Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

News-Screen Neurologie

Baumgartner C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2026; 27 (4), 94-96

Homepage:

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

C. Baumgartner

Safety of Antiseizure Medications During Direct Oral Anticoagulant Therapy in Epilepsy

Schubert KM et al. JAMA Neurol 2026; 83: 1002–12

Abstract

Importance: Concomitant use of antiseizure medications (ASMs) and direct oral anticoagulants (DOACs) is common in epilepsy, but comparative safety data remain limited.
Objective: To compare risks of thromboembolic events, major bleeding, and all-cause mortality across commonly used ASMs in adults with epilepsy receiving DOACs.
Design, Setting, and Participants: This was a retrospective cohort study emulating a target trial for each ASM group against an active comparator; 1:1 propensity score matching in 4 cohorts emulated randomization to estimate the per-protocol outcome of sustained ASM monotherapy. Participant data were acquired from the TriNetX Global Collaborative Network, a federated, deidentified electronic health record platform of 165 health care organizations internationally. Included in the study were adults 18 years or older with epilepsy. Individuals were excluded if there was evidence of recent use of vitamin K antagonists (VKAs) or strong non-ASM cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein modulators and if there was a history of major vascular events in the prior year. Participant follow-up began at a prespecified 90-day landmark. Data were analyzed January to March 2026.
Exposures: ASM monotherapy with levetiracetam, valproate, moderate enzyme-inducing ASMs, or strong enzyme-inducing ASMs (eg, carbamazepine, phenytoin), each vs lamotrigine or lacosamide (1 pooled reference group of patients taking either drug; hereafter referred to as lamotrigine/lacosamide).
Main Outcomes and Measures: The primary outcomes included primary thromboembolic composite (ischemic stroke, myocardial infarction, pulmonary or systemic/peripheral embolism), major bleeding, and all-cause mortality. Sensitivity analyses included patients treated with VKAs.
Results: Of 2.29 million adults (≥ 18 years) with epilepsy, 40 932 were DOAC eligible, 26 962 had DOAC-ASM overlap within 6 months, 10 209 were monotherapy eligible, and 9529 initiators formed the analytic cohort. Among 9529 initiators (mean [SD] age, 63 [18] years; 4869 female [51%]), there were 5473 (57%) taking levetiracetam, 1395 (15%) taking strong enzyme-inducing ASMs, 1006 (11%) taking valproate, and 382 (4%) taking moderate enzyme-inducing ASMs. In matched analyses vs lamotrigine/lacosamide, levetiracetam was associated with higher thromboembolic risk (hazard ratio [HR], 1.98; 95% CI, 1.37–2.87) and higher all-cause mortality (HR, 1.60; 95% CI, 1.23–2.08), with comparable major bleeding. Strong enzyme-inducing ASMs were associated with higher thromboembolic risk (HR, 1.55; 95% CI, 1.02–2.36) but lower major bleeding (HR, 0.62; 95% CI, 0.46–0.83). Valproate was associated with higher mortality (HR, 1.49; 95% CI, 1.09–2.04) and higher intracranial major bleeding (HR, 3.01; 95% CI, 1.45–6.26). Approximately 28% of thromboembolic events were potentially preventable under a lamotrigine/lacosamide reference. In VKA-treated adults, thromboembolic risks were near null.
Conclusions and Relevance: Results suggest that in adults with epilepsy who are treated with DOACs, ASM selection was associated with distinct thromboembolic, bleeding, and mortality risks, supporting ASM choice as a modifiable contributor to clinical outcomes.

Hintergrund und klinische Fragestellung

Die gleichzeitige Behandlung mit Anfallssuppressiva (ASM) und direkten oralen Antikoagulanzien (DOAKs) stellt im klinischen Alltag eine relevante klinische Herausforderung dar. Bei Patientinnen und Patienten mit Epilepsie können Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern oder venöse Thromboembolien eine Antikoagulation erforderlich machen. Gleichzeitig besitzen verschiedene ASM das Potenzial, arzneimittelmetabolisierende Enzyme oder Transportproteine zu beeinflussen und dadurch die Plasmakonzentration sowie die Wirksamkeit von DOAKs zu verändern [1, 4].

Besonders enzyminduzierende ASM wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital können potentiell über eine Induktion von Cytochrom-P450-Enzymen und/oder P-Glykoprotein die Exposition gegenüber DOAKs reduzieren und dadurch das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöhen. Zudem wurde auf eine mögliche Wechselwirkung zwischen Levetiracetam und DOAKs hingewiesen, die in der Literatur nachfolgend kontrovers diskutiert wurde. Obwohl Levetiracetam nur ein geringes Potenzial zur Induktion klassischer hepatischer Enzymsysteme besitzt, wurde eine mögliche Beeinflussung des P-Glykoproteins beschrieben. Die klinische Relevanz ist allerdings unklar [2, 3].

