

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Verwendung antikonvulsiver Wirkstoffe bei
unterschiedlichen Krankheiten in Deutschland – eine
retrospektive Studie**

Kumulative-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin (Dr. med.)

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Jérôme Scholten

aus Koblenz, Deutschland

Marburg, 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-
Universität Marburg am: 14.09.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Karel Kostev

Korreferent: Prof. Dr. Strzelczyk

Inhaltsverzeichnis

1. Rationale und Ziele der Dissertation	3
1.1. Studie 1: Einsatz antiepileptischer Medikamente bei verschiedenen Erkrankungen in Deutschland – eine retrospektive Studie	3
1.2. Studie 2: Physische und psychische Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten in Deutschland – eine retrospektive Kohortenstudie	5
1.3. Beschreibung des Eigenanteils.....	6
2. Usage of antiepileptic drugs in different diseases in Germany – A retrospective study.....	7
2.1. Ziel der Studie	7
2.2. Methoden	7
2.3. Ergebnisse.....	8
2.3.1. Verschreibungen nach Zeitraum und Fachbereich	8
2.3.2. Diagnosen bei Verschreibung nach Zeitraum und Fachbereich.....	8
2.3.3. Analyse bezüglich einzelner Wirkstoffe	9
2.5. Diskussion	10
2.6. Stärken und Limitationen	11
2.7. Schlussfolgerung	11
2.8. Eingeschlossene Publikation Artikel I.....	12
3. Physical and mental health comorbidities of epilepsy patients in Germany – a retrospective cohort study.....	16
3.1. Ziel der Studie	16
3.2. Methoden	16
3.3. Ergebnisse.....	16
3.4. Diskussion	17
3.4.1. Stärken und Limitationen.....	18
3.4.2. Schlussfolgerung.....	18
3.5. Eingeschlossene Publikation Artikel II.....	19
4. Literaturverzeichnis.....	25
5. Abkürzungen	30
6. Zusammenfassung Artikel I	31
7. Zusammenfassung Artikel II	32
8. Summary article I.....	33
9. Summary article II.....	34
10. Anhang.....	35
10.1. Lebenslauf.....	35
10.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer	37
10.3. Danksagung	39
10.4. Ehrenwörtliche Erklärung.....	40

1. Rationale und Ziele der Dissertation

1.1. Studie 1: Einsatz antiepileptischer Medikamente bei verschiedenen Erkrankungen in Deutschland – eine retrospektive Studie

Antikonvulsive Wirkstoffe wurden vor mehr als 100 Jahren zur Therapie der Epilepsie entwickelt. Bis heute sind sie ein wichtiger Baustein in der Behandlung von Epilepsiepatienten, da sie zum einen zu einer Verlängerung von Remissionsphasen führen und zum anderen eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bewirken (Baker et al., 1997; George et al., 2015).

Neben der Behandlung von Epilepsie werden verschiedene antikonvulsive Medikamente (AEDs) bei weiteren chronischen Erkrankungen wie beispielsweise Migräne, diabetischer Polyneuropathie, neuropathischer Schmerzen und bipolarer Störungen therapeutisch eingesetzt (Bagnato & Good, 2016; Colloca et al., 2017; Majdinasab et al., 2019; Montazerlotfelahi et al., 2019; Parikh & Silberstein, 2019; Silberstein et al., 2012; Yatham et al., 2002). Dieser Einsatz wird durch eine Vielzahl von Studien gestützt, welche die therapeutischen Effekte für die Behandlung zuvor genannter Erkrankungen beschreiben (Bagnato & Good, 2016; Colloca et al., 2017; Majdinasab et al., 2019; Montazerlotfelahi et al., 2019; Parikh & Silberstein, 2019; Silberstein et al., 2012; Yatham et al., 2002). So zeigen Yatham et al. in ihrer Übersichtsarbeit zum Thema antikonvulsive Therapie bei bipolaren Störungen, dass Lamotrigin erfolgreich zur Behandlung sowohl der akuten, chronischen als auch der Rapid Cycling Form der bipolaren Störung angewendet werden kann (Yatham et al., 2002). Zudem zeigen sich positive präventive Effekte antikonvulsiver Wirkstoffe bei der Therapie von Migräne (Bagnato & Good, 2016; Montazerlotfelahi et al., 2019; Parikh & Silberstein, 2019; Silberstein et al., 2012).

Die genannten chronischen Erkrankungen sind aufgrund ihrer hohen Prävalenz von gesundheitspolitischem Interesse. So liegt beispielsweise die Lebenszeitprävalenz bipolarer Störungen in Deutschland bei 5% (S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen, 2019) und rund 3,5 Millionen Menschen der deutschen Bevölkerung sind von Migräne betroffen (Grobe et al., 2017).

Studien, welche sich mit dem Einsatz antikonvulsiver Wirkstoffe außerhalb der Epilepsitherapie befassen, liegen für das deutsche Gesundheitssystem bislang nicht vor. Vor diesem Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Verschreibung antikonvulsiver Medikamente zur Therapie verschiedener chronischer Erkrankungen durch niedergelassene Ärzte innerhalb Deutschlands zu untersuchen.

Folgende Forschungsfragen sollen beantwortet werden:

- 1.1.1. Welches sind die häufigsten Indikationen zur Verschreibung antikonvulsiver Medikamente?
- 2.1.1. Welche Entwicklung bezüglich der Verschreibung antikonvulsiver Medikamente lässt sich für die unterschiedlichen Zeiträume beobachten?
- 3.1.1. Bestehen Unterschiede zwischen Hausärzten und niedergelassenen Neurologen bei der Verschreibung antikonvulsiver Medikamente?
- 4.1.1. Bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Wirkstoffen bezüglich Häufigkeit der Verschreibung und Indikation?

1.2. Studie 2: Physische und psychische Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten in Deutschland – eine retrospektive Kohortenstudie

Epilepsie ist häufig mit weiteren Erkrankungen vergesellschaftet (Bosak et al., 2019; Weatherburn et al., 2017). So zeigt sich unter anderem ein vermehrtes Auftreten zerebrovaskulärer Erkrankungen, chronischer Erkrankungen der unteren Atemwege sowie von Migräne (Gaitatzis et al., 2012; Paudel et al., 2018). Gemäß der Ergebnisse einer schottischen Studie weisen zwei Drittel der Epilepsiepatienten mindestens eine zusätzliche Erkrankung auf, wovon 20% an vier oder mehr zusätzlichen Erkrankungen leiden (Weatherburn et al., 2017). Diese Erkenntnisse werden durch eine polnische Studie gestützt, die bei 34% der Epilepsiepatienten mindestens eine weitere somatische Erkrankung feststellt (Bosak et al., 2019). Ebenso weisen Daten aus dem deutschen Gesundheitssystem auf eine Korrelation zwischen der Diagnose Epilepsie und der Diagnose Depression hin, wobei sich geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen (Thielscher et al., 2013).

Darüber hinaus weisen Banerjee et al. in ihrer Übersichtsarbeit zum Thema Epidemiologie der Epilepsie darauf hin, dass sowohl die Morbidität als auch die Mortalität von Epilepsiepatienten durch das konstante Risiko eines epileptischen Anfalls gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist (Banerjee et al., 2009).

Die Epilepsie belastet das Gesundheitssystem zudem wirtschaftlich (Jacob, Bohlken, et al., 2019), wodurch sie von gesundheitspolitischer Relevanz ist.

Für das deutsche Gesundheitssystem liegen bislang keine Daten vor, welche sich auf eine große, populationsübergreifende Stichprobe beziehen.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz psychischer und physischer Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten innerhalb des deutschen Gesundheitssystems zu untersuchen, um so ein besseres Verständnis des komplexen klinischen Bildes der Epilepsie zu ermöglichen.

1.3. Beschreibung des Eigenanteils

Artikel 1

Jerome Scholten, Hajo M. Hamer, Karel Kostev

Usage of antiepileptic drugs in different diseases in Germany – A retrospective study *Epilepsy & Behavior* 2020 June 15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107210>

(Impact Factor 2,508)

Eigenanteil 90%.

Artikel 2

Peter Uepping, Hajo Hamer, **Jerome Scholten**, Karel Kostev

Physical and mental health comorbidities of epilepsy patients in Germany – A retrospective cohort study *Epilepsy & Behavior* 2021 February 8. doi: [10.1016/j.yebeh.2021.107857](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107857)

(Impact Factor 2,508)

Eigenanteil 10%

2. Usage of antiepileptic drugs in different diseases in Germany – A retrospective study

2.1. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist es, die Verschreibung antikonvulsiver Medikamente in der Therapie verschiedener Erkrankungen in Arztpraxen in Deutschland zu analysieren und zu quantifizieren.

2.2. Methoden

Die vorliegende Studie basiert auf Daten der Disease Analyser Datenbank (IQVIA). Diese Datenbank sammelt unter anderem Informationen zu Medikamentenverschreibungen und Diagnosen, die direkt und anonym von den Hausarzt- und Facharztpraxen übermittelt werden (Rathmann et al., 2018). Die Daten werden inhaltlich und qualitativ durch die Datenbank kontrolliert. Auf Grundlage dieser Daten wurden bereits zahlreiche Studien zum Thema Epilepsie veröffentlicht (Jacob, Bohlken, et al., 2019; Jacob, Schmitz, et al., 2019).

Die Studienkohorte umfasst 88.535 Patienten aus 550 hausärztlichen Praxen und 73 neurologischen Praxen. Die Daten wurden im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Dezember 2018 erhoben. Patienten, welche mindestens ein antikonvulsives Medikament zwischen Januar 2009 und Dezember 2011 (erster Zeitraum) oder zwischen Januar 2016 und Dezember 2018 (zweiter Zeitraum) erhielten, wurden in die Studie einbezogen.

Die entsprechenden Diagnosen werden in die folgenden vier Kategorien klassifiziert: Epilepsie (ICD-10: G40), Schmerzdiagnosen, psychische Störungen und andere neurologische Störungen. Schmerzdiagnosen inkludierten diabetische Polyneuropathie (ICD-10: E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4 oder ICD-10: G60–G62, sowie ICD-10: E10–E14), Mono- oder Polyneuropathien (G56–G62, ohne Diabetes), Herpes Zoster (ICD-10: B02), Migräne und Cluster Kopfschmerzen (ICD-10: G43, G44), Neuralgie (ICD-10: M50.0, M79.2), Bandscheibenstörungen und Dorsalgie (ICD-10: M50-M54), Alien Limb Syndrom mit Schmerzen (ICD-10: G54.6), Spondylitis (ICD-10: M47, M48), Osteoarthritis (ICD-10: M15-M19), Schmerzstörungen im Zusammenhang mit psychologischen Faktoren (ICD-10: F45), und Schmerzen ohne weitere Spezifikationen (ICD-10: R42). Psychische Störungen inkludierten Depressionen (ICD-10: F32, F33),

Bipolare Störungen und Panikstörungen (ICD-10: F31, F34), Angststörungen (ICD-10: F41), Schizophrenie, schizotypische, delusionale und andere nicht-stimmungsabhängige psychische Störungen (ICD-10: F20–F21), Demenz (ICD-10: F02, F03, G30), und Alkohol-assoziierte psychische Störungen (ICD-10: F10). Neurologische Störungen inkludierten Parkinson (ICD-10: G20), Restless Legs Syndrom (ICD-10: G25.8), Multiple Sklerose (G35) und Zerebralparese sowie andere paralytische Syndrome (ICD-10: G80–G83).

Zur Beantwortung der weiteren Forschungsfragen wurden die in der Auswertung berücksichtigten Patienten deskriptiv statistisch analysiert. Hierzu erfolgte die Auswertung der soziodemografischen Merkmale, getrennt nach Zeitraum und nach Fachbereich.

Abschließend wurden die einzelnen antikonvulsiven Wirkstoffe miteinander verglichen. Dazu zählen Carbamazepin, Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Pregabalin, Primidon, Topiramat, und Valproat.

