

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Erfassung und Bewertung von unerwünschten
Arzneimittelwirkungen bei ausgewählten Antiepileptika im
Krankenhaus**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annika Hilgers, geb. Sattler

aus Worms

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung der Publikationspromotion	1
1.1.	Abstracts	1
1.1.1.	Abstract (deutsch)	1
1.1.2.	Abstract (englisch)	3
1.2.	Einführung	4
1.3.	Methodik	6
1.4.	Ergebnisse	8
1.5.	Diskussion	13
1.6.	Literaturverzeichnis	19
2.	Eidesstattliche Versicherung	22
3.	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	23
4.	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	24
4.1.	Fluctuation of lacosamide serum concentrations during the day and occurrence of adverse drug reactions — First clinical experience	24
4.2.	Relationship between mono-hydroxy-carbazepine serum concentrations and adverse effects in patients on oxcarbazepine monotherapy	31
4.3.	Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients	38
5.	Lebenslauf	52
6.	Komplette Publikationsliste	54
7.	Danksagung	56

1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1. Abstracts

1.1.1. Abstract (deutsch)

Hintergrund: Neue Arzneimittel erhalten ihre Marktzulassung auf Basis von Studiendaten, deren Übertragbarkeit in die klinische Praxis nur eingeschränkt möglich ist.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Arbeit war es an Hand der Auswertung von klinischen Routinedaten, die Verträglichkeit von sieben neuen Antiepileptika (Topiramat, Levetiracetam, Zonisamid, Pregabalin, Oxcarbazepin retard, Lacosamid, Eslicarbazepin) in der klinischen Anwendung zu untersuchen.

Methodik: Über 2 ³/₄ Jahre wurden alle Patienten, die mit einem dieser Antiepileptika stationär behandelt wurden, systematisch erfasst und aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) mit Hilfe der WHO-UMC Klassifizierung hinsichtlich ihres Kausalzusammenhangs in Bezug auf die eingenommenen Antiepileptika beurteilt. Für jedes Antiepileptikum wurde die Anzahl an Patienten ohne UAWs und mit UAWs, die in zumindest möglichem Kausalzusammenhang gesehen wurden, ermittelt und die jeweiligen Inzidenzraten der UAWs mit den Angaben der Fachinformationen verglichen. Darüber hinaus wurden die Wirkstoffe Lacosamid und Oxcarbazepin detaillierter hinsichtlich der ihre Verträglichkeit beeinflussende Faktoren untersucht. Hierfür wurden die erhobenen Daten um Informationen aus der hauseigenen Labordatenbank und dem Archiv ergänzt. Zur statistischen Auswertung wurden Methoden der deskriptiven Statistik, Kaplan-Meier Schätzungen, Log-Rank-Tests oder logistische Regressionsanalyse verwendet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten von 562 Patienten systematisch erfasst, von denen 90% eine antiepileptische Polytherapie mit bis zu 6 Antiepileptika erhielten. In Bezug auf die zugelassene Maximaldosis wurden bis zu 64,7% der Patienten off-label behandelt. Das Auftreten von UAWs war dabei signifikant mit der Anzahl der eingenommenen Antiepileptika und der Summe der definierten Tagesdosen (DDDs) korreliert. Insgesamt wurden für 318 Patienten (56,6%) UAWs dokumentiert, wovon die meisten das zentrale Nervensystem, Elektrolytentgleisungen oder kognitive Einschränkungen betrafen. Beim Vergleich der jeweils ermittelten Inzidenzraten mit den Angaben der Fachinformationen (FI), konnte für einige dieser UAWs eine wahrscheinliche Unterschätzung des Risikos seitens der FI abgeleitet werden.

Für Oxcarbazepin konnte eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von UAWs und den Blutserumspiegeln gezeigt werden, wohingegen die Dosisabhängigkeit weniger stark ausgeprägt war. Darüber hinaus war die Verträglichkeit abhängig vom Alter der Patienten und der jeweils verordneten pharmazeutischen Darreichungsform.

Für Lacosamid konnte ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von UAWs und den maximalen Serumkonzentrationen gezeigt werden, weshalb zur besseren Verträglichkeit eine Änderung der täglichen Einnahme von einer Zwei- auf eine Dreimalgabe empfohlen wurde.

Schlussfolgerung: Während der stationären Behandlung von Patienten wird routinemäßig eine Vielzahl wertvoller Informationen erhoben, die bisher jedoch kaum für pharmako-epidemiologische Zwecke oder die Pharmakovigilanz genutzt werden. Die systematische Auswertung derartiger Daten könnte die Möglichkeit zur frühen Identifikation von UAWs erhöhen und somit die Basis für ein praxisnahes Surveillance-System bilden.

1.1.2. Abstract (englisch)

Background: Based on data of clinical trials, new agents are receiving approval, for which information concerning safety issues under real-life conditions is not yet available.

Objectives: The aim was to evaluate the tolerability of newer antiepileptic drugs (AEDs), such as topiramate, levetiracetam, zonisamide, pregabalin, extended-release oxcarbazepine, lacosamide and eslicarbazepine, under real-life conditions by means of an assessment of routine clinical data of inpatients.

Method: Over 2.75 years data of all inpatients receiving one of the newer AEDs were documented. Occurring adverse drug reactions (ADRs) were classified according to the WHO-UMC Causality Assessment concerning their likely relationship to the prescribed AEDs. For each AED, the total number of patients without and with ADRs, assessed as at least possibly related to the particular drug, was calculated and corresponding incidences compared with reference data provided in the Summary of Product Characteristics (SmPC).

In addition, data of lacosamide and oxcarbazepine were analyzed in detail concerning tolerability influencing factors. For this reason, documented data were completed by information of a local AED therapeutic drug monitoring database. For statistical evaluation different descriptive methods, Kaplan-Meier estimates, log-rank tests or logistic regression analysis were used.

Results: In total, the data of 562 patients were assessed, of which 90 % received up to six different AEDs. The proportion of off-label use with regard to dosage varied up to 64.7 %. The occurrence of ADRs was significantly associated with the number of AEDs as well as the defined daily doses (DDDs). In total, ADRs of AEDs were documented for 318 patients (56.6 %). The most common ones referred to electrolyte imbalance, the central nervous system or cognitive deficits. By comparing the assessed ADR incidences with specification data, for some ADRs a probable underestimation by the SmPC of respective risk could be assumed. For oxcarbazepine the occurrence of ADRs was identified as being significantly dependent on serum level, whereas the dependence on dosage was less distinctive. Furthermore, tolerability seemed to depend on the age of the patients as well as on the pharmaceutical formulation of oxcarbazepine. For lacosamide ADRs seemed to be in close temporal relationship to the measured peak serum concentration, therefore conversion to a t.i.d. regimen was recommended as a promising alternative to dose reduction or discontinuation.

Conclusion: During inpatient treatment, valuable data are generated, which are currently rarely utilized for pharmacoepidemiologic or pharmacovigilance purposes. A systematic evaluation of these data can increase the probability of detecting ADRs and can promote real-life-related drug surveillance.

1.2. Einführung

Mit einer Prävalenz von 0,5-1% in Deutschland und vergleichbaren Zahlen für Europa und die USA [1-3], ist die Epilepsie nicht nur epidemiologisch sondern auch gesundheitsökonomisch von Bedeutung. Basierend auf den genannten Zahlen sind in Deutschland aktuell zwischen 400.000 und 800.000 Menschen an Epilepsie erkrankt, wovon ca. 15-25% Kinder und Jugendliche, ca. 55-65% Erwachsene und rund 20% ältere Menschen (über 60 Jahre) sind [1,4].

Gegenwärtig stehen über 20 verschiedene Antikonvulsiva zur Verfügung, von denen ca. 10 häufiger eingesetzt werden und 7 erst in den letzten 10 Jahren in Deutschland zugelassen wurden. Diese Tatsache belegt, dass aus wissenschaftlicher Sicht die Suche nach neuen antiepileptischen Therapieoptionen noch immer eine interessante Herausforderung darstellt und sich aus klinischer Sicht die Behandlungsmöglichkeiten der häufigsten chronischen Erkrankung des zentralen Nervensystems in den letzten Jahren stark verändert haben und auch künftig verändern werden.

Die Markterlaubnis für neue Präparate wird auf Vorlage von Qualitäts-, Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erteilt, doch zum Zeitpunkt der Zulassung wurden in einigen Fällen lediglich 500 und selten mehr als 5000 Patienten mit dem neuen Präparat behandelt [5]. Alle Daten zur Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Verträglichkeit wurden dabei unter streng kontrollierten Bedingungen, in stark selektierten Patientenpopulationen und über eine relativ kurze Zeit erhoben. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der Zulassung dieser Medikamente die Daten zu Sicherheit, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Interaktionen nicht vollständig sind. Den behandelnden Ärzten fehlen Informationen in der Anwendung unter nicht kontrollierten Bedingungen und der Behandlung von Patienten, die nicht dem Studienkollektiv entsprechen, d.h. vor allem Kinder, Frauen im gebärfähigen Alter, multimorbide und ältere Menschen. Die Übertragbarkeit von Daten aus Zulassungsstudien in die klinische Praxis ist demzufolge limitiert.

