



Abb. 1. Fingolimod hält den Verlust des Hirnvolumens auf, unabhängig davon, ob bei den Patienten vor Therapiebeginn kontrastmittelanreichernde Herde im MRT vorhanden waren oder nicht (Subgruppenanalyse der FREEDOMS-Studie) [4]

prozentuale Verlust an Hirnvolumen. In der FREEDOMS-Studie konnte mithilfe des SIENA-Programms (Structural image evaluation of normalised atrophy) dokumentiert werden, dass unter der zweijährigen Behandlung mit Fingolimod die zerebrale Atrophie signifikant langsamer verlaufen war als unter Einnahme von Placebo. Der Vergleich

der Patienten mit und ohne Kontrastmittelanreichernde Läsionen vor Studienbeginn ergab, dass das Vorhandensein von Entzündungsaktivität zwar die Abnahme des Gehirnvolumens beschleunigt, die Wirksamkeit von Fingolimod davon aber nicht beeinträchtigt wird (**Abb. 1**). Bei Patienten mit Kontrastmittelanreichernden Herden war der Unter-

schied zwischen Verum- und Placebo-Gabe allerdings nicht schon nach sechs, sondern erst nach 24 Monaten signifikant [4].

Quellen

1. Kappos L, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med* 2010;362;387–402.
2. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362;402–15.
3. Cohen JA et al. The benefits of fingolimod in multiple sclerosis patients experiencing persistent disease activity despite previous treatment with disease-modifying therapies: results from the phase III TRANSFORMS study and its extension [Poster] 21st ENS Meeting, Lissabon, 28.–31. Mai 2011:P901.
4. Kappos L et al. Fingolimod reduces the brain volume loss in relapsing-remitting multiple sclerosis irrespective of baseline inflammatory activity: results from FREEDOMS phase III study. 21st ENS Meeting, Lissabon, 28.–31. Mai 2011:O280.

Gabriele Blaeser-Kiel,
Hamburg

Antiepileptika der neueren Generation

Wie schädlich sind Antiepileptika in der Schwangerschaft?

Bei Einnahme von Antiepileptika der älteren Generation während der Schwangerschaft erhöht sich das Risiko für Fehlbildungen um den Faktor 2 bis 3. Antiepileptika der neueren Generation scheinen weniger teratogen zu sein. Eine Studie aus Dänemark schließt für Lamotrigin und Oxcarbazepin eine mäßige bis starke Erhöhung des Fehlbildungsrisikos aus. Für die Beurteilung einer geringen Risikoerhöhung wären größere Fallzahlen nötig. Auch Topiram, Gabapentin und Levetiracetam scheinen keine schwerwiegenden Teratogene zu sein.

Die Behandlung einer Epilepsie während der Schwangerschaft ist eine Herausforderung, da insbesondere Antiepileptika der älteren Generation mit einem bis zu 3-fachen Anstieg kongenitaler Schäden verbunden sind. Insgesamt nehmen 0,2 bis 0,5% der schwangeren Frauen antiepileptische Medikamente ein. Die Hauptindikation für solche Medikamente ist zwar die Epilepsie, sie werden aber zunehmend auch bei bipolaren Störungen, Migräne und neuropathischen Schmerzsyndromen verschrieben. Für

die meisten der neu zugelassenen Antiepileptika liegen bisher nur spärliche Informationen über teratogene Effekte vor. Das am häufigsten verschriebene Antiepileptikum bei Schwangeren ist Lamotrigin. Beobachtungsstudien zu Lamotrigin liefern allerdings zum Teil widersprüchliche und potenziell verzerrte Ergebnisse.

Studiendesign

In der vorliegenden Kohortenstudie wurde eine mögliche Assoziation zwi-

schen der Einnahme neuerer Antiepileptika während des ersten Trimenons und dem Risiko schwerwiegender Fehlbildungen untersucht. Dazu wurden Daten von allen Lebendgeburten in Dänemark von Januar 1996 bis September 2008 gesammelt. Die Erfassung der Antiepileptika-Einnahme beschränkte sich auf das erste Trimenon, weil in diesem Zeitraum die meisten Fehlbildungen verursacht werden. Als schwere Fehlbildungen gelten alle kongenitalen Schäden, die zu Entwicklungsstörungen führen oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung erfordern. Kinder mit chromosomalen Aberrationen, genetischen Störungen und Fehlbildungen mit bekannter Ursache, zum Beispiel fetalem Alkoholsyndrom, wurden von der Studienkohorte ausgeschlossen. Basis der Datenerhebung waren das dänische Geburtenregister, das nationale Patientenregister für stationäre und ambulante Krankenhauspatienten und das Register für Arzneimittel-Statistik, in dem alle Rezepte, die in dänischen Apotheken eingelöst werden, registriert werden. Die Neugeborenen wurden bis

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

zur Vollendung des ersten Lebensjahrs nachbeobachtet.

