

# Oxcarbazepin als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung fokaler Epilepsien

## Ein Update

Andreas Hufnagel, Stefan Konermann und Magnus Vry, Essen

Oxcarbazepin (Timox<sup>®</sup>, Trileptal<sup>®</sup>) steht in Deutschland seit mehreren Jahren zur Mono- oder Zusatztherapie von Epilepsien fokalen Ursprungs mit oder ohne sekundäre Generalisation zur Verfügung. In diesem Zeitraum konnten wichtige Erfahrungen in der klinischen Anwendung der Substanz gesammelt werden, die hier resümiert werden sollen. Oxcarbazepin ist ein Carbamazepin-Derivat. Gegenüber Carbamazepin hat es den Vorteil der fehlenden Epoxidbildung während seines Abbaus. Neben der Blockade des spannungsabhängigen Natriumkanals wurden inzwischen zusätzliche Wirkungsmechanismen an verschiedenen Subtypen von Calciumkanälen entdeckt. Die Wirksamkeit von Oxcarbazepin bei fokalen Epilepsien wurde in zahlreichen Plazebo-kontrollierten Mono- und Kombinationstherapiestudien belegt. Sie entspricht derjenigen von Carbamazepin, Valproinsäure und Phenytoin. Eine Oxcarbazepin-Behandlung führt bei etwa 60 % der neu aufgetretenen Epilepsien fokalen Ursprungs zur Anfallsfreiheit. Bei 40 bis 60 % der zuvor medikamentös therapieresistenten fokalen Epilepsien lässt sich eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50 % erzielen. Zusätzliche Erfahrungen belegen, dass diese gute Wirksamkeit auch für Kinder, Jugendliche und Patienten höheren Alters gilt. Absencen, Myoklonien und primäre Grand-mal-Anfälle können potenziell verschlechtert werden. Die Verträglichkeit ist besonders in den unteren und mittleren Dosisbereichen gut. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Hyponatriämie und Exantheme. Oxcarbazepin wird als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von einfach-partiellen, komplex-partiellen und sekundär-generalisierten tonisch-klonischen Anfällen durch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlen.

**Schlüsselwörter:** Oxcarbazepin, Epilepsie, Anfallshäufigkeit

*Psychopharmakotherapie* 2005;12: 229–32.

Oxcarbazepin wurde Anfang der 60er Jahre durch Novartis (damals Ciba-Geigy) entwickelt, um die Verträglichkeit von Carbamazepin bei gleichzeitigem Erhalt seiner bekannten Wirksamkeit zu verbessern. Wesentliche Teile der Carbamazepin-Nebenwirkungen sind auf die Bildung von Carbamazepin-Epoxid, einem frühen Metaboliten, zurückzuführen. Oxcarbazepin ist ein 10-Keto-Analogon des Carbamazepins, bei dessen Metabolisierung die Bildung von Carbamazepin-Epoxid weitgehend vermieden wird. Die somit zu postulierende *bessere Verträglichkeit* konnte mittlerweile in mehreren Plazebo-kontrollierten Mono- und Kombinationstherapiestudien nachgewiesen werden.

### Pharmakologie

Oxcarbazepin wird nach oraler Einnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert. Es wird größtenteils zu

dem eigentlich aktiven Hauptmetaboliten dem Monohydroxy-Derivat des Carbamazepins (MHD) umgewandelt. Die Halbwertszeit von MHD beträgt 8 bis 13 Stunden, so dass eine zweimal tägliche Einnahme der Substanz möglich ist. Spitzenkonzentrationen im Serum werden nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Die MHD-Serumkonzentration korreliert linear mit der Oxcarbazepin-Dosis. Als mittlerer therapeutischer Bereich werden 10 bis 20 mg/l erachtet. Oxcarbazepin und MHD werden in der Leber abgebaut. Im Gegensatz zu Carbamazepin geschieht dies überwiegend unabhängig vom Cytochrom-P450-Enzymsystem über eine Keto-Reductase und anschließende Glucuronidierung [14]. Somit wird bei der Therapie mit Oxcarbazepin die von Carbamazepin bekannte Induktion der abbauenden Leberenzyme weitgehend vermieden. Auch kommt es nicht zu einer Autoinduktion des Abbaus. Dennoch konnte für einige Isoenzyme der P450-Familie eine Induktion, für andere eine Hemmung nachgewiesen werden. Dies hat Bedeutung für *Interaktionen* von Oxcarbazepin mit anderen Antikonvulsiva und anderen wichtigen Medikamenten. Oxcarbazepin zeigt in klinisch-relevanten Dosierungen keine Beeinflussung der Antiepileptika-Serumkonzentrationen von Valproinsäure, Carbamazepin und Gabapentin. Leichte Beeinflussungen konnten demgegenüber wie folgt gefunden werden:

