

# DEGAM-Benefits

Ausgewählt und verfasst von Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP, Freiburg

## Protonenpumpeninhibitoren und Alendronat: Knochendichtewirkung reduziert!

Beim Thema Frakturen als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) sollte man einen Blick auf eine offene Kohortenstudie aus Dänemark werfen. Die Autoren überprüften bei 38.088 Patienten, wie sich die Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) auf die Wirksamkeit von neu verordnetem Alendronat auswirkte. Bei einer mittleren Nachverfolgungszeit von 3,5 Jahren ergab sich bei Personen, die (bei perfekter Compliance) Alendronat ohne PPIs bekamen, eine Verminde-

rung des Frakturrisikos um 39%. Bei Einnahme von PPIs betrug die Reduktion nur 19%. Zwar „nur“ eine Beobachtungsstudie mit möglichen Verzerrungen, aber mit vielen Patienten und konsistente Ergebnisse mit ähnlichen UAW-Ergebnissen aus anderen Untersuchungen liegen vor.

Abrahamsen B, et al. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. Arch Intern Med 2011; 171: 998–1004



Foto: fotolia/Patricia Hofmeister

## Moderne Antidepressiva sind besser verträglich als alte – ein Märchen ...

Welche Antwort hätten Sie auf die Frage parat, ob bei älteren Patienten die „alten“ trizyklischen Antidepressiva (TZA; auch als nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer bezeichnet) oder die „neuen“ selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) häufigere bzw. ernsthaftere Nebenwirkungen haben? Wahrscheinlich würden viele Leser/innen sagen, die SSRIs seien besser verträglich. Dass diese Vermutung nicht ganz spekulativ ist, leite ich aus den verfügbaren Empfehlungen ab.

- Ein Cochrane-Review aus dem Jahre 2006 kam zu dem Schluss, dass Trizyklika zu einer höheren Abbruchrate als SSRIs führen.
- Das britische *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)

empfiehlt, die Substanzauswahl von Art und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen sowie von der Patientenpräferenz abhängig zu machen, üblicherweise aber SSRIs zu verordnen.

- Die S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression vom Dezember 2009 ([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html)) führt aus, dass „die Wirksamkeit von Antidepressiva auch für ältere Patienten belegt und ältere Patienten daher in gleicher Weise behandelt werden sollten wie jüngere“. Unter der Überschrift Pharmakotherapie bei älteren Patienten (H 3.3.10.1) heißt es dann: „Bei der Analyse der Ergebnisse klinischer Studien finden sich in einigen Arbeiten keine Unterschiede hin-

sichtlich der globalen Verträglichkeit von TZA und SSRI bei älteren Menschen, in anderen wird über eine insgesamt bessere Verträglichkeit von SSRI berichtet.“ Bei den Hinweisen zur Auswahl des Antidepressivums liest man zur Verträglichkeit u.a.: „Qualitative Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von TZA und SSRI (mehr gravierende Komplikationen unter TZA wie Delir, kardiale Blockbildungen/Rhythmusstörungen oder Harnverhalt).

Britische Wissenschaftler aus den Abteilungen Allgemeinmedizin, Psychiatrie und Gesundheitsökonomie der Universitäten Nottingham und Norwich haben vor kurzem im *British Medical Journal*

Substanzklasse	Gesamt-mortalität	Suizid/-versuch	Myokardinfarkt	Stroke/TIA	Sturz	Fraktur	Verkehrsunfall
Antidepressiva	7,04	0,25	1,00	2,23	3,46	1,76	0,16
TZA	8,12	0,43	1,09	2,26	4,49	2,18	0,13
SSRI	10,61	0,55	1,15	2,61	5,67	2,74	0,14
Andere Antidepressiva	11,43	1,30	1,04	3,04	4,79	2,85	0,10

**Tabelle 1** Antidepressiva nach Substanzklassen – absolute Risiken über ein Jahr.

eine Kohortenstudie bei depressiven Patientinnen und Patienten über 65 Jahren publiziert. Der schiere Umfang der aus einer repräsentativen Datenbank (*Q-Research primary care data bank*) entnommenen Zahlen ist mehr als eindrucksvoll:

60.746 Patienten im Alter zwischen 65 und 100 Jahren (aus 570 hausärztlichen Praxen), bei denen zwischen 1. Januar 1996 und 31. Dezember 2007 eine Depression neu diagnostiziert wurde. Rund 70% der Depressionen waren mild, 26% moderat und ca. 4% schwer. 89% dieser Patienten erhielten bis zum Ende der Nachverfolgungszeit (31. Dezember 2008) mindestens ein Rezept für Antidepressiva – insgesamt 1.398.359 Rezepte. Fast 55% der verordneten Arzneimittel waren SSRIs, annähernd 32% TZA, 0,2% Monoaminoxidase-Hemmer und gut 13% „andere Antidepressiva“ (Duloxetin, Flupentixol, L-Tryptophan, Mirtazapin, Nefazodon, Reboxetin, Tryptophan, Venlafaxin). Am häufigsten wurde Citalopram verordnet, danach folgten Fluoxetin, Amitriptylin und das in Deutschland zwar verfügbare, aber selten verordnete TZA Dosulepin (Idom/-mite®).

