Die Kombination erhöht das Hirnblutungsrisiko

Fragestellung: Erhöht sich das Risiko intrakranieller Blutungen bei gleichzeitiger Einnahme von einem Antidepressivum und einem nicht steroidal Antirheumatikum (NSAR)?

Hintergrund: Sowohl Antidepressiva als auch NSAR stehen unter dem Verdacht, das Blutungsrisiko zu erhöhen. Eine Metaanalyse zeigte ein deutlich erhöhtes Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen bei Kombination von SSRI und NSAR [1]. Serotonin spielt eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenaggregation. SSRI entfalten ihre Wirkung auch in der Peripherie und können die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten blockieren und damit Auswirkungen auf die Blutgerinnung haben.

Patienten und Methodik: Im Rahmen einer nationalen, retrospektiven Kohortenstudie wurden anhand der Datenbank der koreanischen Krankenversicherung 5.168.833 Patienten ermittelt, die erstmalig mit einem Antidepressivum behandelt wurden. Nach einem Matching-Verfahren, in dem jedem antidepressiv behandelten Patienten, dem zusätzlich ein NSAR verschrieben wurde, jeweils ein nach Alter, Geschlecht und Komorbiditäten

Shin JY, Park MJ, Lee SH et al.
Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2015; 351: h3517

vergleichbarer Patient ohne NSAR-Einnahme gegenübergestellt wurde, verblieben 4.145.226 Patienten in der Kohorte. Alle üblichen antidepressiven Substanzklassen wurden berücksichtigt. Ausgeschlossen waren Patienten, die mehr als ein Antidepressivum einnahmen und bei denen im Jahr vor Studieneinschluss eine zerebrovaskuläre Erkrankung diagnostiziert worden war.

Ergebnisse: In der Gruppe mit alleiniger Antidepressivabehandlung kam es im Beobachtungszeitraum von 30 Tagen zu 1,6 intrakraniellen Blutungen auf 1.000 Personenjahre, in der Gruppe mit zusätzlicher NSAR-Einnahme zu 5,7 (Hazard Ratio 1,6, $p < 0,001$). Die Kombination aus Antidepressivum plus NSAR erhöhte das Risiko einer intrakraniellen Blutung innerhalb von 30 Tagen nach Therapiebeginn im Vergleich zu Antidepressivum ohne NSAR um 60 %. Eine Untergruppenanalyse zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im Risikopotenzial der einzelnen Antidepressivaklassen. Patienten unter 45 Jahren wiesen unter Antidepressiva plus NSAR ein vergleichbares Hirnblutungsrisiko auf wie Ältere. Männer hatten bei kombinierter Therapie ein statistisch signifikant höheres Blutungsrisiko als Frauen ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass die zusätzliche NSAR-Einnahme bei einer Antidepressiva-Dauertherapie insbesondere bei Männern das Risiko einer Hirnblutung erhöht.

– **Kommentar** von Stephan Bachlechner, Erlangen

Kausalität nicht nachgewiesen – weitere Forschung ist nötig

Mit einem Kollektiv von mehr als vier Millionen Patienten handelt es sich um eine recht große retrospektive Kohortenstudie. Die Häufigkeit einer Komedikation von Antidepressivum und NSAR – etwa 65 % aller Patienten mit Depressionen leiden auch unter chronischen Schmerzen und greifen dann häufig auf NSAR zurück [2] – unterstreicht die Wichtigkeit des Themas für den klinischen Alltag. Betrachtet man die Zahlen der vorliegenden Studie fällt auf, dass die Kombination von Antidepressivum plus NSAR zwar das relative Risiko einer intrakraniellen Blutung erhöht, das absolute Risiko für den einzelnen Patienten in den ersten 30 Tagen einer Kombinationsbehandlung mit NSAR jedoch recht gering ausfällt. Zudem liefert die Studie bei einem mittleren Follow-up von nur 18 Tagen keine Informationen zum Langzeitrisko unter Kombinationstherapie. Beachtet werden sollte auch, dass die Autoren selbst zur Vorsicht bei der Interpretation ihrer Resultate aufrufen. Im Rahmen des Matching-Verfahrens seien möglicherweise Störfaktoren übersehen worden. Außerdem fehlt eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen NSAR-Gruppen, welche die Blutgerinnung durchaus unterschiedlich beeinflussen. Unklar ist auch, ob sich diese Studie auf andere Länder übertragen lässt, zumal ethnische Unterschiede der Aktivität verschiedener Cytochrom-P450-Enzyme bekannt sind. Weitere For-

schung, insbesondere auch in einer kaukasischen Population und über einen längeren Beobachtungszeitraum wäre wünschenswert und nötig.

Dennoch, im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse und das Wissen über die pharmakologischen Hintergründe der beiden Medikamentengruppen, bedürfen Risikopatienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, sicherlich einer genauen Nutzen-Risiko-Abwägung.

Referenzen:

1. Loke YK et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 31 – 40
2. Bair MJ et al. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433 – 45

Dr. med. univ. Stephan Bachlechner,
Erlangen

Psychiatrische und Psychotherapeutische
Klinik, Universitätsklinikum Erlangen
E-Mail: Stephan.bachlechner@uk-erlangen.de