

Valproinsäure-Exposition 92. Durchschnittlich war der IQ der Valproinsäure-exponierten

- um 9 Punkte niedriger als bei Lamotrigin-exponierten Kindern (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 3,1–14,6;  $p=0,009$ ),
- um 7 Punkte niedriger als bei Phenytoin-exponierten Kinder (95%-KI 0,2–14,0;  $p=0,04$ ) und
- um 6 Punkte niedriger als bei Carbamazepin-exponierten Kinder (95%-KI 0,6–12,0;  $p=0,04$ ).

Die Assoziation zwischen der Intelligenzminderung und der Valproinsäure-Einnahme war dosisabhängig. Der IQ von Kindern und Müttern war signifikant korreliert in den Gruppen der Lamotrigin-, Carbamazepin- und Phenytoin-exponierten Kinder, nicht aber von Kindern aus der Valproinsäure-Gruppe.

#### Diskussion

Die In-utero-Exposition gegenüber Valproinsäure führt bei den Kindern im Alter von drei Jahren zu einem stärkeren kognitiven Defizit als andere Antiepileptika. Die Ergebnisse der größten prospektiven Studie zum kognitiven

Langzeit-Outcome bei Kindern mit In-utero-Exposition gegenüber Antiepileptika decken sich mit den Ergebnissen von kleineren retrospektiven Untersuchungen.

Trotzdem sollten die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden. Die Studie war nicht randomisiert, weshalb die Wahl des jeweiligen Antiepileptikums mit mütterlichen Prädiktoren assoziiert gewesen sein könnte, die per se eine schlechtere kognitive Entwicklung des Nachwuchses beinhalten. Auch ist die Zahl der gegenüber Valproinsäure exponierten Kinder immer noch sehr klein, so dass weitere Studien ein mögliches Risiko verifizieren müssen.

Wie die Erkenntnisse dieser Interimsanalyse in der Praxis umgesetzt werden sollen, ist immer noch nicht ganz klar. Denn schon vor der Publikation dieser Studie war Valproinsäure wegen der bekannten Missbildungsgefahr nicht das Mittel der ersten Wahl für schwangere Epileptikerinnen. Bei fokalen Epilepsien wird für Schwangere Carbamazepin empfohlen, ein erhöhtes Risiko für Missbildungen oder kognitive Defizite ist für diesen Wirkstoff nicht be-

kannt. Problematisch ist die Wahl des Antiepileptikums bei Schwangeren mit generalisierten Epilepsien, bei denen Valproinsäure oftmals besser wirkt als Lamotrigin oder Topimarat. Möglicherweise ist eine Reduktion der Valproinsäure-Dosis unter 800 mg/Tag ein Weg, die Risiken für das Ungeborene zu minimieren. Valproinsäure-Tagesdosen unter 800 mg sind vermutlich mit einer den übrigen Antiepileptika vergleichbaren Missbildungsrate verbunden. Ideal wäre auf jeden Fall das klärende Gespräch mit der Patientin noch vor der Konzeption und eine eventuelle Umstellung der Medikation. Eine Umstellung der Antiepileptika nach Vorliegen eines positiven Schwangerschaftstests ist immer problematisch und häufig auch vergeblich, da möglicherweise schon eine Schädigung des Feten eingetreten ist.

#### Quellen

Meador KJ, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.

Tomson T. Which drug for pregnant woman with epilepsy? *N Engl J Med* 2009;360:1667–9.