2.3. Ergebnisse

2.3.1. Verschreibungen nach Zeitraum und Fachbereich

Die Studienkohorte umfasst insgesamt 88.535 Patienten. Davon erhielten 17.685 zwischen 2009 und 2011 und 23.816 Patienten zwischen 2016 und 2018 mindestens eine Verschreibung eines antikonvulsiven Medikamentes in einer hausärztlichen Praxis. Im Vergleich dazu erhielten 21.749 Patienten zwischen 2009 und 2011 und 25.312 Patienten zwischen 2016 und 2018 mindestens eine Verschreibung in einer neurologischen Facharztpraxis. Im Zeitverlauf zeigt sich ein Anstieg der Verschreibungen sowohl für Hausarztpraxen (35%) als auch in neurologischen Facharztpraxen (16%).

2.3.2. Diagnosen bei Verschreibung nach Zeitraum und Fachbereich

In den neurologischen Praxen wurden am häufigsten bei der Diagnose Epilepsie antikonvulsive Medikamente verschrieben (43%). Diese Beobachtung war im Zeitverlauf konstant. Bei Schmerzdiagnosen nahm die Verschreibung antikonvulsiver Medikamente von 35% im ersten Zeitraum auf 34% im zweiten Zeitraum leicht ab, während bei psychischen Störungen eine Zunahme von 13% auf 15% im Zeitverlauf zu beobachten war.

In Hausarztpraxen erhielten im Zeitraum von 2009 bis 2011 am häufigsten Patienten mit der Diagnose Schmerzstörung (58%) eine Verschreibung antikonvulsiver Medikamente, gefolgt von Patienten mit Epilepsie (29%). Auch hier zeigten sich Veränderungen im Zeitverlauf. So stieg die Anzahl der Verschreibungen bei Patienten mit der Diagnose Schmerzstörung im zweiten Zeitraum auf 60%, wohingegen die Anzahl von Verschreibungen bei Patienten mit der Diagnose Epilepsie leicht abnahm (27%).

2.3.3. Analyse bezüglich einzelner Wirkstoffe

Die Anzahl der Patienten mit Epilepsie unter den Patienten mit einer AED Verschreibung unterschied sich deutlich hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffe. Im hausärztlichen Setting fand sich die höchste Anzahl der Epilepsiediagnosen in beiden Zeiträumen für Levetiracetam, gefolgt von Lamotrigin, Valproat und Oxcarbazepin. Die gleichen Medikamente wiesen im neurologischen Setting die höchste Anzahl an Patienten mit der Diagnose Epilepsie auf. Pregabalin und Gabapentin wurden selten für die Therapie der Epilepsie verwendet, dies gilt sowohl für den hausärztlichen als auch für den neurologischen Bereich und für beide Zeiträume. Beide Medikamente wurden hauptsächlich zur Schmerztherapie verschrieben (über 80% in beiden Zeiträumen). Ein weiteres Medikament, welches eine hohe Anzahl an Schmerzdiagnosen aufwies, war Topiramate. Die Anzahl der Schmerzdiagnosen bei Patienten, welche eine Topiramateverschreibung aufzeigten, stieg im hausärztlichen Setting von 54% auf 58% und von 42% auf 57% im neurologischen Setting.

Wurden AEDs im Rahmen einer psychischen Störung verschrieben, so waren Clonazepam, Valproat und Lamotrigin die in beiden Settings am häufigsten gewählten Medikamente. Neurologische Erkrankungen traten häufig bei Patienten auf, welche Verschreibung für Primidon und Clonazepam vorwies. Bei Patienten mit einer Primidonverschreibung war das Restless-Legs-Syndrom die am häufigsten diagnostizierte Erkrankung.

2.5. Diskussion

Die vorliegende Studie verdeutlicht Unterschiede in der Verschreibung antikonvulsiver Medikamente im deutschen Gesundheitssystem. Diese werden durch das Fachgebiet des behandelnden Arztes, den Wirkstofftyp und den Zeitraum beeinflusst.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass in neurologischen Arztpraxen antikonvulsive Medikamente am häufigsten bei der Diagnose Epilepsie verschrieben werden, wohingegen in Hausarztpraxen eine Verschreibung am häufigsten im Rahmen einer Schmerztherapie stattfindet. In beiden Settings bleibt die Anzahl der Schmerzdiagnosen und der Epilepsiediagnosen, die zu einer AED Therapie führen, im Zeitverlauf weitestgehend konstant.

Bei individueller Betrachtung der einzelnen Wirkstoffe lässt sich eine Veränderung der Verteilung der zugrundeliegenden Diagnosen zwischen den beiden Zeiträumen erkennen.

So zeigen unsere Ergebnisse eine Zunahme der Verschreibung von Lamotrigin, Clonazepam, Carbamazepin und Valproat (letzteres nur im neurologischen Setting) bei der Diagnose Epilepsie. Diese Beobachtung deckt sich mit den Leitlinien für Epilepsie (Elger et al., 2017).

Levetiracetam gilt nachweislich als effektive add-on Therapie für sowohl fokale als auch generalisierte Epilepsie (Nevitt et al., 2017), Lamotrigin und Levetiracetam werden als First-Line Therapie für Epilepsiepatienten angesehen. Zudem stellen Substanzen aus der Wirkstoffgruppe der Benzodiazepine, wie beispielsweise Clonazepam, die Haupttherapeutika für die Durchbrechung eines schwerwiegenden Status Epilepticus dar (Trinka & Kälviäinen, 2017). Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen dieser Studie.

Für die Verschreibung der antikonvulsiven Wirkstofftypen Gabapentin und Oxcarbazepin in Hausarztpraxen und für Topiramamat in neurologischen Facharztpraxen lässt sich ein Anstieg des Anteils von Schmerzdiagnosen beobachten. Diese Erkenntnis deckt sich mit der Übersichtsarbeit von Khdout et al. (2020), die den häufigen Gebrauch von Gabapentin im Rahmen der First-Line Therapie bei diabetischer Polyneuropathie beschreibt. Topiramamat wird häufig zur Prophylaxe von Migräne (Bagnato & Good, 2016) und Clusterkopfschmerzen (Brandt et al., 2020) eingesetzt.

Unsere Ergebnisse zeigen darüber hinaus eine Zunahme psychiatrischer Erkrankungen als Grundlage der Verschreibung von Pregabalin durch den Hausarzt. Pregabalin wird häufig zur off-label Therapie bipolarer Störungen, akuter Manien und Depressionen verwendet (George et al., 2015). Der Anteil psychiatrischer Erkrankungen bei der Verschreibung von Clonazepam nahm im Zeitverlauf ab. Diese Beobachtung lässt sich am ehesten auf die Nebenwirkungen von Clonazepam zurückführen. Diese umfassen

das Auftreten paradoxer psychischer Reaktionen und psychischer Störungen wie Depressionen (PharmaWiki, 2020; Roche Pharma AG, 2019).

Die Gruppe der anderen neurologischen Erkrankungen zeigte nur für den Wirkstoff Primidon eine Zunahme an Verschreibungen. Dies deckt sich mit der Übersichtsarbeit von Alonso-Navarro et al. die die Effektivität von Pirimidon als First-Line-Therapie des essentiellen Tremors beschreibt (Alonso-Navarro et al., 2020).

2.6. Stärken und Limitationen

Die Stärken dieser Studie liegen in der Größe ihrer Studienpopulation, in der Verwendung von Daten sowohl aus Hausarztpraxen als auch aus neurologischen Facharztpraxen und in der Länge des Beobachtungszeitraums, welcher uns den Vergleich zweier verschiedener Zeiträume ermöglichte. Folgende Begrenzungen der Studie sind jedoch zu beachten: Die einbezogenen Diagnosen basieren ausschließlich auf der ICD-10 Klassifikation. Genaue Angaben zur Erkrankung, wie beispielsweise Ätiologie oder Schweregrad, liegen nicht vor. Auch wurden bei den untersuchten Patienten weder sozioökonomischen Faktoren, wie Bildung oder Einkommen noch Informationen zum individuellen Verhalten, wie Nikotin- oder Alkoholkonsum, berücksichtigt. Abschließend gilt es zu beachten, dass sich die Studie ausschließlich auf Patienten in Arztpraxen im deutschen Gesundheitssystem bezieht und sich damit nur eingeschränkt auf Gesundheitssysteme anderer Länder oder Krankenhäuser übertragen lässt.

2.7. Schlussfolgerung

Die Entwicklung der Verschreibungen antikonvulsiver Medikamente außerhalb der Epilepsietherapie entspricht den therapeutischen Leitlinien und reflektiert den momentanen Stand der Forschung in Deutschland.

Die Hauptindikationen, welche zu einer Verschreibung antikonvulsiver Medikamente führen, variieren mit der Art des Fachgebiets des behandelnden Arztes. In neurologischen Facharztpraxen werden antikonvulsive Medikamente hauptsächlich im Rahmen einer Epilepsietherapie verschrieben, insbesondere die Wirkstoffe Levetiracetam, Lamotrigin und Valproat. In Hausarztpraxen werden antikonvulsive Medikamente primär im Rahmen der Schmerztherapie verschrieben, insbesondere die Wirkstoffe Pregabalin und Gabapentin.

2.8. Eingeschlossene Publikation Artikel I

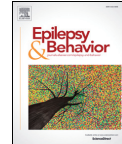
Epilepsy & Behavior 111 (2020) 107210



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Usage of antiepileptic drugs in different diseases in Germany – A retrospective study

Jerome Scholten ^a, Hajo M. Hamer ^b, Karel Kostev ^{c,*}

^a University Hospital of Marburg, Marburg, Germany

^b Department of Neurology, Epilepsy Center, University of Erlangen, Germany

^c Epidemiology, IQVIA, Frankfurt am Main, Germany



ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 April 2020

Revised 24 May 2020

Accepted 24 May 2020

Available online xxx

Keywords:

Antiepileptic drugs

Epilepsy

Pain

Psychiatric condition

ABSTRACT

Aim: The goal of this study was to analyze and quantify the usage of antiepileptic drugs (AEDs) in different diseases and settings in Germany.

Methods: This retrospective study, based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), included patients from 550 general practices (GP) and 73 neurological practices. Patients who had received at least one prescription for AED from one of these practices between January 2009 and December 2011 (time period 1, n = 39,434) or between January 2016 and December 2018 (time period 2, n = 49,128) were analyzed.

Results: In patients who received AED prescriptions from neurologists, epilepsy (43%) was the most common diagnosis and did not change over time. The proportion of pain diagnoses slightly decreased from 35% in the period from 2009 to 2011 to 34% in the period from 2016 to 2018, while psychiatric disorders increased from 13% to 15%. In GPs, 58% of patients received their AED prescriptions for pain disorders, followed by epilepsy (29%) in the period from 2009 to 2011. The proportion of pain patients slightly increased to 60%, while that of patients with epilepsy slightly decreased to 27%.

Conclusions: The main indications for which AEDs are prescribed vary with the type of medical practice. The different indications for different AEDs changed between the two time periods, which is in line with the state of the research.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Antiepileptic drugs (AEDs) were developed more than 100 years ago in order to treat epilepsy. This therapy enabled long remission phases in patients with epilepsy and enhanced their quality of life [1–2]. Interestingly, many AEDs are used to treat other chronic diseases, including migraines, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, and bipolar disorder [3–9].

Previous studies have shown that AEDs provide an effective method of migraine therapy and prevention [3–6].

Likewise, there is substantial evidence that AEDs are an effective treatment for diabetic polyneuropathy and neuropathic pain [7,8]. Research has also shown that lamotrigine can successfully treat acute, long-term, and rapid-cycling bipolar disorder [9].

In fact, there are a great number of uses for different AEDs in a variety of diseases.

