

keine Verbesserung auf der positiven Subskala des PANSS (Differenz 0,08 Punkte, 95%-KI -0,91 bis 1,07) beobachtet.

Nebenwirkungen unter Estradiol häufiger

Empfindlichkeit der Brust (breast tenderness) und Gewichtszunahme waren in der Estradiol-Gruppe häufiger zu beobachten als in der Placebo-Gruppe.

Fazit

Die Autoren konnten die früheren Studienergebnisse replizieren. Daher schlussfolgern sie, dass transdermales Estradiol eine effektive Zusatzbehandlung zur bestehenden antipsychotischen Therapie bei Frauen ab 38 Jahren sein könnte. Bei jüngeren Frauen scheint die endogene Estradiolsynthese noch ausreichend hoch zu sein, sodass eine externe Zufuhr keinen Vorteil bringe. Die

Ergebnisse seien zwar vielversprechend, allerdings noch nicht robust genug, um eine Empfehlung aussprechen zu können. Daher seien weitere Studien notwendig.

Quelle

Weiser M, et al. Effect of adjunctive estradiol on schizophrenia among women of childbearing age – a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2019. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1842.

Epilepsie

Antiepileptika und Stillen – ein Risiko?

Dr. Miriam Sonnet, Rheinstetten

Ärzte sind oft unsicher, ob sie Müttern, die Antiepileptika einnehmen, das Stillen ihrer Säuglinge empfehlen sollen. In einer neuen Studie wurde untersucht, ob und in welchen Mengen die Antiepileptika im Blut der gestillten Kinder nachweisbar sind.

Stillen in den ersten Lebensmonaten hat zahlreiche Vorteile für den Säugling, darunter ein verringertes Risiko für Asthma bronchiale und Diabetes mellitus. Nehmen stillende Mütter jedoch Arzneimittel ein, könnte das negative Auswirkungen auf den Säugling haben. Gerade im Hinblick auf Frauen unter Antiepileptika-Medikation gibt es nur wenige Daten zur Sicherheit des Stillens.

Tab. 1. Untere Bestimmungsgrenze (LLOQ) der Epilepsie-Arzneimittel im Plasma [Birnbaum et al.]

Arzneimittel	LLOQ
Lamotrigin	0,1 µg/ml
Levetiracetam	1,8 µg/ml
Carbamazepin	0,7 µg/ml
Carbamazepin-10,11-Epoxid	0,1 µg/ml
Topiramat	1,6 µg/ml
Valproinsäure	13,1 µg/ml
Zonisamid	1,0 µg/ml
Oxcarbazepin	0,1 µg/ml

Die Autoren der MONEAD (Maternal outcomes and neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs)-Studie untersuchten nun, welche Mengen der Arzneimittel im Blut der betroffenen Säuglinge nachweisbar waren. Fünf bis 20 Wochen nach der Geburt wurden von Müttern und Kindern Blutproben entnommen. Die untere Bestimmungsgrenze (Lower limits of quantification, LLOQ) war für die Arzneimittel unterschiedlich (Tab. 1).

Knapp die Hälfte liegt unter der Nachweisgrenze

Von den 345 in die Studie eingeschlossenen Säuglingen wurden 222 (64,3 %) gestillt und von 146 (42,3 %) waren Daten bezüglich der Antiepileptika-Konzentration im Blut verfügbar. Die meisten Patientinnen erhielten eine Monotherapie. Nach Ausschluss von zwei Frauen, für die keine Daten vorlagen, gab es 164 passende Blutproben von 135 Müttern und ihren 138 Kindern (inklusive drei Zwillingspaaren). Bei 49,3 % der Säug-

linge lagen die Konzentrationen der Antiepileptika unter der LLOQ. Die Werte von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure und Topiramat waren alleamt niedriger.

Die Konzentrationen von Levetiracetam und Zonisamid lagen bei 71,4 % (45/63) und 60 % (3/5) der Kinder auch unter der LLOQ. Für Lamotrigin wurden bei 88,6 % (62/70) der Säuglinge Werte darüber detektiert. Die Autoren betonen in diesem Zusammenhang, dass die LLOQ für Lamotrigin niedriger war als für die meisten anderen Antiepileptika.

Lamotrigin auch nach vergessener Einnahme nachweisbar

Zwölf Mütter hatten die letzte Einnahme ihres Arzneimittels verpasst, davon sechs Frauen unter Lamotrigin-, drei unter Carbamazepin-, zwei unter Oxcarbazepin- und eine unter Zonisamid-Medikation. Bei allen sechs Kindern, deren Mütter Lamotrigin einnahmen und die letzte Einnahme vergessen hatten, lag die Arzneimittelkonzentration über der LLOQ.

