



Kognitive Beeinträchtigung unter Lamotrigin?

Führt eine Behandlung mit Lamotrigin zu kognitiven Defiziten und Vergesslichkeit? Das Klagen eines Patienten nahm die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) zum Anlass, sich auf die Suche nach entsprechenden Fällen zu machen.

N. PFISTER, CH. GREINER, E. HAEN

Ein 35-jähriger Patient, der aufgrund einer leichten bipolaren Störung mit Lamotrigin behandelt wird, klagt dauerhaft über Vergesslichkeit und empfindet eine kognitive Beeinträchtigung. Nach seinen Angaben habe sich sein Englisch-Wortschatz um 50% vermindert, was für ihn als Englisch-Lehrer von erheblicher Bedeutung ist. Unter der Behandlung mit Lamotrigin sind jedoch die Stimmungsschwankungen, vor allem die depressive Symptomatik sowie die Impulskontrollstörungen deutlich besser geworden. Die an uns gestellte Frage bezieht sich daher im

Wesentlichen darauf, ob über einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Lamotrigin und einer möglichen kognitiven Beeinträchtigung bereits früher in der Literatur berichtet wurde.

Literaturrecherche

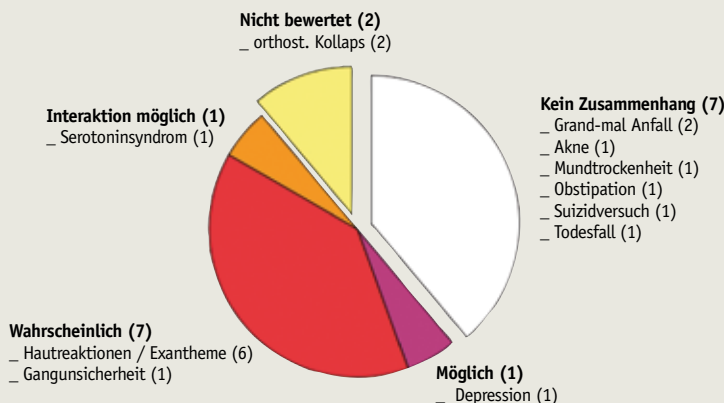
Lamotrigin ist ursprünglich ein Arzneistoff aus der Gruppe der Antiepileptika und wird in der Psychiatrie aber auch bei der Therapie von affektiven Störungen eingesetzt; mittlerweile sind Handelspräparate verfügbar, die zur Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen zugelassen wurden.

In der von Meador und Baker 1997 veröffentlichten Übersicht werden verschiedene Studien zusammengestellt, die Lamotrigin bezüglich der Nebenwirkungen und Compliance mit weiteren Antiepileptika verglichen: Cohen et al. testeten Lamotrigin, Phenytoin und Diazepam an gesunden Probanden, die Arzneistoffe wurden jeweils an verschiedenen Tagen einmal in niedriger und einmal in hoher Dosierung (Lamotrigin: 120 mg und 240 mg, Phenytoin: 500 mg und 1.000 mg, Diazepam: 10 mg) verabreicht. Lamotrigin zeigte keine Beeinträchtigungen des subjektiven Empfindens, keine Gleichgewichtsstörungen oder Hinweise auf andere unerwünschte zentralnervöse Wirkungen [1]. In einer weiteren Studie verglichen dieselben Autoren Lamotrigin mit Carbamazepin; auch hier unterschied sich Lamotrigin in seiner Wirkung an gesunden Probanden nicht vom Placebo [2].

Die häufigsten Nebenwirkungen in der Behandlung von Epileptikern mit Lamotrigin betreffen das zentrale Nervensystem. In einer Studie traten bei mehr als 10% der Patienten Nebenwirkungen wie Schwindel (50%), Diplopie (33%), Ataxie (24%), verschwommenes Sehen (23%) und Schläfrigkeit (14%) auf, die auf eine rasche Erhöhung der Dosis zurückzuführen waren [3]. Für kognitive Beeinträchtigungen wird in dieser Studie allerdings kein Anhaltspunkt gegeben.