Some of the diseases treated with AEDs are among the most prevalent in Germany and pose a great threat to public health, e.g., migraines

(3.5 million in Germany [10]) and bipolar disorders (up to 5% lifetime prevalence in Germany [11]).

Therefore, it is essential to understand the role, development, benefits, and risks of using AEDs in the treatment of these diseases.

However, to the best of our knowledge, AEDs used to treat these diseases in Germany have not yet been properly studied or quantified. So far, no studies have been published concerning the main indications for AEDs. Furthermore, research has yet to determine which kind of anticonvulsant medication is prescribed in which kind of practice setting. The goal of this study, therefore, was to analyze and quantify the usage of AEDs in different diseases and settings in Germany.

2. Methods

2.1. Database

This study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which compiles drug prescriptions, diagnoses, and basic medical and demographic data obtained directly and in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners and specialists [12]. Diagnoses (International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10]), prescriptions (Anatomical Therapeutic

* Corresponding author.

E-mail address: kkostev@de.jmshealth.com (K. Kostev).

Chemical [ATC] classification system), and the quality of reported data are monitored by IQVIA based on a number of criteria (e.g., completeness of documentation, linkage between diagnoses and prescriptions).

Finally, several studies using the Disease Analyzer database and focusing on epilepsy have been published in recent years [13,14].

2.2. Study population

This retrospective study included 550 general practices (GP) and 73 neurological practices, which continuously delivered data from January 2009 to December 2018. Patients who had received at least one prescription for AED (ATC: N03) from one of these practices between January 2009 and December 2011 (time period 1) or between January 2016 and December 2018 (time period 2) were analyzed.

2.3. Study outcome

The main outcome of this study was the proportion of different diagnoses documented as receiving AED prescriptions in the two time periods. The diagnoses found to be associated with AED prescriptions were classified into the following four categories: epilepsy (ICD-10: G40), pain diagnoses, psychiatric disorders, and other neurological disorders. Pain diagnoses included diabetic polyneuropathy (ICD-10: E10.4, E11.4, E12.4, E13.4, E14.4 or ICD-10: G60–G62, as well as ICD-10: E10–E14), mono- or polyneuropathies (G56–G62, without diabetes), herpes zoster (ICD-10: B02), migraine and cluster headache (ICD-10: G43, G44), neuralgia (ICD-10: M50.0, M79.2), disc disorders and dorsalgia (ICD-10: M50–M54), phantom limb syndrome with pain (ICD-10: G54.6), spondylitis (ICD-10: M47, M48), osteoarthritis (ICD-10: M15–M19), pain disorders related to psychological factors (ICD-10: F45), and pain without further specification (ICD-10: R42). Psychiatric disorders included depression (ICD-10: F32, F33), bipolar and panic disorder (ICD-10: F31, F34), anxiety disorder (ICD-10: F41), schizophrenia, schizotypal, delusional, and other nonmood psychotic disorders (ICD-10: F20–F21), dementia (ICD-10: F02, F03, G30), and alcohol-related psychological disorders (ICD-10: F10). Neurological disorders included Parkinson's disease (ICD-10: G20), restless legs syndrome (ICD-10: G25.8), multiple sclerosis (G35), and cerebral palsy and other paralytic syndromes (ICD-10: G80–G83).

2.4. Statistical analyses

The basic characteristics (age, sex, health insurance coverage) of the practices included in this study were analyzed separately for the time periods from 2009 to 2011 and 2016 to 2018. The proportion of patients who received an AED prescription for different diagnoses were descriptively compared between the time periods from 2009 to 2011 and 2016 to 2018. These comparisons were performed separately for GPs and neurologists. Furthermore, the following drugs were individually analyzed: carbamazepine, clonazepam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, primidone, topiramate, and valproate. The analyses were conducted using SAS (statistical analysis software) 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Basic characteristics of study patients

A total of 17,685 patients received at least one AED prescription from their GP between 2009 and 2011, and 23,816 patients received such a prescription from their GP between 2016 and 2018. Neurologists prescribed AEDs to 21,749 patients between 2009 and 2011 and to 25,312 patients between 2016 and 2018. These findings indicate an increase in the number of patients prescribed AED therapy in their GP practice from 32 to 43 (approximately 35%) and from 298 to 347 in

neurologist practices (approximately 16%). The basic characteristics of the patients included in this study are shown in Table 1.

On average, GP patients were 62.6 years old in the period from 2009 to 2011 and 64.6 years old in the period from 2016 to 2018, while patients treated by neurologists were 56.3 years old in the period from 2009 to 2011 and 59.5 years old in the period from 2016 to 2018. The proportion of female patients treated by GPs was 56.2% in the period from 2009 to 2011 and 55.4% in the period from 2016 to 2018, and the proportion of female patients treated by neurologists was 57.8% in the period from 2009 to 2011 and 58.1% in the period from 2016 to 2018. The proportion of privately insured patients was between 5% and 7% and did not significantly change over time.

3.2. Proportion of different diagnoses among patients with AED prescriptions from 2009 to 2011 and from 2016 to 2018

When patients received AED prescriptions from neurologists, epilepsy was the most common diagnosis (43%). This did not change over time. The proportion of pain diagnoses only slightly decreased from 35% in the period from 2009 to 2011 to 34% in the period from 2016 to 2018, while psychiatric disorders increased from 13% to 15%. In GPs, 58% of patients received their AED prescriptions for pain disorders, followed by epilepsy (29%) in the period from 2009 to 2011. The proportion of pain patients slightly increased to 60%, while that of patients with epilepsy slightly decreased to 27% (Table 2).

3.3. Drug-stratified analysis

The proportion of patients with epilepsy among patients with AED prescriptions greatly differed between medications. In GPs, the highest proportion of epilepsy in both time periods was found for levetiracetam, followed by lamotrigine, valproate, and oxcarbazepine (Table 2). The same drugs also had the highest number of patients with epilepsy in neurological practices (Table 2). Pregabalin and gabapentin were rarely prescribed for epilepsy in both GP and neurological practices during either time period. Both drugs were mainly prescribed to treat pain (>80% in both time periods) (Table 2). Another drug with a relatively high proportion of pain diagnoses was topiramate. The proportion of pain diagnoses in topiramate users increased from 54% to 58% in GP (Table 2) and from 42% to 57% in neurological practices (Table 2).

When AEDs were prescribed for psychiatric disorders, clonazepam, valproate, and lamotrigine were the drugs most commonly chosen by both GPs and neurologists. Neurological diseases occurred frequently in patients who received primidone and clonazepam (Table 2). In primidone patients, the most frequently diagnosed neurological disease was restless legs syndrome.

4. Discussion

The aim of this retrospective study, which included data from more than 85,000 patients treated in 550 general practices and 73 neurological practices in Germany between January 2009 and December 2018, was to investigate the proportions of different indications for AED therapy. To the best of our knowledge, this is the first study that provides a detailed overview of different diagnoses in patients treated with anti-convulsant drugs.

Overall, there are only very small changes between 2009 and 2018 in both the proportion of pain diagnoses and the proportion of epilepsy diagnoses that lead to the prescription of AED therapy. The main indication for prescriptions issued in neurological practices was epilepsy therapy, while the main indication for prescriptions issued in general practices was pain therapy. However, if one looks at the individual AED medications, there are significant differences in the proportions of defined diagnoses.

Overall, we observed an increase in the proportions of epilepsy diagnoses for treatment with lamotrigine, clonazepam, carbamazepine, and

Table 1
Basic characteristics of study patients who received AED prescriptions between 2009 and 2011 and between 2016 and 2018.

Variable	General practices			Neurologist practices		
	2009–2011	2016–2018	p-Value	2009–2011	2016–2018	p-Value
N	17,685	23,816		21,749	25,312	
Number of patients per practice	32	43		298	347	
Age (mean, SD)	62.6 (16.8)	64.6 (17.4)	<0.001	56.3 (17.7)	59.5 (17.6)	<0.001
Age 18–30 (%)	5.2	4.6	<0.001	10.2	7.5	<0.001
Age 31–40 (%)	6.0	6.4		9.7	8.9	
Age 41–50 (%)	13.2	10.1		17.7	13.2	
Age 51–60 (%)	16.2	16.9		18.9	21.0	
Age 61–70 (%)	20.5	18.3		17.6	17.6	
Age > 70 (%)	38.8	43.7		25.9	31.9	
Sex: female (%)	56.2	55.4	0.031	57.8	58.1	0.665
Sex: male (%)	43.8	44.6		42.2	41.9	
Private health insurance coverage (%)	6.7	7.1	0.132	5.6	5.4	0.279
Statutory health insurance coverage (%)	93.3	92.9		94.4	94.6	

valproate (the latter only in neurology practices). This observation is in line with epilepsy therapy guidelines [15]. Levetiracetam has been shown to be an effective add-on therapy for both focal and generalized epilepsies [16]. Lamotrigine and levetiracetam have been considered as first choice therapy of patients with epilepsy. Benzodiazepines such as clonazepam continue to be the short-term therapy for severe status epilepticus [17]. These data are consistent with the results of our study.

With regard to pain therapy, the data of this study show an increase in the proportions of pain diagnoses for treatment with gabapentin and oxcarbazepine in the general practice setting and for treatment with topiramate in the neurological setting. A recent comprehensive literature review by Khdour et al. [18] showed that gabapentin continued to be used as a first-line therapy for diabetic polyneuropathy. This applies analogously to topiramate, which is used for the prophylaxis of migraines [3] and cluster headaches [19]. Göbel and colleagues showed that the drug therapy for migraine prophylaxis can be implemented by a general practitioner, as long as it is effective and treatment is administered on less than

10 days per month. It is essential to consult a neurologist if the patient is therapy-resistant [20].

In addition, this study found a continuous increase in the proportion of psychiatric illnesses in pregabalin patients treated by general practitioners. It is known that pregabalin is often prescribed as part of an off-label therapy for bipolar disorders, as well as for sleep and anxiety disorders [21]. To date, only pregabalin has been proven effective for the treatment of refractory bipolar disorders, acute mania, and depression [2]. Our data also show a significant decrease in the proportion of psychiatric diseases treated with clonazepam. We attribute this decrease to the side effects of clonazepam, which includes paradoxical psychological reactions as well as psychiatric disorders such as depression [23,24].

With regard to the therapy of other neurological diseases, only primidone showed a prescription increase. Alonso-Navarro and colleagues showed in a literature review that included studies from between 1966 and 2019, that primidone is very effective in the treatment of essential tremor and is the first-line therapy alongside propranolol [25].

Table 2
Proportion of different diagnoses among patients with AED prescriptions between 2009 and 2011 and 2016 and 2018 in neurological and general practices.

Drug	2009–2011					2016–2018				
	Number of patients	Epilepsy (%)	Pain (%)	Psychiatric disorders (%)	Other neurological disorders (%)	Number of patients	Epilepsy (%)	Pain (%)	Psychiatric disorders (%)	Other neurological disorders (%)
Neurological practices										
All AEDs	21,749	43	34	15*	8*	25,312	43	35	13*	9*
Carbamazepine	3835	57*	29	11*	4	2678	61*	30	6*	3
Clonazepam	760	42*	10*	24*	24	677	49*	6*	18*	26
Gabapentin	4196	11*	70	7*	13*	4815	9*	71	5*	15*
Lamotrigine	3036	77*	3	19*	1	3526	83*	2	14*	1
Levetiracetam	2704	94	1	3	2	4739	95	1	3	2
Oxcarbazepine	875	68*	21*	7*	3	698	78*	15*	5*	2
Pregabalin	4495	8	61*	22	9*	6889	9	59*	22	11*
Primidone	842	39	2	3	56	838	41	1	2	55
Topiramate	1254	51*	42*	5*	2*	1448	36*	57*	3*	4*
Valproate	4292	70*	8*	20*	2	3471	77*	4*	18*	1
General practices										
All AEDs	17,685	29*	58*	9	5	23,816	27*	60*	9	4
Carbamazepine	3088	46*	40	11*	3	1917	50*	39	8*	3
Clonazepam	351	48	13	25	14	442	54	11	20	14
Gabapentin	5003	9*	82*	4	5	5735	7*	85*	4	4
Lamotrigine	954	80*	4*	14*	2	1426	84*	2*	12*	1
Levetiracetam	1138	91	2	4	3	2910	89	3	6	2
Oxcarbazepine	336	76	11*	11*	2	271	74	21*	5*	0
Pregabalin	10,928	4	84*	7*	5	6054	5	82*	10*	4
Primidone	285	67	6	3	24	260	65	4	5	26
Topiramate	373	42*	54	3	2	367	35*	58	4	3
Valproate	1956	77*	4	16	3	1693	79*	3	17	2

* p < 0.05 for 2009–2011 versus 2016–2018.