Daher ist es notwendig die Anwendung dieser Arzneimittel kontinuierlich zu überwachen und die Erfahrungen der klinischen Praxis systematisch und umfangreich zu sammeln, zu dokumentieren und zu bewerten. Definitionsgemäß ist dies Bestandteil der Postmarketing-Surveillance und Pharmakovigilanz, welche sich in Deutschland routinemäßig vor allem auf das sogenannte Spontanmeldesystem stützen. Das System der Spontanmeldung beinhaltet jedoch entscheidende Defizite, auf Grund derer nur ein Teil der auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) gemeldet werden und die Angabe von belastbaren Nebenwirkungsprävalenzen unter „Real-Life“ - Bedingungen nicht möglich ist. Die Ursachen für dieses Underreporting sind vielfältig und reichen von Zeitmangel, über den zu großen Aufwand bis hin zu einem mangelnden Bewusstsein über die Notwendigkeit zur Meldung oder der Angst der Verordner für vermeintliche Fehler oder Schädigungen haftbar gemacht zu werden [6-8].

Am häufigsten jedoch wird von den Leistungserbringern die hohe Patientendichte von zunehmend komplizierteren Fällen angeführt und die dadurch knappe Zeit von Ärzten und Pflegepersonal, sich der Überprüfung der individuellen Arzneimitteltherapien intensiv zu widmen [9,10].

Bei der Behandlung einer Epilepsie können rund zwei Drittel der Patienten durch den Einsatz von Arzneimitteln anfallsfrei werden, doch damit ist das individuelle Therapieziel nicht zwangsläufig erreicht. Häufig weisen Antiepileptika Nebenwirkungen auf, die die Betroffenen in ihrem täglichen Leben beeinträchtigen und den Therapieerfolg dadurch limitieren [11-14]. Darüber hinaus sind diese Patienten oftmals auf eine lebenslange medikamentöse Therapie angewiesen und rund 20% aller Epilepsiepatienten nehmen mehr als ein Antiepileptikum; im Fall einer refraktären Epilepsie sogar 50%. Sie tragen somit auch ein erhöhtes Risiko für Arzneimittelinteraktionen [15-18]. Die Behandlung von komplizierten Epilepsien ist daher nicht selten eine Gradwanderung zwischen der Reduktion der Anfallshäufigkeit auf der einen und der Optimierung der Verträglichkeit auf der anderen Seite [19,20]. In diesen Fällen ist die Bestimmung von Wirkstoffspiegeln der eingesetzten Substanzen ein häufig angewandtes Instrument zur Therapiesteuerung, auch wenn die Notwendigkeit zum therapeutischen Drug Monitoring (TDM) nach Angaben der Hersteller bei den neueren Substanzen kaum noch besteht [20,21]. Dementsprechend sind mit Zulassung dieser Substanzen auch meist keine Referenzwerte zu Dosis-Spiegel- oder Spiegel-Wirkungs-Beziehungen publiziert. Diese müssen erst mittels systematischer Auswertungen von in der Praxis erhobenen TDM-Daten ermittelt werden. Die dem Promotionsantrag vorangegangenen Recherchen ergaben darüber hinaus, dass bisweilen nur begrenzt systematische Untersuchungen komplexer Epilepsiebehandlungen vorgenommen wurden [17,22]. Die Mehrzahl der Veröffentlichungen fokussiert einen Wirkstoff, eine besondere Patientengruppe oder eine spezifische Indikation. Im Rahmen dieses Promotionsprojektes sollte daher an Hand einer prospektiv ausgerichteten Vollerfassung der Daten stationärer Patienten, die mit einem der neueren Antiepileptika therapiert wurden, die Möglichkeiten der integrierten Pharmakovigilanz und Optimierung der Arzneimittel- und Patientensicherheit in der täglichen Praxis einer Klinik untersucht werden. Unter Berücksichtigung von Faktoren wie Komorbidität und Komedikation sollten etwaige bis dato unbekannte UAWs identifiziert werden, Häufigkeiten, mit denen sie auftreten, verlässlich ermittelt werden und eine prospektive Erkenntnisnutzung für Therapieentscheidungen unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung und somit eine höhere Therapiesicherheit erreicht werden.

1.3. Methodik

Die Datenerhebung erfolgte zwischen Mai 2008 und Dezember 2010 als prospektive Beobachtung einer Patientenkohorte, die sich durch die Festlegung der betreuten Stationen eines Krankenhauses und die zu beobachtenden Antiepileptika definierte. Ausgewählt wurden vier Stationen des Krankenhauses Mara gGmbH (Epilepsiezentrum Bethel, Bielefeld) mit insgesamt 60 Betten und erfasst wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum dort mit einem der neueren Antiepileptika behandelt wurden. Dabei handelte es sich um die Präparate, die in den Jahren 1998-2010 für den deutschen Markt zugelassen und in entsprechendem Maße auf den 4 Stationen eingesetzt wurden: Topamax® (1998), Keppra® (2000), Lyrica® (2004), Zonegran® (2005), Apydan® extent (2008) Vimpat® (2008) und Zebinix® (2010).

Die für das Projekt verantwortliche Apothekerin nahm an den wöchentlichen Oberarzt-Visiten der entsprechenden Stationen teil und dokumentierte alle im Rahmen der klinischen Routine erhobenen Daten auf einem speziell für diesen Zweck adaptierten Dokumentationsbogen [23,24]. Standardmäßig wurden dabei Patientenummer und -name, Fallnummer, Geburtsdatum, Datum der Erhebung, Station, die vollständige Medikation, Dosierungen, Medikamenten-Serumspiegel - sofern vorliegend - und alle festgestellten UAWs erfasst. Für jeden Patienten wurde dabei pro Woche ein neuer Dokumentationsbogen erstellt.

Jede dokumentierte UAW wurde darüber hinaus in interprofessioneller Abstimmung (Arzt, Apotheker und Pflegekräfte) hinsichtlich ihres Kausalzusammenhangs in Bezug auf die aktuell eingenommenen Medikamente beurteilt. Dabei wurden die zeitlichen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der UAW und etwaigen Änderungen der Medikation ebenso berücksichtigt wie alle verfügbaren Informationen über Vorerkrankungen, Komorbidität und Komedikation. Zur Klassifizierung der Kausalzusammenhänge wurde die WHO-UMC Kausalitäts-Kategorisierung herangezogen [25]. Jede schwerwiegende oder unbekannte UAW wurde zusätzlich zur internen Dokumentation umgehend als Spontanmeldung an das Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder den jeweiligen Hersteller gemeldet.

Für die Arbeit über den Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Mono-Hydroxy-Carbazepin (MHD) und unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Oxcarbazepin (OXC) Monotherapie wurden die im Rahmen dieses Projektes erhobenen Daten um Fälle aus der hauseigenen Labordatenbank ergänzt. Darüber hinaus wurden zusätzliche Informationen bezüglich der jeweils eingesetzten OXC-Formulierung, Tag und Uhrzeit der Blutentnahme, das Gewicht der Patienten und die gemessene MHD-Serumkonzentration erfasst.

Die Digitalisierung und Auswertung der Daten beider Untersuchungen erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS für Windows 20.0. Übertragen wurden dabei gemäß den oben genannten Parametern alle Beobachtungen, die innerhalb des Projektzeitraums erfasst wurden. Für jede erfasste UAW an einem Beobachtungstag bzw. Nebenwirkungsfreiheit wurde eine eigene Beobachtungszeile generiert, d.h. wurden bei einem Patienten während einer Visite mehrere UAWs gleichzeitig festgestellt (z.B. Doppeltsehen, Schwindel, Ataxie), wurden diese in der SPSS-Datei in 3 einzelne Beobachtungen übersetzt, um so den jeweiligen Kausalzusammenhang zur aktuellen Medikation differenziert abbilden zu können. Um die Mehrfachwertung einer UAW eines Patienten, die unter der aktuellen Therapie gegebenenfalls mehr als einmal dokumentiert wurde, zu verhindern, wurde eine zusätzliche bivariate Variable in die SPSS-Dokumentation eingefügt. Somit wurde jede Beobachtung dahingehend klassifiziert, ob sie in die spätere Auswertung eingeschlossen werden sollte oder nicht. Im Falle einer Nebenwirkungsfreiheit wurde die Beobachtung mit der höchsten vertragenen Dosierung als zu wertendes Ereignis festgelegt, während beim Auftreten einer UAW die niedrigste Dosierung, bei der sie festgestellt wurde, in die Wertung aufgenommen wurde. Darüber hinaus wurde eine Nebenwirkungsfreiheit eines Patienten unter bestehender Medikation, der unter dieser Therapie zuvor Nebenwirkungen angegeben hatte, nicht gewertet. Um mögliche Eingabefehler bei der Digitalisierung auszuschließen, wurden alle Daten zweimal zu jeweils unterschiedlichen Zeiten eingegeben und festgestellte Abweichungen an Hand der Dokumentationsbögen korrigiert.