Vor diesem Hintergrund untersuchten Schubert et al. [1] den Zusammenhang zwischen einzelnen ASM und dem Risiko thromboembolischer Ereignisse, schwerer Blutungen und der Gesamtmortalität bei Erwachsenen mit Epilepsie unter DOAK-Therapie.

Studiendesign und Methodik

Die Autoren führten eine retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage des internationalen TriNetX Global Collaborative Network durch, das pseudonymisierte bzw. deidentifizierte elektronische Gesundheitsdaten aus 165 Gesundheitseinrichtungen umfasst. Von insgesamt rund 2,29 Millionen Erwachsenen mit Epilepsie erfüllten 9.529 Personen die Kriterien für die finale analytische Kohorte. Das mittlere Alter betrug 63 Jahre, 51 % der Teilnehmenden waren Frauen [1].

Methodisch orientierte sich die Untersuchung an einer sogenannten Target-Trial-Emulation. Dabei wird versucht, anhand

von Beobachtungsdaten die Fragestellung einer hypothetischen randomisierten kontrollierten Studie nachzubilden. Mithilfe eines 1:1-Propensity-Score-Matchings wurden Vergleichsgruppen hinsichtlich dokumentierter Ausgangsmerkmale möglichst gut angeglichen. Verglichen wurden Levetiracetam, Valproat sowie moderat enzyminduzierende ASM (Topiramat [> 200 mg/Tag], Perampanel [> 8 mg/Tag], Rufinamid, Felbamat, Eslicarbazepin, Oxcarbazepin und Cenobamat) und stark enzyminduzierende ASM (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon) mit einer gemeinsamen Referenzgruppe aus Lamotrigin und Lacosamid.

Die primären Endpunkte umfassten einen thromboembolischen Kompositendpunkt aus ischämischem Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie pulmonalen oder systemischen bzw. peripheren Embolien, schwere Blutungen und die Gesamtmortalität. Ergänzende Sensitivitätsanalysen bei Personen unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sollten die Robustheit der Ergebnisse untersuchen [1].

Zentrale Ergebnisse

Im Vergleich zur Referenzgruppe aus Lamotrigin und Lacosamid war Levetiracetam mit einem nahezu verdoppelten Risiko thromboembolischer Ereignisse assoziiert (Hazard Ratio [HR] 1,98; 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,37–2,87). Auch die Gesamtmortalität war erhöht (HR 1,60; 95 % KI 1,23–2,08). Für schwere Blutungen ergab sich hingegen kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen [1].

Bei stark enzyminduzierenden ASM, darunter Carbamazepin und Phenytoin, zeigte sich ebenfalls ein erhöhtes thromboembolisches Risiko (HR 1,55; 95 % KI 1,02–2,36). Gleichzeitig war das Risiko schwerer Blutungen niedriger (HR 0,62; 95 % KI 0,46–0,83). Diese Ergebnisse sind durch eine verminderte antikoagulatorische Wirkung infolge pharmakokinetischer Wechselwirkungen erklärbar. Das geringere Blutungsrisiko sollte aber keinesfalls als Vorteil interpretiert werden, da eine unzureichende Antikoagulation gleichzeitig zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse führt [1].

Für Valproat fanden sich eine erhöhte Gesamtmortalität (HR 1,49; 95 % KI 1,09–2,04) und ein erhöhtes Risiko schwerer intrakranieller Blutungen (HR 3,01; 95 % KI 1,45–6,26).

Die Autoren schätzten zudem, dass ungefähr 28 % der beobachteten thromboembolischen Ereignisse unter einem hypothetischen Behandlungsszenario mit Lamotrigin oder Lacosamid potenziell vermeidbar gewesen wären. Bei Personen unter VKA-Therapie waren die Zusammenhänge zwischen der Auswahl des ASM und thromboembolischen Ereignissen dagegen wesentlich geringer ausgeprägt [1].

Kritische Beurteilung und klinische Relevanz

Eine wesentliche Stärke der Arbeit ist die große internationale Datenbasis, die eine Untersuchung klinisch relevanter Ereignisse in einer umfangreichen Population ermöglicht. Positiv hervorzuheben sind außerdem das methodische Konzept der Target-Trial-Emulation, die Verwendung aktiver Vergleichsgruppen und das Propensity-Score-Matching. Durch die gemeinsame Betrachtung thromboembolischer Ereignisse, schwerer Blutungen und Mortalität wird die Medikamenten-

sicherheit umfassender bewertet als durch die isolierte Betrachtung eines einzelnen Endpunkts.