Prof. Dr. med. A. Hufnagel, Ltd. Oberarzt der Neurologischen Universitätsklinik Essen, Dr. med. Tobias Leniger, Dr. med. Stefan Konermann, Magnus Vry, Neurologische Universitätsklinik Essen, Hufelandstr. 55, 45122 Essen, E-Mail: a.hufnagel@uni-essen.de

- Phenobarbital +14 %
- Phenytoin 0 bis +40 %
- Lamotrigin -29 %
- Levetiracetam -20 bis -30 % [18].

Umgekehrt induzieren Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin den Abbau von Oxcarbazepin und MHD, so dass in Abhängigkeit von der Klinik die Oxcarbazepin-Dosis bei Kombination mit diesen Substanzen um etwa 30 bis 40 % höher gewählt werden muss. Oxcarbazepin interferiert nicht mit Phenprocoumon. Die Wirksamkeit der oralen Kontrazeptiva kann demgegenüber herabgesetzt werden, so dass ein sicherer Konzeptionsschutz gefährdet ist. Mit trizyklischen Antidepressiva wurden bisher keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Auch Warfarin, Cimetidin und Erythromycin haben keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von MHD.

### Indikationsbereiche

Oxcarbazepin wird als ein Mittel der *ersten Wahl* für die Behandlung von Patienten mit *neu aufgetretenen fokalen Epilepsien* empfohlen. Darüber hinaus ergeben sich jedoch besondere Indikationsstellungen in den folgenden Konstellationen:

- Bei Patienten unter Carbamazepin-Monotherapie mit einer guten Wirksamkeit, aber schlechter Verträglichkeit sollte auf Oxcarbazepin umgestellt werden, da wegen der bei Oxcarbazepin fehlenden Epoxidbildung eine bessere Verträglichkeit vorhanden sein kann (siehe nachfolgender Fallbericht).
- In der Kombinationstherapie mit vielen Medikamenten (z. B. Valproinsäure oder Lamotrigin) ist Oxcarbazepin wegen der nur geringen hepatischen Enzyminduktion im Vergleich mit anderen klassischen Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin) vorteilhaft.

### Wirksamkeit

Zur Wirksamkeit von Oxcarbazepin liegen mehrere randomisierte Monotherapie- und Zusatztherapiestudien vor. In

kontrollierten Vergleichsstudien konnte dabei eine gleich gute Wirksamkeit wie für Phenytoin, Carbamazepin und Valproinsäure festgestellt werden [5, 7, 15, 17, 18]. Unter Oxcarbazepin-Monotherapie verbleiben etwa 50 bis 60 % aller Patienten *anfallsfrei* [4, 6]. Dies gilt vor allem für die Gruppe der *neu erkrankten Patienten*. Aber auch bei *zuvor therapieresistenten Patienten* konnte in einer in den USA im prächirurgischen Design an 102 Patienten durchgeführten Studie eine zumindest vorübergehende Anfallsfreiheit bei etwa einem Viertel der Patienten erzielt werden.

Bei therapieresistenten Patienten wurden insbesondere in der Zulassungsphase des Medikaments Studien mit Kombinationstherapien durchgeführt. Es zeigte sich dabei eine *Dosisabhängigkeit* der Wirksamkeit. So lag die Zahl der Responder, also derjenigen Patienten, bei denen zumindest eine 50%ige Senkung der *Anfallsfrequenz* erzielt werden konnte, in einer Dosis-Wirkungs-Studie an 694 Patienten

- unter einer Oxcarbazepin-Dosis von 600 mg bei 27 %,
- unter einer Oxcarbazepin-Dosis von 1 200 mg bei 42 % und
- unter einer Oxcarbazepin-Dosis von 2 400 mg bei 50 % [3].

Die Reduktion sekundär-generalisierter tonisch-klonischer Anfälle gelang dabei konstant besser. So konnte in einer großen Studie die Zahl der tonisch-klonischen Anfälle unter 600 mg Oxcarbazepin um 71 %, unter 1 200 mg um 86 % und unter 2 400 mg um 94 % der Ausgangsfrequenz gesenkt werden. Parallel dazu stieg jedoch die Abbruchrate der Studie von 36 % unter 1 200 mg Oxcarbazepin auf 67 % unter 2 400 mg, so dass die bessere Wirksamkeit um den Preis der verminderten Verträglichkeit erkauft wird [3].