Für alle Auswertungen wurden primär die Methoden der deskriptiven Statistik verwendet. In jede Analyse wurde jeder Fall nur einmal eingeschlossen und die demographischen Daten unter Berücksichtigung der zeitlich jeweils ersten Beobachtung eines Patienten ermittelt.

In der Gesamtauswertung der Projektdaten wurde zur Ermittlung des Einflusses der Anzahl an Antiepileptika in einem Therapieregime und der Summe der definierten mittleren Tagesdosen (DDD) der Antiepileptika auf das Auftreten von UAWs eine logistische Regressionsanalyse angewandt. Die Verträglichkeit der jeweiligen Substanzen wurde mit Hilfe einer Kalkulation der Relativen Risiken (RR) in Bezug auf Levetiracetam (LEV) als der für diesen Zweck festgelegten Referenz verglichen.

Für die Auswertung der Oxcarbazepin-Daten wurden Methoden der Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier Schätzungen, Log-Rank-Tests) angewandt, um die Abhängigkeit des Auftretens von UAWs von der Serumkonzentration und den Tagesdosen zu beschreiben und den Einfluss von Geschlecht, Alter und Darreichungsform der Substanz zu analysieren. Zusätzlich wurden die Einflüsse all dieser Variablen auf das Auftreten von UAWs mit Hilfe einer generalisierten Schätzungsgleichung (GEE) modelliert.

Für die Arbeit zur Untersuchung der Blutserumschwankungen von Lacosamid (LCM) im Tagesverlauf in Zusammenhang mit dem Auftreten von UAWs wurden 17 mit dem neuen Präparat behandelte Patienten nach Erfassung retrospektiv analysiert. Für diese Patienten lag

ein im Rahmen der klinischen Routine erhobenes Tagesprofil der Lacosamid-Blutserumkonzentration mit mindestens 7 Messwerten und ein zu den jeweiligen Zeiten standardisiert erhobenes UAW-Profil vor. Für 4 der Patienten war zudem eine Wiederholungsbestimmung nach Veränderung des Einnahmeregimes von Lacosamid vorhanden.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von IBM SPSS für Windows 18.0. Zur Beurteilung der Spiegelschwankungen im Tagesverlauf und des Serumkonzentrationsanstiegs nach Einnahme der Morgendosis wurden jeweils die prozentualen Veränderungen zwischen Spitzenspiegel und Tagesminimum bzw. Nüchternspiegel vor der morgendlichen Einnahme ermittelt. Für die Schätzung der Eliminationshalbwertszeit von Lacosamid auf Basis der gemessenen Konzentrations-Zeit-Verläufe wurde das Programm TOPFIT 2.0 (R) eingesetzt.

1.4. Ergebnisse

Im Rahmen des Promotionsprojektes wurden zwischen Mai 2008 und Dezember 2010 insgesamt 562 Behandlungsfälle prospektiv begleitet und vollständig erfasst, was rund einem Viertel der Gesamtpatientenzahl auf diesen Stationen in diesem Zeitraum entsprach. Die Angaben zu Patienten, Aufenthaltsdauer und antiepileptischer Therapie sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Table 1: Charakteristika der 562 im Rahmen des Promotionsprojektes prospektiv erfassten, stationären Patienten

		N.	Total (%)				
Geschlecht	männlich	293	52.1%				
	weiblich	269	47.9%				
Epilepsie Syndrom	fokal	446	79.4%				
	generalisiert	83	14.8%				
	fokal + generalisiert	24	4.3%				
	nicht-epileptische Anfälle ^b	9	1.6%				
		N.	Mittelwert	Median	SD	Min.	Max.
Alter [Jahre]		562	37.2	36.0	14.6	16.0	89.0
Stationärer Aufenthalt [Tage]		562	60.6	51.0	38.7	6.0	238.0
Anzahl AEs pro Patient		562	2.64	3.00	1.00	1.00	6.00
Drug load AEs [DDD ^c]		562	3.14	3.02	1.53	0.25	10.82

Abkürzungen: N. = Anzahl, AEs = Antiepileptika, SD = Standardabweichung, DDDs = definierte mittlere Tagesdosen

^a kalkuliert unter Berücksichtigung jeder ersten dokumentierten Beobachtung eines Patienten

^b Differentialdiagnose nicht-epileptischer paroxysmaler Erkrankung im Rahmen des Aufenthaltes gestellt

^c Summe der DDDs gemäß der WHO-DDD Liste

Nur 57 Patienten (10,1%) wurden mit einer antiepileptischen Monotherapie behandelt, 192 Patienten (34,2%) nahmen zwei unterschiedliche Antiepileptika (AEs), 205 (35,6%) drei AEs, 88 (15,7%) vier, 19 (3,4%) fünf und ein Patient (0,2%) wurde mit 6 verschiedenen antiepileptischen

Substanzen therapiert. Die Anzahl an AEs korrelierte dabei signifikant mit der Summe an DDDs (=Drug load) ($r_s=0.661$, $p < 0.001$). LEV und OXC retard waren bei 367 bzw. 183 Patienten die am häufigsten verwendeten Substanzen. Unter Behandlung mit Topiramate (TPM) oder LCM konnten 109 bzw. 102 Patienten dokumentiert werden, während Zonisamid (ZNS) (68 Patienten), Pregabalin (PGB) (61 Patienten) und Eslicarbazepin (ESL) (17 Patienten) seltener Bestandteil einer antiepileptischen Therapie waren.

Insgesamt wurden für 318 Patienten (56,6%) UAWs dokumentiert, deren Auftreten signifikant sowohl mit der Anzahl an AEs im Therapieregime ($p < 0.001$) als auch mit der Summe an DDDs ($p = 0.003$) korrelierte, wie die durchgeführten logistischen Regressionsanalysen zeigten.

Die Betrachtung der Verträglichkeit, bezogen lediglich auf das Auftreten von UAWs, ermittelte LEV als die in dieser Beobachtung am besten vertragene Substanz. Die Kalkulation der Relativen Risiken (RR) für das Auftreten von UAWs unter den jeweiligen AEs im Vergleich zu LEV ergaben Werte von 1,32 bis 2,30, wobei auch hier nur die Anzahl an UAWs und weder deren klinische Relevanz noch andere Einflussfaktoren berücksichtigt wurden.

Auffällig in dieser Untersuchung war der teilweise hohe Anteil an off-label Anwendungen hinsichtlich der nach Fachinformation zugelassenen Maximaldosierung. Der Anteil lag für TPM bei 6,4%, PGB 9,8%, ZNS 10,3%, OXC retard 10,9%, LCM 17,6%, LEV 24,8 % und für ESL bei 64,7%.

In Bezug auf die dokumentierten UAWs standen die häufigsten in Zusammenhang mit Elektrolytverschiebungen, wie Hyponatriämie ($n=79$; 14,1%) und Hypokaliämie ($n=25$, 4,4%), dem zentralen Nervensystem, wie Schwindel ($n=61$, 10,9%), Sehstörungen ($n=47$, 8,4%), Müdigkeit ($n=40$, 7,1%), Blickrichtungsnystagmus ($n=36$, 6,4%) und Ataxie ($n=29$, 5,2%), oder kognitiven Einschränkungen, vor allem Sprachstörungen ($n=37$, 6,6%), Gedächtnisstörungen ($n=36$, 6,4%) oder mentale Verlangsamung ($n=32$, 5,7%). In 24 Fällen (4,3%) wurden die UAWs als schwerwiegend, selten, stark ausgeprägt oder bis dato unbekannt eingeschätzt und daher über das Spontanmeldesystem gemeldet, wovon eine UAW potentiell lebensbedrohlich war (Arrhythmia absoluta unter LCM). Um die Häufigkeit des Auftretens bestimmter UAWs mit den Angaben der Fachinformationen (FI) zu vergleichen, wurden für jede UAW die Inzidenz im Rahmen dieses Projektes berechnet und den Angaben der FI gegenübergestellt (siehe Tabelle 2). Auch wenn die Angaben der Fachinformationen zur Häufigkeit nur in Zehnerpotenzen skaliert sind, mit $\geq 10\%$ für sehr häufiges und $< 1\%$ für gelegentliches Auftreten, konnte für einige UAWs dennoch eine Unterschätzung des Risikos in der FI vermutet werden. Deutlich wurden die Abweichungen vor allem in Bezug auf kognitive Einschränkungen unter TPM und Hypokaliämien unter Therapie mit Carboanhydrase (CA)-Inhibitoren (wie TPM und ZNS) oder Hyponatriämien unter Applikation von Dibenzazepin-Antiepileptika (wie OXC und ESL).

