

**Abb. 1. Add-on-Therapie bei therapieresistenter Epilepsie – Ergebnisse einer Metaanalyse. Angegeben ist das „relative Risiko“ (RR, mit 95%-Konfidenzintervall) einer Ansprechrate von 50 % [nach Ryvlin et al.]**

therapierefraktärer Epilepsie eine „Add-on-Therapie“ bekamen, wurden die Ansprechraten der verschiedenen Substanzen verglichen.

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse. Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen gab es nicht. Tendenziell waren Levetiracetam und Pregabalin am besten wirksam (RR für 50%-Ansprechrate: 3,59 und 3,44 im Vergleich zu 1,62 mit Remacemid oder 2,04 mit Lamotrigin). Die Verträglichkeit war bei allen Therapien vergleichbar, die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war mit Levetiracetam am geringsten und mit Vigabatrin am höchsten – auch hier waren aber die Unterschiede nicht signifikant. Bei der Therapieentscheidung können neben indirekten Vergleichen auch patientenindividuelle Kriterien oder andere Substanzunterschiede herangezogen werden, zum Beispiel:

- Effektivität und Nebenwirkungsprofil der Antiepileptika
- Pharmakokinetik
- Komorbidität des Patienten
- Wirkungsmechanismus der Antiepileptika

Es ist anzunehmen, dass Antiepileptika mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus für eine Kombinationstherapie besonders geeignet sind. Pregabalin (Lyrica®) bindet als einzige Substanz an die  $\alpha 2\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Calciumionen-Kanäle im ZNS und moduliert den Einstrom von Calciumionen in die Nervenzellen. In drei bisher veröffentlichten klinischen

Studien über jeweils 12 Wochen zeigte Pregabalin als Zusatzmedikation zur bestehenden antiepileptischen Therapie – meist Carbamazepin (Tegretal®) und/oder Lamotrigin (Lamictal®) eine dosisabhängige Wirkung. Untersucht wurden drei Dosierungen, die 600-mg-Dosierung war am besten wirksam, gefolgt von der 300-mg- und 150-mg-Dosierung. In der Studie von Arroyo et al. lag die Ansprechrate in der 600-mg-Pregabalin-Gruppe bei 43,5 %, in der Placebo-Gruppe bei 6,2 %. Eine Reduktion der Anfallshäufigkeit wurde innerhalb der ersten Woche beobachtet. Häufigste unerwünschte Wirkungen von Pregabalin sind Benommenheit und Schläfrigkeit, oberhalb einer Dosis von 150 mg/d nehmen die Nebenwirkungen auf das zentralvenöse System zu. Die Frage, ob eine sequenzielle Monotherapie oder eine Kombinationsthe-

### Antidepressiva

## Escitalopram bei generalisierter Angststörung

Der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Escitalopram (Ciprexal®) war bereits zur Behandlung von Depressionen (Major Depression), Panikstörungen und sozialer Phobie zugelassen. Seit kurzem liegt auch die Zulassung für die Behandlung der generalisierten Angststörung vor.

Während es bei Panikstörungen aus normaler Befindlichkeit heraus zu kurz dauernden Attacken massivster Angst kommt, besteht bei Patienten mit generalisierter Angststörung (ICD-10: F41.1) ständig eine gewisse Angst und

rapie bei therapierefraktärer Epilepsie besser ist, kann nach heutigem Stand der Wissenschaft nicht beantwortet werden. Es sind weitere Studien nötig, auch solche, in denen die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten direkt verglichen werden.

### Quellen

Prof. Dr. Dr. Emilio Perucca, Pavia, Italien, Dr. Blaise FD Bourgeois, Boston, USA, Prof. Dr. Dr. Torbjörn Thomson, Stockholm, Schweden. Satellitensymposium „Progress in the treatment of drug-resistant partial epilepsy: established and evolving therapies“, veranstaltet von der Firma Pfizer im Rahmen des 26. Internationalen Epilepsie-Kongresses, Paris, 29. August 2005.

Ryvlin P, et al. Meta-Analysis of add-on treatment in drug resistant epilepsy: a comprehensive study of 41 adult randomised controlled trials among 10 AEDs. [Poster] beim 26. Internationalen Epilepsie-Kongresses, Paris, 29. August 2005.

Beghi E, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003;57:1–13.

Beydoun A, et al. Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475–80.

Arroyo S, et al. Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20–7.

French JA, et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631–7.

Bettina Polk,  
Stuttgart

Kürzel WAT (worry, anxiety, tension) deutlich.

Wichtiger Bestandteil der Therapie ist die *kognitive Verhaltenstherapie*. Dazu kommt eine *medikamentöse Therapie*. Wirksamkeitsnachweise aus kontrollierten Studien existieren dabei für die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram, Paroxetin und Sertralin, für trizyklische Antidepressiva, Venlafaxin, Bupiron, Benzodiazepine, Pregabalin, Opipramol und Hydroxyzin. *Escitalopram* (Cipralex®) wurde unter anderem in drei 8-wöchigen randomisierten Doppelblindstudien im Vergleich zu Placebo auf die Wirksamkeit bei generalisierter Angststörung untersucht. Die Tagesdosis betrug anfangs 10 mg und konnte nach vier Wochen auf 20 mg erhöht werden. Escitalopram führte zu einer signifikant stärker ausgeprägten Verbesserung des Punktwerts auf der Hamilton-Angstskala (HAMA) als Placebo, und zwar in jeder einzelnen Studie sowie bei gemeinsamer Auswertung der Studien (**Abb. 1**). Ein Unterschied war statistisch bereits nach einer Woche nachweisbar. Bei einzelnen Patienten kann es aber auch vier Wochen dauern, bis ein Ansprechen auf die Therapie erkennbar wird.

