

Anfallsinduktion durch Psychopharmaka?

Prokonvulsives Risiko der Antidepressiva wird oft überschätzt

Reinhard Ganz und Matthias Schmutz

Epileptische Anfälle sind eine seltene Komplikation medikamentöser Behandlungen. In rund einem Drittel dieser Fälle sind solche «Gelegenheitsanfälle» durch Psychopharmaka verursacht (1). Andererseits haben Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für eine komorbide psychiatrische, vor allem depressive Störung (2), die häufig einen stärkeren Einfluss auf die subjektive Lebensqualität hat als die Anfälle selbst (3), sodass sich dann die Frage stellt, ob ein Psychopharmakon eingesetzt werden sollte oder darf.

Antidepressiva

Viele Neurologen, Psychiater oder Hausärzte sind zurückhaltend bezüglich einer antidepressiven Medikation bei Epilepsiepatienten aufgrund des vermuteten, aber weit überschätzten prokonvulsiven Risikos der Antidepressiva (4). Gemäss einer umfangreichen Metaanalyse (5) sind De-novo-Anfälle unter Antidepressiva im Vergleich zur Spontaninzidenz von epileptischen Anfällen (ca. 0,08%) bei den «alten» Tri- und Tetrazyklika relativ häufig (z.B. für Clomipramin 0,5%, Maprotilin 0,4% und Imipramin 0,3%). Unter den Trizyklika scheint Doxepin die geringste und Amitriptylin in höheren

(nicht nur zentral-analgetisch, sondern dann auch antidepressiv wirksamen) Dosen die höchste prokonvulsive Potenz zu haben (6). Für die neueren Antidepressiva (SSRI, SNRI und andere) ist das prokonvulsive Risiko deutlich niedriger (z.B. für Citalopram, Mirtazapin, Paroxetin, Reboxetin, Sertralin ca. 0,1%, für Fluoxetin oder Fluvoxamin 0,2%, für Venlafaxin 0,26%) (5, 6); MAO-Hemmer (z.B. Moclobemid) scheinen in therapeutischen Dosen nicht prokonvulsiv zu sein (6).

Mindestens ebenso wichtig wie die Wahl des Wirkstoffs ist die Frage der Dosierung: Das prokonvulsive Risiko der Antidepressiva ist *dosisabhängig*.

So fand sich zum Beispiel für das trizyklische Amitriptylin erst bei Tagesdosen über 200 mg ein gewisses Anfallsrisiko (0,06%). Und für das oben genannte vergleichsweise «riskante» trizyklische Imipramin fand sich in einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie (7) unter niedrigen Tagesdosen (1–3 mg/kg) gar ein antiepileptischer Effekt. In kasuistischen und offenen klinischen Studien fand sich ein solcher antiepileptischer Effekt von niedrig dosierten Antidepressiva auch für andere Trizyklika (Clomipramin, Desipramin, Doxepin) und für SSRI (Citalopram, Fluoxetin) (siehe 8). Die prokonvulsiven Mechanismen der Antidepressiva scheinen am ehesten auf deren (in höheren Konzentrationsbereichen vor allem von Tri- und Tetrazyklika bedeutsamen) antihistaminergen, antimuskarinen oder lokalanästhetischen Eigenschaften zu beruhen, während der antikonvulsive Effekt der Antidepressiva mit einiger Sicherheit auf deren serotonerge und/oder noradrenerge Wirksamkeit zurückzuführen ist (4). So ist inzwischen vielfach belegt, dass Antidepressiva, insbesondere die neueren (SSRI, SNRI, Mirtazapin), zumindest dann nicht prokonvulsiv wirken, wenn die Anfangs- und Zieldosis sowie die Aufdosierungsgeschwindigkeit relativ niedrig sind. Bei Epilepsiepatienten sollte als Anfangs- und Maximaldosis etwa die halbe der ansonsten üblichen Dosis gewählt werden (9). Unter einem solchen vorsichtigen therapeutischen Regime wird man bei (möglichst) selektiver Ausnutzung der serotonergen und/oder noradrenergen Effekte der Antidepressiva auch dem Epilepsiepatienten

eine häufig notwendige, seine Lebensqualität steigernde, antidepressive Medikation anbieten können, die mit gewisser Wahrscheinlichkeit gleichzeitig sogar einen antikonvulsiven Effekt hat.

Neuroleptika

Das Risiko neuroleptikainduzierter epileptischer Anfälle wird auf durchschnittlich 1 Prozent geschätzt, wobei dosis- und wirkstoffklassenabhängig zum Teil grosse Unterschiede bestehen (10). Ein vergleichsweise geringes prokonvulsives Risiko (maximal 0,3%) besteht für Butyrophenone (z.B. Haloperidol, Pipamperon), Flupentixol, Fluphenazin, Sulpirid, Zuclopenthixol und die meisten Atypika (Amisulprid, Aripiprazol, Quetiapin, Risperidon) (6); keine prokonvulsiven beziehungsweise fraglich gar antikonvulsiven Effekte hat das in der Schweiz leider nicht verfügbare Butyrophenon Melperon (10).

Ein mittleres prokonvulsives Risiko besteht für das Atypikum Olanzapin (Inzidenz von De-novo-Anfällen 0,88%) und die meisten Phenothiazine (z.B. Levomepromazin) (6), sodass bei Risikopatienten (z.B. bei bekannter Epilepsie) die Anfangsdosis und Aufdosierungsgeschwindigkeit möglichst niedrig gehalten werden sollte. Für eine im Vergleich zu den anderen Atypika erhöhte prokonvulsive Tendenz von Olanzapin spricht auch der Befund einer unter Olanzapin (15,6%) im Vergleich zu Amisulprid (4%) und Haloperidol (0%) erhöhten Rate epilepsietypischer EEG-Veränderungen (11).