Tabelle 2: Inzidenzraten aller, mit mindestens möglichem Kausalzusammenhang zum angeschuldigten AE, erfassten UAWs, verglichen mit den jeweiligen Angaben der Fachinformationen (Liste nicht abschließend; enthält nur die im Rahmen des Projektes aufgetretenen UAWs)

			TPM	TPM	LEV	LEV	PGB	PGB	ZNS	ZNS	OXC _(ER)	OXC _(ER)	LCM	LCM	ESL	ESL
			beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI
Stoffwechsel- & Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	N. %		≥1%	3 0.8%	≥0.1%	7 11.3%	≥1%		N/A	2 1.1%	N/A		N/A		N/A
	Gewichtsverlust	N. %	9 8.2%	≥10%	2 0.5%	≥0.1%		≥0.1%	3 4.5%	≥1%		N/A		N/A		≥0.1%
	verminderter Appetit/ Appetitverlust	N. %	5 4.5%	≥1%	5 1.4%	≥1%		N/A	3 4.5%	≥1%		N/A		N/A		≥1%
	Hypokaliämie	N. %	11 10.1%	≥0.1%	3 0.8%	N/A		≥0.1%	9 13.2%	≥0.1%	1 0.6%	N/A	3 2.9%	N/A	1 5.9%	N/A
	Hyponatriämie	N. %		N/A	3 0.8%	≥0.01%	1 1.6%	N/A		N/A	67 37.0%	≥1%	3 2.9%	N/A	10 58.8%	≥1%
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen/ Schlaflosigkeit	N. %		≥1%	2 0.5%	≥1%	1 1.6%	≥1%	1 1.5%	≥1%		N/A		≥1%	1 5.9%	≥1%
	Unruhe/ Agitiertheit	N. %	1 0.9%	≥1%	5 1.4%	≥1%	1 1.6%	≥0.1%	1 1.5%	≥10%	3 1.7%	≥1%	4 3.9%	≥0.1%	1 5.9%	≥0.1%
	Reizbarkeit	N. %	2 1.8%	≥1%	10 2.7%	≥1%		≥1%		≥10%	1 0.6%	N/A		≥1%		≥0.1%
	Aggression	N. %	2 1.8%	≥1%	11 3.0%	≥1%	1 1.6%	≥0.1%	2 3.0%	≥0.1%	2 1.1%	N/A	1 1.0%	≥0.1%		N/A
	Angst	N. %		≥1%	4 1.1%	≥1%	1 1.6%	N/A		≥1%		N/A		N/A		N/A
	Antriebslosigkeit/ Apathie	N. %		≥0.1%	2 0.5%	N/A	1 1.6%	N/A		N/A	1 0.6%	≥1%		N/A		≥0.1%
	Stimmungsschwankungen	N. %	2 1.8%	≥10%	8 2.2%	≥1%		≥0.1%	3 4.5%	≥10%	1 0.6%	≥1%	2 1.9%	≥1%		≥0.1%
	Verwirrtheit	N. %		≥1%	2 0.5%	≥0.1%		≥1%		≥10%	1 0.6%	≥1%		≥1%		≥0.1%
	Suizidgedanken	N. %	1 0.9%	≥0.1%	4 1.1%	≥1%		N/A		≥0.1%	1 0.6%	N/A	1 1.0%	≥0.1%		N/A
Erkrankungen des Nervensystems	Fatigue/ Müdigkeit	N. %	5 4.5%	≥10%	25 6.8%	≥10%	5 8.1%	>10%	6 9.0%	≥10%	12 6.6%	≥10%	6 5.8%	≥1%	2 11.8%	≥10%
	Schwindel	N. %	5 4.5%	≥10%	23 6.3%	≥1%	7 11.3%	≥1%	5 7.5%	≥10%	24 13.3%	≥10%	25 24.3%	≥10%	5 29.4%	≥10%
	Blickrichtungs- nystagmus	N. %	4 3.6%	≥1%	10 2.7%	N/A	5 8.1%	≥0.1%	2 3.0%	≥1%	13 7.2%	≥1%	19 18.4%	≥1%	4 23.5%	≥0.1%
	Tremor	N. %	2 1.8%	≥1%	17 4.6%	≥1%	3 4.8%	≥1%	2 3.0%	≥1%	3 1.7%	≥1%	8 7.8%	≥1%	1 5.9%	≥1%
	Gleichgewichts- störungen/ Ataxie	N. %	3 2.7%	≥1%	10 2.7%	≥1%	2 3.2%	≥1%	2 3.0%	≥10%	12 6.6%	≥1%	11 10.7%	≥1%	2 11.8%	≥1%

			TPM	TPM	LEV	LEV	PGB	PGB	ZNS	ZNS	OXC(ER)	OXC(ER)	LCM	LCM	ESL	ESL
			beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI	beob.	FI
Erkrankungen des Nervensystems	Konzentrations-/ Aufmerksamkeitsstörungen	N. %	16 14.7%	≥1%	3 0.8%	≥0.1%		≥1%	2 3.0%	≥1%	2 1.1%	≥1%	1 1.0%	≥1%		≥1%
	Gedächtnisprobleme	N. %	25 22.9%	≥1%	11 3.0%	≥0.1%	2 3.2%	≥1%	6 9.0%	≥10%	3 1.7%	≥1%	2 1.9%	≥1%		≥0.1%
	Sprachstörungen	N. %	31 28.4%	≥1%	4 1.1%	N/A		≥0.1%	3 4.4%	≥1%	4 2.2%	N/A	2 1.9%	≥1%		≥0.1%
	Geistige Verlangsamung/ Bradyphrenie	N. %	17 15.6%	≥1%	10 2.7%	N/A	1 1.6%	≥0.1%	8 11.9%	≥1%	4 2.2%	N/A	4 3.9%	≥1%		N/A
	Kopfschmerz	N. %	1 0.9%	N/A	6 1.6%	≥10%	1 1.6%	≥10%		N/A	7 3.9%	≥10%	4 3.9%	≥10%	1 5.9%	≥1%
	Dysgeusie	N. %		≥1%	1 0.3%	N/A	1 1.6%	≥0.1%		N/A		N/A		N/A		N/A
	Parästhesie	N. %	3 2.7%	≥10%	2 0.5%	N/A		≥1%		≥1%		N/A		≥1%		≥0.1%
Augenerkrankungen	Sehstörungen/ Diplopie	N. %	6 5.5%	≥1%	13 3.5%	≥0.1%	5 8.1%	≥1%	5 7.5%	≥10%	23 12.6%	≥10%	17 16.5%	≥10%	4 23.5%	≥1%
E. des Ohrs & des Labyrinths	Tinnitus	N. %	1 0.9%	≥1%	1 0.3%	N/A		N/A		N/A		N/A		≥1%		≥0.1%
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit/ Erbrechen	N. %	3 2.7%	≥10%	4 1.1%	≥1%	1 1.6%	≥1%		≥1%	13 7.2%	≥10%	15 14.6%	≥10%	2 11.8%	≥1%
	Durchfall	N. %	1 0.9%	≥10%	1 0.3%	≥1%		≥1%		≥1%		≥1%	1 1.0%	≥1%		≥1%
	Verstopfung	N. %	1 0.9%	≥1%		N/A	1 1.6%	≥1%	2 3.0%	≥1%	4 2.2%	≥1%	2 1.9%	≥1%		≥0.1%
	Flatulenzen	N. %		≥0.1%		N/A		≥1%		N/A	1 0.6%	N/A	4 3.9%	≥1%		≥0.1%
Leber- & Gallenerkrankungen	Erhöhte Leberwerte	N. %		≥0.1%	6 1.6%	≥0.1%	1 1.6%	≥0.1%	2 3.0%	≥1%	6 3.3%	≥0.1%	2 1.9%	≥0.1%	2 11.8%	≥0.1%
Erkrankungen der Haut & des Unterhautzellgewebes	Überempfindlichkeit/ Pruritus	N. %		≥1%	2 0.5%	≥0.01%		≥0.1%		≥1%	1 0.6%	≥0.001%	1 1.0%	≥1%		≥0.1%
	Haarausfall	N. %	1 0.9%	≥1%	2 0.5%	≥0.01%		N/A		≥1%	2 1.1%	≥1%	1 1.0%	N/A		≥0.1%
Skelettmuskulatur- & Knochenkrankungen	Myoklonien	N. %		≥1%	1 0.3%	N/A		≥0.1%	1 1.5%	N/A	2 1.1%	N/A		≥1%		N/A
Allgemeine Beschwerden	Periphere Ödeme	N. %		N/A		N/A	4 6.5%	≥1%		≥1%	2 1.1%	N/A		N/A	1 5.9%	≥0.1%
Summe		N. %	109 100%		367 100%		61 100%		68 100%		183 100%		102 100%		17 100%	