Aufgrund der ausführlichen Registerdaten konnten zahlreiche Störfaktoren, die einen Einfluss auf die statistische Auswertung haben könnten, berücksichtigt werden, zum Beispiel Alter, Herkunft, sozioökonomischer Status, Rauchen, Ausbildungsniveau, Wohnort, mütterliche Diagnosen und weitere Medikamenteneinnahme. Primärer Endpunkt der Studie waren schwerwiegende Fehlbildungen. Als sekundäre Endpunkte wurden verschiedene Subgruppen analysiert, zum Beispiel nach Organsystemen geordnete Fehlbildungen oder verschiedene Lamotrigin-Dosen (bis 250 mg, über 250 mg).

Studienergebnisse

Unter 836 263 nichtexponierten Schwangerschaften traten in 19911 Fällen (2,4%) schwerwiegende Fehlbildungen auf. Bei 1 532 Schwangerschaften mit Einnahme neuerer Antiepileptika waren 49 Neugeborene von schwerwiegenden Fehlbildungen (3,2%) betroffen. Der Unterschied dieser unkorrigierten Werte war signifikant (Odds-Ratio 1,35; 95%-Konfidenzintervall 1,02–1,80).

Die statistische Auswertung zeigte aber, dass zwei Störvariablen einen relevanten Einfluss auf die Risikowahrscheinlichkeit hatten: die Einnahme älterer Antiepileptika im ersten Trimenon und die Erstdiagnose einer Epilepsie vor dem zweiten Trimenon. Einige Frauen

erhielten im ersten Trimenon nicht nur neuere, sondern auch ältere Antiepileptika oder wechselten von älteren auf neuere Medikamente, nachdem die Schwangerschaft bestätigt worden war. Da ältere Antiepileptika das Risiko für Fehlbildungen nachweislich 2- bis 3-fach erhöhen, wurden die Effekte durch ältere Antiepileptika in der korrigierten Auswertung herausgerechnet. In der vorliegenden Studie war, entgegen dem Ergebnis einer früheren Metaanalyse, das Risiko für Fehlbildungen bei unbehandelter Epilepsie leicht erhöht, weshalb eine unbehandelte Epilepsie als mögliche Störgröße ebenfalls herausgerechnet wurde.

Nach Bereinigung der Ergebnisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mehr zwischen der Einnahme von Antiepileptika der neueren Generation und dem Auftreten schwerwiegender Fehlbildungen: Das Odds-Ratio sank auf 0,99 (0,72–1,36). Für Lamotrigin und Oxcarbazepin konnte eine mäßige bis starke Risikoerhöhung für Fehlbildungen ausgeschlossen werden (**Tab. 1**). Topiramate und Gabapentin wurden von relativ wenig Schwangeren eingenommen. Der statistischen Berechnung zufolge ist aber mit einiger Sicherheit ein höheres Risiko als 3,58 für Topiramate, bzw. 3,85 für Gabapentin nicht anzunehmen. Levetiracetam wurde ebenfalls wenig verschrieben. Hier traten gar keine Fehlbildungen auf, weshalb weitere statistische Berechnungen nicht möglich waren. Ein dosisabhän-

giger Effekt für Lamotrigin konnte nicht nachgewiesen werden.

Nach Analyse der Fehlbildungen, geordnet nach Organsystemen, ließ sich nur für Lamotrigin ein signifikanter Anstieg (4,11-fach) für das Risiko von Augenmissbildungen feststellen. Die Subgruppenanalysen sind allerdings aufgrund der geringen Fallzahlen nur begrenzt verwertbar. Bei den beobachteten Augenfehlbildungen handelte es sich um 4 Fälle mit ätiologisch unterschiedlichen Augendefekten, weshalb ein kausaler Zusammenhang eher unwahrscheinlich ist.