4.1. Strengths and limitations

The strengths of this study are its large sample size, the use of data from general and neurological practices, and the duration of follow-up, which enabled us to compare two time periods. However, the findings of the study should be interpreted in light of several limitations. First, the diagnoses relied on ICD-10 classifications only, and more data on diagnoses (e.g., etiology, severity) may have allowed for more detailed analyses. Second, socioeconomic (e.g., education level and income) and behavioral factors (e.g., smoking, alcohol use, and physical activity) were lacking. Third, since no data were available from hospitals, the findings of this study may not be transferrable to this setting. Fifth, patients who were treated by both a GP and a neurologist can be seen in one specialty only.

5. Conclusions

The development of prescriptions for anticonvulsant medications outside of epilepsy therapy and the indications for which they are prescribed are in line with therapy guidelines and reflect the current state of research in Germany.

The main indications for which AEDs are prescribed vary with the type of medical practice. The neurological setting primarily prescribes AEDs for epilepsy therapy, especially levetiracetam, lamotrigine, and valproate. The general practice setting primarily prescribes AEDs for patients receiving pain therapy, especially pregabalin and gabapentin.

Funding

The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Author contributions

Jerome Scholten contributed to the design of the study, performed the statistical analysis, managed the literature searches, and wrote the first draft of the manuscript. Karel Kostev was responsible for data management, contributed to the design of the study, and corrected the manuscript. Hajo Hamer verified the data and contributed to the data assessment and writing of the manuscript. All authors have contributed to and approved the final manuscript.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

References

- [1] Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*. 1997;38(3):353–62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>.
- [2] George J, Kulkarni C, Sarma GRK. Antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a tertiary care hospital-based study. *Value Health Reg Issues*. 2015; 6:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2014.07.009>.
- [3] Bagnato F, Good J. The use of antiepileptics in migraine prophylaxis. *Headache*. 2016;56(3):603–15. <https://doi.org/10.1111/head.12781>.
- [4] Parikh SK, Silberstein SD. Current status of antiepileptic drugs as preventive migraine therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(4):16. <https://doi.org/10.1007/s11940-019-0558-1>.
- [5] Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>.
- [6] Montazerlotfelahi H, Amanat M, Tavasoli AR, Agah E, Zamani GR, Sander JW, et al. Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia*. 2019;39(12):1509–17. <https://doi.org/10.1177/0333102419851814>.
- [7] Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of duloxetine and gabapentinon painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1985–92. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S185995>.
- [8] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson A, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.
- [9] Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review of efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):275–83. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0402>.
- [10] Barmer Arztreport 2017. . <https://www.barmer.de/blob/99196/40985c83a99926e5c12eecae0a50e0ee/data/dl-barmer-arztreport-2017.pdf>. [Accessed 13 November 2020].
- [11] DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 2019. . https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/03_8-019L_S3_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie_2019-11.pdf. [Accessed 13 November 2020].
- [12] Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(10):459–66. <https://doi.org/10.5414/CP203320%E2%80%A9>.
- [13] Jacob L, Schmitz B, Bohlken J, Kostev K. Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy Behav*. 2019;92:26–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.002>.
- [14] Jacob L, Bohlken J, Schmitz B, Kostev K. Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy Behav*. 2019;90:107–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.035>.
- [15] Elger CE, Berkenfeld R. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2017. www.dgn.org/leitlinien.
- [16] Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudor Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub3>.
- [17] Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017;44:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.001>.
- [18] Khodour MR. Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: A Review. *J Pharm Pharmacol*. 2020 Feb 17. doi: 10.1111/jphp.13241. Online ahead of print.
- [19] Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for cluster headache. *CNS Drugs*. 2020;34(2):171–84. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00696-2>.
- [20] Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Göbel CHH. Modern migraine therapy—interdisciplinary long-term care. *Internist (Berl)*. 2020;61(3):326–32. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00757-5>.
- [21] Houghton Kerensa T, Forrest Alexandra, Awad Amine, Atkinson Lauren Z, Stockton Sarah, Harrison Paul J, et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(3):e013433. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013433>.
- [22] Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR, Manley JL, Piekut JA, Nordahl TE. An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;147(1–3):407–10. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.005>.
- [23] Compendium Switzerland. Rivotril tropfen 2.5 mg/ml. . <https://compendium.ch/product/1205237-rivotril-tropfen-2-5-mg-ml/MPro>. [Accessed 21 March 2020].
- [24] Pharmawiki. Clonazepam. . <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Clonazepam>. [Accessed 21 March 2020].
- [25] Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG, Jiménez-Jiménez FJ. Current and future neuropharmacological options for the treatment of essential tremor. *Curr Neuropharmacol* Jan 24. <https://doi.org/10.2174/1570159X1866200124145743>.

3. Physical and mental health comorbidities of epilepsy patients in Germany – a retrospective cohort study

3.1. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz psychischer und physischer Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten in Deutschland zu untersuchen, um so ein besseres Verständnis des komplexen klinischen Bildes der Epilepsie zu ermöglichen.

3.2. Methoden

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die auf Daten der Disease Analyzer Datenbank (IQVIA) basiert. Es wurden alle volljährigen Patienten mit der Erstdiagnose Epilepsie im Zeitraum zwischen Januar 2018 und Dezember 2018 in die Untersuchungsgruppe eingeschlossen, bei denen innerhalb eines Jahres eine Kontrolluntersuchung erfolgte. Die Kontrollgruppe wurde entsprechend soziodemografischer Faktoren der Patienten der Untersuchungsgruppe gebildet. Zielpunkt dieser Studie war das Auftreten einer weiteren physischen oder psychischen Erkrankung innerhalb des ersten Jahres nach Erstdiagnose der Epilepsie sowie das Auftreten von Multimorbidität.

Die Auswertung erfolgte zunächst inferenzstatistisch unter Zuhilfenahme multivariater logistischer Regressionsanalysen, für die die verschiedenen Erkrankungen als abhängige Variablen und Epilepsie als unabhängige Variable definiert wurden.

Das Signifikanzniveau wurde aufgrund des multiplen Testens nach Bonferroni korrigiert ($p < 0.001$).

Anschließend wurde das Auftreten von Multimorbidität mit Hilfe von univariaten Regressionsanalysen für alle Patienten und getrennt nach Altersgruppe (18-40, 41-60, >60) bestimmt.

3.3. Ergebnisse

In die Auswertung wurden 7.942 Teilnehmer mit Epilepsie und 7.942 Teilnehmer ohne Epilepsie eingeschlossen. Epilepsie kann signifikant mit neun Krankheiten assoziiert werden. Bei diesen handelt es sich um mentale Retardierung (3.6% vs. 0.2%, OR = 21.11, 95% KI [12.52, 35.59]), zerebrovaskuläre Erkrankungen (16.8% vs. 5.4%, OR = 3.14; 95% KI [2.80, 3.55]), Demenz (8.2% vs. 3.5%, OR = 1.72; 95% KI [1.47, 2.01]), Depression (14.5% vs. 9.2%, OR = 1.45, 95% KI [1.31, 1.62]), extrapyramidale und Bewegungsstörungen (4.3% vs. 1.8%, OR = 1.79, 95% KI [1.46, 2.21]), Frakturen (7.8%

vs. 4.5%, OR = 1.53, 95% KI [1.33, 1.77]), Anämien (8.9% vs. 5.3%, OR = 1.28, 95% KI [1.12, 1.47]), Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege (15.3% vs. 10.2%, OR = 1.21, 95% KI [1.10, 1.35]) sowie Erkrankungen des Ösophagus, des Magens und des Duodenums (19.7% vs. 15.1%, OR = 1.20, 95% KI [1.10, 1.31]) .

Für die an Epilepsie erkrankten Patienten konnte für jede Altersgruppe eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit für Multimorbidität nachgewiesen werden. Dies zeigt sich für ≥ 2 Erkrankungen (OR = 3.65, 95% KI [3.36, 3.96]), für ≥ 3 Erkrankungen (OR = 2.84, 95% KI [2.66, 3.03]), für ≥ 4 Erkrankungen (OR = 2.57, 95% KI [2.41, 2.74]) und für ≥ 5 Erkrankungen (OR = 2.62, 95% KI [2.45, 2.80]).

3.4. Diskussion

Die vorliegende Studie beschreibt die Korrelation verschiedener Erkrankungen mit Epilepsie.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Epilepsie häufiger unter zerebrovaskulären, gastrointestinalen und renalen Erkrankungen leiden als die Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung, bezüglich gastrointestinaler und renaler Erkrankungen, sind unter anderem die bekannten Nebenwirkungen antiepileptischer Medikamente (Hamed, 2017; Jahromi et al., 2011; Nass et al., 2018). Auch weist die Studie von Lacerda et al. auf die Triggerwirkung epileptischer Anfälle durch eine Niereninsuffizienz hin (Lacerda, 2008), sodass sich für renale Erkrankungen ein bilateraler Zusammenhang vermuten lässt. Das vermehrte Auftreten zerebrovaskulärer Erkrankungen lässt sich durch Störungen in der myokardialen Mechanik und Arrhythmien, welche durch Epilepsie begünstigt werden, erklären (Tomson & Kennebäck, 1997).

Elwes et al. zeigen in ihrer Studie, dass eine positive Assoziation zwischen Epilepsie und unterdurchschnittlichen akademischen Leistungen, Arbeitslosigkeit und geringem Einkommen besteht (Elwes et al., 1991). Die daraus resultierenden sozioökonomischen Nachteile und damit verbundene Minderung der Lebensqualität (Baker et al., 1997) liefern einen möglichen Erklärungsansatz für das beobachtete vermehrte Auftreten von Depressionen in der Kohorte der Epilepsiepatienten. Zudem sind soziale Nachteile aufgrund der mit der Erkrankung verbundenen Stigmata beschrieben (Bosak et al., 2019; Thielscher et al., 2013), was ebenfalls zu einer subjektiv empfundenen Verringerung der Lebensqualität von Epilepsiepatienten führen kann (Thielscher et al., 2013).

Umgekehrt haben Patienten, welche bereits an einer Depression leiden, ein erhöhtes Risiko, an Epilepsie zu erkranken (Fiest et al., 2017). Diese Tatsache lässt einen sich überschneidenden Pathomechanismus in der Entstehung beider Erkrankungen vermuten. Die nähere Untersuchung der zugrundeliegenden Pathomechanismen zur

Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs beider Krankheitsbilder sollte Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten sein.

3.4.1. Stärken und Limitationen

Die Stärke der Studie liegt in der erhobenen Stichprobe, die sich durch ihre Größe und den Einschluss von Daten aus allen Bundesländern auszeichnet.

Folgende Begrenzungen der Studie gilt es zu beachten: Die durchgeführten Analysen basieren auf ICD-10 Codes, weshalb Verzerrungen durch falsche Codierungen der Diagnosen nicht ausgeschlossen werden können. Ebenfalls ist zu bedenken, dass die Kontrollgruppe nur Patienten umfasst, die im vorgegebenen Zeitraum mindestens einmal ihren entsprechenden Hausarzt aufgesucht haben. Somit ist eine Verzerrung durch Selektion von Patienten mit unterdurchschnittlicher Gesundheit nicht auszuschließen. Die untersuchten Daten enthalten keine Informationen zum Gesundheitsverhalten der Patienten oder zur Mortalität. Abschließend wurden keine Daten aus Krankenhäusern oder Epilepsiezentren berücksichtigt.

