

Tab. 1. Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antiepileptika und dem Auftreten suizidaler Ereignisse in den einzelnen Studienkohorten

Kohorte	Fallpatienten [n]	Kontrollen* [n]	Adjustiertes Odds-Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Epilepsie (keine Depression oder bipolare Störung)				
Keine Antiepileptika	64	282	1,00	
Anwendung von Antiepileptika	104	399	0,59 (0,35–0,98)	0,04
Depression (keine Epilepsie oder bipolare Störung)				
Keine Antiepileptika	3 475	17 747	1,00	
Anwendung von Antiepileptika	99	157	1,65 (1,24–2,19)	0,001
Bipolare Störung (keine Epilepsie)				
Keine Antiepileptika	60	65	1,00	
Anwendung von Antiepileptika	17	14	1,13 (0,35–3,61)	0,84
Epilepsie und Depression (keine bipolare Störung)				
Keine Antiepileptika	33	64	1,00	
Anwendung von Antiepileptika	61	85	1,24 (0,56–2,72)	0,60
Epilepsie und bipolare Störung				
Keine Antiepileptika	0	0	1,00	
Anwendung von Antiepileptika	1	0	Unendlich (0,00)	Unendlich

* Insgesamt 103 Fallpatienten konnten keinen Kontrollen zugeordnet werden

Einsatz von Antiepileptika bei diesem Personenkreis waren nicht bekannt. Allerdings waren in den Krankenberichten bei 18,7% dieser Patienten in den 30 Tagen vor Verordnung des Antiepileptikums Schmerzen und mit Schmerzen verbundene Diagnosen (z. B. Herpes zoster) dokumentiert.

Suizidale Ereignisse

Insgesamt unternahmen 8212 Personen einen Suizidversuch, 464 Personen davon begingen Suizid. Dabei korrelierte die zugrunde liegende Erkrankung stärker mit der Häufigkeit suizidaler Ereignisse als die Frage, ob die Patienten Antiepileptika erhielten oder nicht.

In einer Reihe von Analysen wurden die einzelnen Studienkohorten getrennt betrachtet und einflussnehmende Parameter wie Alter, Krankheitsdauer, vorangegangene Therapien mit Antiepileptika, Lithium, Antipsychotika oder Antidepressiva, Alkoholabusus, mentale Störungen sowie chronische Krankheiten berücksichtigt.

Bei Patienten, die Antiepileptika erhielten, ohne dass sie an Epilepsie, Depression oder bipolarer Störung erkrankt waren, war das Risiko für suizidale Ereignisse gegenüber der Referenzgruppe erhöht (Odds-Ratio 2,57; 95%-Konfidenzintervall 1,78–3,71). Auch bei Patienten, die an einer oder mehreren dieser

Erkrankungen litten, war das Risiko gegenüber der Referenzgruppe erhöht. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antiepileptika und einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse bestand allerdings nur bei Patienten mit Depression (ohne Epilepsie oder bipolare Störung). Bei Patienten mit Epilepsie sowie bei Patienten mit bipolarer Störung war die Anwendung von Antiepileptika nicht mit einem signifikant erhöhten Suizidrisiko verbunden (Tab. 1).

Pharmakovigilanz

Nebenwirkungen von Antidepressiva

Das Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) hält es für erforderlich, die Produktinformation einer Reihe von Antidepressiva in Bezug auf das Risiko von Knochenbrüchen und auf bestimmte Risiken für Neugeborene zu ergänzen. Es folgt damit einer Bewertung durch die Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom März 2010.

In die Fachinformationen von *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern* (SSRI: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin) und *trizyklischen Antidepressiva* (Amitriptylin, Clomipramin, Dosulepin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin) soll aufgenommen werden, dass in epi-

Fazit

In der vorliegenden Analyse von Daten aus Allgemeinarztpraxen in Großbritannien wird das erhöhte Risiko für suizidale Ereignisse bei Patienten mit Epilepsie, Depression und bipolarer Störung bestätigt. Bei Epilepsie-Patienten wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Antiepileptika und einem erhöhten Suizidrisiko gefunden. Dagegen wurde bei Patienten mit Depression und bei Patienten ohne Epilepsie, Depression oder bipolare Störung eine Verbindung zwischen der Einnahme von antiepileptischen Wirkstoffen und dem Auftreten suizidaler Ereignisse beobachtet.

Angesichts des geringen absoluten Risikos besteht jedoch kein Anlass, aus Angst vor Suizidalität ganz auf die Einnahme von Antiepileptika zu verzichten. Vielmehr sollten der Nutzen und die Risiken wie bei anderen medikamentösen Therapien sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Quelle

Arana A, et al. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363:542–51.

Dr. Barbara Ecker-Schliff,
Holzgerlingen

nahme in der *Schwangerschaft*, insbesondere im späten Stadium, in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer *primären/persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen* beobachtet wurde (ca. 5 Fälle/1 000, Gesamtbevölkerung 1–2 Fälle/1 000). Die Neugeborenen

sollen daraufhin beobachtet werden. Für Venlafaxin und Mirtazapin ist wegen ihrer Wirkung auf das serotonerge System ein entsprechender Hinweis vorgesehen, auch wenn hier keine Studiendaten vorliegen.