Diskussion

Die dänische Studie zeichnet sich durch einen langen Beobachtungszeitraum (13 Jahre), eine unabhängige Datenerhebung, ein komplettes Follow-up über 1 Jahr und robuste Daten aus. Die Registerdaten zu den verschriebenen Medikamenten sind sehr genau und komplett, berücksichtigen allerdings nicht eine mögliche Non-Compliance. Dadurch wird die Medikamenten-Exposition potenziell überschätzt und die Resultate werden in Richtung „kein Effekt“ verschoben. Frauen mit Epilepsie oder bipolaren Störungen unterbrechen vermutlich eher selten die Medikamenteneinnahme, weil Krampfanfälle und Depressionen das Kind gefährden könnten. Bei Frauen mit Migräne oder neuropathischem Schmerz wird es wohl auf die Stärke der Symptome ankommen, ob sie die Medikamenteneinnahme nach Eintritt einer Schwangerschaft fortsetzen.

Die Studie erfasst viele Störgrößen, allerdings keine mütterlichen Diagnosen aus dem ambulanten Bereich und keine Aborte. Fehlbildungen, die Aborte verursachen, fließen also nicht in die Auswertungen ein. Fehlbildungen, die bei einer ambulanten Geburt nicht registriert wurden, sind sehr wahrscheinlich innerhalb des ersten Lebensjahrs in einem Krankenhaus erfasst worden und somit ebenfalls berücksichtigt. Um valide Aussagen zu den seltener verwendeten Medikamenten und den Analysen nach Organsystemen machen zu können, benötigt man eine größere Studienpopulation.

Tab. 1. Zusammenhang zwischen der Einnahme neuerer Antiepileptika im ersten Trimenon und schwerwiegenden Fehlbildungen beim Kind [Molgaard-Nielsen et al.]

Antiepileptikum	Frauen [n]	Geburtschäden [n]	Prävalenz-Odds-Ratio* (95%-Konfidenzintervall)	
			Rohwert	Adjustierter Wert**
Lamotrigin	1 019	38	1,59 (1,15–2,2)	1,18 (0,83–1,68)
• ≤ 250 mg/Tag	766	31	1,73 (1,21–2,48)	1,29 (0,88–1,90)
• > 250 mg/Tag	253	7	1,17 (0,55–2,47)	0,84 (0,39–1,82)
Oxcarbazepin	393	11	1,18 (0,65–2,15)	0,86 (0,46–1,59)
Topiramate	108	5	1,99 (0,81–4,88)	1,44 (0,58–3,58)
Gabapentin	59	1	0,71 (0,10–5,10)	0,53 (0,07–3,85)
Levetiracetam	58	0	n.a.	n.a.

*Referenz (1,0): Frauen ohne Einnahme von Antiepileptika im ersten Trimenon

**Korrigiert für Einnahme von Antiepileptika der älteren Generation im ersten Trimenon und Diagnose einer Epilepsie vor dem zweiten Trimenon

n. a.: Angabe nicht möglich

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Fazit

Diese Studie ist die bisher größte analytische Kohortenstudie und liefert umfangreiche Sicherheitsdaten zu häufig in der Schwangerschaft angewandten Antiepileptika der neueren Generation. Lamotrigin und Oxcarbazepin sind nicht mit einem mäßig oder stark erhöhten Risiko für schwerwiegende

Fehlbildungen assoziiert. Ein erhöhtes Risiko für Augenmissbildungen durch Lamotrigin ist vermutlich nicht kausal bedingt. Für die Beurteilung einer geringen Risikoerhöhung oder spezifischer Fehlbildungen müsste die Studienpopulation größer sein. Die Auswertungen zu Topiramaten, Gabapentin und Levetiracetam sind aufgrund der

geringen Fallzahl nur eingeschränkt möglich; diese Wirkstoffe scheinen aber keine schwerwiegenden Teratogene zu sein.

Quelle

Molgaard-Nielsen D, et al. Newer generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. JAMA 2011;305:1996–2002.