### Verträglichkeit

Oxcarbazepin zeigt ein *ähnliches Nebenwirkungsspektrum* wie Carbamazepin. Ein Teil der potenziellen Nebenwirkungen wird jedoch seltener beobachtet. Die häufigsten, gegenüber Plazebo erhöhten Nebenwirkungen un-

ter Oxcarbazepin-Monotherapie sind: Kopfschmerzen (etwa 35 %), Schwindel (etwa 20 %) und Somnolenz (etwa 20 %). Eine Hyponatriämie ist, je nach Definition des Grenzwerts, bei 23 bis 73 % der Patienten nachweisbar. Eine klinisch relevante Hyponatriämie unter 125 mval/l findet sich jedoch nur bei weniger als 3 % der Patienten [8]. Die Allergierate liegt bei 3 bis 5 %, eine Kreuzallergie bei bekannter Carbamazepin-Allergie wurde bei einem Viertel bis einem Drittel der Patienten beobachtet.

Oxcarbazepin scheint keine Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit von gesunden Probanden oder Erwachsenen mit einer neu diagnostizierten Epilepsie zu haben [1]. Die diesbezüglichen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen sind jedoch noch gering.

### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Auch bei Kindern und Jugendlichen entfaltet Oxcarbazepin eine gute Wirksamkeit [19]. Unter einer Monotherapie mit 28 bis 50 mg/kg pro Tag verblieben 43 bis 71 % der Kinder und Jugendlichen mit fokalen Epilepsien für einen Zeitraum von ein bis fünf Jahren anfallsfrei [2]. Bei therapieresistenten Kindern und Jugendlichen konnte durch eine Kombinationstherapie mit Oxcarbazepin die Anfallsfrequenz um 35 % (versus 9 % bei Plazebo) über einen Beobachtungszeitraum von 16 Wochen gesenkt werden [2]. In einer großen Multicenterstudie mit Oxcarbazepin als Zusatztherapie sprachen 41 % von 267 Kindern auf die Therapie mit Oxcarbazepin an [9].

### Oxcarbazepin bei älteren Patienten

Von Kutluay et al. wurde die Verträglichkeit von Oxcarbazepin bei 52 Patienten im Alter über 65 Jahre erfasst und mit einer Kontrollgruppe von 1 574 Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren verglichen [12]. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, die zu einer vorzeitigen Beendigung der The-

rapie wegen Unverträglichkeit geführt hätte, wurden nicht gefunden. Die vier häufigsten Nebenwirkungen von Oxcarbazepin bei älteren Patienten waren: Erbrechen (19%), Übelkeit (17%), Schwindel (17%) und Benommenheit (15%). Nur 3 der 52 Patienten entwickelten eine klinisch asymptomatische Hyponatriämie mit Natriumionen-Serumspiegeln unter 125 mval/l. Es wurde beobachtet, dass ältere Patienten, die gleichzeitig Diuretika mit verstärkter Natriumionen-Ausscheidung einnahmen, dazu tendierten, Natriumionen-Serumspiegel unterhalb von 135 mval/l zu entwickeln.

### Verhütung und Schwangerschaft

Unter Oxcarbazepin kann es zu einer *verringerten Wirkung oraler Kontrazeptiva* kommen. Es wird von daher eine orale Kontrazeption auf Gestagenbasis und/oder die zusätzliche Anwendung anderer Kontrazeptionsmethoden empfohlen.

In einer kürzlich veröffentlichten finnischen Studie wurde beim Nachwuchs von 54 Frauen unter Oxcarbazepin-Monotherapie keine Fehlbildung festgestellt. Bei 19 Schwangerschaften mit Oxcarbazepin in Kombinationstherapie mit Valproinsäure wurden bei zwei Neugeborenen Fehlbildungen festgestellt (je eine genito-uretrale Fehlbildung und eine offene Schädelnaht) [10].

In einer großen Untersuchung von Fehlbildung bei 740 Schwangeren mit antikonvulsiver Exposition während der ersten 14 Schwangerschaftswochen ergab sich für Oxcarbazepin ein relativ hohes Risiko von 10,8 für Fehlbildungen. Vergleichsweise hierzu lag das relative Risiko bei 2,5 für Carbamazepin und 4,1 für Valproinsäure [11]. Die zur Verfügung stehenden Daten sind jedoch weiterhin zu gering, um *generelle Empfehlungen* für die Anwendung von Oxcarbazepin während der Schwangerschaft zu geben.

Oxcarbazepin und MHD finden sich zu etwa 50% der Serumkonzentration in der Muttermilch wieder. Das Stillen wird trotzdem empfohlen [16].