Gemäß BfArM-Stufenplanverfahren beginnt mit Veröffentlichung im Bun-

desanzeiger eine sechswöchige Anhebungsfrist. Einige Hersteller haben die Ergänzungen bereits nach dem europäischen Bewertungsbericht umgesetzt.

http://www.bfarm.de/clin_094/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-ssri.html;jsessionid=2BEAABC8CDC631E4C0BF8949CF85C50C (Mitteilung vom 20.12.2010) *ho*

Antiepileptika

Anhaltende Reduktion der Anfallsfrequenz mit Eslicarbazepinacetat

Seit mehr als einem Jahr ist das Antiepileptikum Eslicarbazepinacetat auf dem Markt. Auf der Neurowoche 2010 wurden nun Erfahrungen aus der offenen Langzeitbehandlung präsentiert. Sie dokumentieren eine anhaltende Wirksamkeit in der längerfristigen Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle bei Erwachsenen. Auch die Depression, eine häufig Komorbidität der Epilepsie, wird günstig beeinflusst.

Das Antiepileptikum Eslicarbazepinacetat (ESL, Zebinix®) steht seit April 2009 zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zur Verfügung. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung von Carbamazepin, die vergleichbar wirksam ist, aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzt. Untersuchungen im Tiermodell zeigen, dass ESL ein besseres Verhältnis von Wirksamkeit zu Toxizität hat als Oxcarbazepin und Carbamazepin.

Zulassungsstudien:

Reduktion der Anfallsfrequenz

Die EU-Zulassung von ESL stützt sich auf die Ergebnisse von drei randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit 1 049 vorbehandelten Patienten. Sie erhielten über 26 Wochen ESL zusätzlich zu mindestens einem, meist zwei anderen Antiepileptika, vor allem Carbamazepin (56%), Valproinsäure (24%) oder Lamotrigin (21%). In Tagesdosen von 800 mg und 1 200 mg war die Add-on-Therapie mit ESL Placebo signifikant überlegen; die Ansprechraten, definiert als Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50%, betrugen 36,3% ($p=0,0001$) beziehungsweise 43,5% ($p<0,0001$) (Pla-

zebo: 21,5%). Als ZNS-assoziierte Nebenwirkungen traten unter der höchsten Dosierung von 1 200 mg bei 28,9% Schwindelgefühl, bei 15% Somnolenz und bei 13,6% Kopfschmerzen auf. Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt; ihre Häufigkeit lag nach sechs Behandlungswochen auf Placebo-Niveau. Die Inzidenz von Hautausschlägen war mit 3,2% unter der Maximaldosierung vergleichsweise niedrig.

Offene Ein-Jahres-Daten: auch langfristig wirksam

Die Erfahrungen aus der offenen Langzeitbehandlung über ein Jahr zeigten, dass die Reduktion der Anfallsfrequenz mindestens erhalten werden kann. Unter einer medianen Tagesdosis von 800 mg ließ sich innerhalb der zwölfmonatigen Beobachtungsphase eine anhaltende Abnahme der Anfallsfrequenz um 39 bis 58% erreichen. Die durchschnittliche Retentionsrate lag bei 73,5%: 612 von 833 Patienten wurden nach einem Jahr weiterhin mit ESL behandelt.

Depressive Symptomatik beachten

Da nahezu alle zur Behandlung fokaler epileptischer Anfälle zugelassenen Arzneistoffe die epileptischen Anfälle vergleichbar gut unterdrücken, entschei-

den über die Wahl des Medikaments letztlich andere Kriterien. Bei Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie finden sich erkrankungsspezifische und behandlungsbedingte Eigenheiten, die in der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. Dazu gehört auch die depressive Symptomatik, eine wichtige Begleitmorbidität der Epilepsie. Neben dem Nebenwirkungsprofil der Antiepileptika kann bei Patienten mit schwerer Epilepsie das Ausmaß der Depression für die Lebensqualität entscheidender sein als die Zahl der Anfälle. Auf depressiogene Antiepileptika sollte deshalb nach Meinung von Dr. Günter Krämer, Zürich, verzichtet werden. Er betonte die günstigen Effekte von ESL auf die depressive Symptomatik bei Epilepsiepatienten, wie sie in der offenen Langzeitbeobachtung gezeigt werden konnte. Dazu war der veränderungssensitive Depressionsfragebogen MADRS (Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala) herangezogen worden, den insgesamt 828 Patienten zu Beginn der ESL-Therapie (mediane Tagesdosis: 800 mg) sowie nach maximal einem Jahr in der offenen Weiterführung beantworteten. Es zeigte sich ein günstiger Einfluss von ESL auf die depressive Symptomatik, unabhängig davon ob es sich um eine schwerwiegende oder moderate bis leichte Depression handelte. In den meisten Subskalen, wie etwa Traurigkeit, verminderter Schlaf oder Gefühllosigkeit, wurde eine Verbesserung erreicht.

Keine Bildung von neurotoxischem Epoxid

Patienten mit Epilepsie klagen häufig auch über kognitive Störungen wie Vergesslichkeit und langsames Denken. Vorrangig betroffen sind Menschen mit