Abkürzungen: TPM = Topiramat, LEV = Levetiracetam, PGB = Pregabalin, ZNS = Zonisamid, OXC(ER) = Oxcarbazepin retard Formulierung, LCM = Lacosamid, ESL = Eslicarbazepin, beob. = beobachtet, FI = Fachinformation, N. = Anzahl, N/A = nicht genannt [26-32]

Für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der MHD-Serumkonzentration und unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Oxcarbazepin (OXC) Monotherapie konnten nach Aufarbeitung und Ergänzung, wie in der Methodik beschrieben, 893 Beobachtungen von insgesamt 442 Patienten (männlich=241, weiblich=201) retrospektiv untersucht werden. In 78 (17,6%) von 442 Fällen wurde mindestens eine UAW berichtet. Diese war in den meisten Fällen direkt mit dem zentralen Nervensystem assoziiert. So waren Schwindel ($n=46$), Doppeltsehen ($n=25$), Blickrichtungsnystagmus ($n=25$), Ataxie ($n=11$) und Müdigkeit ($n=9$) die am häufigsten genannten. Die durchgeführten Log-Rank Testungen haben ergeben, dass das Alter (<18 vs. ≥ 18 Jahre) einen signifikanten Einfluss sowohl auf die MHD-Konzentration [mg/ml] als auch die körperrgewichtsadaptierte OXC-Dosis [mg/kg], bei denen UAWs jeweils erstmals auftraten, hatte. Die jüngeren Patienten tolerierten höhere Spiegel ebenso wie höhere Dosierungen pro kg Körpergewicht. Die verwendete OXC-Formulierung hatte hingegen einen signifikanten Einfluss nur auf die Dosierung, was sich darin zeigte, dass die Patienten unter OXC retard (Apydan® extend) deutlich höhere Dosierungen vertrugen als Patienten, die mit unretardiertem OXC behandelt wurden. Die Serumspiegel, bei denen UAWs auftraten, waren jedoch unabhängig von der eingesetzten Arzneiform. Das Geschlecht der Patienten hatte keinen Effekt auf einen der untersuchten Parameter. Mit Hilfe einer multivariaten generalisierten Schätzungsgleichung (GEE) konnte zudem bestätigt werden, dass das Auftreten von UAWs signifikant vom Serumspiegel, der eingesetzten pharmazeutischen Formulierung und dem Alter abhängig war, während die OXC-Dosierung pro kg Körpergewicht keinen zusätzlichen signifikanten Effekt auf die UAW-Wahrscheinlichkeit hatte.

Zur Untersuchung der Serumspiegelschwankungen von Lacosamid und dem Auftreten von UAWs lagen 21 Tagesprofile von 17 Patienten vor. Die Eindosierung von LCM wurde, wie vom Hersteller empfohlen, bei allen Patienten mit 100mg/Woche begonnen und die Dosis auf zwei Einzelgaben verteilt gegeben. Traten UAWs auf, die in Zusammenhang mit der eher schnellen Dosissteigerung gebracht wurden, wurde die Geschwindigkeit der Aufdosierung standardmäßig auf 50mg alle 5 Tage reduziert. Die maximal zugelassene Dosierung von 400mg/Tag wurde bei drei Patienten überschritten. Im Mittel erhielten die Patienten 352mg/Tag (200-600mg/d) und der maximal gemessene Serumspiegel (C_{max}) im Tagesverlauf lag rund 88% (44-149%) über dem Nüchternwert vor morgendlicher Einnahme. Bei der zweimal täglichen Gabe (b.i.d.) erreichten 9 Patienten C_{max} innerhalb einer Stunde, 4 Patienten nach zwei und 4 Patienten nach drei Stunden. Bei 12 Patienten wurden UAWs wie Schwindel ($n=9$), Blickrichtungsnystagmus ($n=5$), zunehmende Standschwankungen ($n=5$), Ataxie ($n=3$), Müdigkeit ($n=3$), Doppeltsehen ($n=3$), Übelkeit ($n=3$), Erbrechen ($n=2$), Tremor ($n=2$) und Kopfschmerzen ($n=1$) festgestellt. In einigen Fällen schien das Einsetzen der UAWs dabei in engem zeitlichen Zusammenhang mit dem Erreichen von C_{max} zu stehen. Bei 4 Patienten wurde zur Reduzierung der täglichen

Spiegelschwankungen und Optimierung der Verträglichkeit die Tagesdosis von LCM auf eine Dreimalgabe (t.i.d.) verteilt. Bei allen Patienten nahmen dadurch die Spiegelschwankungen im Tagesverlauf und der prozentuale Anstieg nach der Morgengabe ab. Bei 2 dieser Patienten verschwanden damit auch die UAWs. Bei dem dritten Patienten wurde zeitgleich zur Umstellung auf t.i.d. LCM um 50mg erhöht und im Gegenzug ein zweites AE reduziert, hier wurden die UAWs gemildert. Im vierten Fall wurde zwischen den beiden Profilerstellungen eine vollständige Veränderung der Begleittherapie vorgenommen, so dass leider keine Aussage über den Effekt der Änderung der Einnahmezeiten möglich war.

1.5. Diskussion

Unabhängig von den Ergebnissen bezüglich der betrachteten Antiepileptika (AEs) im Einzelnen, wurden im Rahmen dieses Projektes nützliche Informationen über das Patientengut der Klinik und etablierte Behandlungsmaßnahmen generiert. So wurden in der vorliegenden Untersuchung nur 10,1% der Patienten mit einer antiepileptischen Monotherapie behandelt, während in anderen Studien aus ähnlichen Bereichen Anteile von gut 20% ermittelt wurden [22,33]. Ein Grund hierfür könnte die ausschließliche Betrachtung von Patienten sein, die gerade erst stationär aufgenommen wurden und für die außer einer schwer behandelbaren Epilepsie die Notwendigkeit eines komplexen Therapiemanagements, die Applikation von antiepileptischer Bedarfsmedikation oder eine bereits begonnene, überlappende Therapieumstellung angenommen werden kann. Bei Berücksichtigung der kalkulierten mittleren Verweildauer der Patienten, der mittleren Anzahl an AEs und des Drug loads als Summe der DDDs, wie in Tabelle 1 zusammengefasst, kann diese Annahme bekräftigt werden.

Darüber hinaus ist es eine vielfach diskutierte Frage, ob eine antiepileptische Polytherapie im Vergleich zu einer Monotherapie generell mit einem häufigeren Auftreten von UAWs assoziiert ist. Beobachtete Unverträglichkeiten werden hingegen ebenso im Zusammenhang mit der Arzneimittelbelastung eines Patienten, d.h. dem Gesamt-Drug-Load, wie mit der Anzahl der AEs in einer Therapie debattiert. In der hier vorliegenden Untersuchung waren beide Faktoren signifikant mit einem häufigeren Auftreten von UAWs assoziiert. Bezogen auf das numerische Ausmaß schien die Anzahl der AEs in der Therapie jedoch einen größeren Einfluss zu haben, wobei zu berücksichtigen ist, dass es im Rahmen dieser Untersuchung keine vorgegebenen Dosisschemata gab, überlappende Auf- und Abdosierungen vorgenommen wurden und die Verwendung von DDDs als solche häufig als weniger gut geeignete Maßeinheit kritisiert wird.

Die UAW-Rate in der hier vorliegenden Untersuchung wurde mit 56,6% ermittelt, basierend auf 318 Patienten für die mindestens eine UAW dokumentiert wurde. Dieses Ergebnis scheint für eine Erhebung im Rahmen der Krankenhausroutine, in der UAWs zum einen durch die

unaufgeforderte Meldung der Patienten erfasst und darüber hinaus im Rahmen von ärztlichen Untersuchungen und Labordiagnostik identifiziert werden, sehr plausibel. Eine Studie von Canevini et al. hat bei der Untersuchung von ebenfalls therapierefraktären Patienten eines Epilepsiezentrums festgestellt, dass auf Basis der Spontanmeldung 36,5% der Patienten UAWs angaben, im Vergleich zu 95,5% bei der Anwendung eines validierten Screening- und Befragungstools [33]. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einem Review von Perruca und Gilliam berichtet [34]. Berücksichtigt man außerdem die Ergebnisse von Baker et al., die auf eine Unterschätzung der UAW Prävalenz basierend auf Spontanmeldungen und eine Überschätzung bei Verwendung von Checklisten hinweisen, ist davon auszugehen, dass der in der Praxis angewandte Querschnitt beider Methoden, einen mittleren, eher realitätsnahen Wert liefert [35].