### Eigene Erfahrungen – ein Fallbericht

#### Vorgeschichte

Eine 48-jährige Patientin litt unter einer symptomatischen Epilepsie mit einfach-fokalen Anfällen mit teilweise sekundärer Generalisierung. Ursache der symptomatischen Epilepsie war ein 1999 aufgetretener rechtshemisphärischer Mediateilinfarkt bei einem bifurkationsnahen dissektionsbedingten Verschluss der A. carotis interna. Initial lagen bei der jungen Patientin eine brachiofazial betonte Hemiparese links, eine Hemianopsie nach links, eine Dysarthrie sowie ein Horner-Syndrom rechts vor. Dopplersonographisch zeigte sich eine bifurkationsnahe Dissektion der rechten A. carotis interna mit residueller 70- bis 80%iger Stenose.

Ein Jahr nach dem Ereignis traten erstmals einfach-fokale Anfälle in Form von Klonien der linken oberen und unteren Extremität sowie ein sekundär generalisierter Anfall auf.

Die Patientin wurde initial mit Valproinsäure in nicht bekannter Dosierung behandelt; darunter wurde jedoch keine Verringerung der Anfallsfrequenz erzielt. Im Jahre 2001 erfolgte daher die Umstellung auf Carbamazepin. Bei zunächst guter Wirksamkeit kam es im Verlauf zum Auftreten von Nebenwirkungen in Form von *kognitiven Störungen*, die einen Wechsel zu Oxcarbazepin nach sich zogen.

Unter einer Tagesdosis von 1200 mg Oxcarbazepin kam es zu einem *vollständigen Sistieren* der die Extremitäten einbeziehenden einfach-fokalen Anfälle; der letzte ereignete sich im Juli 2002. An unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten lediglich noch ein leicht- bis mäßiggradiger, morgendlich akzentuierter ungerichteter Schwindel auf. Eine zeitnah mit dem Infarkt aufgetretene depressive Verstimmung sowie eine Affektlabilität bis hin zur Affektinkontinenz wurden seit dem Insult konstant geschildert und waren daher auf den Schlaganfall zurückzuführen.

Nach Sistieren der Extremitätenklonien traten unter Oxcarbazepin-Thera-

pie seltene kurz anhaltende Zuckungen im Bereich der linken Wange mit einer Frequenz von etwa 4/Jahr auf, die als Restsymptomatik im Sinn einfach-fokaler Anfälle interpretiert werden mussten. Zur Optimierung der Anfallskontrolle bei tolerablen Nebenwirkungen wurde daher Mitte 2003 die Oxcarbazepin-Dosierung auf 1500 mg/Tag mit einer morgendlichen Gabe von 600 mg und einer abendlichen Gabe von 900 mg angehoben mit der Option, bei unveränderter Anfallssituation die Tagesdosis weiter auf 1800 mg zu steigern. Der Patientin wurde eine mindestens 5-jährige antikonvulsive Therapie empfohlen, bevor ein Reduktions- oder Absetzversuch durchgeführt werden sollte. Sie wurde auch über die generell hohe Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens der Anfälle bei symptomatischer fokaler Epilepsie ohne antikonvulsiven Schutz aufgeklärt.

Zusammenfassend konnte die Anfallssituation durch Valproinsäure und Carbamazepin wegen mangelnder Wirksamkeit oder Auftreten nicht tolerabler Nebenwirkungen nicht befriedigend gebessert werden. Unter einer Oxcarbazepin-Monotherapie kam es zu einer fast vollständigen Besserung, sowohl der *Ausprägung* als auch der *Frequenz der Anfälle*. Durch die Verwendung von Oxcarbazepin gegenüber Carbamazepin konnte ein Sistieren der kognitiven Nebenwirkungen erzielt werden.

### Schlussfolgerungen

Insgesamt sind die eigenen Erfahrungen mit Oxcarbazepin in Mono- und Kombinationstherapie gut und entsprechen den Studienergebnissen. Oxcarbazepin kann primär monotherapeutisch bei Patienten mit neu aufgetretenen Epilepsien fokalen Ursprungs angewendet werden und wird von der Leitlinien-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als ein Mittel der ersten Wahl empfohlen (www.dgn.org). Der Dosierungsbereich für Mono- und Kombinationstherapie beträgt 600 bis 2400 mg/Tag, verteilt auf zwei bis drei Einzeldosen. Eine vorsichtige Aufdosierung wird empfohlen, da rasche Aufdosierungen in 600-mg-