3.4.2. Schlussfolgerung

An Epilepsie erkrankte Patienten haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komorbiditäten. Mit zunehmendem Alter steigt diese Wahrscheinlichkeit zusätzlich an. Es besteht eine positive Assoziation zwischen dem Einsatz antikonvulsiver Medikamente und dem Auftreten von Komorbiditäten. Dementsprechend ist die weitere Erforschung dieser Medikamentengruppen wichtig, um genauere Kenntnisse über Vor- und Nachteile ihres therapeutischen Einsatzes zu gewinnen und somit fundierte Entscheidungen für den einzelnen Patienten treffen zu können.

3.5. Eingeschlossene Publikation Artikel II

Epilepsy & Behavior 117 (2021) 107857



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany – A retrospective cohort study



Peter Uepping^a, Hajo Hamer^b, Jerome Scholten^a, Karel Kostev^{a,c,*}

^a University Hospital of Marburg, Marburg, Germany

^b Department of Neurology, Epilepsy Center, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

^c Epidemiologie, IQVIA, Frankfurt am Main, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 January 2021

Revised 8 February 2021

Accepted 8 February 2021

Keywords:

Epilepsy
Comorbidity
Multimorbidity
Cohort study

ABSTRACT

Aims: The aim of this study was to estimate the prevalence of physical and psychological comorbidities in patients with epilepsy in Germany in order to better understand the complex clinical picture and its consequences.

Methods: This retrospective cohort study included adult individuals with a diagnosis of epilepsy between January 2018 and December 2018 (index date). Patients with epilepsy were matched 1:1 with patients without epilepsy by age, sex, and physician. The study outcomes included the associations between epilepsy and different physical and mental disorders documented within 365 days after the index date as well as multimorbidity defined as at least two, three, four, and five different diagnoses. The present study used multivariate logistic regression models with all study disorders as dependent variables and epilepsy as an impact variable.

Results: After 1:1 matching, the present study included 7942 patients with and 7942 patients without epilepsy (mean age: 58.0 years; 49.7% female). Epilepsy was significantly positively associated with nine disorders, and the strongest associations were with mental retardation (Odds Ratio (OR): 21.11 (95% Confidence Intervals (CI): 12.52–35.59)), cerebrovascular diseases (OR: 3.14 (95% CI: 2.80–3.55)), and dementia (OR: 1.72 (95% CI: 1.47–2.01)). Epilepsy was associated with significantly increased odds of multimorbidity.

Conclusion: In summary, individuals with epilepsy have an increased prevalence of comorbidities that increase with age. Further research should be undertaken in this area, including the etiology of comorbidities.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases, affecting over 70 million people worldwide [1]. The prevalence of the condition varies from country to country and correlates with risk and etiological factors, as well as the economic stability of the region [2]. A systematic population-based meta-analysis of epilepsy showed a lifetime prevalence of 7.60 per 1000 people [3]. Persistent vulnerability to epileptic seizures leads to increased morbidity and mortality [4]. Various studies have shown that certain diseases occur significantly more frequently in patients with epilepsy than in the general population [5]. The most common somatic comorbidities are cardiovascular disease, migraine, and chronic lower respiratory diseases [6]. Psychosocial

disorders such as depression and anxiety also lead to a reduced quality of life and premature mortality [7,8].

A study of the Scottish population showed that two-thirds of people with epilepsy had one or more comorbid diseases. Of these subjects, 20% were confirmed as having four or more comorbidities [9]. Meanwhile, a data analysis of the Polish population showed that 34% of patients with epilepsy had at least one other somatic disease [10]. In a study of the German population, in which depression was analyzed, increased rates of depression were documented in patients with epilepsy, revealing that 21% of the male and 27% of the female patients were depressed five years after diagnosis of epilepsy [11]. Moreover, epilepsy is responsible for a significant economic burden in Germany [12]. Studies on comorbidities in patients with epilepsy are highly relevant and have already been conducted in several countries [13], but no large population-wide studies have yet been published in Germany.

Therefore, the aim of this study was to estimate the prevalence of physical and psychological comorbidities in patients with

* Corresponding author at: Epidemiologie, IQVIA, Unterschweinstiege 2-14, 60549 Frankfurt am Main, Germany.

E-mail address: karel.kostev@iqvia.com (K. Kostev).

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107857>

1525-5050/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

epilepsy in Germany in order to better understand the complex clinical picture and its consequences.

2. Methods

2.1. Database

This study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which compiles drug prescriptions, diagnoses, and basic medical and demographic data obtained directly and in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners and specialists [14]. The database covers approximately 3% of all outpatient practices in Germany. Diagnoses (according to the International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10]), prescriptions (according to the Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification system), and the quality of reported data are monitored by IQVIA. In Germany, the sampling methods used to select physicians' practices are appropriate for obtaining a representative database of general and specialized practices [14]. German law allows the use of anonymous electronic medical records for research purposes under certain conditions. According to this legislation, it is not necessary to obtain approval from a medical ethics committee for this type of observational study that contains no directly identifiable data.

2.2. Study population

This retrospective cohort study included individuals aged 18 years or older who had a documented diagnosis of epilepsy

(ICD-10: G40) between January 2018 and December 2018. The first epilepsy diagnosis documentation in 2018 was considered the index date. Only patients with a follow-up time of less than 365 days after the index date were included. Patients with epilepsy were matched 1:1 with patients without epilepsy by age, sex, and physician. The index date for the individuals without epilepsy was the first visit to the physician between January 2015 and December 2018. These individuals were also only included if they had a follow-up time of less than 365 days after the index date (Fig. 1).

2.3. Study outcomes and covariates

The study outcomes were the associations between epilepsy and different physical and mental disorders documented within 365 days after the index date, as well multimorbidity, defined as at least two, three, four, and five different diagnoses (including epilepsy in the cohort with epilepsy). All disorders or diagnosis classes which occurred in at least 3% percent of the study patients were included. These disorders were: cancer (C00–C99), benign neoplasms (D10–D36), anemias (D50–D64), thyroid gland disorders (E00–E07), diabetes mellitus (E10–E14), nutritional deficiencies (E40–E64), obesity (E66), disorders of lipoprotein metabolism (E78), disorders of purine and pyrimidine metabolism (E79), extrapyramidal and movement disorders (G20–G26), sleep disorders (G47), hypertension (I10), ischemic heart diseases (I20–25), cardiac arrhythmias (I46–I49), heart failure (I50), cerebrovascular diseases (I60–I69), diseases of veins, lymphatic vessels, and lymph nodes (I80–I89) chronic lower respiratory diseases (J40–J47), diseases of esophagus, stomach, and duodenum (K20–K31), diseases

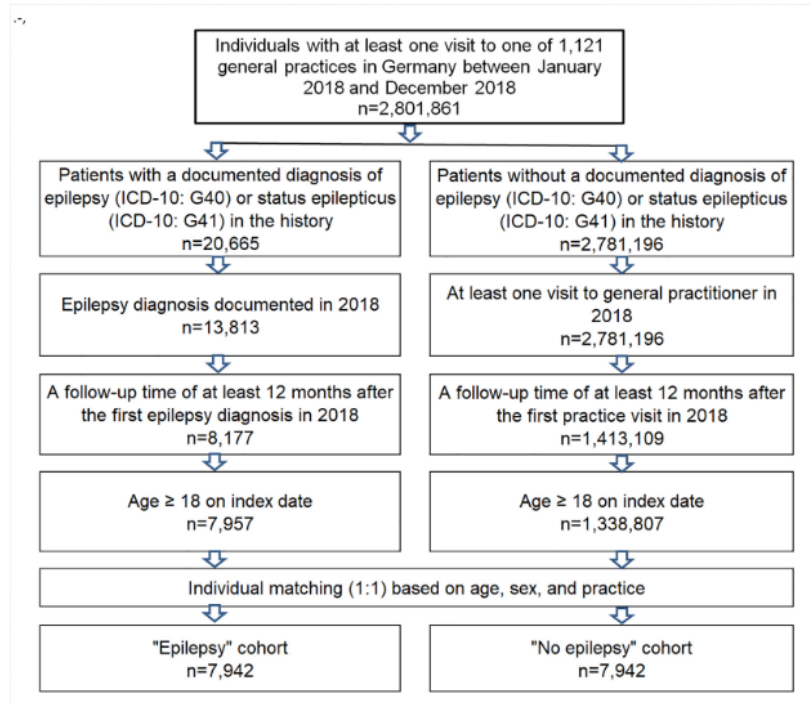


Fig. 1. Selection of study patients.

of liver (K70–K77), dermatitis and eczema (L20–L30), arthropathies (M00–M25), dorsopathies (M40–M54), soft tissue disorders (M60–M79) osteopathies and chondropathies (M80–M94), renal failure (N17–N19), other diseases of kidney and urinary system (N20–N39), fractures (S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12), dementia (F01–F03, G30), depression (F32, F33), anxiety disorder (F41), reaction to severe stress, and adjustment disorders (F43), somatoform disorders (F45), mental retardation (F70–F79).

2.4. Statistical analyses

The prevalence of different disorders was calculated for individuals with and without epilepsy. The study used multivariate logistic regression models with all study disorders as dependent variables and epilepsy as the impact variable. In each model, the effect of epilepsy on the defined disorder was adjusted for all other study disorders. Bonferroni correction was used to counteract the problem of multiple comparisons. With 35 variables (disorders) in the regression model, *p*-values < 0.001 (calculated as 0.05/35) were considered statistically significant.

The prevalence of multimorbidity was calculated for all patients and also separately for three age groups (18–40, 41–60, >60). To estimate the association between epilepsy and multimorbidity, univariate logistic regression models were fitted with the presence of at least two, at least three, at least four, and at least five disorders as dependent variables and epilepsy as an independent variable. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant. Analyses were carried out using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

3. Results

3.1. Basic characteristics of the study sample

After 1:1 matching, the present study included 7942 patients with and 7942 patients without epilepsy. The basic characteristics of the study patients are listed in Table 1. The mean age [SD] was 58.0 [9.1] years; 20.9% were aged 18–40, 32.4% 41–60, and 46.8% >60 years old; 49.7% were female.

3.2. Association of epilepsy with pre-defined physical and mental disorders

The prevalence of pre-defined chronic disorders is shown in Table 2. Most of these disorders occurred more frequently in the cohort with epilepsy than in the cohort without epilepsy. Epilepsy was significantly positively associated with nine disorders: mental retardation (3.6% vs. 0.2%; Odds Ratio (OR): 21.11 (95% Confidence Intervals (CI): 12.52–35.59)), cerebrovascular diseases (16.8% vs.

5.4%, OR: 3.14 (95% CI: 2.80–3.55)), dementia (8.2% vs. 3.5%, OR: 1.72 (95% CI: 1.47–2.01)), depression (14.5% vs. 9.2%, OR: 1.45 (95% CI: 1.31–1.62)), extrapyramidal and movement disorders (4.3% vs. 1.8%, OR: 1.79 (95% CI: 1.46–2.21)), fractures (7.8% vs. 4.5%, OR: 1.53 (95% CI: 1.33–1.77)), anemias (8.9% vs. 5.3%, OR: 1.28 (95% CI: 1.12–1.47)), diseases of kidney and urinary system (15.3% vs. 10.2%, OR: 1.21 (95% CI: 1.10–1.35)), and diseases of esophagus, stomach, and duodenum (19.7% vs. 15.1%, OR: 1.20 (95% CI: 1.10–1.31)) (Table 2)

3.3. Association of epilepsy with multimorbidity

At least two disorders were documented in 88.2% of the cohort with epilepsy and 67.3% of the cohort without epilepsy, at least three in 73.6% vs. 49.5%, at least four in 59.2 vs. 36.0%, and at least five in 46.9% vs. 25.2%. The prevalence of multimorbidity was higher in the cohort with epilepsy than in the cohort without epilepsy, in each of three age groups (Fig. 2). Epilepsy was associated with significantly increased odds of multimorbidity (OR: 3.65 (95% CI: 3.36–3.96) for ≥2 disorders, OR: 2.84 (95% CI: 2.66–3.03) for ≥3 disorders, OR: 2.57 (95% CI: 2.41–2.74) for ≥3 disorders, and OR: 2.62 (95% CI: 2.45–2.80) for ≥4 disorders (Fig. 2).

