

existieren aber durchaus Unterschiede in den Effekten einzelner Antipsychotika, die sich allerdings in den bisher eingesetzten, subjektiv erhobenen Symptomskalen kaum niederschlagen, diskutieren die Autoren.

Vor allem Studien mit neueren Antipsychotika lieferten zusätzlich Angaben zu Veränderungen bei Positiv- und Negativsymptomen, hier waren aber die Ergebnisse im Großen und Ganzen vergleichbar und proportional mit den Veränderungen bei der Allgemeinsymptomatik.

Deutlichere Unterschiede gab es dagegen bei den Nebenwirkungen wie Sedierung, Gewichtszunahme, extrapyramidale Störungen und QTc-Verlängerung, die sich gerade bei einer antipsychotischen Langzeitmedikation bemerkbar machen. Generell wurden bei den älteren Antipsychotika tendenziell eher extrapyramidale Störungen und Prolactin-Erhöhungen registriert, bei den neueren Antipsychotika eher Gewichtszunahme oder Sedierung.

Insgesamt steht mit den heute verfügbaren Antipsychotika eine große Palette

wirksamer Substanzen für die Schizophrenie-Therapie zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil eine individuelle Behandlung ermöglichen, so das Resümee der Autoren.

Quelle

Huhn M, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939–51. Epub July 11, 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).

Schizophrenie

Transdermales Estradiol zusätzlich zu Antipsychotika bei Frauen im gebärfähigen Alter

Dr. Jasmine Thibaut, Stuttgart

Die zusätzliche transdermale Applikation von Estradiol zur bestehenden antipsychotischen Therapie hatte einen positiven Effekt auf die Symptomatik bei Frauen mit Schizophrenie und schizoaffektiven Störungen. Allerdings war dieser Effekt auf Frauen über 38 Jahren begrenzt.

Obwohl Antipsychotika bei Schizophrenie Symptomatik, Mortalität und Morbidität verringern, können sie die negativen Symptome und die kognitiven Einschränkungen, die mit der Erkrankung einhergehen, kaum beeinflussen. Darüber hinaus können Antipsychotika beträchtliche Nebenwirkungen zur Folge haben. Frühere Studien haben einen möglichen positiven Effekt von Estradiol bei Frauen mit Schizophrenie gefunden. Allerdings wurden diese Ergebnisse bisher nicht repliziert.

Wissenschaftler aus Moldavien gingen deshalb in einer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie der Frage nach, wie sich eine transdermale Estradiol-Applikation zusätzlich zur antipsychotischen Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter auswirkt.

Studiendesign

Für diese acht Wochen andauernde Studie wurden 200 prämenopausale Frauen im Alter von 19 bis 46 Jahren mit nach DSM-V diagnostizierter Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung rekrutiert und in zwei Gruppen randomisiert. Zusätzlich zu ihrer antipsychotischen Medikation erhielten die Patientinnen entweder

- ein Estradiol-Pflaster (200 µg, Wechsel 2×/Woche) (n = 100) oder
- ein Placebo-Pflaster (n = 100).

Primärer Endpunkt war die positive Subskala des PANSS (Positive and negative syndrome scale)-Fragebogens. Bei diesem Messinstrument entsprechen niedrigere Werte weniger Symptomen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der PANSS-Gesamtscore, der Clinical Global Impression Scale (CGI)-

Severity Score, der Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)-Fragebogen und der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).

Estradiol altersabhängig wirksam

Das mediane Alter in beiden Gruppen betrug 38 Jahre. Für beide Gruppen gemeinsam lag der Anfangsscore der positiven Subskala des PANSS bei 19,6 Punkten. In beiden Gruppen verbesserte sich der Score deutlich und lag nach acht Wochen:

- in der Estradiol-Gruppe bei 13,4 Punkten und
- in der Placebo-Gruppe bei 14,4 Punkten.

Im Vergleich zu Placebo lag die Verbesserung auf der positiven Subskala des PANSS bei $-0,94$ Punkten (95%-Konfidenzintervall[KI] $-1,64$ bis $-0,24$; $p=0,008$; Effektstärke=0,38) und war damit statistisch signifikant. Auch der PANSS-Gesamtscore und der MADRS-Score verbesserten sich in der Estradiol-Gruppe im Vergleich zu Placebo. Beim CGI-Severity-Score und beim BACS konnten keine Unterschiede zwischen der Estradiol- und der Placebo-Gruppe festgestellt werden. In Post-hoc-Analysen wurde ermittelt, dass die Verbesserung der Symptomatik bei fast allen Frauen über 38 Jahren erfolgte. Bei jüngeren Patientinnen (< 38 Jahre) wurde

keine Verbesserung auf der positiven Subskala des PANSS (Differenz 0,08 Punkte, 95%-KI -0,91 bis 1,07) beobachtet.