Dr. Dr. Tanja Neuvians, Ladenburg

Therapieresistente Schizophrenie/schizoaffektive Störung

Keine Unterschiede in Verträglichkeit und Wirksamkeit von 1 200 vs. 600 mg/Tag Quetiapin

Patienten mit einer therapieresistenten Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung und inadäquater Response auf eine 4-wöchige Behandlung mit 600 mg/Tag Quetiapin wurden randomisiert einer 8-wöchigen doppelblinden Behandlung mit 600 mg/Tag oder einer hohen Dosis von 1200 mg/Tag Quetiapin zugeteilt. Studienziel war der Vergleich der Verträglichkeit und der Wirksamkeit beider Dosen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede im Auftreten unerwünschter Wirkungen (z. B. extrapyramidal-motorische Symptome, EKG-Veränderungen, abnorme Laborwerte) gefunden. Allerdings gab es unter der hohen Dosis auch keine Vorteile in der Besserung psychopathologischer Symptome.

Das atypische Antipsychotikum Quetiapin (Seroquel®) soll nach Empfehlung des Herstellers zur Behandlung der Schizophrenie in einem Dosisbereich von 150 bis 750 mg/Tag eingesetzt werden. Im klinischen Alltag wird Quetiapin jedoch insbesondere bei unzureichender antipsychotischer Wirksamkeit höher dosiert als empfohlen. Nach amerikanischen Untersuchungen erhielt im Jahre 2006 nahezu die Hälfte der stationären Patienten mit einer schwer therapierbaren Schizophrenie eine Quetiapin-Dosis von mehr als 750 mg/Tag. Diese Behandlungsstrategie beruhte insbesondere auf der Annahme, dass behandlungsresistente Patienten aus pharmakodynamischen Gründen eine höhere Dosis benötigen. Pharmakodynamische Parameter wurden jedoch bei solchen Patienten bisher nicht untersucht und es gibt auch keine Untersuchungen darüber, ob hohe Quetiapin-Dosen bei Therapieresistenz tatsächlich wirksamer sind als Standarddosen. In Studien,

in denen Therapieresistenz kein Einschlusskriterium war, zeigte sich kein Wirksamkeitsunterschied zwischen hohen Dosen und Standarddosen. Das vorliegende Studiendesign basiert auf der klinischen Praxis, hohe Dosen von Quetiapin insbesondere bei Therapieresistenz einzusetzen. Die Autoren planten daher den Vergleich einer Standarddosis von 600 mg/Tag mit einer hohen Dosis von 1 200 mg/Tag bei stationären Patienten mit einer wohldefinierten Therapieresistenz. Primäres Studienziel war ein Vergleich der Verträglichkeit, sekundäres Ziel der Vergleich der Wirksamkeit. Die Studie wurde in den Jahren 2004 bis 2006 von 2 Kliniken in New York durchgeführt.

Studiendesign

In die initiale, 4-wöchige offene Studienphase wurden Patienten (18 bis 64 Jahre) mit der DSM-IV-TR-Diagnose einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Störung eingeschlossen. Weitere

Aufnahmekriterien waren unter anderem: i) unzureichender bisheriger Behandlungserfolg, definiert als (a) Fortbestehen von Positivsymptomen nach 6 aufeinander folgenden Behandlungswochen mit einem Antipsychotikum in einer Dosierung von >600 mg/Tag Chlorpromazin-Äquivalenten und (b) stark verminderte Arbeitsfähigkeit in den letzten beiden Jahren; ii) ein Score auf der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von ≥ 60 .

Zu den Ausschlusskriterien zählte Nonresponse unter einer Behandlung mit Clozapin oder mit >1 200 mg/Tag Quetiapin.

Die Quetiapin-Dosis wurde innerhalb von 10 Tagen auf 600 mg/Tag eingestellt (200 mg morgens, 400 mg vor dem Schlafengehen), währenddessen andere Antipsychotika schrittweise abgesetzt wurden. Patienten mit einer Verbesserung des PANSS-Scores von $\leq 15\%$ galten als Nonresponder und wurden in die 8-wöchige Doppelblindstudie aufgenommen. In der 1 200-mg-Gruppe wurde Quetiapin innerhalb von 10 Tagen auf die Enddosis titriert (400 mg morgens, 800 mg vor dem Schlafengehen). Extrapyramidal-motorische Symptome (EPMS) wurden mithilfe der Simpson Angus Scale (SAS; 10 Items mit Schweregraden 0 bis 4), der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; 10 Items mit Schweregraden 0 bis 4, sowie 4 Merkmale vorhanden und fehlend) und der Barnes Akathisia Scale (BAS; Patienten- und Arzt-Beurteilung der Akathisie) bewertet. Als weitere Sicherheitsparameter wurden unter anderem EKG, Körpergewicht, so-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de