Plötzlicher Tod unter antikonvulsiver Therapie

Spielt die Medikamentenwahl eine Rolle?

Aurlen D, Larsen JP, Gjerstad L et al. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: A nested, case-control study. *Epilepsia* 2012; 53: 258–66

Fragestellung: In dieser Studie sollte der Frage nachgegangen werden, ob Lamotrigin (LTG) ein relevanter Risikofaktor ist, an einem SUDEP (sudden unexpected death in epileptic patients) zu versterben.

Hintergrund: SUDEP ist eine gefürchtete Komplikation vor allem schwer behandelbarer und langjährig bestehender Epilepsien. Es ist die einzige, direkt Epilepsie-assoziierte Todesursache gerade jüngerer Menschen. Unheimlich, da es plötzlich und lautlos ohne Vorboten kommt, und unheimlich, da wir zwar die wesentlichen Risikofaktoren kennen, diese zum Großteil aber nur schlecht beeinflussen können. Vergleicht man Todesfälle in einer entsprechenden Altersgruppe von nicht an Epilepsie erkrankten Menschen, zeigen diese eine etwa 40-mal niedrigere Wahrscheinlichkeit, an einem unerwarteten plötzlichen Tod zu versterben. Bisher wurde wenig über den potenziellen Einfluss antikonvulsiver Medikamente (AED) in diesem Zusammenhang berichtet, was erstmals eine steuerbare Größe wäre.

Patienten und Methodik: SUDEP als Todesursache wurden mittels Autopsie bestätigt. Die Daten stammten aus dem norwegischen Sterberegister und wurden mit den klinischen Daten, hinterlegt in den zuvor betreuenden Kliniken, abgeglichen. Als Kontrollgruppe wur-

den für jeden auf diese Weise verstorbenen Epilepsiepatienten drei lebende Epilepsiepatienten mit vergleichbarem Alter und Erkrankungsmodus erfasst. Das zu erwartende Risiko für die Kontrollgruppe wurde aus jährlich erhobenen Daten errechnet. Die Datenerhebung erfolgte über zehn Jahre.

Ergebnisse: Im genannten Zeitraum wurden 26 Fälle mit SUDEP registriert (16 als sichere, drei als wahrscheinliche und sieben als mögliche klassifiziert). 15 der 26 Verstorbenen waren Frauen. Zehn Patienten (38,5 %) waren mit LTG behandelt worden, davon neun Frauen. Neben LTG bekamen acht weitere Patienten Valproat, sieben Carbamazepin, drei Oxcarbazepin, drei Phenytoin, drei Vigabatrin, zwei Topiramat und einer Phenobarbital. Die meisten hatten ein typisches Alter zwischen 20 und 40 Jahren erreicht. Die Inzidenz für SUDEP wurde für alle Patientengruppen mit 1 pro 1.000 Patientenjahre veranschlagt. Die Inzidenz für SUDEP bei Frauen unter Therapie mit LTG wurde auf 2,5 und bei Frauen ohne Lamotrigin auf 0,5 pro 1.000 Patientenjahre berechnet.

Schlussfolgerungen: Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich die Inzidenz für SUDEP bei Epilepsiepatientinnen unter der Einnahme von LTG signifikant erhöht.

Kommentar: Eine schwierige Publikation in vielerlei Hinsicht, nicht nur weil sie garantiert zu erheblicher Verunsicherung aller Beteiligten führen wird. Denn gerade bei jungen Frauen mit potenziellem Kinderwunsch sind wir angehalten, das bestverträgliche AED zu wählen und da gibt es aktuell nicht wirklich viele vertretbare Alternativen zu Lamotrigin.

Der Hauptkritikpunkt an der Studie ist allerdings in der Interpretation der erhobenen Daten zu sehen. Betrachten wir uns vorher noch einmal die klassischen Gründe, die die Wahrscheinlichkeit signifikant erhöhen, an SUDEP zu versterben: 1) hohe Anfallsfrequenz, 2) Überwiegen von Grand mal, 3) nächtliche Anfälle, 4) schlechte Compliance. In der Studie sind gerade diese Patienten auch erfasst worden. Den größten Anteil bildeten dabei Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die aber per se schlechter auf LTG ansprechen und damit automatisch in die Gruppe fallen, die mehr als einen Anfall pro Woche und damit eine hohe Anfallsfrequenz haben (siehe Punkt 1). Da die Zielgruppe der Studie junge Frauen waren, verwundert es dann auch nicht, dass damit der Anteil für Lamotri-

gin-Behandelte am höchsten ist. Die Frage muss also im Raum bleiben, ob tatsächlich das Antikonvulsivum Prädiktor ist oder ob es nicht die üblichen Risikofaktoren waren, die in dieser Gruppe zum SUDEP führten.

Der weitaus bessere und differenziertere Schluss aus der Studie wäre gewesen, uns darauf aufmerksam zu machen, dass wir auch bei Frauen, die Lamotrigin sozusagen aus sozialer Indikation (Schutz des Ungeborenen) heraus bekommen, auf bestmögliche Anfallsreduktion achten sollten. Auch sollten wir Frauen über die Problematik des SUDEP aufklären, wenn wir merken, dass sie aus Angst dem Neugeborenen zu schaden, non-compliant werden oder die Dosierungen zu weit herunterfahren.

Wenn Lamotrigin gerade bei generalisierten Epilepsien zu keinem gewünschten Effekt auf die Anfallsfrequenz führt, sollten wir egal bei welcher Patientengruppe umstellen oder Medikamente kombinieren. Ziel ist es doch, nicht nur im Hinblick auf den gefürchteten SUDEP, bestmögliche Anfallsituation für den jeweiligen Patienten zu erreichen.

Vivien Homberg, Bad Berka