

BLUTUNGSRISIKO UNTER ANTIDEPRESSIVA



Depressionen sind bayern- und deutschlandweit die häufigste psychiatrische Diagnose. Die Patienten werden dabei nahezu über alle Haus- und Fachärzte hinweg versorgt. Bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung empfehlen die Leitlinien eine medikamentöse Therapie mit Antidepressiva. Diese sind zwar in ihrer Wirksamkeit, nicht jedoch in ihrer Verträglichkeit vergleichbar. Aufgrund hauptsächlich weniger anticholinergischer Nebenwirkungen wird ein erster Therapieversuch in der Regel mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) unternommen.

Seit dem Siegeszug der SSRI in den Neunzigerjahren gab es kontinuierlich Hinweise aus Fall-Kontroll- und Kohortenstudien zu Blutungsereignissen im oberen, aber auch unteren Gastrointestinaltrakt, in der Regel in Kombination mit NSAR (nicht-steroidalen Antirheumatika) [1]. Pharmakologisch plausibel erscheint dies vor dem Hintergrund, dass SSRI auch die Serotonin-Aufnahme in die Thrombozyten hemmen. Diese verarmen infolgedessen an Serotonin, da die Blutplättchen die Substanz nicht selbst synthetisieren können. Das Serotonin der Thrombozyten steuert physiologisch die Aggregation bei Verletzung, sodass bei einem entsprechenden Mangel die Aggregabilität gestört sein kann. Daneben erhöhen SSRI auch die Acidität des Magens [2]. Pharmakokinetisch kann zusätzlich daran gedacht werden, dass einzelne SSRI (Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin) entscheidende CYP 450 Enzyme hemmen (1A2, 2D6, 3A4, 2C9) und auf diesem Weg den Blutspiegel zahlreicher Wirkstoffklassen erhöhen können, die ebenfalls die Blutungsneigung steigern (NSAR,

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), Antikoagulantien inklusive NOAKs, Glucokortikoide).

Blutungen des Magen-Darm-Trakts

Die Risikoerhöhung für Schleimhautblutungen des Gastrointestinaltrakts durch SSRI allein scheint eher moderat ausgeprägt zu sein, steigt aber in Kombination mit einer NSAR-Therapie synergistisch, das heißt mehr als nur additiv, bedeutsam an. Dies wird an Risiko-Verhältnis-Werten/odds ratios ≥ 2 deutlich, wenn die entsprechende Kombinationstherapie in den zahlreichen Beobachtungsstudien der letzten zehn Jahre analysiert wurde [3]. Innerhalb der Arzneistoffgruppe der SSRI, aber auch innerhalb der gesamten Gruppe der Antidepressiva scheint das schädigende Potenzial abhängig davon zu sein, wie hoch die Affinität zum Serotonin-Rezeptor ist [4]. Eine entsprechende Einteilung in Risikogruppen wird vorgenommen (siehe Tabelle).

Die Kombination eines Antidepressivums mit einem NSAR ist nicht

üblich. Im zweiten Quartal dieses Jahres bekamen zirka 550.000 bayerische Patienten ein Antidepressivum, hiervon 222.000 einen SSRI. 16,5 Prozent der Antidepressiva-Patienten erhielten im gleichen Quartal mindestens eine NSAR-Verordnung, nämlich 90.000 Patienten. 14,4 Prozent waren es bei den SSRI-Patienten, entsprechend zirka 32.000 SSRI/NSAR Patienten. Hierbei muss zusätzlich von einer erheblichen Dunkelziffer von NSAR-Verwendern ausgegangen werden, da zahlreiche Präparate freiverkäuflich zur Selbstmedikation in Apotheken erhältlich sind. Die Kombination der Wirkstoffklassen dürfte in der Regel auch indikationsgerecht aufgrund der Überlappung der Krankheitsbilder Depression und Schmerz erfolgen.

