

## Referiert &amp; kommentiert

beruhen, dass es einen deutlichen Effektunterschied in Abhängigkeit von der Ausgangsschwere der Depression bei HAMD-Items gibt, die *nicht* die Kernsymptomatik der Depression beschreiben, aber eben nicht bei der depressiven Symptomatik an sich. Die Schlussfolgerung der Analyse von Kirsch et al. ist also letztendlich einem Artefakt der verwendeten Skala geschuldet.

In der Diskussion verweisen die Autoren zu Recht, wie auch der Kommentator dieser Studie, Furukawa, darauf, dass eine Reihe anderer Studien ein ähnliches Resultat wie Hieronymus et al. fanden, aber auch ähnliche wie Kirsch et al.

Falls diese Ergebnisse bestätigt werden sollten, ist das rasch übernommene Pa-

radigma, dass Antidepressiva bei leichteren Depressionen keine von Placebo unterschiedliche Wirksamkeit erzielen können, nicht mehr zu halten. Es wäre schön, aber wohl eine illusorische Annahme, wenn diese Studie eine ähnlich breite Rezeption erführe wie jene von Kirsch vor elf Jahren, auch in der Laienpresse.

**Interessenkonflikterklärung**

Prof. Volz erklärt folgende potenzielle Interessenkonflikte aus den letzten zwei Jahren:

Beratungen: Lundbeck, Pfizer Pharma, Dr. Willmar-Schwabe, Bayer Vital, Janssen-Cilag, Otsuka Pharma Deutschland, neuraxpharm, Recordati Deutschland  
Vorträge: Lundbeck, AstraZeneca, Pfizer Pharma, Dr. Willmar-Schwabe, Bayer Vital, Lilly Deutschland, Janssen-Cilag, Servier Deutschland, Dr. Pflieger Arzneimittel  
Aktien: Novartis

**Quellen**

Hieronymus F, et al. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:745–52.

Furukawa TA. Baseline severity and efficacy of antidepressants: into the third generation of research. *Lancet Psychiatry* 2019;6:715–6.

**Literatur**

1. Kirsch I, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.

## Epilepsie



## Kongenitales Missbildungsrisiko bei pränataler Exposition von zehn Antiepileptika

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

**Eine umfangreiche Kohortenstudie auf der Basis französischer Krankenversicherungsdaten belegt, bezogen auf 23 spezifische Fehlbildungen, erneut das hohe Missbildungsrisiko von Valproinsäure bei Einnahme in der Frühschwangerschaft. Für die anderen betrachteten Antiepileptika gab es nur wenige Sicherheitssignale.**

**A**ntiepileptika werden nicht nur zur Behandlung der Epilepsie, sondern auch zur Behandlung neuropathischer Schmerzen, psychiatrischer Erkrankungen und zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt. Ein Problem der Antiepileptika ist das Risiko kongenitaler Missbildungen, wenn sie in der Frühschwangerschaft eingenommen werden. Hier gibt es seit vielen Jahren eindeutige Daten zu einem erhöhten Risiko für Valproinsäure. Bei einer Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren Antiepileptika ist das Missbildungsrisiko für das Neugeborene deutlich höher als bei einer Monotherapie.

**Methodik**

Es handelt sich um eine nationale Kohortenstudie auf der Basis von französischen Krankenversicherungsdaten. Hierbei wurden zwei Datenbanken genutzt, die über identische Patientencodes miteinander verknüpft sind: die Datenbank der nationalen Krankenversicherung mit Informationen über alle ambulant erbrachten medizinischen Leistungen und u. a. die Verordnung von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln sowie die nationale Datenbank zu Krankenhausaufnahmen und -entlassungen, u. a. mit Informationen zu Entlassdiagnosen.

Für die retrospektive Kohortenstudie wurden alle Entbindungen (ohne Mehrlingsschwangerschaften) im Zeitraum zwischen Januar 2011 und März 2015 erfasst. Als Expositionsgruppe wurden Frauen ausgewählt, die im Zeitraum von einem Monat vor und zwei Monaten nach Beginn der Schwangerschaft eine Verordnung über ein Antiepileptikum einlösten. Die Vergleichsgruppe waren schwangere Frauen ohne Verschreibung von Antiepileptika. Kongenitale Missbildungen (aus einer Liste von 23 spezifischen Fehlbildungen) wurden bis zu 12 Monate nach der Geburt erfasst.

**Ergebnisse**

Die analysierte Kohorte umfasste 1 886 825 Schwangerschaften. Während dieser Schwangerschaften hatten 8794 Frauen eine Verschreibung eines Antiepileptikums erhalten: 2997 Lamotrigin, 1671 Pregabalin, 980 Clonazepam, 913 Valproinsäure, 579 Levetiracetam, 517 Topiramate, 512 Carbamazepin, 365 Gabapentin, 139 Oxcarbazepin und 80 Phenobarbital (41 andere).