Schritten von manchen Patienten nicht gut vertragen werden. Es sollte mit 150 bis 300 mg/Tag begonnen werden und alle drei bis fünf Tage entsprechend den klinischen Erfordernissen um 150 bis 300 mg/Tag gesteigert werden. Die Zieldosierung richtet sich ausschließlich nach Wirksamkeit und Verträglichkeit. Für Kinder liegt der Dosierungsbereich für Mono- und Kombinationstherapien bei 30 bis 46 mg/kg pro Tag. Hier sollte mit 5 bis 10 mg/kg pro Tag begonnen werden und wöchentlich um maximal 10 mg/kg pro Tag gesteigert werden. Im Alter von 2 bis 5 Jahren sind höhere relative Tagesdosierungen notwendig. Eine Umsetzung von Carbamazepin auf Oxcarbazepin oder umgekehrt kann unmittelbar erfolgen. Das Umsetzungsverhältnis beträgt 1 : 1,5 (Carbamazepin zu Oxcarbazepin), entsprechend der klinischen Erfahrung kann es jedoch ratsam sein, zunächst 1 : 1 umzusetzen und dann allmählich auf 1 : 1,5 zu steigern. Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/Minute) ist in Abhängigkeit von der renalen Clearance eine zunächst 50%ige Reduzierung der Tagesdosis, langsamere Dosissteigerung und eine Verlängerung der Dosierungsintervalle erforderlich.

#### Oxcarbazepine as first-line agent for treatment of focal epilepsias – an update

Oxcarbazepine has been available in Germany for several years for treatment of epilepsy with focal seizures, including secondarily generalized seizures. It may be utilized for monotherapy as well as adjunctive therapy. The objective here is to give an update on clinical experience accumulated so far.

Oxcarbazepine is a carbamazepine derivative. It acts through blockade of voltage dependent sodium channels and certain subtypes of calcium channels. Favourably there is no generation of epoxides during its metabolism. Its efficacy for treatment of focal seizures has been demonstrated in several placebo-controlled randomized monotherapy and adjunctive therapy studies. Thereby, oxcarbazepine has been proven to be as efficacious as carbamazepine, valproic acid and phenytoin. Complete control of seizures may be achieved in app. 60% of the newly diagnosed focal epilepsies. In medically intractable patients a seizure reduction of more than 50% (responder) may be obtained in 40–60%. During recent years efficacy has also been demonstrated in children and elderly patients. However, absences, myoclonic seizures and idiopathic generalized seizures may deteriorate.

Oxcarbazepine is usually well tolerated if low or medium dose ranges are applied. The most frequent adverse effects are somnolence, dizziness, headache, hyponatremia and exanthema.

Oxcarbazepine is recommended as a first-line anticonvulsant for treatment of simple-focal, complex-focal and secondarily generalized seizures by the „Deutsche Gesellschaft für Neurologie“ (www.dgn.org / Leitlinien).

**Keywords:** Oxcarbazepine, epilepsy, anticonvulsant, seizure

#### Literatur

1. Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 4):21–9.
2. Bang LM, Goa KL. Oxcarbazepine. A review of its use in children with epilepsy. *Pediatr Drugs* 2003;5:557–73.
3. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1597–607.
4. Beydoun AA, Sachdeo R, Rosenfeld W, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures. A multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000;54:2245–51.
5. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195–204.
6. Christe W, Krämer G, Vigonius U, et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451–60.
7. Dam M, Ekberg R, Löyning Y, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70–6.
8. Glauser TA. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2001;21:904–19.
9. Glauser T, Nigro M, Sachdeo R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. *Neurology* 2000;54:2237–44.
10. Isojärvi JI, Artana M, Auvinen A. Pregnancy outcome in women taking oxcarbazepine (Trileptal™) for epilepsy. *Eur J Neurol* 2003;10(Suppl 1):144(P2067).
11. Kaaja E, Kaaja R, Hiilesmaa V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* 2003;60:575–9.
12. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:175–80.
13. May TW, Rambeck B, Jürgen U. Kein Einfluss anderer Antiepileptika auf die Levetiracetam-Konzentration? *Z Epileptol* 2003;16:122–3.
14. May TW, Korn-Merker E, Rambeck B. Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1023–42.
15. McKee PJW, Blacklaw J, Forrest G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:27–32.
16. Pienimäki P, Lampela E, Hakkola J, et al. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia* 1997;38:309–16.
17. Schachter A, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbazepine – double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732–7.
18. Schmidt D, Elger CE. Worin unterscheidet sich Oxcarbazepin von Carbamazepin. *Nervenarzt* 2004;75:153–60.
19. Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoglu S, et al. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;28:37–41.