

629 Blutungen unter Dabigatran und 4933 Blutungen unter Warfarin. Die entsprechenden Inzidenzraten betragen 144/10 000 für Rivaroxaban, 73/10 000 für Apixaban, 120/10 000 für Dabigatran und 113/10 000 für Warfarin. Das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung war signifikant höher unter Rivaroxaban verglichen mit Apixaban (Rate-Ratio für Inzidenz [IRR] 1,97), Dabigatran (IRR 1,19) und Warfarin (IRR 1,27). Innerhalb der DOAK hatte Apixaban das geringste Risiko für obere gastrointestinale Blutungen.

In der Gesamtpopulation (Warfarin oder DOAK) reduzierte sich bei Einnahme eines Protonenpumpenhem-

mers das Risiko für eine gastrointestinale Blutung um 44 %.



Kommentar

Diese große Krankenkassenanalyse aus den Vereinigten Staaten mit 1,6 Millionen Teilnehmern zeigt, dass ähnlich wie für schwerwiegende Blutungen insgesamt in der Gruppe der DOAK Rivaroxaban ein höheres Blutungsrisiko hat als Apixaban und Dabigatran. Innerhalb der DOAK hat Apixaban das beste Sicherheitsprofil für die Vermeidung oberer gastrointestinaler Blutungen. Die Datenbankanalyse zeigt aber auch, dass Protonenpumpenhemmer das Risiko von gastrointestinalen

Blutungen unter Antikoagulation reduzieren können. Das gilt ähnlich wie bei Acetylsalicylsäure insbesondere bei Patienten im Alter über 75 Jahre und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für gastrointestinale Blutungen. Protonenpumpenhemmer sollten daher insbesondere für diese Risikogruppe bei antikoagulierten Patienten eingesetzt werden.

Quelle

Ray WA, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. JAMA 2018;320:2221–30.

Schlaganfall



Fluoxetin ist zur Verbesserung des funktionellen Zustands nach akutem Schlaganfall nicht wirksam

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Fluoxetin in einer Dosierung von 20 mg täglich über einen Zeitraum von sechs Monaten kann den funktionellen Status von Patienten mit Schlaganfall im Vergleich zu Placebo nicht verbessern.

Einige kleinere offene und randomisierte Studien hatte Hinweise darauf ergeben, dass Serotonin-Wiederaufnahmehemmer möglicherweise den funktionellen Outcome nach Schlaganfall verbessern. In Tierexperimenten haben Serotonin-Wiederaufnahmehemmer positive Auswirkungen auf die Neuroplastizität und unterstützen die Neurogenese. 2011 zeigte die FLAME-Studie (Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke) bei 118 Patienten einen positiven Effekt von Fluoxetin gegenüber Placebo auf die Besserung

motorischer Ausfälle [1]. Eine deutlich größere Studie bei Patienten, die gegen eine Depression nach Schlaganfall mit SSRIs behandelt wurden, zeigte allerdings keine Verbesserung des funktionellen Outcomes nach 90 Tagen [2]. Nun wurden die Ergebnisse von zwei großen randomisierten Studien publiziert, im vorliegenden Fall mit Fluoxetin und in einer weiteren Studie mit Citalopram [3].

Studie

Es handelte sich um eine multizentrische Parallelgruppen-, doppelblinde,

Tab. 1. Design der FOCUS-Studie [Focus Trial Collaboration 2018]

| | |
|-----------------------|--|
| Erkrankung | Neurologisches Defizit nach Insult |
| Studienziel | Verbesserung der Funktionalität durch Fluoxetin |
| Studientyp/Design | multizentrisch, randomisiert, verblindet, Phase III |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> ■ Fluoxetin 20 mg/Tag (n = 1564) ■ Placebo (n = 1563) |
| Primärer Endpunkt | Funktioneller Status gemessen mit der modifizierten Rankinskala (mRS) |
| Sponsor | University of Edinburgh und NHS Lothian |
| Studienregisternummer | ISRCTN 83290762 |

randomisierte Placebo-kontrollierte Studie an 103 Krankenhäusern in England (Tab. 1). Die Schlaganfallpatienten mussten fokale neurologische Ausfälle haben und wurden zwischen Tag 2 und Tag 15 nach Beginn der

Symptomatik randomisiert. Die Patienten erhielten entweder 20 mg Fluoxetin pro Tag oder Placebo über sechs Monate. Der primäre Endpunkt der Studie war der funktionelle Status gemessen mit der modifizierten Rankinskala (mRS) nach sechs Monaten. Der funktionelle Status wurde auch nach zwölf Monaten erfasst.