4. Discussion

The aim of the present retrospective cohort study was to investigate the prevalence of comorbidities in people with epilepsy in Germany. This is the first study in a German population to look in detail at somatic and psychosocial comorbidities in people with epilepsy. To this end, patients with diagnosed epilepsy were compared with a cohort without epilepsy. In general, it can be concluded that persons with epilepsy more frequently have comorbidities. The results of our study indicated that epilepsy was significantly associated with dementia; fractures; anemia; mental retardation; cerebrovascular disease and extrapyramidal and movement disorders; esophageal, gastric, and duodenal disease; renal and urinary system diseases; and depression. The number of patients with multimorbid conditions was higher in the cohort with epilepsy than in the cohort without epilepsy in each of the three age groups.

One possible cause for the increased gastrointestinal, and renal comorbidities could be the treatment of epilepsy with antiepileptic drugs [15–17]. The gastrointestinal side effects of common antiepileptic drugs are heartburn, nausea, constipation, diarrhea, and vomiting, and thus seem to be causative for the aforementioned complaints [16]. On the other hand, it seems that the association between renal comorbidities and epilepsy is bidirectional. For example, Lacerda stated that renal insufficiencies could be triggers for epileptic seizures [18]. Furthermore, epileptic seizures have been shown to lead to disturbances in coronary blood flow,

Table 1 Age and sex structure of study patients prior to and after 1:1 matching by age, sex, and physician.

Variable	Prior to matching			After matching		
	Proportion among individuals with epilepsy (N, %)	Proportion among individuals without epilepsy (N, %)	<i>P</i> -value	Proportion among individuals with epilepsy (N, %)	Proportion among individuals without epilepsy (N, %)	<i>P</i> -value
<i>N</i>	7957	1,338,807		7942	7942	
Sex: female	3952 (49.7)	730,883 (54.6)	<0.001	3946 (49.7)	3946 (49.7)	1.000
Sex: male	4005 (50.3)	607,924 (45.4)		3996 (50.3)	3996 (50.3)	
Age (mean, SD)	58.0 (9.1)	54.6 (19.1)	<0.001	58.0 (9.1)	58.0 (9.1)	1.000
Age 18–40	1659 (20.9)	349,243 (26.1)	<0.001	1656 (20.9)	1656 (20.9)	1.000
Age 41–60	2575 (32.4)	457,568 (34.2)		2575 (32.4)	2575 (32.4)	
Age > 60	3723 (46.8)	531,996 (39.7)		3711 (46.8)	3711 (46.8)	

Table 2
Prevalence of different disorders and association between epilepsy and several disorders in individuals followed up in general practices in Germany.

Diagnosis (ICD-10 Codes)	Proportion among individuals with epilepsy (%)	Proportion among individuals without epilepsy (%)	Odds Ratio for epilepsy (95% CI)	P-value
Diagnoses*				
Mental retardation (F70–F79)	3.6	0.2	21.11 (12.52–35.59)	<0.001
Cerebrovascular diseases (I60–I69)	16.8	5.4	3.14 (2.80–3.55)	<0.001
Extrapyramidal and movement disorders (G20–G26)	4.3	1.8	1.79 (1.46–2.21)	<0.001
Dementia (F01–F03, G30)	8.2	3.5	1.72 (1.47–2.01)	<0.001
Fractures (S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12)	7.8	4.5	1.53 (1.33–1.77)	<0.001
Depression (F32, F33)	14.5	9.2	1.45 (1.31–1.62)	<0.001
Anemias (D50–D64)	8.9	5.3	1.28 (1.12–1.47)	<0.001
Other diseases of kidney and urinary system (N20–N39)	15.3	10.2	1.21 (1.10–1.35)	<0.001
Diseases of esophagus, stomach, and duodenum (K20–K31)	19.7	15.1	1.20 (1.10–1.31)	<0.001
Anxiety disorder (F41)	5.0	3.4	1.27 (1.07–1.50)	0.006
Dermatitis and eczema (L20–L30)	11.6	8.5	1.18 (1.06–1.32)	0.003
Somatoform disorders (F45)	6.7	5.0	1.16 (1.01–1.35)	0.042
Nutritional deficiencies (E40–E64)	12.4	9.6	1.14 (1.00–1.31)	0.058
Cancer (C00–C99)	6.5	5.1	1.12 (0.97–1.30)	0.109
Diseases of liver (K70–K77)	4.1	5.3	1.10 (0.94–1.30)	0.231
Heart failure (I50)	7.6	5.1	1.09 (0.94–1.26)	0.265
Benign neoplasms (D10–D36)	4.4	3.6	1.06 (0.90–1.26)	0.479
Thyroid gland disorders (E00–E07)	17.7	15.2	1.06 (0.97–1.16)	0.193
Ischemic heart diseases (I20–I25)	12.3	9.5	1.05 (0.94–1.18)	0.380
Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes (I80–I89)	10.5	8.3	1.05 (0.93–1.18)	0.412
Renal failure (N17–N19)	6.6	4.4	1.04 (0.89–1.21)	0.655
Disorders of lipoprotein metabolism (E78)	19.6	16.3	1.01 (0.92–1.11)	0.790
Osteopathies and chondropathies (M80–M94)	9.4	8.4	1.01 (0.90–1.14)	0.871
Diabetes mellitus (E10–E14)	14.9	12.7	0.99 (0.89–1.09)	0.785
Disorders of purine and pyrimidine metabolism (E79)	8.6	5.9	0.97 (0.82–1.14)	0.687
Cardiac arrhythmias (I46–I49)	10.0	8.2	0.96 (0.83–1.12)	0.620
Sleep disorders (G47)	8.1	7.0	0.95 (0.84–1.08)	0.468
Chronic lower respiratory diseases (J40–J47)	23.3	21.5	0.94 (0.85–1.03)	0.198
Reaction to severe stress, and adjustment disorders (F43)	5.1	4.9	0.93 (0.80–1.09)	0.396
Arthropathies (M00–M25)	20.7	20.4	0.91 (0.83–0.99)	0.028
Hypertension (I10)	40.8	37.6	0.89 (0.83–0.96)	0.003
Soft tissue disorders (M60–M79)	14.3	15.5	0.84 (0.75–0.92)	<0.001
Obesity (E66)	4.4	4.2	0.79 (0.63–0.98)	0.034
Dorsopathies (M40–M54)	28.4	29.0	0.78 (0.72–0.84)	<0.001

*Multivariate logistic regression adjusted for all diagnoses listed in the table; $p < 0.001$ is considered statistically significant.

myocardial mechanics, and cardiac arrhythmias, increasing cardiovascular risk [19]. However, in our study, epilepsy was not significantly associated with cardiovascular diseases.

In the present study, a significant difference was found between the two cohorts regarding mental and cognitive impairment. These comorbidities are of high clinical relevance as they have a major impact on quality of life and dramatically increase the risk of suicidality [20,21]. In 2018, Von Oertzen demonstrated that the risk of suicidality is increased in people with epilepsy compared to the healthy population [22].

Like previous studies, this study also showed a high prevalence of depression in patients with epilepsy, 14.5% [23]. This may be because patients with epilepsy suffer from social and economic disadvantages, which in turn may lead them to develop depression [24]. For example, Elwes et al. found that epilepsy is associated with poor academic performance, unemployment, and low income [25]. The resulting disadvantages and lower quality of life increase the likelihood that patients with epilepsy will develop depression [26].

Interestingly, previous studies have shown that individuals with depression have an increased risk of developing epilepsy [27]. This supports the hypothesis that common pathogenic mechanisms may be present in the etiologies of both disorders. In this regard, Ottman et al., describe altered γ -aminobutyric acid (GABA), serotonin, and dopamine activity, as well as frontal and limbic structural changes [13]. Against this background, a more detailed understanding of the pathological mechanisms is of particular

importance. Indeed, antiepileptic drugs may not only support antidepressant treatment but could even influence the psychological side effects, depending on the substance [11].

It is well known that there is a relationship between severe epilepsy and a low socioeconomic status (SES) [28]. For example, a US study showed that the prevalence of active epilepsy in the general population is 1%, but is 1.9% in low-income households [29]. Not only the severity but also the socioeconomic consequences of epilepsy seem to be more pronounced in individuals with lower SES [28]. For example, people with epilepsy with low SES were more likely to be affected by unemployment and to have more difficulty accessing the healthcare system. People with epilepsy with low SES also had increased use of emergency services, lower quality of life, and more frequent obesity, physical inactivity, and higher nicotine use [28,30,31].

It should also be noted that patients with severe refractory epilepsy are exposed to higher levels of stress and suffer from social disadvantage due to the stigma attached to their condition [32,33]. This stigma is associated with social devaluation in many patients with epilepsy and leads to a lower quality of life [33].

4.1. Strengths and limitations

One of the strengths of this study is the fact that it is based on a national database that includes a large number of patients and physicians and a great many variables. However, this work is also subject to some limitations. First, the analysis conducted relied on

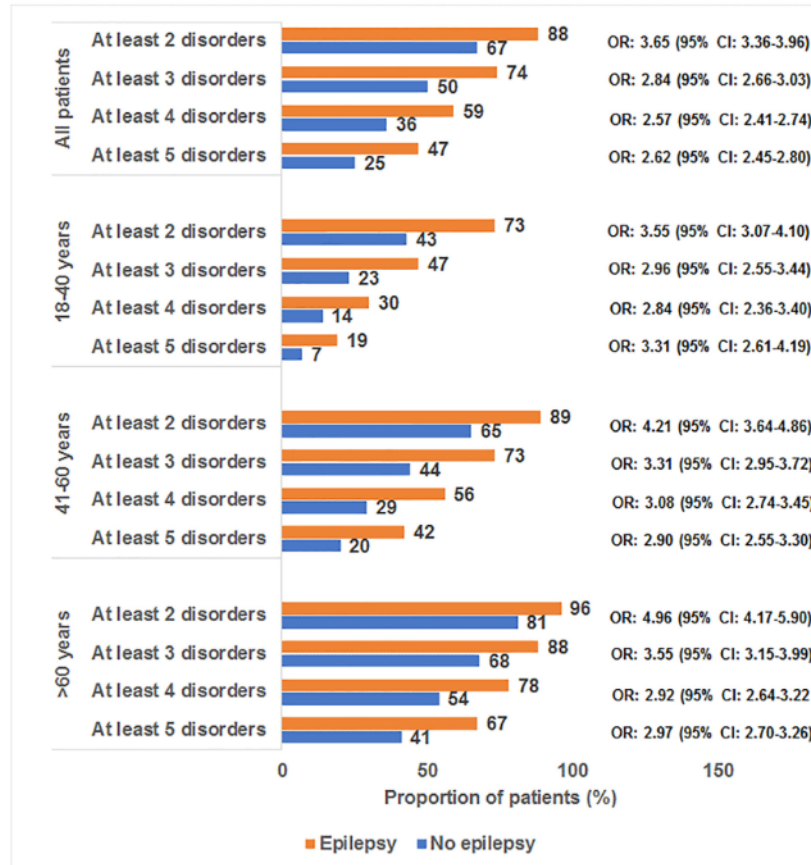


Fig. 2. Proportion of multimorbidity among individuals with and without epilepsy and association between epilepsy and multimorbidity in individuals followed up in general practices in Germany.

