

Ergebnisse

Über alle Studien hinweg war die *Zahl der Tage* mit Spannungskopfschmerzen und die *Häufigkeit* von Migräneattacken unter einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva um 30% niedriger als unter Placebo. Die Wirkung der Trizyklika nahm mit der Dauer der Einnahme zu. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Behandlung die *Intensität* der Kopfschmerzen um mindestens 50% verringert, war unter Trizyklika höher als unter Placebo, und zwar um 41% bei Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz und um 80% bei Patienten mit Migräne.

Trizyklische Antidepressiva waren nicht nur gegenüber Placebo überlegen, sondern auch signifikant besser wirksam

als selektive Serotonin-Wiederaufnahmemehemer.

Erwartungsgemäß hatten Trizyklika mehr Nebenwirkungen als Placebo. Die am häufigsten genannten Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Benommenheit und Gewichtszunahme.

Kommentar

Diese große Metaanalyse belegt, was in kleineren Studien und durch klinische Erfahrungen bereits bekannt ist. Trizyklische Antidepressiva sind zweifellos sowohl in der Migräneprophylaxe wie bei der Behandlung chronischer Spannungskopfschmerzen wirksam. Die Wirksamkeit ist besonders hoch bei Patienten, die gleichzeitig an einer

Depression leiden. Die Metaanalyse belegt auch, was mehrere randomisierte Studien gezeigt haben, nämlich, dass trizyklische Antidepressiva signifikant besser wirksam sind als selektive Serotonin-Wiederaufnahmemehemer.

Trizyklika verursachen allerdings eine ganze Reihe unangenehmer Nebenwirkungen, wobei im klinischen Alltag die Gewichtszunahme das größte Problem sein dürfte.

Quelle

Jackson JL, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c5222 (doi:10.1136/bmj.c5222).

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,
Essen

Nebenwirkungen**Antipsychotische Therapie und Risiko venöser Thromboembolien**

Es gibt eine eindeutige Assoziation zwischen der Einnahme von Antipsychotika und dem Risiko tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Das Risiko ist besonders erhöht bei Patienten, die diese Medikamente zum ersten Mal einnehmen und bei Patienten die atypische Neuroleptika erhalten.

Venöse Thromboembolien gehen mit einem erhöhten Risiko von Lungenembolien einher. Lungenembolien wiederum sind auch heute noch in einem hohen Prozentsatz tödlich. Es gab bisher eine Reihe von kleineren Beobachtungsstudien, die nahe legten, dass Neuroleptika zu einem erhöhten Risiko von venösen Thromboembolien führen. Dies wurde allerdings bisher noch nicht in einer großen Population untersucht.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wurde in der Datenbasis von praktischen Ärzten in England durchgeführt. Erfasst wurden zunächst Patienten, die zwischen Januar 1996 und Juli 2007 eine venöse Thromboembolie erlitten. Jeder dieser Patienten wurde dann mit vier alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollen verglichen, die im vergleichbaren Zeitraum in derselben Praxis behandelt wurden. Der primäre Outcome war das Odds-Ratio (OR) für venöse

Thromboembolien bei Patienten, die antipsychotische Medikamente einnahmen.

Die Studie stützt sich auf eine Population von über sieben Millionen Menschen. Darunter fanden sich 25 532 Patienten mit venösen Thromboembolien; von diesen hatten 15 975 Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose und 9 577 eine Lungenembolie erlitten. Diese Fälle wurden 89 491 Kontrollen gegenübergestellt.

Patienten, die in den vergangenen 24 Monaten ein Neuroleptikum verschrieben bekommen hatten, hatten ein um 32% erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien verglichen mit Patienten, die diese Medikamente nicht eingenommen hatten (OR 1,32; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,23–1,42). Ein signifikant erhöhtes Risiko fand sich

- bei derzeitiger Einnahme von Neuroleptika (OR 1,56; KI 1,39–1,75),

- bei Patienten, die Neuroleptika zum ersten Mal einnahmen (OR 1,97; KI 1,66–2,33),
- bei Patienten, die Neuroleptika längere Zeit einnahmen (OR 1,29; KI 1,99–1,51) und
- bei Patienten, die Neuroleptika in einem Zeitraum von 4 bis 12 Monaten zuvor eingenommen hatten (OR 1,36; KI 1,20–1,54).

Patienten, bei denen die Einnahme der Neuroleptika länger als 12 Monate zurücklag, hatten kein erhöhtes Risiko mehr.

Patienten mit *konventionellen Neuroleptika* hatten ein um 28% erhöhtes Risiko (KI 1,18–1,38), Patienten mit *atypischen Neuroleptika* ein um 73% erhöhtes Risiko (KI 1,37–2,17). Hochpotente Neuroleptika brachten interessanterweise ein geringeres Risiko mit sich als niedripotente Neuroleptika (OR 1,28 vs. 1,99). Innerhalb der Gruppe der Neuroleptika war das Thromboembolierisiko bei Einnahme von Haloperidol oder Quetiapin am höchsten (OR 2,17 bzw. 2,81).