Nebenwirkungen unter Estradiol häufiger

Empfindlichkeit der Brust (breast tenderness) und Gewichtszunahme waren in der Estradiol-Gruppe häufiger zu beobachten als in der Placebo-Gruppe.

Fazit

Die Autoren konnten die früheren Studienergebnisse replizieren. Daher schlussfolgern sie, dass transdermales Estradiol eine effektive Zusatzbehandlung zur bestehenden antipsychotischen Therapie bei Frauen ab 38 Jahren sein könnte. Bei jüngeren Frauen scheint die endogene Estradiolsynthese noch ausreichend hoch zu sein, sodass eine externe Zufuhr keinen Vorteil bringe. Die

Ergebnisse seien zwar vielversprechend, allerdings noch nicht robust genug, um eine Empfehlung aussprechen zu können. Daher seien weitere Studien notwendig.

Quelle

Weiser M, et al. Effect of adjunctive estradiol on schizophrenia among women of childbearing age – a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1842.

Epilepsie

Antiepileptika und Stillen – ein Risiko?

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Ärzte sind oft unsicher, ob sie Müttern, die Antiepileptika einnehmen, das Stillen ihrer Säuglinge empfehlen sollen. In einer neuen Studie wurde untersucht, ob und in welchen Mengen die Antiepileptika im Blut der gestillten Kinder nachweisbar sind.

Stillen in den ersten Lebensmonaten hat zahlreiche Vorteile für den Säugling, darunter ein verringertes Risiko für Asthma bronchiale und Diabetes mellitus. Nehmen stillende Mütter jedoch Arzneimittel ein, könnte das negative Auswirkungen auf den Säugling haben. Gerade im Hinblick auf Frauen unter Antiepileptika-Medikation gibt es nur wenige Daten zur Sicherheit des Stillens.

Die Autoren der MONEAD(Maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)-Studie untersuchten nun, welche Mengen der Arzneimittel im Blut der betroffenen Säuglinge nachweisbar waren. Fünf bis 20 Wochen nach der Geburt wurden von Müttern und Kindern Blutproben entnommen. Die untere Bestimmungsgrenze (Lower limits of quantification, LLoQ) war für die Arzneimittel unterschiedlich (Tab. 1).

Tab. 1. Untere Bestimmungsgrenze (LLoQ) der Epilepsie-Arzneimittel im Plasma [Birnbaum et al.]

Arzneimittel	LLoQ
Lamotrigin	0,1 µg/ml
Levetiracetam	1,8 µg/ml
Carbamazepin	0,7 µg/ml
Carbamazepin-10,11-Epoxid	0,1 µg/ml
Topiramate	1,6 µg/ml
Valproinsäure	13,1 µg/ml
Zonisamid	1,0 µg/ml
Oxcarbazepin	0,1 µg/ml

Knapp die Hälfte liegt unter der Nachweisgrenze

Von den 345 in die Studie eingeschlossenen Säuglingen wurden 222 (64,3 %) gestillt und von 146 (42,3 %) waren Daten bezüglich der Antiepileptika-Konzentration im Blut verfügbar. Die meisten Patientinnen erhielten eine Monotherapie. Nach Ausschluss von zwei Frauen, für die keine Daten vorlagen, gab es 164 passende Blutproben von 135 Müttern und ihren 138 Kindern (inklusive drei Zwillingspaaren). Bei 49,3 % der Säug-

linge lagen die Konzentrationen der Antiepileptika unter der LLoQ. Die Werte von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure und Topiramate waren alleamt niedriger.

Die Konzentrationen von Levetiracetam und Zonisamid lagen bei 71,4 % (45/63) und 60 % (3/5) der Kinder auch unter der LLoQ. Für Lamotrigin wurden bei 88,6 % (62/70) der Säuglinge Werte darüber detektiert. Die Autoren betonen in diesem Zusammenhang, dass die LLoQ für Lamotrigin niedriger war als für die meisten anderen Antiepileptika.

Lamotrigin auch nach vergessener Einnahme nachweisbar

Zwölf Mütter hatten die letzte Einnahme ihres Arzneimittels verpasst, davon sechs Frauen unter Lamotrigin-, drei unter Carbamazepin-, zwei unter Oxcarbazepin- und eine unter Zonisamid-Medikation. Bei allen sechs Kindern, deren Mütter Lamotrigin einnahmen und die letzte Einnahme vergessen hatten, lag die Arzneimittelkonzentration über der LLoQ.

Die Autoren berechneten das Verhältnis der Antiepileptika-Plasmakonzentrationen bei den Säuglingen in Bezug auf die Konzentration bei ihren Müttern. Im Median betrug dieses Konzentrationsverhältnis 28,9 % für Lamotrigin, 5,3 % für Levetiracetam, 44,2 % für Zonisamid, 5,7 % für Carbamazepin, 5,4 % für Carbamazepin-Epoxid, 0,3 % für Oxcarbazepin, 17,2 % für Topiramate und 21,4 % für Valproinsäure.