Ein weiteres interessantes Ergebnis dieser Untersuchung war der relativ hohe Anteil an Patienten, der off-label in Bezug auf die zugelassene Maximaldosierung behandelt wurde. Die prozentualen Häufigkeiten lagen zwischen 6,4% für TPM und 64,7% für ESL. Einen Unterschied in der Verträglichkeit der jeweiligen Substanzen, off-label eingesetzt im Vergleich zu Dosierungen innerhalb der jeweils zugelassenen Grenzen, gab es dabei nicht. Bisweilen gibt es jedoch kaum Studien, die dieses Thema quantitativ untersucht haben. Doch deuten die hier gefundenen Werte auf eine klinische Relevanz hin, weshalb weitere Untersuchungen durchaus sinnvoll und notwendig sind, um Ärzten und Patienten mehr Informationen und fundierte Kenntnis in Bezug auf diese häufig angewandte Praxis zu liefern.

Von den hier betrachteten AEs waren LEV und OXC retard die am häufigsten eingesetzten Substanzen. Ein exakter Vergleich mit Daten aus anderen Studien war nicht möglich, da sich bisher, soweit bekannt, keine Untersuchung mit dieser Auswahl an neueren AEs beschäftigt hat. Jedoch gibt es drei große Studien, die das nationale Ordnungsverhalten von Antiepileptika in Italien, Norwegen und Deutschland thematisiert haben und die ebenfalls LEV als die am häufigsten verwendete Substanz, gefolgt von OXC, TPM, ZNS und PGB ausweisen [18,32,36]. Für LCM und ESL, die erst seit relativ kurzer Zeit verfügbar waren, lagen keine verlässlichen Daten vor.

Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigte sich LEV als die Substanzen mit der geringsten UAW Inzidenz, wie auch von Cramer et al. in einer anderen Untersuchung berichtet [37].

Die kalkulierten relativen Risiken (RR) für das Auftreten von UAWs, für jedes Antiepileptikum verglichen mit LEV, variierten zwischen 1,31 und 2,30. Jedoch müssen diese Werte mit Vorsicht interpretiert werden, da für die Auswertung lediglich die Anzahl der UAWs mit mindestens möglichem Kausalzusammenhang und weder deren klinische Relevanz noch andere Einflussfaktoren berücksichtigt wurden. Darüber hinaus waren alle Patienten auf Grund ihrer

Behandlungshistorie selektiert und die Anzahl der jeweils mit einem Präparat behandelten Patienten variierte stark, was selbst einen Einfluss auf das kalkulierte RR gehabt haben könnte. Der Vergleich der Inzidenzen von UAWs mit mindestens möglichem Kausalzusammenhang mit den Angaben der jeweiligen Fachinformation, wie in Tabelle 2 dargestellt, wurde nach aktuellem Wissen in diesem Projekt erstmals durchgeführt. Zur verlässlichen Beurteilung etwaiger Über- oder Unterschätzung der Häufigkeit einer UAW, benötigt man generell sehr hohe Patientenzahlen. Vor allem seltene und sehr seltene Nebenwirkungen können in systematischen Untersuchungen, wie der hier vorgenommenen, kaum beurteilt werden, da die nötigen Fallzahlen meist erst nach Jahren erreicht würden. Doch trotz der sehr grob skalierten Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen in den Fachinformationen, konnte für einige UAWs eine vermutliche Unterschätzung des tatsächlichen Risikos ermittelt werden. Am deutlichsten waren diese Abweichungen bei kognitiven Einschränkungen unter TPM und Elektrolytentgleisungen in Bezug auf Kalium unter der Therapie mit Carboanhydrase (CA)-Inhibitoren (TPM, ZNS) und in Bezug auf Natrium unter Applikation von Dibenzazepin-Antiepileptika (OXC, ESL).

Es ist hinlänglich bekannt, dass die Diagnose einer UAW von der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens bzw. der Eintrittserwartung des Arztes beeinflusst werden kann. Daher ist nicht auszuschließen, dass im vorliegenden Fall engmaschige Laborwertkontrollen einen solchen Detektionsbias verursacht haben. TPM und ZNS sind bekanntermaßen Inhibitoren der CA, die ihrerseits einen Anteil in der Regulierung des Säure-Base-Gleichgewicht und somit Einfluss auf den Elektrolyt-Haushalt hat. Die Fachinformationen geben eine Hypokaliämie in beiden Fällen als gelegentlich ($\geq 0,1$ und $< 1\%$) auftretende UAW an, während im Rahmen dieser Beobachtung bei mehr als 10% der damit behandelten Patienten diese Laborwertabweichung festgestellt wurde. Eine Recherche zu diesen Ergebnissen ergab, dass in einem Review von Dell'Orto et al. ähnliche Werte für TPM berichtet wurden [38], während für ZNS keine systematischen Untersuchungen vorlagen, die analoge Wirkungsweise jedoch ein ähnliches Nebenwirkungsprofil in diesem Bereich erwarten lässt.

Für OXC und ESL wurde in dieser Untersuchung ein jeweils höherer Anteil an Hyponatriämien festgestellt als ebenfalls nach den Angaben der Fachinformationen zu erwarten gewesen wäre. Auch hier könnte der bereits oben erwähnte Detektionsbias zu einer Überschätzung des Risikos geführt haben, ebenso aber die Patienten auf Grund ihrer Vorbehandlung selektiert sein oder andere Arzneimittel bzw. pathophysiologische Einflussfaktoren eine Natriumverschiebung verursacht haben. Doch ist diese UAW für OXC auch mittlerweile in einer Reihe von Studien in vergleichbarem Ausmaß von bis zu 30% beschrieben. ESL hingegen wurde zum Zeitpunkt der Zulassung mit einem geringeren Hyponatriämierisiko als OXC beworben, was sich im Verlauf jedoch nicht konsequent nachweisen ließ. Mittlerweile wurde die Angabe der Fachinformation zur Hyponatriämie auf eine nun häufige UAW (≥ 1 und $< 10\%$) angepasst und gibt somit das

gleiche Risiko wie für OXC-Präparate an. Ein Grund für die deutlich höhere Inzidenz in dieser Untersuchung ist jedoch sicher auch der Tatsache geschuldet, dass beinahe alle ESL Patienten erst auf Grund eines aufgetretenen Natriumabfalls unter OXC auf ESL umgestellt wurden und somit für diese UAW prädisponiert waren.

Kognitive Einschränkungen unter TPM, wie psychomotorische Verlangsamung, Konzentrations-schwierigkeiten, Gedächtnisprobleme, Sprach- und Wortfindungsstörungen, sind ein hinlänglich bekanntes und häufig beschriebenes Problem. Demzufolge kommen neuropsychologische Testungen und Retestungen häufiger im Rahmen der klinischen Routine von TPM-Therapien zum Einsatz und können so eine Überschätzung des Risikos bedingen, nicht zuletzt da kognitive Beeinträchtigungen auch auf Grund einer höheren Anfallsfrequenz oder steigenden medikamentösen Belastung auftreten können. Dennoch gibt es Studien, die eine Prävalenz von über 10% angeben und, wie ebenso in dieser Beobachtung, Sprachstörungen als das häufigste Problem beschreiben [39]. Diese Tatsache sollte Anlass geben, TPM-Therapien individuell zu evaluieren und dies vor allem bei Patienten im Arbeits- oder Schulalltag zu berücksichtigen.

Alles in allem wird deutlich, dass trotz methodischer Unzulänglichkeiten, wie dem speziellen Patientenkontext, der mangelnden Übertragbarkeit auf alle Epilepsiepatienten und der methodischen Herausforderung im Umgang mit Daten aus der klinischen Routine, behandlungsrelevante Themen identifiziert werden können, die weiter untersucht werden sollten. Ein entscheidender Vorteil dieser Untersuchung ist dabei die prospektive Erfassung der Patienten über einen längeren Zeitraum, das dadurch begünstigte Erkennen von Kausalzusammenhängen und die gleichzeitige Erhebung von Anwendungsdaten, die eine verlässliche Prävalenzermittlung erst ermöglicht.