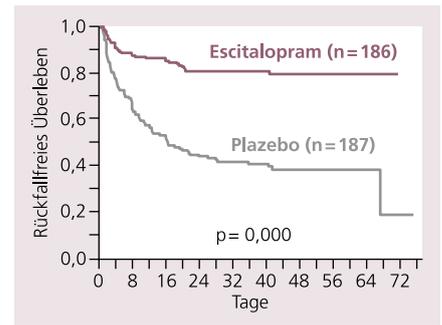
In einer 24-wöchigen randomisierten Doppelblindstudie wurde Escitalopram (mittlere Tagesdosis 14,4 mg) mit *Paroxetin* (mittlere Tagesdosis 29,9 mg) verglichen. Der HAMA-Score, anfangs 23,7 bzw. 23,4 Punkte, sank in der Escitalopram-Gruppe um 15,3 und in der

Paroxetin-Gruppe um 13,3 Punkte. Deutlich seltener kam es in der Escitalopram-Gruppe zu nebenwirkungsbedingtem Studienabbruch, nämlich bei 6,6 % vs. 22,6 % der Patienten.

### Erhaltungstherapie mit Escitalopram

Bei erfolgreicher Behandlung einer generalisierten Angststörung empfehlen Experten eine *Fortsetzung* der medikamentösen Therapie für etwa *ein Jahr*. Dass mit einer *Escitalopram-Erhaltungstherapie* Rückfälle verhindert werden können, wurde in einer Studie mit anfänglich 491 Patienten (HAMA-Score  $\geq 20$ ) gezeigt. Sie erhielten zunächst 12 Wochen lang offen deklariert 10 bis 20 mg Escitalopram täglich. Die Patienten, die auf die Behandlung angesprochen hatten, erhielten dann randomisiert und doppelblind 20 mg/d Escitalopram oder Placebo (nach ausschleichendem Absetzen von Escitalopram). Unter fortgesetzter Escitalopram-Einnahme kam es wesentlich seltener und später zu Rückfällen – definiert anhand eines HAMA-Werts  $\geq 15$  oder laut Arzturteil – als nach Absetzen der aktiven Medikation (**Abb. 2**). Nach 76 Wochen ergab sich sogar eine Minderung des Rückfallrisikos um den Faktor 4.

Insgesamt hat sich Escitalopram in einer Dosis von 10 bis 20 mg/d als wirksam bei der Behandlung und zu Rückfallprophylaxe der generalisierten Angststörung erwiesen, wobei für die Erhaltungstherapie nach Expertenmeinung und Studienlage möglichst 20 mg/d



**Abb. 2. Verringeretes Rückfallrisiko für generalisierte Angststörung unter fortgesetzter Behandlung mit Escitalopram. Die Patienten hatten zuvor auf eine 12-wöchige Behandlung mit Escitalopram angesprochen. [Nach Allgölander et al., Int J Neuropsychopharmacol 2005]**

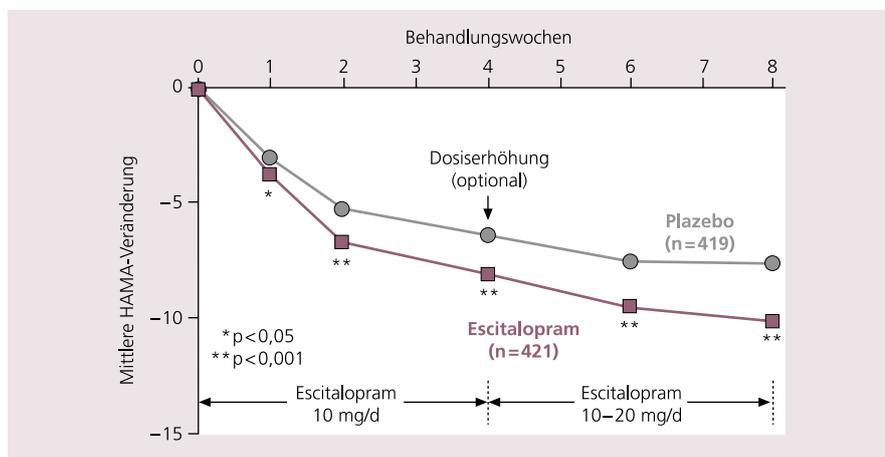
eingesetzt werden wollten. Die *Eindosierung* sollte, wie mit anderen SSRI, bei Patienten mit generalisierter Angststörung *vorsichtig* erfolgen, denn die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere Unruhezustände oder Schlafstörungen, können von den Patienten als Verschlimmerung ihrer Erkrankung interpretiert werden, was ihr Vertrauen in die Therapie untergräbt. Um mögliche Unruhezustände zu verhindern, kann eine anfängliche Begleittherapie mit Benzodiazepinen hilfreich sein.

### Quellen

- Prof. Dr. med. Borwin Bandelow, Göttingen, Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz, Werneck, Pressekonferenz „Cipralex® – die neue Kraft bei Depression und generalisierter Angststörung“, Frankfurt/M., 17. November 2005, veranstaltet von Lundbeck GmbH.  
Bandelow B, et al. Medikamentöse Behandlung von Angst- und Zwangs- und posttraumatischen Belastungsstörungen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2005.

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk, Stuttgart

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!



**Abb. 1. Mittlere Veränderung des HAMA-Gesamtscores während der Therapie mit Escitalopram oder Placebo. Gepoolte Daten aus 3 randomisierten Doppelblindstudien [Goodman et al., J Affect Disord 2005]**