

nahme in der Schwangerschaft, insbesondere im späten Stadium, in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer primären/persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen beobachtet wurde (ca. 5 Fälle/1 000, Gesamtbevölkerung 1–2 Fälle/1 000). Die Neugeborenen

sollen daraufhin beobachtet werden. Für Venlafaxin und Mirtazapin ist wegen ihrer Wirkung auf das serotonerge System ein entsprechender Hinweis vorgesehen, auch wenn hier keine Studiendaten vorliegen.

Gemäß BfArM-Stufenplanverfahren beginnt mit Veröffentlichung im Bun-

desanzeiger eine sechswöchige Anhebungsfrist. Einige Hersteller haben die Ergänzungen bereits nach dem europäischen Bewertungsbericht umgesetzt.

[http://www.bfarm.de/clin\\_094/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-ssri.html;jsessionid=2BEAABC8CDC631E4C0BF8949CF85C50C](http://www.bfarm.de/clin_094/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-ssri.html;jsessionid=2BEAABC8CDC631E4C0BF8949CF85C50C) (Mitteilung vom 20.12.2010) *ho*

## Antiepileptika

### Anhaltende Reduktion der Anfallsfrequenz mit Eslicarbazepinacetat

**Seit mehr als einem Jahr ist das Antiepileptikum Eslicarbazepinacetat auf dem Markt. Auf der Neurowoche 2010 wurden nun Erfahrungen aus der offenen Langzeitbehandlung präsentiert. Sie dokumentieren eine anhaltende Wirksamkeit in der längerfristigen Zusatztherapie fokaler epileptischer Anfälle bei Erwachsenen. Auch die Depression, eine häufig Komorbidität der Epilepsie, wird günstig beeinflusst.**

Das Antiepileptikum Eslicarbazepinacetat (ESL, Zebinix®) steht seit April 2009 zur Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung zur Verfügung. Es handelt sich um eine Weiterentwicklung von Carbamazepin, die vergleichbar wirksam ist, aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzt. Untersuchungen im Tiermodell zeigen, dass ESL ein besseres Verhältnis von Wirksamkeit zu Toxizität hat als Oxcarbazepin und Carbamazepin.

#### Zulassungsstudien:

##### Reduktion der Anfallsfrequenz

Die EU-Zulassung von ESL stützt sich auf die Ergebnisse von drei randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit 1 049 vorbehandelten Patienten. Sie erhielten über 26 Wochen ESL zusätzlich zu mindestens einem, meist zwei anderen Antiepileptika, vor allem Carbamazepin (56%), Valproinsäure (24%) oder Lamotrigin (21%). In Tagesdosen von 800 mg und 1 200 mg war die Add-on-Therapie mit ESL Placebo signifikant überlegen; die Ansprechraten, definiert als Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50%, betrugen 36,3% ( $p=0,0001$ ) beziehungsweise 43,5% ( $p<0,0001$ ) (Pla-

zebo: 21,5%). Als ZNS-assoziierte Nebenwirkungen traten unter der höchsten Dosierung von 1 200 mg bei 28,9% Schwindelgefühl, bei 15% Somnolenz und bei 13,6% Kopfschmerzen auf. Diese Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig ausgeprägt; ihre Häufigkeit lag nach sechs Behandlungswochen auf Placebo-Niveau. Die Inzidenz von Hautausschlägen war mit 3,2% unter der Maximaldosierung vergleichsweise niedrig.

##### Offene Ein-Jahres-Daten: auch langfristig wirksam

Die Erfahrungen aus der offenen Langzeitbehandlung über ein Jahr zeigten, dass die Reduktion der Anfallsfrequenz mindestens erhalten werden kann. Unter einer medianen Tagesdosis von 800 mg ließ sich innerhalb der zwölfmonatigen Beobachtungsphase eine anhaltende Abnahme der Anfallsfrequenz um 39 bis 58% erreichen. Die durchschnittliche Retentionsrate lag bei 73,5%: 612 von 833 Patienten wurden nach einem Jahr weiterhin mit ESL behandelt.

##### Depressive Symptomatik beachten

Da nahezu alle zur Behandlung fokaler epileptischer Anfälle zugelassenen Arzneistoffe die epileptischen Anfälle vergleichbar gut unterdrücken, entschei-

den über die Wahl des Medikaments letztlich andere Kriterien. Bei Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie finden sich erkrankungsspezifische und behandlungsbedingte Eigenheiten, die in der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. Dazu gehört auch die depressive Symptomatik, eine wichtige Begleitmorbidität der Epilepsie. Neben dem Nebenwirkungsprofil der Antiepileptika kann bei Patienten mit schwerer Epilepsie das Ausmaß der Depression für die Lebensqualität entscheidender sein als die Zahl der Anfälle. Auf depressiogene Antiepileptika sollte deshalb nach Meinung von Dr. Günter Krämer, Zürich, verzichtet werden. Er betonte die günstigen Effekte von ESL auf die depressive Symptomatik bei Epilepsiepatienten, wie sie in der offenen Langzeitbeobachtung gezeigt werden konnte. Dazu war der veränderungssensitive Depressionsfragebogen MADRS (Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Skala) herangezogen worden, den insgesamt 828 Patienten zu Beginn der ESL-Therapie (mediane Tagesdosis: 800 mg) sowie nach maximal einem Jahr in der offenen Weiterführung beantworteten. Es zeigte sich ein günstiger Einfluss von ESL auf die depressive Symptomatik, unabhängig davon ob es sich um eine schwerwiegende oder moderate bis leichte Depression handelte. In den meisten Subskalen, wie etwa Traurigkeit, verminderter Schlaf oder Gefühllosigkeit, wurde eine Verbesserung erreicht.