In der Arbeit zur Untersuchung der Beziehung zwischen der MHD-Serumkonzentration und dem Auftreten von UAWs unter OXC Monotherapie wurden für 78 Patienten (17,6%) UAWs dokumentiert. Dieser Anteil war, verglichen mit anderen Studien, relativ gering, was im vorliegenden Fall jedoch in der antiepileptischen Monotherapie, der Nicht-Berücksichtigung von Hyponatriämien als potentielle UAW und dem hohen Anteil an Patienten mit bereits über mehrere Tage (>14 d) stabiler Therapiedosis begründet sein konnte. Die Art der festgestellten UAWs entsprach dabei den für OXC bzw. Natriumkanalblocker im Allgemeinen zu erwartenden Beschwerden, vornehmlich das zentrale Nervensystem und Verdauungssystem betreffend. Die Ergebnisse zeigten auch, wie ebenso in anderen Studien belegt, dass die unter OXC aufgetretenen UAWs signifikant mit der MHD-Serumkonzentration oder den OXC-Dosen korrelierten, wobei der Einfluss der Blutspiegelwerte stärker ausgeprägt war [40,41]. Eine Betrachtung der Bestimmungszeitpunkte bei Patienten mit und ohne UAWs legte darüber hinaus nahe, dass vor allem beim Auftreten von vestibulär-cerebellären UAWs ein Zusammenhang zu ansteigenden und/oder Spitzenspiegeln bestand, denn lediglich 30,2% der

Bestimmungen erfolgten als Nüchternwert vor morgendlicher Einnahme. Es ist daher nicht auszuschließen, dass im individuellen Fall Spiegelschwankungen im Tagesverlauf einen Einfluss auf die Verträglichkeit von OXC hatten, auch wenn solche für diesen Wirkstoff generell als weniger stark ausgeprägt beschrieben werden. Jedoch passt zu diesen Überlegungen auch das Ergebnis, dass OXC in retardierter Form in höheren Dosen pro kg Körpergewicht [KG] vertragen wurde als unretardiert, jedoch kein entsprechender Unterschied in Bezug auf die vertragenen Serumspiegel festgestellt werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten ebenso, dass jüngere (< 18 Jahre) im Vergleich zu älteren Patienten sowohl höhere Spiegel als auch höhere Dosen pro kg KG vertrugen. Konkrete Vergleichsdaten speziell zu dieser Altersgruppierung lagen nicht vor, jedoch zeigen Studien, die den Einfluss des Alters auf die Verträglichkeit untersucht haben, dass jüngere Patienten höhere Dosen benötigen, um entsprechende Spiegel aufzubauen, während die Verträglichkeit unbeeinflusst bleibt [42,43]. Dieses Ergebnis konnte an Hand der hier erhobenen Daten ebenfalls nachvollzogen werden, denn das errechnete Verhältnis von MHD-Spiegel zu OXC Dosis pro kg war für jüngere Patienten rund 20% erniedrigt. Zum Einfluss des Geschlechts auf die Verträglichkeit von OXC sind bislang keine Studien bekannt, doch gaben die Ergebnisse dieser Untersuchung keinerlei Hinweis auf einen Unterschied zwischen Mann und Frau.

Die ersten Patienten, die zusätzlich mit Lacosamid im Krankenhaus Mara gGmbH behandelt wurden, gaben gehäuft einschränkende UAWs wie Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und Ataxie an. Die Patientenzahl dieser Untersuchung war zwar sehr gering und Medikation und Dosierung der Patienten nicht festgelegt, weshalb äußere Einflüsse nicht ausgeschlossen werden konnten, doch konnten an Hand der erhobenen Tagesprofile starke Schwankungen der LCM Serumkonzentration im Tagesverlauf und vor allem ein starker Anstieg der Konzentration nach Einnahme beobachtet werden. Bei genauerer Betrachtung schien es zudem einen zeitlichen Zusammenhang zur Medikamenteneinnahme zu geben. Die routinemäßig bestimmten Blutserumspiegel konnten diesen Verdacht bekräftigen, da das Einsetzen der UAWs annähernd mit dem Erreichen der maximalen Serumkonzentration von LCM im Blut korrelierte. Die Empfehlungen, die sich aus diesen Beobachtungen ableiteten, waren, Serumspiegelspitzen weitestgehend zu vermeiden und Spiegelschwankungen von LCM zu minimieren. In der praktischen Umsetzung wurde daher beim Auftreten von Nebenwirkungen, die vom Hersteller empfohlene zweimal tägliche Gabe des Arzneimittels durch eine dreimal tägliche Gabe ersetzt und darüber hinaus die Einzeldosen gegebenenfalls ungleich verteilt. Des Weiteren wurde hausintern die Aufdosierungsgeschwindigkeit standardmäßig von den empfohlenen 100mg pro Woche auf 50mg alle 5 Tage reduziert. So wurden die ersten Beobachtungen mit diesem Arzneimittel zur prospektiven Erkenntnisnutzung für zukünftige Therapieentscheidungen und konkrete Handlungsempfehlungen genutzt.

Schlussfolgerung

Für Patienten, die auf eine lebenslange medikamentöse Behandlung angewiesen sind, ist eine auf die individuellen Bedürfnisse abgestimmte Therapie unerlässlich. Dafür sind jedoch fundierte Kenntnisse und Informationen über die Vor- und Nachteile der in Frage kommenden Medikamente essentiell. Dies betrifft vor allem neuere Arzneimittel, für die noch keine Erkenntnisse aus der breiten Anwendung vorliegen. Im Rahmen von stationären Krankenhausaufenthalten werden routinemäßig viele Daten generiert, die häufig ausschließlich in Papierform dokumentiert und aus diesem Grund nicht weiter genutzt werden.

Eine systematische Erfassung dieser Daten in auswertbarer Form kann dazu beitragen, zeitnah Hinweise auf bis dahin unbekannte oder in unbekannter Häufigkeit auftretende UAWs zu liefern, die weiter beobachtet oder untersucht werden können. Dadurch kann wesentlich zur Optimierung einer praxisnahen Risikobewertung neu eingeführter Arzneimittel beigetragen und gleichzeitig die patientenindividuelle Therapieplanung unterstützt werden.

Kurzfristig bietet sich damit auch die Möglichkeit zur Abschätzung von UAW-Prävalenzen und bei Aggregation derartiger Daten auf nationaler bzw. internationaler Ebene eine neue Qualität der Risikobewertung und Pharmakovigilanz. In Zeiten, in denen neue Arzneimittel aus wirtschaftlichen Gründen aus dem deutschen Markt zurückgezogen werden (wie Perampanel in 2014 bzw. 2016 und Brivaracetam unter Umständen in 2017), Patienten dann aber weiter mit diesen Präparaten aus dem Ausland behandelt werden, ist es umso entscheidender, wie von Johannessen Landmark und Johannessen bereits 2012 gefordert [19], einheitliche Kriterien und Datenbanken für eine internationale Drug-Surveillance zu schaffen.

1.6. Literaturverzeichnis

1. Brandt C. Epilepsie in Zahlen. In: Informationsblatt 006. Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V. 2014. (Accessed Jan 31, 2016, at <http://www.dgfe.org/home/showdoc,id,387,aid,217.html>.)
2. Gilliam FD. Epilepsy – success in clinical practice; translating trials to practice. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl.4):22-9.
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-43.
4. Dodel R, Rosenow F, Hamer H. Die Kosten der Epilepsie in Deutschland. *Pharm unserer Zeit* 2007;36(4):298-305.
5. WHO - World Health Organisation. WHO Policy perspectives on medicines: Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. 2004. (Accessed Dec 17, 2015, at (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6164e/s6164e.pdf>.)
6. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006;29(5):385–96.
7. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2009;32(1):19–31.
8. van der Heijden PG, van Puijenbroek EP, van Buuren S, van der Hofstede JW. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Stat Med* 2002;21(14):2027–44.
9. Baulac M. Definition success in epilepsy – different perspectives. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl.4):1
10. Sander JWA. Some aspects of prognosis in the epilepsies; a review. *Epilepsia* 1993;34:1007-16.
11. Langfitt J, Meador K. Want to improve epilepsy care? Ask the patient. *Neurology* 2004; 62:6-7.
12. Gilliam FG. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002;58(Suppl.5):9-20.
13. Sander JW. Ultimate success in epilepsy – the patient’s perspective. *Eur J Neurol* 2005;12(Suppl.4):3-11.
14. Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2008;28(3):317-27.
15. Alexandre V Jr, Capovilla G, Fattore C, Franco V, Gambardella A, Guerrini R, La Briola F, Ladogana M, Rosati E, Specchio LM, Striano S, Perucca E, SOPHIE Study Group. Characteristics of a large population of patients with refractory epilepsy attending tertiary referral centers in Italy. *Epilepsia* 2010;51(5):921-5.
16. Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, Hermann B, Penovich P, Scherer A, Walker S. The impact of epilepsy from the patient's perspective. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 2000;41(1):39-51.