Ganz im Gegenteil zu der uns gestellten Frage führen Meador und Baker in ihrer Übersicht sogar Fälle von jugend-

Dokumentierte Ereignisse im Zusammenhang mit Lamotrigin (AGATE-Datenbank)



Auswertung 1995 bis 2007: Die Ziffern in Klammern bezeichnen die Anzahl der Fälle (insgesamt = 18), deren Kausalität von der zentralen AMÜP-Fallkonferenz bewertet wurde.

lichen Epileptikern mit vorbestehenden kognitiven Störungen und geistigen Behinderungen an, bei denen unter Lamotrigin sogar eine Verbesserung der kognitiven Beeinträchtigung beobachtet wurde [4]. Dem steht ein einzelner Fallbericht gegenüber: Eine 69-jährige Patientin, die seit zehn Jahren unter Epilepsie und alkoholbedingter Demenz litt, wurde zwei Jahre mit Valproinsäure 1.000 mg und Lamotrigin 100 mg behandelt. Sie war drei Monate anfallsfrei und hatte bereits zehn Jahre keinen Alkohol mehr getrunken, als sie aufgrund einer sukzessiven Verschlechterung ihres kognitiven Zustands in ärztliche Behandlung kam. Die Lamotriginkonzentration wurde im Serum mit 13,6 mg/l festgestellt bei einer oberen Grenze des therapeutischen Referenzbereiches von 4 mg/l. Nach Absetzen von Lamotrigin verbesserte sich ihr kognitiver Zustand deutlich [5].

Auswertung der UAW-Datenbank der AGATE

In der UAW-Datenbank der AGATE findet sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten nach Einnahme von Lamotrigin. Die nebenstehende Grafik zeigt die Ereignisse, die im Zeitraum von 1995 bis 2007 unter Beteiligung von Lamotrigin dokumentiert wurden und bei denen die Kausalität zu Lamotrigin von der zentralen Fallkonferenz als möglich, wahrscheinlich, sicher oder nicht beurteilbar eingestuft worden war. Insgesamt fand sich Lamotrigin in 18 Fällen in der Medikation.

Beurteilung

Da in der Literatur keine Hinweise für Beeinträchtigungen der kognitiven Fähigkeiten durch Lamotrigin gefunden werden konnten und auch in der UAW-Datenbank der AGATE keine entsprechende Kasuistik dokumentiert wurde, kann Lamotrigin nicht für eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit verantwortlich gemacht werden. Zwar scheint in dem oben genannten Einzelfall ein gewisser Zusammenhang zwischen einer erhöhten Lamotrigin-Serumkonzentration und der kognitiven Beeinträchtigung zu bestehen. Jedoch müssen bei der Vorgeschichte der Pati-

entin Einbußen der kognitiven Fähigkeiten auch als Spätfolgen des jahrelangen Alkoholabusus in Betracht gezogen werden. Trotzdem sollte die an uns herangetragene Frage, die für den betroffenen Englischlehrer sicher noch eine subjektiv größere Bedeutung hat, Anlass zu weiterer Aufmerksamkeit und auch Untersuchungen geben. □

LITERATUR

1. Cohen A, Ashby L, Crowley D. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1985; 20: 618–28
2. Hamilton MJ, Cohen AF, Yuen AWO. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: Relevance to early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 1991; 82 (2): 17–21
3. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine – a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1998; 46: 152–76
4. Meador KJ, Baker GA. Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *Journal of Child Neurology* 1997; 12 (1): 44–47
5. Bourman WP, Pinner G, Johnson H. Cognitive impairment associated with lamotrigine. *British Journal of Psychiatry* 1997; 170: 388–89

**Nora Pfister, Christine Greiner,
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat Ekkehard Haen**

Klinische Pharmakologie
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie der
Universität Regensburg
Universitätsst. 84, 93053 Regensburg
E-Mail: ekkehard.haen@
klinik.uni-regensburg