Dr. Barbara Kreutzkamp,  
Hamburg

## Akutbehandlung der Depression

### Mirtazapin und Paroxetin – in Kombination wirksamer als allein

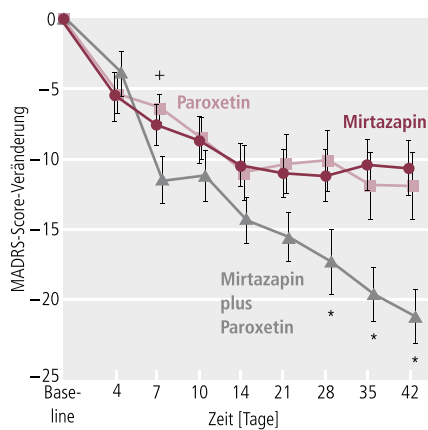
**In einer kleinen 6-wöchigen Doppelblindstudie wurden Patienten mit einer Major Depression mit Paroxetin (20 mg/Tag) oder Mirtazapin (30 mg/Tag) behandelt. Eine dritte Gruppe erhielt von Beginn an eine Kombination beider Antidepressiva. Im Vergleich zu den beiden Monotherapiegruppen kam es in der Kombinationsgruppe zu einer signifikanten Verbesserung der Depressionssymptome. Auch die Remissionsraten waren unter der Kombinationsbehandlung deutlich höher als unter Mirtazapin und Paroxetin allein.**

Gemessen an den Ansprechraten (50–60%) oder Remissionsraten (ca. 35%) in klinischen Akutstudien ist die Wirksamkeit der heutigen Antidepressiva nicht sehr befriedigend. Die Autoren der vorliegenden Studie vermuteten, dass sich Paroxetin und Mirtazapin aufgrund komplementärer pharmakologischer Wirkungsmechanismen bei einer Kombinationsbehandlung in ihrer Wirksamkeit gegenseitig verstärken. Es

war daher das Ziel der Studie, die Wirksamkeit der Kombination von Paroxetin und Mirtazapin zu untersuchen und zu zeigen, dass die Kombinationstherapie besser wirksam ist als die Monotherapie mit beiden Antidepressiva.

Eingeschlossen wurden depressive Patienten mit der Diagnose einer Major Depression (DSM-IV) und einem Score von  $\geq 18$  auf der Hamilton Rating Scale for Depression, 17-Item-Version

(HAMD-17). Insgesamt nahmen 61 Patienten teil (Paroxetin:  $n=19$ , Mirtazapin  $n=21$ , Kombination:  $n=21$ ). Eine Gruppe erhielt 2-mal 10 mg Paroxetin morgens und 2 Plazebos abends, eine weitere Gruppe erhielt 2-mal 15 mg Mirtazapin abends und 2 Plazebos morgens und die dritte Gruppe erhielt 2-mal 10 mg Paroxetin morgens und 2-mal 15 mg Mirtazapin abends. Die Dosierung wurde vier Wochen konstant gehalten. Bei den Nichtrespondern nach Woche 4 wurde die Dosis im Paroxetin-Arm auf 30 mg/Tag und im Mirtazapin-Arm auf 45 mg/Tag gesteigert. Bei den Nichtrespondern unter der Kombination wurde die Dosierung nicht verändert. Beurteilungsinstrumente bei jeder Visite waren HAMD-17, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), klinischer Gesamteindruck, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) und Remissionsrate nach MADRS (Score  $\leq 10$ ). Visiten fanden statt bei Einschluss



**Abb. 1.** Änderung des MADRS-Scores ab dem Einschluss (LOCF-Analyse; + Kombination vs. Paroxetin  $p=0,013$ ; \* Kombination vs. beide Monotherapie-Arme  $p<0,05$ )

und an den Tagen 4, 10, 14, 21, 28, 35 und 42.

Die deutlichsten Effekte zeigten sich im MADRS-Score (Abb. 1). Ab Woche 4

waren die Änderungen der mittleren Scores unter der Kombinationsbehandlung signifikant höher als unter der Monotherapie beider Substanzen.

Nach HAMD-17 und CGI-S waren die Änderungen unter der Kombination nur nach Woche 6 signifikant höher als in den Monotherapie-Armen.

Die Unterschiede in den Remissionsraten (Kombination 43 %, Paroxetin 26 %, Mirtazapin 19 %) waren zwar deutlich, aber nicht statistisch signifikant.

Von den sechs Patienten, die vorzeitig die Studie beendeten, brachen drei die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab (einer unter Paroxetin, zwei unter der Kombination).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren unter Paroxetin Insomnie, Übelkeit, Ängstlichkeit, unter Mirtazapin Somnolenz, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme und unter der Kombination Somno-

lenz, Mundtrockenheit und Übelkeit (je  $\geq 20\%$  der Patienten).