Die Datenlage zu GI-Blutungen unter Antidepressiva in Kombination mit anderen Arzneistoffgruppen ist weniger eindeutig. So fand man in einer britischen Fall-Kontroll-Studie Hinweise für eine zusätzliche Risikoerhöhung bei Komedikation von SSRI inklusive Venlafaxin

Affinität zum Serotonin Rezeptor	Antidepressivum
hoch	Paroxetin
	Clomipramin
	Sertralin
	Fluoxetin
intermediär	Citalopram
	Imipramin
	Fluvoxamin
	Amitriptylin
	Venlafaxin
gering	Desipramin
	Nortriptylin
	Doxepin
sehr gering	Trimipramin
	Trazodon
	Mianserin
	Maprotilin
	Bupropion
	Tranlylcypromin
	Mirtazapin

Tabelle 1:
Einteilung der gängigen Antidepressiva nach ihrem Potenzial, eine Serotonin-Aufnahme in Thrombozyten zu inhibieren (modifiziert nach Tatsumi et al. [5]). Die Wirkstoffe Escitalopram und Duloxetin sind nach Sichtung der Literatur Substanzen mit hoher Affinität zum Serotonin-Rezeptor, wobei eine konkrete Eingruppierung aufgrund der Nichtvergleichbarkeit der zugrunde liegenden Untersuchungen nicht möglich ist [6].

mit systemischen Glukokortikoiden, nicht jedoch für die Kombination mit Plättchenhemmern (hauptsächlich niedrigdosiertes ASS) und auch nicht in Kombination mit Antikoagulantien [7]. Für die Kombination von SSRI/Venlafaxin mit Clopidogrel beziehungsweise Warfarin zeigte eine weitere Studie ebenfalls keine zusätzliche Risikoerhöhung gegenüber einer SSRI/Venlafaxin Monotherapie [8]. Zu einem gegenteiligen Ergebnis kam eine Studie an hospitalisierten Warfarin-Patienten, die unter gleichzeitiger Therapie mit einem SSRI signifikant mehr Blutungen verzeichnete [9]. Mehrere Studien fanden für die Kombination aus SSRI und gering dosierter Acetylsalicylsäure eine deutliche Zunahme der Blutungsgefahr [10]. Zwei Studien kamen für Nicht-GI-Blutungen zu dem Ergebnis, dass die Neigung unter

Vitamin K Antagonisten durch SSRI weiter signifikant gesteigert wird [11].

Bayerische Verordnungsdaten

Von den weiter oben genannten 550.000 Antidepressiva-Patienten im zweiten Quartal dieses Jahres bekamen knapp 1.800 Patienten gleichzeitig Phenprocoumon und 1.930 Patienten ein neues orales Antikoagulans (Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban). Knapp 6.000 Patienten bekamen ein Antidepressivum in Kombination mit einem systemisch wirksamen Steroid und zirka 5.200 Patienten erhielten die Kombination Antidepressivum/Thrombozytenaggregationshemmer. Von den knapp 600 Patienten, die als Antidepressivum einen SSRI und zeitgleich Phenprocoumon erhalten haben,

waren drei Viertel 65 Jahre alt oder älter und entsprechend vulnerabel. Von den 673 entsprechenden SSRI/NOAK Patienten war ebenfalls nur einer von vier jünger als 65 Jahre und damit weniger gefährdet. Dass bereits gleich viele oder sogar mehr Patienten die Kombination SSRI/NOAK verordnet bekamen, könnte widerspiegeln, dass die Verordnung auf der Annahme beruhte, dass die neuen Wirkstoffe hinsichtlich Blutungsneigung sicherer seien. Es sollte jedoch an dieser Stelle betont werden, dass hierüber zurzeit keinerlei Daten publiziert vorliegen, die einen solchen Rückschluss nahelegen.

Hirnblutungen

Für ältere antikoagulierte Patienten verdienen neben den besprochenen Magenschleimhautblutungen intrakranielle Blutungen ein besonderes Augenmerk. In Bezug auf das Risiko für Hirnblutungen unter Antidepressiva beziehungsweise speziell SSRI gab es lange keine deutlichen Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang [12]. Ein erstes Signal hierfür entstammt einer Subgruppenanalyse der WHI-Studie (Women's Health Initiative) für postmenopausale Frauen [13]. Unter den aufgrund einer gynäkologischen, gastrointestinalen oder kranialen Blutung ins Krankenhaus eingewiesenen Patienten fanden sich häufiger Anwender von Antidepressiva (SSRI und andere) als in einer Kontrollgruppe, insbesondere wenn die Antidepressiva erst kürzlich angesetzt wurden [14]. Die Annahme, dass ein erhöhtes Risiko gerade in der ersten Zeit nach Therapiebeginn mit SSRI besteht, findet sich auch in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [15]. Hier berechnen die Autoren, dass pro 100.000 Anwendern pro Jahr eine zusätzliche intrazerebrale Blutung auftritt. Dies entspricht einer eher