ICD-10 codes for establishing diagnoses. This might have caused misclassification bias due to the miscoding of diagnoses. Second since data from general practitioner practices were used, the control group was based on patients with at least one visit to the doctor within the timespan analyzed. The patients thus selected were therefore per se less healthy than the general population and this helps explain why a large number of the patients without epilepsy had two or more diagnoses. Third, since information on behavioral factors (e.g., alcohol use, smoking, and sedentary lifestyle) was lacking, the roles played by these factors in the relationship between epilepsy and comorbidities could not be studied. Fourth, the database used does not include any data on mortality. Fifth, no data from hospitals or special epilepsy centers were available. Finally, the study design did not allow conclusions to be drawn about causal relationships, but instead only permitted associations to be identified. Because the temporal occurrence of comorbidities was not recorded in the present study, the possibility that the comorbidities might have occurred before the patient developed epilepsy cannot be excluded. In particular, epilepsy seems to be clustered with cerebrovascular diseases such as stroke or cerebral

hemorrhage and also with alcohol abuse with psychological and cognitive consequences [12]. Furthermore, there is a mutual interaction between sleep behavior, and epilepsy: Sleep influences the occurrence of epileptic seizures and, conversely, seizures and epileptiform activities can also disrupt sleep [34]. Seidenberg et al. offer three possible explanations for this. First, epilepsy itself may cause disease, second, epilepsy may be triggered by another disease, or finally, there may be a common pathological mechanism that causes epilepsy and comorbid diseases to develop [35].

5. Conclusions

In summary, individuals with epilepsy have an increased prevalence of comorbidities that increases with age. The prognosis of the disease and the associated quality of life and life expectancy of a patient can be improved by increased, preventively oriented attention to possible comorbidities and appropriate therapeutic measures beginning directly with the diagnosis. It is necessary to undertake further research in this area, including the etiology of comorbidities.

Funding

The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Author contributions

Peter Uepping managed the literature searches, performed the statistical analyses, wrote the first draft of the manuscript, and corrected the manuscript. Karel Kostev contributed to the design of the study and corrected the manuscript. Jerome Scholten, and Hajo Hamer contributed to the study design, medical expertise, and corrected the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0). Epub 2019 Jan 24 PMID: 30686584.
- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(Suppl 2):185–91. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88(3):296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.
- Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res* 2009;85(1):31–45. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003>. Epub 2009 Apr 15. PMID: 19369037; PMCID: PMC2696575.
- Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53:1282–93. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>.
- Lisgaras Christos Panagiotis, Lim Kheng-Seang, Shaikh Farooq. Epilepsy and comorbidities: Towards unraveling the common underlying mechanisms. *Neurosci Res Notes* 2018;1:1–4. <https://doi.org/10.3117/neuroscim.v1i3.20>.
- Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106–15.
- Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2015;22:24–30.
- Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. *Seizure* 2017;45:125–31. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.013>. Epub 2016 Nov 23. PMID: 28024199.
- Bosak M, Kowalik M, Molek P, Słowik A. Somatic comorbidity in Polish patients with epilepsy. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:303–7. <https://doi.org/10.20452/pamw.14794>.
- Thielscher C, Thielscher S, Kostev K. The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *GMS Ger Med Sci* 2013;11:Doc02. <https://doi.org/10.3205/000170>. URN: urn:nbn:de:0183-0001706.
- Jacob I, Bohlken J, Schmitz B, Kostev K. Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy Behav* 2019;90:107–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.035>. Epub 2018 Dec 4 PMID: 30529258.
- Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011;52:308–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x>.
- Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(10):459–66. <https://doi.org/10.5414/CPT203320>. PMID: 30168417.
- Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(9):993–1006. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1353418>.
- Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure* 2011;20(4):343–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.12.011>.
- Nass RD, Elger CE, Surges R. Kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Epilepsie. *Z Epileptol* 2018;31:48–57. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0146-x>.
- Lacerda G. Treating seizures in renal and hepatic failure. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14:46–50. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000600008>.
- Tomson T, Kennebäck G. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38:548–51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06128.x>.
- Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:45–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.463009.x>.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184–91. <https://doi.org/10.1002/ana.v72.2.1002.ana.23601>.
- von Oertzen TJ. Komorbidität Depression bei Epilepsie. *Z Epileptol* 2018;31:28–33. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0149-7>.
- Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander WJ. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45(12):1613–22. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>. PMID: 15571520.
- Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2020;106. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107030>. Epub 2020 Apr 2 PMID: 32248060/107030.
- Elwes RD, Marshall J, Beattie A, Newman PK. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(3):200–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.3.200>. PMID: 2030345; PMCID: PMC1014384.
- Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38(3):353–62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>. PMID: 9070599.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59(1):35–41. <https://doi.org/10.1002/ana.v59.1.1002.ana.20685>. PMID: 16217743.
- Andersson K, Ozanne A, Edelvik Tranberg A, Chaplin EJ, Bolin K, Malmgren K, et al. Socioeconomic outcome and access to care in adults with epilepsy in Sweden: A nationwide cohort study. *Seizure* 2020;74:71–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.001>. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31835058.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epilepsy in adults and access to care—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(45):909–13. PMID: 23151949.
- Begley CE, Basu R, Reynolds T, Lairson DR, Dubinsky S, Newmark M, et al. Sociodemographic disparities in epilepsy care: Results from the Houston/New York City health care use and outcomes study. *Epilepsia* 2009;50(5):1040–50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01898.x>. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19054413.
- Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Epilepsy surveillance among adults—19 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(6):1–20. PMID: 18685554.
- Das K, Banerjee M, Mondal GP, Devi LG, Singh OP, Mukherjee BB. Evaluation of socio-economic factors causing discontinuation of epilepsy treatment resulting in seizure recurrence: a study in an urban epilepsy clinic in India. *Seizure* 2007;16(7):601–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.008>. Epub 2007 Jun 18 PMID: 17576079.
- Jacoby A. epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2002;3(6):10–20. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00545-0](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00545-0).
- Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26(3):394–404. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.033>. PMID: 23465654.
- Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009;4(5):663–8. <https://doi.org/10.2217/fnl.09.32>.

4. Literaturverzeichnis

- Alonso-Navarro, H., García-Martín, E., Agúndez, J. A. G., & Jiménez-Jiménez, F. J. (2020). Current and Future Neuropharmacological Options for the Treatment of Essential Tremor. *Current Neuropharmacology*, 18(6), 518–537.
<https://doi.org/10.2174/1570159X18666200124145743>
- Bagnato, F., & Good, J. (2016). The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 56(3), 603–615.
<https://doi.org/10.1111/head.12781>
- Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., & Monnet, D. (1997). Quality of Life of People with Epilepsy: A European Study. *Epilepsia*, 38(3), 353–362.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Allen Hauser, W. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Research*, 85(1), 31–45.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003>
- Bosak, M., Kowalik, M., Molek, P., & Słowik, A. (2019). Somatic comorbidity in Polish patients with epilepsy. *Polish Archives of Internal Medicine*.
<https://doi.org/10.20452/pamw.14794>
- Brandt, R. B., Doesborg, P. G. G., Haan, J., Ferrari, M. D., & Fronczek, R. (2020). Pharmacotherapy for Cluster Headache. *CNS Drugs*, 34(2), 171–184.
<https://doi.org/10.1007/s40263-019-00696-2>
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., Freeman, R., Truini, A., Attal, N., Finnerup, N. B., Eccleston, C., Kalso, E., Bennett, D. L., Dworkin, R. H., & Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17002.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
- Elger, C. E., Berkenfeld, R., & et al. (2017). S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (S. 24–32). Deutsche Gesellschaft für Neurologie. <https://dgn.org/wp->

content/uploads/2017/04/030041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf

Elwes, R. D., Marshall, J., Beattie, A., & Newman, P. K. (1991). Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *54*(3), 200–203.

<https://doi.org/10.1136/jnnp.54.3.200>

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, *88*(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>

Gaitatzis, A., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2012). The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden: The Somatic Comorbidity of Epilepsy. *Epilepsia*, *53*(8), 1282–1293.

<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>

George, J., Kulkarni, C., & Sarma, G. R. K. (2015). Antiepileptic Drugs and Quality of Life in Patients with Epilepsy: A Tertiary Care Hospital-Based Study. *Value in Health Regional Issues*, *6*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2014.07.009>

Grobe, T. G., Steinmann, S., & Szecsenyi, J. (2017). *Arztreport 2017 Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse* (Nr. 1; S. 20). BARMER.

<https://www.barmer.de/blob/99196/40985c83a99926e5c12eeca0a50e0ee/data/dl-barmer-arztreport-2017.pdf>

Hamed, S. A. (2017). The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *10*(9), 993–1006.

<https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1353418>

Jacob, L., Bohlken, J., Schmitz, B., & Kostev, K. (2019). Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy & Behavior*, *90*, 107–111.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.035>

Jacob, L., Schmitz, B., Bohlken, J., & Kostev, K. (2019). Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy & Behavior*, *92*, 26–30.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.002>

Jahromi, S. R., Togha, M., Fesharaki, S. H., Najafi, M., Moghadam, N. B., Kheradmand, J. A., Kazemi, H., & Gorji, A. (2011). Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure*, *20*(4), 343–346.

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.12.011>

Khdour, M. R. (2020). Treatment of diabetic peripheral neuropathy: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *72*(7), 863–872. <https://doi.org/10.1111/jphp.13241>

Lacerda, G. C. B. de. (2008). Treating seizures in renal and hepatic failure. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *14*(suppl 2), 46–50.

<https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000600008>

Majdinasab, N., Kaveyani, H., & Azizi, M. (2019). A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume *13*, 1985–1992. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S185995>

Montazerlotfelahi, H., Amanat, M., Tavasoli, A. R., Agah, E., Zamani, G. R., Sander, J. W., Badv, R. S., Mohammadi, M., Dehghani, M., Heidari, M., Hosseini, S. A., Salehi, M., & Ashrafi, M. R. (2019). Levetiracetam for prophylactic treatment of pediatric migraine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cephalalgia*, *39*(12), 1509–1517. <https://doi.org/10.1177/0333102419851814>

Nass, R. D., Elger, C. E., & Surges, R. (2018). Kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Epilepsie: Ursachen, Zusammenhänge und Folgen. *Zeitschrift für Epileptologie*, *31*(1), 48–57. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0146-x>

Nevitt, S. J., Sudell, M., Weston, J., Tudur Smith, C., & Marson, A. G. (2017). Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: A network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011412.pub3>

Parikh, S. K., & Silberstein, S. D. (2019). Current Status of Antiepileptic Drugs as Preventive Migraine Therapy. *Current Treatment Options in Neurology*, *21*(4), 16.

<https://doi.org/10.1007/s11940-019-0558-1>

Paudel, Y. N., Lisgaras, C. P., Lim, K. S., & Shaikh, Mohd. F. (2018). Epilepsy and Comorbidities: Towards unraveling the common underlying mechanisms. *Neuroscience Research Notes*, 1(3), 1–4. <https://doi.org/10.31117/neuroscirn.v1i3.20>

PharmaWiki. (2020). *Clonazepam*.

<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Clonazepam>

Rathmann, W., Bongaerts, B., Carius, H.-J., Kruppert, S., & Kostev, K. (2018). Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56(10), 459–466.

<https://doi.org/10.5414/CP203320>

Roche Pharma AG. (2019). *Rivotril*. https://compendium.ch/product/1205237-rivotril-tropfen-2-5-mg-ml/MProS3-Leitlinie_zur_Diagnostik_und_Therapie_Bipolarer_Stoerungen (S. 24). (2019). DGPPN, DGBS. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-019l_S3_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie_2020-05.pdf

Silberstein, S. D., Holland, S., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012). Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: Table 1: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1337–1345. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182535d20>

Thielscher, C., Thielscher, S., & Kostev, K. (2013). The risk of developing depression when suffering from neurological diseases [Text/html]. *GMS German Medical Science; 11:Doc02; ISSN 1612-3174*. <https://doi.org/10.3205/000170>

Tomson, T., & Kennebäck, G. (1997). Arrhythmia, Heart Rate Variability, and Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 38, S48–S51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06128.x>

Trinka, E., & Kälviäinen, R. (2017). 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*, 44, 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.001>

Weatherburn, C. J., Heath, C. A., Mercer, S. W., & Guthrie, B. (2017). Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. *Seizure*, *45*, 125–131.