Kommentar

Diese sehr große Fall-Kontroll-Studie belegt zum ersten Mal recht eindeutig, dass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Neuroleptika und venösen Thromboembolien besteht. Das Risiko ist beson-

ders hoch, wenn Neuroleptika zum ersten Mal gegeben werden. Für den klinischen Alltag ist es besonders wichtig, dass das Risiko von venösen Thromboembolien mit dem Alter zunimmt und die hier gefundenen Ergebnisse insbesondere Menschen im Alter über 75 Jahre betreffen. Ungeklärt bleibt allerdings, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen

den Medikamenten und den venösen Thromboembolien gibt oder ob bestimmte Neuroleptika eher mit einer Immobilität verknüpft sind, die dann das erhöhte Risiko erklärt.

Leider wurde nicht untersucht, ob eine Anamnese von venösen Thrombosen zu einem erhöhten Risiko unter Einnahme von Neuroleptika prädisponiert. Dies hätte die Aufklärung

von Patienten über das potenzielle Risiko deutlich erleichtert.

Quelle

Parker C, et al. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.

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

Arzneimittelsicherheit

Suizidrisiko unter Antiepileptika abhängig von der Erkrankung

In einer retrospektiven Kohortenstudie, in der die Daten von mehr als fünf Millionen Patienten aus Allgemeinarztpraxen in Großbritannien ausgewertet wurden, wurde bei Epilepsie-Patienten kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antiepileptika und suizidalen Handlungen gefunden. Bei depressiven Patienten sowie bei Personen, die nicht an Epilepsie, Depression oder bipolaren Störungen litten, war jedoch das Risiko für suizidale Ereignisse unter Therapie mit Antiepileptika erhöht.

Patienten mit psychiatrischen Störungen, insbesondere mit affektiven Störungen, haben gegenüber der Durchschnittsbevölkerung ein höheres Suizidrisiko. Bei Patienten, die an psychiatrischen Erkrankungen leiden, ist das Risiko für einen Suizid noch stärker erhöht, wenn außerdem eine Epilepsie vorliegt. Zugleich ist eine Epilepsie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer psychiatrischen Erkrankung (vor allem Depressionen kommen bei Epileptikern häufig vor), und auch bei Epileptikern ohne komorbide psychiatrische Erkrankung kann das Suizidrisiko erhöht sein. Im Januar 2008 ordnete die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) an, dass Hersteller von Antiepileptika vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken und Handlungen unter der Therapie warnen müssen. Vorausgegangen war eine Metaanalyse von Placebo-kontrollierten Studien zu elf Antiepileptika: Patienten, die mit Antiepileptika behandelt wurden, hatten in diesen Studien ein fast doppelt so hohes Risiko für suizidale Ereignisse wie Patienten, die ein Placebo erhielten. Das Risiko stieg dabei kurz nach Beginn der

Therapie und blieb unabhängig vom Typ des Antiepileptikums und der Indikation erhöht. Die absolute Zahl suizidaler Ereignisse war in diesen Studien allerdings sehr gering, weshalb zwischen den einzelnen Wirkstoffen und den zugrunde liegenden Erkrankungen kein Unterschied festgestellt wurde.

Methoden

In der vorliegenden Kohortenstudie wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung oder Nichtanwendung von Antiepileptika einerseits und suizidalen Ereignissen (Suizide, versuchte Suizide) andererseits bei Patienten mit Epilepsie, Depression oder bipolaren Störungen untersucht. Hierfür wurden Daten der THIN(The health improvement network)-Datenbank ausgewertet. Die Datenbank wird aus den täglichen Berichten von Allgemeinarztpraxen gespeist und liefert anonymisierte demographische und medizinische Informationen über individuelle Patienten und deren Krankengeschichte sowie die verordneten Arzneimittel. Die Daten sind in Großbritannien repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung.

Im ersten Teil der Studie wurden aus diesem Datenpool Patienten mit Epilepsie, Depression oder bipolaren Störungen identifiziert und die Inzidenz suizidaler Ereignisse in diesen Patientengruppen unabhängig von der Medikation bestimmt. Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahme beziehungsweise der Nicht-Einnahme von Antiepileptika und suizidalen Ereignissen analysiert. Als Referenz diente ein Patientenkollektiv, das weder an Epilepsie, Depressionen oder bipolaren Störungen litt noch Antiepileptika (gegen eine weitere, unbekanntete Erkrankung) einnahm. Personen, die in der Vorgeschichte suizidale Ereignisse aufwiesen oder eine familiäre Prädisposition hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Charakteristika der Patienten

Die Studienkohorte umfasste insgesamt 5 130 795 Patienten, die Nachbeobachtungszeit belief sich insgesamt auf 31 527 585 Patientenjahre. Die mittlere Nachbeobachtungszeit für alle Studienkohorten lag bei $6,2 \pm 5,2$ Jahren. 48,6% der Patienten waren Männer, das mittlere Alter betrug $33,7 \pm 23,1$ Jahre. Insgesamt 66 925 Patienten waren Epileptiker; von diesen litten 16 120 Patienten nicht an einer Depression oder bipolaren Störung und erhielten keine Antiepileptika. Auch 435 790 Patienten, die nur an einer Depression litten, und 3 814 Patienten, die nur eine bipolare Störung hatten, wurden nicht mit Antiepileptika behandelt. Insgesamt 77 319 Patienten bekamen Antiepileptika, hatten aber weder Epilepsie noch eine Depression oder bipolare Störung. Die Indikationen für den