##### Keine Bildung von neurotoxischem Epoxid

Patienten mit Epilepsie klagen häufig auch über kognitive Störungen wie Vergesslichkeit und langsames Denken. Vorrangig betroffen sind Menschen mit

Temporallappenepilepsie, bei denen die für das Auftreten von Anfällen verantwortliche strukturelle Läsion in einem Hirnareal liegt, das für die Bildung und Festigung von Gedächtnisinhalten zuständig ist. Unter einer Polytherapie mit Carbamazepin (CBZ) treten solche kognitiven Störungen häufiger auf als unter einer Monotherapie, und zwar vermutlich wegen der vermehrten Bildung von neurotoxischem Epoxid. Zu dieser Erkenntnis kamen bereits 1988 Gilham et al. (Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:929–33), die die kognitive Leistungsfähigkeit und den Grad der Sedierung bei Patienten unter CBZ in der Mono- und Polytherapie untersuchten. Bei ansonsten weitgehender Vergleichbarkeit der klinischen Variablen wiesen die mit CBZ in Kombinationstherapie behandelten Patienten bei äquivalenter CBZ-Konzentration im Blut zum Teil deutlich schlechtere kognitive Leistungen und einen höheren Grad an Sedierung auf als unter einer CBZ-Monotherapie. Als wahrscheinlichsten Grund für

diesen Effekt identifizierten die Autoren einen deutlichen Unterschied in der Konzentration des Epoxid-Metaboliten von CBZ. Seine Konzentration war unter einer Kombinationstherapie mit Phenytoin, Phenobarbital und Valproinsäure nahezu doppelt so hoch wie unter einer CBZ-Monotherapie.

Bei der Metabolisierung von ESL entsteht kein Epoxid.

### Bei Epilepsie-Patienten oft problematisch: die Compliance

Dass mangelnde Compliance ein großes Problem in der Epilepsitherapie darstellt, zeigte die RANSOM-Studie, in der retrospektiv die Daten von mehr als 30 000 Patienten ausgewertet wurden. Unzureichende Compliance ging dabei mit einer erhöhten Mortalitätsrate, häufigeren stationären Aufnahmen und höheren Kosten einher. Angestrebt werden sollte deshalb ein möglichst einfaches Therapieschema, etwa mit Substanzen, die wie ESL einmal täglich verabreicht werden können. Erleichtert wird

### Kommentar

Die vorgestellten, unter offenen Bedingungen gewonnenen Daten erscheinen eindrucksvoll. Die sich hier abzeichnenden Vorteile von Eslicarbazepinacetat müssten aber in randomisierten kontrollierten Studien im Vergleich zu Carbamazepin beziehungsweise Oxcarbazepin bestätigt werden. Prof. Dr. Jürgen Fritze

die Behandlung mit ESL auch durch die schnelle Eindosierbarkeit innerhalb von einer bis zwei Wochen.

### Quelle

Prof. Dr. med. Frithjof Tergau, Hildesheim, Dr. med. Günter Krämer, Zürich, Dr. med. Sebastian von Stuckrad-Barre, Wiesbaden; Fachpressegespräch „Anforderungen an die moderne Epilepsitherapie: Beitrag von Zebinix® zu einer patientenorientierten Behandlung“, veranstaltet von Eisai GmbH im Rahmen der Neurowoche 2010, Mannheim, 24. September 2010.

Dr. Beate Fessler,  
München

## Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

### Herausgeber

Prof. Dr. G. Laux (federführend), Inn-Salzach-Klinikum des Bezirks Oberbayern, Fachkrankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin und Neurologie, 83512 Wasserburg a. Inn  
Prof. Dr. H.-J. Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München  
Prof. Dr. W. E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.  
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),  
Dr. Tanja Liebing, Dr. Mirjam Tessmer, Birgit Hecht  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283  
E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta (verantwortlich), Dr. Klaus G. Brauer

### Anzeigen

**Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich),  
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252  
**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann,  
Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -294  
E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek,  
Kurt-Schumacher-Str. 54, 50374 Erfstadt  
Tel. (02235) 77 07 54, Fax: -53, E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de  
**Anzeigentarif:** Zurzeit gültig Nr. 18 vom 1.10.2010

### Abonnement-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart  
Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390  
E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 94,80 zzgl. Versandkosten (Inland € 18,-; Ausland € 24,60), Einzelheft € 21,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Ein Abonnement gilt, falls nicht befristet bestellt, zur Fortsetzung bis auf Widerruf. Kündigungen des Abonnements können nur zum Ablauf eines Jahres erfolgen und müssen bis 15. November des laufenden Jahres beim Verlag eingegangen sein. Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Deshalb bei Umzug bitte Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. – Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Mei-

nung der Redaktion wieder. Der Verlag haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

### Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2011 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft  
Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart  
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2010

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg  
Str. 722, 70329 Stuttgart