Die Einnahme von Valproinsäure war mit acht spezifischen kongenitalen Missbildungen assoziiert. Die häufigsten waren Spina bifida (Odds-Ratio [OR]

## Referiert &amp; kommentiert

19,4), atrialer oder ventrikulärer Septumdefekt im Herzen (OR 9,0 bzw. 4,0), Atresie der Pulmonalklappe (OR 27,8), hypoplastisches Rechtsherzsyndrom (OR 19,6), Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (OR 5,4) und Hypospadie (OR 4,8). Die Exposition gegenüber Topiramaten erhöhte das Risiko einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (OR 6,8). Auf Basis kleiner Fallzahlen (n=2 bis 4) zeigte sich außerdem eine signifikante Assoziation zwischen Clonazepam und Mikrozephalie, Phenobarbital und Ventrikelseptum-Defekten sowie Pregabalin und Koarktation der Aorta (OR 10,2, 10,5 sowie 5,8). Es gab keine signifikanten Assoziationen für die Einnahme von Lamotrigin, Levetiracetam, Carbamazepin, Oxcarbazepin oder Gabapentin und kongenitale Missbildungen.

## Schlussfolgerungen

Eine große Analyse des französischen Versicherungssystems zeigt, dass Valproinsäure das höchste Risiko hat, zu kongenitalen Missbildungen zu führen. Topiramaten erhöht das Risiko von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

## Kommentar

Diese große Registerstudie aus Frankreich belegt zum wiederholten Mal das hohe Missbildungsrisiko von Valproinsäure in der Frühschwangerschaft. Daher sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter Valproinsäure nur dann eingesetzt werden, wenn alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Behandelte Patientinnen müssen auf das Risiko und die Wichtigkeit einer wirksamen Kontrazeption aufmerksam gemacht werden. Erfreulich war die

Beobachtung, dass die meisten anderen Antiepileptika kein oder nur ein minimal erhöhtes Risiko für kongenitale Missbildungen aufweisen. Die Ergebnisse beziehen sich allerdings nur auf eine Monotherapie mit Antiepileptika. Die Einnahme mehrerer Antiepileptika erhöht das Missbildungsrisiko deutlich. Dies war aber nicht Thema der hier referierten Studie. Ein Schwachpunkt der Studie ist, dass sie nur die Verschreibung bzw. Abgabe von Arzneimitteln erfasst. Ob die Antiepileptika tatsächlich eingenommen wurden, lässt sich nicht überprüfen.

## Quelle

Blotière PO, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019;93:e167–e80.

## Schwere neurodegenerative Erkrankungen

## Neue Wege in der Therapie

Dr. Maja M. Christ, Stuttgart

**Neurodegenerative Erkrankungen zu behandeln, ist herausfordernd. Während es für die multiple Sklerose (MS) bereits zahlreiche Therapieoptionen gibt, ist der „unmet medical need“ z. B. für Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) oder spinale Muskelatrophie (SMA) weiterhin hoch. Einige Entwicklungen stellten Experten am 27. September 2019 auf einem von der Firma Roche veranstalteten Pressegespräch im Rahmen des 92. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) vor.**

## Multiple Sklerose: Ocrelizumab

Der multiplen Sklerose liegt eine Dauerinflammation zugrunde: Auch außerhalb der Schübe finden sich Entzündungszellen im Gewebe. Um Patienten eine Hirnbiopsie ersparen zu können, werden weiterhin aussagekräftige Biomarker gesucht. Ein interessanter Kandidat für die Überwachung des Behandlungseffekts sind Prof. Dr. med. Volker Limmroth, Köln, zufolge Neurofilamente im Liquor (NfL). Der gegen CD20 auf B-Lymphozyten gerichtete monoklonale

Antikörper Ocrelizumab (Ocrevus®) reduziert die NfL-Spiegel signifikant. Dieser Biomarker ist zwar nicht spezifisch für MS, eignet sich Limmroth zufolge aber für die Verlaufskontrolle von Patienten, die keine weiteren Erkrankungen haben.

Für Ocrelizumab liegen inzwischen die 6-Jahres-Daten der Studien ORATORIO und OPERA vor. Für die primär progrediente MS (PPMS) ergab sich nach 6,5 Jahren Beobachtungszeit für Patienten mit einem früheren The-

rapiebeginn und einer kontinuierlichen Ocrelizumab-Gabe eine geringere Behinderungsprogression als bei späterer Einstellung auf den Antikörper (Hazard-Ratio [HR] inkl. offene Verlängerungsphasen 0,72; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,58–0,89; p = 0,002). Auch bei der schubförmigen MS (RRMS) führte ein früher Therapiestart auf lange Sicht zu einer signifikanten Reduktion der Behinderungsprogression.

Mit der CASTING-Studie wurde ein Wechsel auf Ocrelizumab bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen untersucht. Die Interimsanalyse nach einem Jahr ergab für sechs von sieben RRMS-Patienten Freiheit von Krankheitsaktivität (NEDA). Das Sicherheitsprofil war konsistent zu vorherigen Studien. Insgesamt blieb die Rate schwerwiegender Infektionen gering.

## NMOSD: Satralizumab

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen umfassen mehrere Erkrankungen, die – so Limmroth – in der Zukunft sicher als eigenständige Erkrankungen beschrieben werden. Es werden Präva-