sehr geringen Risikoerhöhung von 0,001 Prozent. Allerdings wurde auch im Vergleich zu einer reinen Antikoagulantien-Therapie eine weitere Risikoerhöhung für Hirnblutungen (häorrhagischer Schlaganfall, intrakranielle und intrazerebrale Blutungen) gefunden, RR = 1,56; KI 1,33-1,83. Eine umfangreiche retrospektive Kohortenstudie aus Südkorea mit mehr als vier Millionen Teilnehmern fand analog zu den Risiken für den Magen-Darm-Trakt eine weitere Risikozunahme bei Komedikation von Antidepressiva und NSAR im Vergleich zu einer separaten Antidepressiva-Behandlung, die jeweils innerhalb der letzten 30 Tage aufgenommen wurde [16].

Ausblick

Die Hinweise aus epidemiologischen Studien der letzten 15 Jahre deuten stark darauf hin, dass die Serotoninrückaufnahmehemmung in die Thrombozyten nicht nur

pharmakologische, sondern auch klinische Bedeutung hat, wenn auch in Monotherapie nur in einer geringen Ausprägung. In Kombination mit üblicherweise die Blutungsgefahr erhöhenden Wirkstoffklassen mag jedoch Vorsicht geboten sein. Bei Patienten ab 65 Jahren sollte im Einzelfall abgewogen werden, ob auf ein risikoärmeres Antidepressivum ausgewichen werden kann, oder ob bei speziell gastrointestinal vorbelasteten Patienten die Protektion mit einem Protonenpumpen-Hemmer sinnvoll ist. Zwar hat über alle bisherigen Untersuchungen hinweg eine Gastroprotektion die Blutungsgefahr nivelliert, jedoch sollte auch grundsätzlich die kumulative Medikamentenlast im Auge behalten werden. Das Ausweichen auf eine weniger serotonerge Wirkweise kann hier die Medikamentenlast wenigstens nicht erhöhen.

Dr. Kerstin Behnke (KVB)

- [1] Abajo FJ et al., *BMJ* 1999, 319 (7217): 1106-9; Helin-Salmivaara A. et al., *Eur J Clin Pharmacol* 2007, 63 (4): 403-8; Wessinger S. et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23 (7): 937-944.
- [2] Andrade C et al, *J Clin Psych* 2010, 71 (12): 1565-1575.
- [3] Dall M. et al., *Clin GastroenterolHepatol* 2009, 7 (12): 1314-1321.
- [4] Meijer W. et al., *Arch Int Med* 2004; 164 (21): 2367-70.
- [5] Tatsumi M. et al., *Eur J Pharmacol* 1997, 340: 249-258; Abajo FJ., *Drugs Aging* 2011, 28 (5): 345-67, supp.
- [6] Apparsundaram S. et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 2008, 327(3):982-90.
- [7] Abajo FJ. et al., *Arch Gen Psychiatry* 2008, 65 (7):795-803.
- [8] Opatry L. et al., *Br J Clin Pharmacol* 2008, 66 (1): 76-81.
- [9] Hauta-Aho M. et al., *Ann Med* 2009, 41 (8): 619-28.
- [10] Abajo F. et al., *BMJ* 1999, 319 (7217): 1106-9; van Walraven C. et al., *BMJ* 2001, 323 (7314): 655-58; Oksbjerg Dalton S. et al., *Arch Int Med* 2003, 163 (1): 59-64.
- [11] Schalekamp T. et al., *Arch Int Med* 2008, 168 (2): 180-5; Wallerstedt SM et al., *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009, 18: 412-6.
- [12] Abajo F., *Drugs Aging* 2011, 28 (5): 345-67.
- [13] Smoller J. et al., *Arch Int Med* 2009, 169 (22): 2128-39.
- [14] Verdel B. et al., *Clin Pharmacol Ther* 2011, 89 (1): 89-96.
- [15] Hackam D, *Mrkobrada M, Neurology* 2012, 79 (18):1862-1865.
- [16] Shin J-Y. et al., *BMJ* 2015 Jul 14, 351: h3517.