Die Autoren berechneten das Verhältnis der Antiepileptika-Plasmakonzentrationen bei den Säuglingen in Bezug auf die Konzentration bei ihren Müttern. Im Median betrug dieses Konzentrationsverhältnis 28,9 % für Lamotrigin, 5,3 % für Levetiracetam, 44,2 % für Zonisamid, 5,7 % für Carbamazepin, 5,4 % für Carbamazepin-Epoxid, 0,3 % für Oxcarbazepin, 17,2 % für Topiramat und 21,4 % für Valproinsäure.

Für Lamotrigin und Levetiracetam konnte eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt werden. Die mütterliche Arzneimittelkonzentration war signifikant mit der Lamotrigin-Konzentration in den Kindern assoziiert (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,58; $p < 0,001$). Für Levetiracetam gab es diesen Zusammenhang nicht.

Fazit
Verglichen mit den Müttern waren die Antiepileptika-Konzentrationen in den Säuglingen wesentlich geringer, so das Fazit der Studienautoren. Die Ergebnisse sprächen daher für das Stillen von Kindern, deren Mütter Antiepileptika einnehmen. Als eine Limitation der Studie geben die Autoren die fehlenden Daten zu Arzneimittelkonzentrationen in der Muttermilch an. Sie erläutern

aber, dass die Konzentration im Blut der Kinder ein direktes Maß der Antiepileptika-Exposition ist. Es sei daher nicht notwendig, die Mengen der Substanzen in der Muttermilch zu kennen.

Quelle
Birnbaum AK, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding mothers with epilepsy. JAMA Neurol 2019 Dec 30. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.

Epilepsie



Behandlung des etablierten Status epilepticus

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Bei Patienten mit Status epilepticus, die nicht ausreichend auf eine Therapie mit Benzodiazepinen ansprechen, war die parenterale Gabe von Levetiracetam, Fosphenytoin oder Valproinsäure identisch bezogen auf den primären Endpunkt: Ende der epileptischen Aktivität innerhalb von 60 Minuten oder Ansprechbarkeit des Patienten.

Die Standardtherapie des Status epilepticus ist die Gabe von Benzodiazepinen. Bei bis zu einem Drittel der Patienten sind diese aber nicht ausreichend wirksam. In diesem Stadium des etablierten Status epilepticus müssen die Patienten mit einem anderen Antiepileptikum parenteral behandelt werden. Verfügbar sind dafür unter anderem Phenytoin (in den USA auch in Form des Prodrugs Fosphenytoin), Levetiracetam und Valproinsäure.

Studiendesign

Die Established-Status-Epilepticus-Treatment-Studie (ESETT) war eine Investigator-initiierte randomisierte, verblindete Studie an Patienten mit etabliertem Status epilepticus in der Notaufnahme in 65 US-amerikanischen Zentren (Tab. 1). Eingeschlossen wurden Patienten ab zwei Jahren, wenn eine

kumulative Dosis von Benzodiazepinen fünf Minuten nach der letzten Gabe nicht in der Lage war, den Status epilepticus zu durchbrechen. Die akzeptierten kumulativen Dosen von Benzodiazepinen waren 10 mg Diazepam, 4 mg Lorazepam oder 10 mg Midazolam für Erwachsene. Die Patienten wurden dann zu Levetiracetam, Fosphenytoin und Valproinsäure randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Unterbrechung des Status epilepticus innerhalb von 60 Minuten und eine normale Ansprechbarkeit nach 60 Minuten.

Ergebnisse

In die Studie wurden 384 Patienten aufgenommen. 145 Patienten erhielten Levetiracetam, 118 Patienten Fosphenytoin und 121 Patienten Valproinsäure. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da eine Interimsanalyse keinen Unterschied der

Es stand in der PPT

Pharmakotherapeutische Strategien in der Behandlung des Status epilepticus. Psychopharmakotherapie 2019;26:260–6.

drei Therapiegruppen zeigte. 10 % der Patienten hatten funktionelle Anfälle. Die Patienten waren im Schnitt 32 Jahre alt und 40 % waren Kinder und Jugendliche im Alter bis zu 18 Jahren. Der Status epilepticus bestand bis zum Studieneinschluss im Mittel eine Stunde und 60 % der Patienten hatten vor Erreichen der Notaufnahme Benzodiazepine erhalten.

Tab. 1. Studiendesign Established-Status Epilepticus Treatment (ESETT)

Erkrankung	Etablierter Status epilepticus
Studientyp/Design	Randomisiert, verblindet
Patienten	384
Intervention	■ Levetiracetam ■ Fosphenytoin ■ Valproinsäure
Primärer Endpunkt	Unterbrechung des Status epilepticus innerhalb von 60 Minuten und eine normale Ansprechbarkeit nach 60 Minuten
Sponsor	University of Virginia
Studienregisternummer	NCT 01960075 (ClinicalTrials.gov)