Ein besonders hohes prokonvulsives Risiko besteht für Chlorpromazin und Clozapin, wobei das Anfallsrisiko hier stark dosisabhängig ist. Das dosisabhängige Anfallsrisiko für Clozapin liegt bei 1 Prozent unter einer Erhaltungsdosis von weniger als 300 mg/Tag, bei 2,7 Prozent unter 300 bis 600 mg/Tag und bei 4,4 Prozent unter einer Dosis von über 600 mg/Tag (6, 10). In der Eindosierungsphase ist das Anfallsrisiko ebenfalls deutlich erhöht, sodass nicht zuletzt

auch zur Verringerung des prokonvulsiven Risikos ein langsames Aufdosieren anzuraten ist. Epilepsiepatienten ist Clozapin eher nicht zu empfehlen. Unspezifische EEG-Veränderungen in Form einer allgemeinen Verlangsamung oder paroxysmalen Theta- oder Deltaaktivität treten bei rund 75 Prozent aller Patienten unter Clozapin auf (6) und bedürfen keiner Dosiskorrektur. Bei Auftreten von epilepsietypischen EEG-Potenzialen und insbesondere von epileptischen Anfällen (typischerweise myoklonische oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle) sollte Clozapin schrittweise reduziert werden (und allenfalls nochmals vorsichtiger aufdosiert werden). Manche Zentren raten in solchen Problemfällen zu einem Anfallschutz mit Valproat, insbesondere dann, wenn bei dem Patienten aus psychiatrischen Gründen Clozapin in höherer Dosierung unverzichtbar erscheint.

Andere

Unter *Lithiumintoxikationen* sind zerebrale Krampfanfälle bekannt (6). Lithium kann aber auch bereits bei therapeutischen Serumspiegeln prokonvulsiv wirken (10), sodass in seltenen Fällen zu einem Antiepileptikum als Stimmungsstabilisator («Phasenprophylaxe») gewechselt werden muss.

Bei *Psychostimulantien* wie Methylphenydat oder Modafinil wird häufig auf die Möglichkeit einer Erhöhung der Krampfbereitschaft hingewiesen (10), jedoch scheint (auch vor dem Hintergrund unserer eigenen klinischen Erfahrungen) hier bei üblichen therapeutischen Dosen kein klinisch bedeutsames, prokonvulsives Risiko zu bestehen (6).

Bei *Acetylcholinesterasehemmern* (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) und

Inzwischen können wir mit einiger Evidenz davon ausgehen, dass Antidepressiva dosisabhängig epileptische Anfälle sowohl verursachen als auch verhindern können.

Memantine besteht eine gewisse prokonvulsive Potenz (6, 10), sodass bei Risikopatienten vorsichtig dosiert werden sollte.

Die in der *Alkoholrückfallprophylaxe* eingesetzte Anti-Craving-Substanz Acamprosat scheint in Hinblick auf das Anfallsrisiko unproblematisch zu sein (6). Dagegen kann eine Aversivbehandlung mit Disulfiram bei allfälligem Alkoholgenuss epileptische Anfälle induzieren, sodass insbesondere bei Epilepsiepatienten Vorsicht geboten ist (6).

Für *Bupropion* (in Form des Raucherentwöhnungsmittels Zyban®) ist ein vergleichsweise hohes (0,4%) prokonvulsives Risiko beschrieben, welches mit der Serumkonzentration zu korrelieren scheint (6). Es ist somit denkbar, dass das Anfallsrisiko unter dem mit gleichem Wirkstoff in Form von Wellbutrin® XR kürzlich in der Schweiz zugelassenen (bisher einzigen dual noradrenerg und dopaminerg wirksamen) Antidepressivum aufgrund seiner verzögerten Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu Zyban® günstiger ist. ■



PD Dr. med. Reinhard E. Ganz
Bereichsleiter Psychiatrie/
Psychotherapie
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
8008 Zürich



lic. phil. Matthias Schmutz
Leitender Psychologe
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
8008 Zürich

Interessenskonflikte: keine

Literatur:

1. Messing RO, Closson RG, Simon RP: Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology* 1984; 34: 1582–1586.
2. Kanner AM, Palac S: Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2002; 2: 365–372.
3. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL et al.: Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258–261.
4. Dailey JW, Naritoku DK: Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1323–1329.
5. Edwards JG: Antidepressants and seizures: Epidemiological and clinical aspects. In: Trimble MR (ed.). *The Psychopharmacology of Epilepsy*. Chichester: Wiley and sons, 1985: 119–139.
6. Bazire S: Psychotropic drug directory. Salisbury: Fivepin, 2005: 218–221.
7. Fromm GH, Wessel HB, Glass JD et al.: Imipramine in absence and myoclonic-astatic seizures. *Neurology* 1978; 28: 953–957.
8. Ganz RE, Schmutz M, Krämer G: Epilepsie und Depression: Neue Perspektiven zur Pathophysiologie und Behandlung einer herausfordernden Komorbidität. *Akt Neurol* 2003; 30: 317–319.
9. Blumer D: Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 3–11.
10. Meyer A: Anfallssteigernde Wirkung von Medikamenten. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 210–213.
11. Pogarell O, Juckel G, Mülert C et al.: EEG abnormalities under treatment with atypical antipsychotics: effects of olanzapine and amisulpride as compared to haloperidol. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 304–305.