Untersucht wurden die Endpunkte Gesamtsterblichkeit, Selbstmord/-versuch, Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, Stürze, Frakturen, obere gastrointestinale Blutung, Krampfanfälle, Verkehrsunfälle, (unmittelbare) unerwünschte Wirkungen und Hyponatriämie. Verglichen wurden Substanzklassen, Einzelsubstanzen, Dosishöhe und Behandlungsdauer.

Die Ergebnisse zeigen, dass zwar alle Substanzklassen ein höheres Nebenwirkungsrisiko aufwiesen als wenn kein Antidepressivum eingenommen worden wäre, die Unterschiede aber z.T. erheblich sind, wie z.B. die Tabelle 1 mit absoluten Risiken über ein Jahr ausweist.

Bezieht man diese Darstellung auf häufige Einzelsubstanzen innerhalb der Klassen, erhält man folgendes Bild:

TZAs weisen im Vergleich zu SSRIs oder den sog. anderen Antidepressiva offenbar deutlich geringere Risiken auf (bei einigen Endpunkten ergaben sich hingegen keine relevanten Unterschiede, so z.B. bei Suiziden, Myokardinfarkt oder Verkehrsunfällen). Anders formuliert: Belege für eine vermeintlich niedrigere Rate an unerwünschten Wirkungen durch die „modernen“ Arzneisubstanzen sucht man vergeblich ...

Eine Ausnahme bei den TZA machen Lofepamin und Trazodon, die in Tabelle 2 zwar nicht dargestellt werden, aber deutlich nebenwirkungsreicher sind als Amitriptylin oder Dosulepin. Monoaminoxidase-Hemmer wurden wegen zu seltener Verordnung nicht berücksichtigt. Nebenwirkungen (mehr als die Hälfte der mit Antidepressiva behandelten Patienten klagten darüber) waren übrigens in den ersten 28 Tagen nach Behandlungsbeginn und in den 28 Tagen nach Therapieende am stärksten ausgeprägt.

Diese Resultate stehen in deutlichem Gegensatz zu den o.g. Quellen.

Aufmerksame Leser werden nun einwenden, dass die Arbeit eine potenziell fehleranfällige Beobachtungsstudie und keinen randomisierten kontrollierten

Versuch darstellt (zudem waren die Dosen der verwendeten TZAs niedriger als der SSRIs und der anderen Antidepressiva – dieser Einwand wird jedoch durch weitere statistische Vergleiche relativiert). Wohl wahr, aber kontrollierte Studien schließen leider allzu häufig ältere Menschen bzw. Patienten mit Begleiterkrankungen aus und werden immer noch zu selten im Bereich der hausärztlichen Versorgung durchgeführt. Deren Ergebnisse sind demzufolge auf der primärärztlichen Ebene auch oft nicht anwendbar. Die vorliegende, prospektive Untersuchung jedoch spiegelt die Versorgungsroutine aller britischen Allgemeinpraxen dar, umfasst eine ungeheuer große Anzahl an Patienten- und Rezeptdaten und adjustiert die Zahlen gegen potenzielle Störfaktoren.

Trotz der Tatsache, dass man methodische Einwände nie ganz ausräumen kann, würde ich heute bei der Behandlung älterer, depressiver Patienten immer zuerst Trizyklika wie Amitriptylin oder Dosulepin erwägen. Selbstverständlich sollte man dabei die wichtigsten kardiovaskulären Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotonie, Erregungsleitungsstörungen und Herzfrequenzanstieg beachten und durch EKGs vor und unter der Behandlung kontrollieren.

Sie können die Publikation im BMJ unter [www.bmj.com/content/343/bmj.d4551](http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4551) frei herunterladen. Wer die kompletten Daten der Studie einsehen möchte und vor 202 Seiten nicht zurückschreckt, kann das unter [www.hta.ac.uk/project/1689.asp](http://www.hta.ac.uk/project/1689.asp) tun.

Substanz	Gesamt-mortalität	Suizid/-versuch	Myokardinfarkt	Stroke/TIA	Sturz	Fraktur	Verkehrsunfall
Antidepressiva	7,04	0,25	1,00	2,23	3,46	1,76	0,16
Amitriptylin	7,72	0,27	1,11	2,24	4,54	2,14	0,13
Dosulepin	7,26	0,48	1,07	2,12	4,28	2,15	0,08
Citalopram	10,69	0,68	1,11	2,71	6,01	2,83	0,16
Fluoxetin	11,42	0,53	1,31	2,57	5,60	2,76	0,11
Paroxetin	8,68	0,29	1,11	2,39	4,97	2,56	0,14
Sertralin	10,20	0,53	0,89	2,70	5,57	2,80	0,14
Mirtazapin	12,05	1,56	1,11	3,06	4,11	2,56	0,07
Venlafaxin	11,40	1,17	1,05	3,34	5,74	3,26	0,11

**Tabelle 2** Antidepressiva nach einzelnen Wirkstoffen – absolute Risiken über ein Jahr.