Besonders relevant sind die Ergebnisse zu Levetiracetam. Ein systematischer Review von Rösche et al. [3] beschrieb bereits eine widersprüchliche Evidenzlage: Kleinere klinische Beobachtungsstudien fanden überwiegend keine eindeutigen Hinweise auf eine klinisch relevante Wechselwirkung, während einzelne Analysen großer Datenbanken auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko unter der Kombination von Levetiracetam und DOAKs hindeuteten. Die aktuelle Studie greift diese Unsicherheit auf und liefert zusätzliche Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang. Sie beweist jedoch nicht, dass Levetiracetam unmittelbar die DOAK-Wirkung vermindert.

Auch die 2024 publizierte Kohortenstudie von Acton et al. [2] ist für die Einordnung bedeutsam. In einer US-amerikanischen Population von Erwachsenen mit Epilepsie und Vorhofflimmern war die gleichzeitige Anwendung enzyminduzierender ASM und DOAKs nicht mit einem statistisch signifikant erhöhten thromboembolischen Risiko assoziiert (adjustierte HR 1,10; 95 % KI 0,82–1,46). Gleichzeitig war das Risiko schwerer Blutungen niedriger. Die Ergebnisse unterscheiden sich damit teilweise von jenen der aktuellen Arbeit. Mögliche Erklärungen sind Unterschiede in Studiendesign, Studienpopulation, Vergleichsgruppen, Expositionsdefinition und statistischer Adjustierung. Die widersprüchlichen Befunde unterstreichen, dass plausible pharmakokinetische Wechselwirkungen nicht automatisch in allen klinischen Populationen zu gleichartigen Ergebnissen führen.

Die wichtigste Einschränkung der aktuellen Untersuchung ist das retrospektive Beobachtungsdesign. Trotz statistischer Adjustierung kann ein „Residual Confounding" durch nicht erfasste oder unzureichend dokumentierte Faktoren nicht ausgeschlossen werden. Dazu zählen beispielsweise die Schwere der Epilepsie, die Anfallskontrolle, die Gebrechlichkeit, Begleiterkrankungen, Therapieadhärenz, Dosierungen und die klinischen Gründe für die Auswahl eines bestimmten ASM. Darüber hinaus kann die Verwendung elektronischer Gesundheitsdaten zu Fehlklassifikationen von Diagnosen, Medikamentenexpositionen und Endpunkten führen.

Kritisch zu berücksichtigen ist auch, dass Lamotrigin und Lacosamid als gemeinsame Referenzgruppe verwendet wurden. Die Ergebnisse belegen somit nicht, dass beide Substanzen für alle Betroffenen gleichermaßen geeignet oder generell überlegen sind. Die Auswahl des ASM muss weiterhin individuell angepasst anhand des Epilepsiesyndroms, der individuellen Wirksamkeit, der Verträglichkeit, der Begleiterkrankungen und möglicher weiterer Wechselwirkungen durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Fazit für die klinische Praxis

Die Studie von Schubert et al. [1] liefert wichtige Hinweise darauf, dass die Auswahl des ASM bei Erwachsenen mit Epilepsie unter DOAK-Therapie mit unterschiedlichen Risiken für thromboembolische Ereignisse, schwere Blutungen und Mortalität verbunden sein kann. Besonders die beobachteten Zusammenhänge unter Levetiracetam, stark enzyminduzierenden ASM und Valproat verdienen weitere Aufmerksamkeit.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lassen sich daraus jedoch keine abschließenden kausalen Schlussfolgerungen ziehen. Für die klinische Praxis unterstreicht die Arbeit die Bedeutung einer systematischen Prüfung potenzieller Arzneimittelinteraktionen und einer individualisierten Therapieplanung. Ein Absetzen oder Umstellen einer anfallssuppressiven beziehungsweise antikoagulatorischen Therapie ist aufgrund dieser Ergebnisse nicht gerechtfertigt. Weitere prospektive Untersuchungen und unabhängige Replikationen sind erforderlich, bevor verbindliche Empfehlungen zur bevorzugten ASM-Auswahl bei gleichzeitiger DOAK-Therapie abgeleitet werden können.

Literatur:

1. Schubert KM, Ferreira-Atuesta C, Soma A, et al. Safety of antiseizure medications during direct oral anticoagulant therapy in epilepsy. JAMA Neurol 2026; 83: 1002–12.
2. Acton EK, Hennessy S, Gelfand MA, et al. Direct-acting oral anticoagulants and antiseizure medications for atrial fibrillation and epilepsy and risk of thromboembolic events. JAMA Neurol 2024; 81: 835–44.
3. Rösche J, Wittstock M, Shah Y. Levetiracetam and direct oral anticoagulants – a systematic review. Clin Epileptol 2025; 38: 68–71.
4. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace 2021; 23: 1612–76.

Korrespondenzadresse:
Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-Mail: cs.baumgartner@gmail.com



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**