Ergebnisse

Zwischen September 2012 und März 2017 wurden 3127 Patienten rekrutiert und davon 1564 Patienten mit Fluoxetin sowie 1563 Patienten mit Placebo behandelt. 61 % der Patienten waren männlichen Geschlechts und 57 % waren älter als 70 Jahre. 90 % hatten einen ischämischen Insult und 10 % eine intrazerebrale Blutung erlitten. Die Schwere des neurologischen Defizits auf der NIHSS (National institutes of health stroke scale: 0–42) betrug im Mittel 6. Bei 87 % der Patienten lag ein motorisches Defizit und bei 30 % eine Aphasie vor. Nach sechs Monaten war die Verteilung der mRS-Kategorien über die beiden Therapiegruppen hinweg identisch mit einem Odds-Ratio von 0,951 und einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,84 bis 1,08. Patienten,

die Fluoxetin erhielten, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit innerhalb von sechs Monaten eine Depression zu entwickeln mit 210 Patienten (13,4 %) versus 269 Patienten (17,2 %).

Bei den Nebenwirkungen hatten Patienten unter Fluoxetin mit 45 versus 23 Patienten häufiger Knochenfrakturen.



Kommentar

Nach der relativ kleinen FLAME-Studie mit Fluoxetin aus dem Jahr 2011 wurden zwei große Studien zum Einsatz von SSRIs beim Schlaganfall durchgeführt. Neben der FOCUS-Studie mit Fluoxetin wurde vor einem Monat eine weitere große Studie mit Citalopram publiziert, die ebenfalls kein positives Ergebnis hatte [3]. Die Ergebnisse beider Studien sind überzeugend, da sich nicht nur für den primären Endpunkt, sondern auch für fast alle sekundären Endpunkte inklusive Lebensqualität kein Unterschied in den beiden Therapiegruppen fand. Beide Studien zeigten allerdings eine signifikante Reduktion des Auftretens von Depressionen nach Schlaganfall in der Gruppe der Patienten, die einen

selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer erhielten. Der Therapieeffekt ist allerdings zu gering, um eine präventive Therapie zu rechtfertigen. Wie in vielen Studien zur Behandlung der Depression fand sich auch hier eine leichte, 1,4%ige Zunahme des Risikos von knöchernen Frakturen unter SSRIs.

Zusammengefasst sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer nach Schlaganfall zur Verbesserung des funktionellen Outcome nicht wirksam.

Quelle

Focus Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2018;393:265–74.

Literatur

1. Chollet F, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123–30.
2. Kim JS, et al. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Psychiatry* 2017;4:33–41
3. Kraglund KL, et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke* 2018;49:2568–76.

Onkologie

Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren: eine umfassende Metaanalyse

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Die Immuntherapie hat die Behandlung verschiedener Krebsarten revolutioniert. Der hohen Effizienz stehen allerdings schwere Nebenwirkungen gegenüber. Die Autoren einer 2018 im *British Medical Journal* veröffentlichten Metaanalyse haben die verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren und ihre Nebenwirkungen systematisch verglichen. Sie zeigen in einem Ranking, welcher Inhibitor das günstigste Sicherheitsprofil hat.

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) blockieren negative Regulatoren, die häufig auf Krebszellen exprimiert werden und können so das Immunsystem reaktivieren. Typische Zielstrukturen sind CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), PD-1 (Programmed cell death 1) und PD-L1 (Programmed cell death ligand 1). Diese übermäßige Aktivierung bleibt jedoch nicht ohne Folgen. Typische Nebenwirkungen umfassen beispielsweise Übelkeit, Hautausschläge oder Arthralgien.