Nach Ansicht der Autoren wurde die Kombinationsbehandlung gut vertragen und stellt eine zeitsparende Alternative zu anderen Behandlungsstrategien dar.

#### Kommentar

Es handelt sich hier um eine kleine Studie, bei der daher nicht so sehr die Größe der Effekte von Bedeutung ist, in der aber die Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit der Kombination durch alle Beurteilungsinstrumente unterstützt werden.

#### Quelle

Blier P, et al. Mirtazapine and paroxetine in major depression: A comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:457–65.

Priv.-Doz. Dr. Dieter Angersbach, Wolfratshausen

## Chronische Schmerzen

### Fibromyalgie-Behandlung mit Antidepressiva

Die Ergebnisse einer Metaanalyse über 18 randomisierte kontrollierte Studien deuten darauf hin, dass vor allem trizyklische Antidepressiva Fibromyalgiesymptome lindern können.

Die Prävalenz des Fibromyalgiesyndroms (FMS) in der westlichen Welt liegt bei geschätzten 0,5 bis 5,8 %, wobei zu 90 % Frauen betroffen sind. Das Amerikanische Rheumatologie-Kolleg definiert FMS als ausgedehnte, multilokuläre Schmerzzustände von mindestens 3-monatiger Dauer und Druckschmerz an mindestens 11 von 18 definierten Körperstellen („tender points“). Zu den assoziierten Symptomen gehören unter anderem Depressionen, Erschöpfungszustände und Schlafstörungen. Die Lebensqualität von Patienten mit FMS ist deutlich vermindert, die volkswirtschaftliche Belastung durch die Krankheit ist sehr hoch.

Da sich bei FMS-Patienten ein gestörter Serotonin-Metabolismus nachweisen lässt, sind Antidepressiva die am häufigsten untersuchten Therapeutika zur Linderung der Symptome. Ob und inwieweit Antidepressiva aus unterschied-

lichen Gruppen die Beschwerden der Patienten mindern, prüften Ärzte des Klinikums Saarbrücken in einer Metaanalyse. Die 18 eingeschlossenen, randomisiert-kontrollierten Studien mit 1427 Teilnehmern dauerten durchschnittlich acht Wochen und waren mit tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TCA), mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), mit Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI) oder mit Monoaminoxidasehemmern (MAO) durchgeführt worden.

Allgemein war ein deutlicher Zusammenhang erkennbar zwischen der Behandlung mit Antidepressiva und einer Minderung von

- Schmerzen (standardisierte mittlere Differenz [SMD]  $-0,43$ ; 95%-Konfidenzintervall [KI]  $-0,55$  bis  $-0,30$ ),
- Erschöpfung (SMD  $-0,13$ ; 95%-KI  $-0,26$  bis  $-0,01$ ),

- Niedergeschlagenheit (SMD  $-0,26$ ; 95%-KI  $-0,39$  bis  $-0,12$ ) und
- Schlafstörungen (SMD  $-0,32$ ; 95%-KI  $-0,46$  bis  $-0,18$ ).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich unter der Behandlung mit Antidepressiva merklich (SMD  $-0,31$ ; 95%-KI  $-2,57$  bis  $-0,71$ ).

Die Schmerzreduktion war am größten bei den TCA (SMD  $-1,64$ ; 95%-KI  $-2,57$  bis  $-0,71$ ), mittelmäßig bei den MAO-Hemmern (SMD  $-0,54$ ; 95%-KI  $-1,02$  bis  $-0,07$ ) und gering bei den SSRI (SMD  $-0,39$ ; 95%-KI  $-0,77$  bis  $-0,01$ ) und den SNRI (SMD  $-0,36$ ; 95%-KI  $-0,46$  bis  $-0,25$ ).

Nicht bekannt ist, ob der Erfolg der Behandlung mit Antidepressiva nach Abbruch der Therapie anhält und ob diese Medikamente die mit FMS verbundenen Kosten insgesamt reduzieren. Um das zu erforschen sind länger dauernde und differenziertere Studien nötig.

#### Quelle

Häuser W, et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. A meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198–209.

Rosemarie Ziegler, Albershausen