17. Johannessen Landmark C, Rytter E, Johannessen SI. Clinical use of antiepileptic drug at a referral centre for epilepsy. *Seizure* 2007;16:356-64.
18. Johannessen Landmark C, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res* 2011;95:51-9.
19. Johannessen Landmark C, Johannessen SI. Safety aspects of antiepileptic drugs—focus on pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf* 2012;21:11-20.
20. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik I, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs – Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommittee on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008;49(7):1239-76.
21. Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, Pohlmann-Eden B. „Therapeutic drug monitoring“ in Epileptologie und Psychiatrie. *Nervenarzt* 2008;79(2):167-74.
22. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, La Neve A, Striano P, and Perucca E, On behalf of the SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):797–804.
23. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World Sci* 2002;24(4):120-7.
24. Ganso M, Areschin S, Lange P, Emser A, Rössler J, Krämer I. Verlässlichkeit eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28(7):273-78.
25. Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. 2012. (Accessed Jan 28, 2015, at <http://www.who-umc.org/Graphics/26649.pdf>.)
26. JANSSEN-Cilag GmbH, Fachinformation TOPAMAX® 25mg/- 50mg/- 100mg/- 200mg Filmtabletten, TOPAMAX® 25mg/- 50mg Hartkapseln, Stand Januar 2011. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)
27. UCB Pharma GmbH, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels/SPC) Kepra® 250mg/500mg/750mg/1000mg Filmtabletten, Stand Juni 2011. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)
28. Pfizer Pharma GmbH, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels/SPC) LYRICA® Hartkapseln, Stand Juni 2011. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)
29. Eisai GmbH, Fachinformation Zonegran® 25mg/50mg/100mg, Stand Juni 2011. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)

30. Desitin Arzneimittel GmbH, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels/SPC) Apydan[®] extent, Stand August 2010. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)
31. UCB Pharma GmbH, Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittels/SPC) Vimpat[®] 50mg/ 100mg/ 150mg/ 200mg Filmtabletten, Stand Mai 2011. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)
32. Bial, Fachinformation Zebinix[®] 800mg Tabletten, Stand November 2010. (Accessed Nov 14, 2011, at <http://www.fachinfo.de>.)
33. Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, Pellacani S, Specchio LM, Tiberti A, Tinuper P, Perucca E. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. *Epilepsy Res* 2010;91:273–82.
34. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792–802.
35. Baker GA, Camfield C, Camfield P, Cramer JA, Elger CE, Johnson AL, Martins da Silva A, Meinardi H, Munari C, Perucca E, Thorbecke R. Commission on outcome measurement in epilepsy, 1994–1997: final report. *Epilepsia* 1998;39(2):213–23.
36. Fritze J. Psychopharmaka-Verordnungen: Ergebnisse und Kommentare zum Arzneiverordnungsreport 2011. *Psychopharmakotherapie* 2011;18:245–56.
37. Cramer JA, Steinborn B, Striano P, Hlinkova L, Bergmann A, Bacos I, Baukens C, Buyle S. Non-interventional surveillance study of adverse events in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011;124(1):13–21.
38. Dell’Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG, Lava SAG. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. *BJCP* 2013;77(6):758–64.
39. Mula M. Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3(6):279–89.
40. Striano S, Striano P, Di Nocera P, Italiano D, Fasiello C, Ruosi P, Bilo L., Pisani F. Relationship between serum mono-hydroxy-carbazepine concentrations and adverse effects in patients with epilepsy on high-dose oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res* 2006;59:170–6.
41. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A., Flesch G., Kramer L., D’Souza J. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(12):1597–607.
42. Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, Melvin JJ, Marks HG, Valencia I, Legido A. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol* 2006;35:235–9.
43. Rey E, Bulteau C, Motte J, Tran A, Sturm Y, D’Souza J, Markabi S., Pons G., Dulac O. Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1290–300.

2. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Annika Hilgers, geb. Sattler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erfassung und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei ausgewählten Antiepileptika im Krankenhaus“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

3. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Annika Hilgers, geb. Sattler, hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Sattler A.**, Schaefer M., May TW., Rambeck B., Brandt C. Fluctuation of lacosamide serum concentrations during the day and occurrence of adverse drug reactions — First clinical experience. *Epilepsy Res* 2011; 95:207-212 (2011 Impact factor: 2.29)

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung an Idee und Konzept; Patientenbeobachtung; Zusammenführen der Daten; Literaturrecherche; Beteiligung an Auswertung und Diskussion der Ergebnisse; Erstellung des Manuskripts zur gemeinsamen Überarbeitung;

Publikation 2: **Sattler A.**, Schaefer M., May TW. Relationship between mono-hydroxy-carbazepine serum concentrations and adverse effects in patients on oxcarbazepine monotherapy. *Seizure* 2015; 31:149-154 (2015 Impact factor: 1.822)

Beitrag im Einzelnen:

Beteiligung am Konzept; Beteiligung an der Datenerhebung; Digitalisierung und Datenaufbereitung; Literaturrecherche; Beteiligung an Auswertung und Diskussion der Ergebnisse; Erstellung des Manuskripts zur gemeinsamen Überarbeitung;

Publikation 3: **Hilgers A.**, Schaefer M. Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3:209–221 (2016 Impact factor: ---)

Beitrag im Einzelnen:

Entwicklung von Idee und Konzept; Erstellung der Dokumentationsbögen und -datenbank; vollständige Datenerhebung, -digitalisierung und -aufbereitung; Literaturrecherche; Auswertung der Ergebnisse und Formulierung des Manuskripts;

Unterschrift, Datum und Stempel
der betreuenden Hochschullehrerin,
Fr. Prof. Dr. Marion Schaefer

Unterschrift der Doktorandin,
Annika Hilgers

4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

1. Publikation:

Sattler A., Schaefer M., May T.W., Rambeck B., Brandt C.

Fluctuation of lacosamide serum concentrations during the day and occurrence of adverse drug reactions — First clinical experience

Epilepsy Res 2011; 95: 207-212

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.03.019>

2. Publikation

Sattler A., Schaefer M., May TW.

Relationship between mono-hydroxy-carbazepine serum concentrations and adverse effects in patients on oxcarbazepine monotherapy

Seizure 2015; 31: 149-154

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.018>

3. Publikation

Hilgers A., Schaefer M.

Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients

Drugs – Real World Outcomes 2016; 3: 209–221

DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40801-016-0077-2>

5. Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

6. Komplette Publikationsliste

Originalpublikationen:

Sattler A., Schaefer M., May T.W., Rambeck B., Brandt C. Fluctuation of lacosamide serum concentrations during the day and occurrence of adverse drug reactions — First clinical experience. *Epilepsy Res* 2011; 95: 207-12

Sattler A., Schaefer M., May TW. Relationship between mono-hydroxy-carbazepine serum concentrations and adverse effects in patients on oxcarbazepine monotherapy. *Seizure* 2015; 31: 149-54

Hilgers A., Schaefer M. Systematic ADR monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using clinical routine data of in-house patients. *Drugs Real World Outcomes* 2016; 3: 209-21

Kongressbeiträge und andere wissenschaftliche Arbeiten:

Sattler, A., 2. Rostocker Pharmakovigilanz-Seminar 4. bis 5. April 2008
Aktuelles zum Thema Pharmakovigilanz, Signaldetektion und Risikokommunikation.
Krankenhauspharmazie 2008; 29: 397-400

Sattler, A., Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei ausgewählten Antiepileptika im Krankenhaus. *Krankenhauspharmazie* 2009; 30: 239-41

Sattler, A., Masterarbeit zur Erlangung des akademischen Grades „Master of Science“, „Etablierung eines Ernährungsmanagements am Beispiel einer hämato-/onkologischen Fachabteilung“, vorgelegt der Charité - Universitätsmedizin Berlin am 31. Juli 2014

Poster:

Scaparra M., **Sattler A.**, Schaefer M., Brandt C., Füratsch N., Rambeck B., May T.W.
Fluktuation der Lacosamid-Serumkonzentration im Tagesverlauf in Beziehung zur
Verträglichkeit: Erste klinische Erfahrungen (Posterbeitrag). Vorgestellt auf der 6. gemeinsamen
Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der
Internationalen Liga gegen Epilepsie, Rostock, 20.-23. Mai 2009

Vorträge:

Sattler A. Pharmakovigilanz - Strategien zur Vermeidung von Medikationsfehlern.

2. *Klinikapotheker-Symposium Boehringer Ingelheim*, Ingelheim (2008)

Sattler A. Pharmakovigilanz – Praktische Nutzung von Kennzahlen; „Therapieren nach Serumspiegel“ im Bereich der Epilepsie.

4. *Klinikapotheker-Symposium Boehringer Ingelheim*, Ingelheim (2010)

7. Danksagung

An erster Stelle richtet sich mein Dank an meine Doktormutter, Fr. Prof. Dr. Marion Schaefer, die viel Geduld mit mir hatte, mir immer wertvolle Hinweise und Anregungen gegeben und mich in meinem Vorhaben bis zum Ende unterstützt hat.

Mein Dank gilt auch der ADKA e.V., Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker, in Person von Herrn Michael Lueb und Herrn Dr. Steffen Amann, und dem BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, die gemeinsam diese Promotion initiiert und gefördert haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Hr. Prof. Dr. Theodor W. May, dessen fachlicher Rat und Unterstützung vor Ort wesentlich zum Erfolg dieses Projektes beigetragen haben, bei Jutta und Bernard Wilkinson, die meine Artikel Korrektur gelesen haben, und bei allen Kollegen und Freunden, die immer ein offenes Ohr hatten, mich stets motiviert und an meinen Abschluss geglaubt haben.

Vor allem aber möchte ich mich bei meinem Mann und meiner gesamten Familie bedanken. Ihr habt mich über die Jahre hinweg immer zum Durchhalten ermutigt, in vielen stressigen Phasen unterstützt und habt dafür häufig auf gemeinsame Zeit verzichtet. Diese Arbeit ist für euch.