmol/l). Die antidepressive Wirksamkeit wird im Zusammenhang mit der Hemmung des 5-HT₇-Rezeptors gesehen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 bis 40 Stunden, deshalb wird die Substanz einmal täglich eingenommen.

Die Studie wurde im Zeitraum zwischen September 2011 und Oktober 2014 in 18 Zentren in den USA und 26 Zentren in Europa durchgeführt.

Methoden

Eingeschlossen wurden ambulante Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit