

**Arzneimittelsicherheit**

**Suizidrisiko bei Einnahme von Antiepileptika**

Im Jahr 2008 hatte bereits eine Metaanalyse ein erhöhtes Suizidrisiko für Patienten, die Antiepileptika einnehmen, ergeben. Das Risiko konnte dabei aber nicht in Abhängigkeit vom individuellen Wirkstoff klassifiziert werden. Nun legt eine aktuelle Kohorten-Studie mit fast 300 000 Patienten nahe, dass es Unterschiede zwischen den Substanzen gibt. In der Studie erhöhten Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Tiagabin und Valproinsäure das Suizidrisiko im Vergleich zu Topiramaten.

Antiepileptika sind die Basis in der Therapie der Epilepsie; aber auch bei bipolaren Störungen, Manie, neuropathischen Schmerzen oder Migräne werden Antiepileptika eingesetzt. Dieses sehr breite Einsatzgebiet erfordert ein besonders hohes Maß an Therapiesicherheit.

Im Jahr 2008 erzwangte die FDA, dass in allen Fachinformationen von Antiepileptika ein Warnhinweis auf ein erhöhtes Suizidrisiko und suizidale Gedanken aufgenommen werden muss. Grund dafür war das Ergebnis einer Metaanalyse von 199 Placebo-kontrollierten Studien mit 43 000 Teilnehmern, in der das relative Risiko für Suizidgedanken oder Suizidverhalten bei Einnahme von Antiepileptika annähernd verdoppelt wurde (Odds-Ratio 1,80; 95 %-Konfidenzintervall: 1,23–2,66). Um jedoch das Risiko einzelner Wirkstoffe beurteilen zu können, war die Studie zu klein. In der nun vorliegenden Datenbankanalyse wurde das Suizidrisiko verschiedener Antiepileptika verglichen.

**Studiendesign**

Die Datenbasis lieferte die US-amerikanische Datenbank „HealthCore Integrated Research Database“. Analysiert wurden die Daten von Patienten, die neu auf ein Antiepileptikum eingestellt wurden und mindestens 15 Jahre alt waren. Insgesamt wurden 297 620 Patienten erfasst. Verglichen wurde das Suizidrisiko (Suizidversuch oder Suizid) bei Einnahme verschiedener Antiepileptika gegenüber Topiramaten oder Carbamazepin. Verschiedene andere Risikofaktoren für Suizid wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankung wurden soweit möglich bei der Analyse adjustiert.

**Ergebnisse**

In der medianen Beobachtungszeit von 60 Tagen nach Therapiebeginn kamen 801 Suizidversuche und 26 Suizide sowie 41 gewaltsame Todesfälle vor. Im Vergleich mit Topiramaten war das Suizidrisiko signifikant erhöht bei Gabapentin (Hazard-Ratio [HR] 1,42), Lamotrigin (HR 1,84), Oxcarbazepin (HR 2,07), Tiagabin (HR 2,41) und Valproinsäure (HR 1,65, **Tab. 1**). Bei Einschluss gewaltsamer Todesfälle ergaben sich ähnliche Ergebnisse.

**Schlussfolgerung und Diskussion**

Diese große Kohortenstudie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Metaanalyse der FDA im Jahr 2008, wobei die nun vorliegende Studie eine Differenzierung zwischen verschiedenen Antiepileptika zum Ziel hatte und ein erhöhtes Risiko für Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Tiagabin und Val-

proinsäure im Vergleich zu Topiramaten nahelegt.

Bisher ist nicht klar, welcher Mechanismus zu vermehrtem suizidalen Verhalten unter der Einnahme von Antiepileptika führen könnte, wenn auch psychotrope Nebenwirkungen, einschließlich Stimmungs- und Verhaltensänderungen beschrieben werden. Die Risikoerhöhung tritt bereits in den ersten 14 Tagen nach Therapiebeginn auf, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die volle therapeutische Wirkung möglicherweise noch nicht erreicht ist.

In der Analyse wurden verschiedene statistische Mittel angewendet, um das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse durch Begleitfaktoren zu minimieren. Allerdings lässt sich eine solche Verzerrung nur schwer ausschließen. Denn das Ausmaß, in dem die Grunderkrankung das Suizidrisiko beeinflusst, ist nur schwer abschätzbar. So waren die Patienten, die Topiramaten verordnet bekamen, häufiger weiblich, bekamen Topiramaten häufiger aufgrund von Migräne oder Kopfschmerzen verordnet oder wurden ausschließlich ambulant behandelt. Dagegen waren weniger Epilepsiepatienten unter denjenigen, die Topiramaten einnahmen. Andere Antiepileptika wurden dagegen überproportional häufig in anderen Indikationen eingesetzt. Zum Beispiel Carbamazepin, Gabapentin und Pregabalin bei neuropathischen

**Tab. 1. Ergebnisse einer Datenbankanalyse: Risiko für Suizid oder Suizidversuch bei Einnahme verschiedener Antiepileptika im Vergleich zu Topiramaten**

Wirkstoff	Hazard-Ratio (95 %-Konfidenzintervall)	Anteil Patienten, die diese Substanz einnahmen (Topiramaten: 19,4 %, n = 57 853)
<b>Erhöhtes Risiko</b>		
Gabapentin	1,42 (1,11–1,80)	48,0 % (n = 142 865)
Lamotrigin	1,84 (1,43–2,37)	7,5 % (n = 22 256)
Oxcarbazepin	2,07 (1,52–2,80)	2,9 % (n = 8 579)
Tiagabin	2,41 (1,65–3,52)	1,9 % (n = 5 497)
Valproinsäure	1,65 (1,25–2,19)	6,2 % (n = 18 295)
<b>Nicht signifikant erhöhtes Risiko</b>		
Carbamazepin	1,24 (0,77–1,99)	3,3 % (n = 9 859)
Levetiracetam	1,63 (0,84–3,16)	1,3 % (n = 3 975)
Phenobarbital	0,99 (0,36–2,72)	0,7 % (n = 2 130)
Phenytoin	1,25 (0,73–2,15)	3,5 % (n = 10 531)
Pregabalin	1,18 (0,59–2,37)	3,1 % (n = 9 086)
Primidon	1,15 (0,35–3,78)	1,0 % (n = 3 104)
Zonisamid	1,25 (0,58–2,69)	1,2 % (n = 3 528)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Schmerzen sowie Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproinsäure und Tiagabin bei depressiven, manisch-depressiven und Angststörungen. Auch wenn eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der

Komplexität des Themas nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, trägt die Studie dazu bei, die Zusammenhänge weiter aufzuklären.

**Quelle**

Paterno E, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. JAMA 2010;30:1401–9.

Bettina Christine Martini, Legau

**Morbus Pompe**

**Behandlungserfolge mit Alglucosidase alfa bei der späten Krankheitsform**

Bei Patienten mit einer späten Form der Pompe-Krankheit konnte in einer randomisierten Doppelblindstudie eine Behandlung mit Alglucosidase alfa über einen Zeitraum von 18 Monaten die Gehfähigkeit verbessern und die Lungenfunktion stabilisieren.

Morbus Pompe ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, bei der beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind (s. Psychopharmakotherapie 2009;16:192–7). Verursacht wird die Erkrankung durch einen genetischen Defekt des Enzyms saure Alpha-Glucosidase (saure Maltase), das entweder ganz fehlt oder nur eingeschränkt aktiv ist. Dadurch wird der durch dieses Enzym katalysierte Glykogenabbau in den Lysosomen nicht mehr ausreichend durchgeführt. Betroffen sind vor allem Muskelzellen. Glykogen akkumuliert in den Lysosomen, zerstört diese und anschließend die Muskelzelle.

Die Erkrankung kann in allen Altersgruppen auftreten. Bei der klassischen infantilen Form im Säuglingsalter führt die Ablagerung von Glykogen in der Herz-, Skelett- und Atemwegsmuskulatur zu schwerer Kardiomyopathie, Hypotonie und Atemversagen. In der Regel tritt der Tod durch Herzversagen innerhalb des ersten Lebensjahrs ein. Die späte Form des Morbus Pompe („late-onset“) wird je nach Krankheitsbeginn in eine juvenile und adulte Form unterteilt. Der Verlauf der späten Pompe-Krankheit ist nicht einheitlich, das Fortschreiten der Erkrankung nicht vorhersehbar. Die Glykogenablagerung bleibt hauptsächlich auf die Skelett- und Atemmuskulatur beschränkt, was sich in einer fortschreitenden Muskelschwäche der Atemmuskulatur sowie der rumpfnahen Skelettmuskulatur (Ober-

arm, Becken/Oberschenkel) äußert. Todesursachen sind in der Regel Atemversagen oder andere Lungenprobleme wie Pneumonie.

Lange Zeit gab es für Morbus Pompe keine krankheitsspezifischen Behandlungsmöglichkeiten. Die Empfehlungen reichten von proteinreicher Ernährung über Atem- und Krankengymnastik bis hin zur künstlichen Beatmung und Ernährung. Erst seit 2006 steht mit Alglucosidase alfa (Myozyme®) eine Enzymersatztherapie zur Verfügung. Dabei handelt es sich um eine rekombinante Form der humanen sauren Alpha-Glucosidase. Zugelassen wurde Alglucosidase alfa als Orphan Drug aufgrund erfolgversprechender Ergebnisse aus offenen Studien an Patienten mit infantilem Morbus Pompe. Für Patienten mit

der späten Krankheitsform lagen bislang nur kleine, unkontrollierte Studien vor.

**Studienziel und -design**

Ziel der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Alglucosidase alfa bei Patienten mit später Pompe-Krankheit zu untersuchen. Die Studie wurde zwischen September 2005 und September 2007 an acht klinischen Zentren in den USA und Europa mit 90 ambulant betreuten Patienten zwischen 10 und 70 Jahren mit gesicherter Diagnose für Morbus Pompe durchgeführt. Ausgeschlossen waren Patienten, die invasive Beatmungshilfen oder nichtinvasive Sauerstoffzufuhr im wachen, aufrechten Zustand benötigten. Die Probanden wurden randomisiert im Verhältnis 2 : 1 zwei Behandlungsarmen zugeordnet:

- Alglucosidase alfa, 20 mg/kg Körpergewicht (n=60 Patienten)
- Placebo (n=30 Patienten)

Die Studienmedikationen wurden über einen Zeitraum von 78 Wochen jeweils zweiwöchentlich intravenös infundiert. Die zwei primären Studienendpunkte waren die Strecke, die im 6-Minuten-

**Tab. 1. Patientencharakteristika und Wirkung von Alglucosidase alfa auf Gehstrecke und Lungenfunktion bei Patienten mit spät beginnendem M. Pompe [van der Ploeg et al.]**

Parameter	Alglucosidase alfa (n=60)	Placebo (n=30)	Verum-Placebo-Differenz	p-Wert
Alter bei Behandlungsbeginn [Jahre] (Mittelwert, Spanne)	45,3 (15,9–70,0)	42,6 (10,1–68,4)	K.A.	0,32
Erkrankungsdauer [Jahre] (Mittelwert, Spanne)	9,0 (0,3–24,8)	10,1 (0,5–31,3)	K.A.	0,48
<b>Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest [m]</b>				
Baseline	332,2	317,9		
Woche 78	357,9	313,1		
Veränderung (95 %-KI)	+25,13 (10,07; 40,19)	-2,99 (-24,16; 18,18)	+28,12 (2,07–54,17)	0,03
<b>Forcierte Vitalkapazität [% des Sollwerts]</b>				
Baseline	55,4	53,0		
Woche 78	56,7	50,7		
Veränderung (95 %-KI)	+1,20 (-0,16; 2,57)	-2,20 (-4,12; -0,28)	+3,40 (1,03; 5,77)	0,006

K.A.: keine Angabe; 95 %-KI: 95 %-Konfidenzintervall

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de