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.013>

Yatham, L. N., Kusumakar, V., Calabrese, J. R., Rao, R., Scarrow, G., & Kroeker, G. (2002). Third Generation Anticonvulsants in Bipolar Disorder: A Review of Efficacy and Summary of Clinical Recommendations. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *63*(4), 275–283. <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n0402>

5. Abkürzungen

AED: Antiepileptic drug

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification

GP: General practices

ICD 10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, version 10

NP: Neurological practices

6. Zusammenfassung Artikel I

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Nutzung antikonvulsiver Wirkstoffe zur Therapie verschiedener Krankheiten in zwei unterschiedlichen Settings (allgemeinmedizinisch und neurologisch) in Deutschland zu analysieren.

Die vorliegende retrospektive Studie basiert auf Daten, die aus der Disease Analyzer Datenbank (IQVIA) gewonnen wurden. Sie umfasst Patienten aus 550 hausärztlichen und 73 neurologischen Praxen. Es wurden alle Patienten in die Auswertung mit eingeschlossen, die mindestens ein AED in einer allgemein-medizinischen oder neurologischen Arztpraxis im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Dezember 2011 (Zeitraum 1 n = 39.434) oder zwischen Januar 2016 und Dezember 2018 (Zeitraum 2 n = 49.128) verschrieben bekamen.

Bei Patienten, welche eine AED Verschreibung über den Neurologen erhielten, stellte Epilepsie die häufigste Diagnose dar. Dies änderte sich im Zeitverlauf nicht. Die Anzahl der Schmerzdiagnosen sank geringfügig von 35% im Zeitraum von 2009 bis 2011 auf 34% im Zeitraum von 2016 bis 2018, während die Diagnose psychische Störungen von 13% auf 15% anstieg.

Im hausärztlichen Setting erhielten 58% der Patienten ein AED zur Behandlung von Schmerzstörungen, gefolgt von Epilepsie mit 29% im Zeitraum von 2009 bis 2011. Die Anzahl der Patienten mit der Diagnose Schmerzstörung nahm im Zeitverlauf geringfügig auf 60% zu, wohingegen die Anzahl der Patienten mit der Diagnose Epilepsie auf 27% abnahm.

Die Hauptindikationen, mit der antikonvulsive Wirkstoffe verschrieben wurden, ändern sich mit Art des medizinischen Settings. Die unterschiedlichen Indikationen für verschiedene AEDs änderten sich zwischen den beiden Vergleichszeiträumen. Dies deckt sich mit dem aktuellen Forschungsstand.

7. Zusammenfassung Artikel II

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Prävalenz physischer und psychischer Komorbiditäten unter Epilepsiepatienten in Deutschland zu untersuchen. Dies erfolgt zum Zweck des besseren Verständnisses des komplexen klinischen Bildes der Epilepsie und dessen Folge- und Begleiterscheinungen.

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie umfasst an Epilepsie erkrankte, volljährige Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2018 und Dezember 2018 (Indexdatum) erstdiagnostiziert wurden. Die Kontrollgruppe besteht aus Patienten, welche nicht die Diagnose Epilepsie vorweisen. Sie wurden aufgrund soziodemografischer Faktoren (Alter, Geschlecht) und der Behandlung durch denselben Arzt in die Untersuchung mit eingeschlossen. Das Outcome dieser Studie umfasst die Assoziationen zwischen Epilepsie und verschiedenen physischen und psychischen Störungen, welche innerhalb von 365 Tagen nach dem Indexdatum diagnostiziert wurden, sowie das Auftreten von Multimorbidität. Letzteres ist definiert als das Vorhandensein von mindestens zwei, drei, vier und fünf unterschiedlicher Diagnosen.

In der vorliegenden Studie wurden multivariate logistische Regressionsanalysen verwendet mit den zu untersuchenden Krankheiten als abhängige Variablen und Epilepsie als unabhängige Variable.

Die vorliegende Studie umfasst 7.492 Patienten mit Epilepsie und 7.492 Patienten, die nicht an Epilepsie litten. Das Durchschnittsalter beträgt 58,0 Jahre, 49,7% der Patienten sind weiblich. Epilepsie konnte mit neun Erkrankungen signifikant positiv assoziiert werden. Die stärksten Assoziationen fanden sich bei mentaler Retardierung (OR: 21,11 (95% KI: 12,52-35,59)), zerebrovaskulären Erkrankungen (OR: 3,14 (95% KI: 2,80-3,55)) und Demenz (OR: 1,72 (95% KI: 1,47-2,01)). Epilepsie konnte mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Multimorbidität assoziiert werden.

An Epilepsie erkrankte Patienten haben eine erhöhte Prävalenz bezüglich des Auftretens von Komorbiditäten. Diese nimmt mit steigendem Alter weiter zu. Weitere Studien zur Bestätigung der hier vorliegenden Ergebnisse sowie zur näheren Untersuchung der Entstehung der einzelnen Komorbiditäten sind notwendig.

8. Summary article I

The goal of this study was to analyze and quantify the usage of antiepileptic drugs (AEDs) in different diseases and settings in Germany.

This retrospective study, based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), included patients from 550 general practices (GP) and 73 neurological practices (NP). Patients who had received at least one prescription for AED from one of these practices between January 2009 and December 2011 (time period 1, n = 39,434) or between January 2016 and December 2018 (time period 2, n = 49,128) were analyzed.

In patients who received AED prescriptions from neurologists, epilepsy (43%) was the most common diagnosis. This finding was consistent over time. The proportion of pain diagnoses slightly decreased from 35% in the period from 2009 to 2011 to 34% in the period from 2016 to 2018, while psychiatric disorders increased from 13% to 15%. In GPs, 58% of patients received their AED prescriptions for pain disorders, followed by epilepsy (29%) in the period from 2009 to 2011. The proportion of pain patients slightly increased to 60%, while that of patients with epilepsy slightly decreased to 27%.

The main indications for which AEDs are prescribed vary with the type of medical practice. The different indications for different AEDs changed between the two time periods, which is in line with the state of the research.

9. Summary article II

The aim of this study was to estimate the prevalence of physical and psychological comorbidities in epilepsy patients in Germany in order to better understand the complex clinical picture and its consequences.

This retrospective cohort study included individuals over the age of 18 with a diagnosis of epilepsy between January 2018 and December 2018 (index date). Epilepsy patients were matched with patients without epilepsy by age, sex and physician. The study outcomes included the associations between epilepsy and different physical and mental disorders documented within 365 days after the index date as well multimorbidity defined as at least two, three, four and five different diagnoses. The present study used multivariate logistic regression models with all study disorders as dependent variables and epilepsy as an impact variable.

The study included 7,942 patients with and 7,942 patients without epilepsy (mean age: 58.0 years; 49.7% female). Epilepsy was significantly positive associated with nine disorders. The strongest associations were with mental retardation (OR: 21.11 (95% CI: 12.52-35.59)), cerebrovascular diseases (OR: 3.14 (95% CI: 2.80-3.55)) and dementia (OR: 1.72 (95% CI: 1.47-2.01)). Epilepsy was associated with significantly increased odds of multimorbidity.

In summary, patients with epilepsy have an increased prevalence of comorbidities that increases with age. Further research should be undertaken to confirm the present findings and to understand the etiology of comorbidities.

10. Anhang

10.1. Lebenslauf

10.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Mein akademischer Lehrer waren:

In Marburg:

Prof. Dr. Karel Kostev
Prof. Dr. Detlef Bartsch
Prof. Dr. Stefan Bauer
Prof. Dr. Annette Becker
Prof. Dr. Katja Becker
Prof. Dr. Siegfried Bien
Prof. Dr. Sven Bogdan
Prof. Dr. Frank Czubayko
Dr. Barbara Fritz
Prof. Dr. Max Geraedts
Prof. Dr. Dr. Christiane Hey
Prof. Dr. Walter Werner Hundt
Dr. Andreas Jerrentrup
Prof. Dr. Ralf Kinscherf
Prof. Dr. Roland Lill
Prof. Dr. Michael Lohoff
Prof. Dr. Andreas Mahnken
Prof. Dr. Rolf Felix Maier
Prof. Dr. Bernhard Neumüller
Prof. Dr. Dominik Oliver
Dr. Egbert Opitz
Prof. Dr. Axel Frieder Pagenstecher
Dr. Christian-Dominik Peterlein
Prof. Dr. Harald Renz
Prof. Dr. Reinald Repp
Prof. Dr. Manfred Riße
Prof. Dr. Volker Roelcke
Prof. Dr. Marco Bernhard Rust
Prof. Dr. Irmtraut Sahmland
Prof. Dr. Joachim Schneider
Dr. Carmen Schwee
Dr. Carola Seifert

Prof. Dr. Walter Sekundo

Dr. Bernd Stahl

Prof. Dr. Kati Thieme

Prof. Dr. Uwe Armin Georg Wagner

Dr. Reiner Westermann

Dr. Christian Wrocklage

Prof. Dr. Hinnerk Friedrich Wilhelm Wulf

10.3. Danksagung

Ich möchte primär meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Karel Kostev danken, welcher mir diese Dissertation trotz seines überfüllten Terminkalenders ermöglichte. Ausnahmslos stand er mir mit der umgehenden Beantwortung meiner Fragen hilfreich zur Seite, sodass ich mich stets unterstützt fühlen durfte. Ich danke für die Schaffung dieses äußerst konstruktiven Arbeitsumfeldes, welches mich immer wieder aufs Neue motivierte, zur Höchstleistung antrieb und mir ermöglichte mit Freude und großem Lerneffekt für meinen weiteren Werdegang diese Dissertation zu schreiben.

Ebenfalls danke ich meiner Freundin Lotti, welche mich stets tatkräftig unterstützte und mir mit den aus ihrer Dissertation mühevoll gewonnenen Erfahrungen den Weg zu meiner Arbeit erleichtert hat.

Ich danke meiner ganzen Familie, welche stets an mich glaubte, besonders meinem Bruder und meiner Mutter, meinem emotionalem Rückhalt. Auch meinen selbstlosen Großeltern, welche gesunden Körpers und Geistes diesen großen Schritt in meinem Leben noch erleben dürfen und für deren Unterstützung ich ewig dankbar sein werde.

Auch meiner Lehrerin Claudia möchte ich danken, ohne sie wäre ich heute zweifelsohne nicht da wo ich bin.

Einen großen Dank auch an Karin Kummer für das äußerst aufmerksame Korrekturlesen.

Zuletzt bedanke ich mich bei der Firma IQVIA, welche mir mit der Disease Analyser Datenbank diese Promotion ermöglichte.

10.4. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Usage of antiepileptic drugs in different diseases in Germany – A retrospective study“ in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, unter Leitung von Prof. Dr. rer. med. habil. Karel Kostev, mit Unterstützung durch Prof. Dr. rer. med. habil. Karel Kostev sowie Prof. Dr. med. Hajo M. Hamer, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

1. Scholten, J., Hamer, H., & Kostev, K. (2020). Usage of antiepileptic drugs in different diseases in Germany – A retrospective study. Elsevier: *Epilepsy & Behavior* 111 (2020) 107210. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107210.
2. Peter Uepping, Hajo Hamer, Jerome Scholten, Karel Kostev. (2021). Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany - A retrospective cohort study. Elsevier: *Epilepsy & Behavior* 117 (2021) 107857. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107857.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Referentin/Referent
