



Number at risk						
Ethosuximid	154	147	136	117	108	88
Lamotrigin	146	139	131	126	115	49
Valproinsäure	146	139	132	124	111	86

Abb. 1. Kaplan-Meier-Kurven für die Freiheit von Therapieversagen (definiert als das Fortdauern von Absenzen in Woche 16 oder 20, das Auftreten eines generalisierten, tonisch-klonischen Anfalls, Toxizität oder der Wunsch von Eltern oder Ärzten, die Studienmedikation abzubrechen) [nach Glauser et al. 2010].

und damit deutlich häufiger auf als unter Ethosuximid (33%) und Lamotrigin (24%).

**Fazit**

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist Ethosuximid unter Berücksichtigung von Anfallskontrolle und

Aufmerksamkeitsstörungen eine sinnvolle Wahl für die initiale Monotherapie bei kindlicher Absenzen-Epilepsie. Im Vergleich zu Valproinsäure und Lamotrigin, die neueren Datums sind, wurde Ethosuximid, eines der ältesten Antiepileptika, bereits in den 50er Jahren eingesetzt.

**Komplexes regionales Schmerzsyndrom**

**Schmerzlinderung durch intravenöse Immunglobuline?**

Eine kleine randomisierte Cross-over-Studie zeigt, dass intravenöse Immunglobuline möglicherweise bei der Behandlung des chronischen komplex-regionalen Schmerzsyndroms wirksam sind.

Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS), früher als sympathische Reflexdystrophie oder Morbus Sudeck benannt, ist eine schmerzhafte Erkrankung mit ausgeprägten autonomen Störungen, meist posttraumatischer Natur. Unterteilt wird das komplexe regionale Schmerzsyndrom in den Typ 1 ohne und den Typ 2 mit Gewebeverletzung oder Läsionen von nervalen Strukturen. Ganz im Vordergrund stehen die Schmerzen. Besteht das Syndrom länger als sechs Monate, dann spricht man von einem chronischen CRPS.

Es gibt inzwischen eine Reihe von Hinweisen, dass beim chronischen CRPS immunologische und entzündliche Vorgänge eine wichtige Rolle spielen. Daher entschlossen sich die Autoren aus England, eine Pilotstudie zum Einsatz von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen durchzuführen. Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Cross-over-Studie. Eingeschlossen wurden Personen, die ihre Schmerzen auf einer Skala von 0 bis 10 mit mehr als 4 bewerteten und die seit 6 bis 30 Monaten unter einem kom-

Beachtet werden sollte, dass für eine Monotherapie mit Ethosuximid eine exakte Diagnosestellung notwendig ist: es ist wirksam bei der klassischen kindlichen Absenzen-Epilepsie, jedoch nicht bei kindlicher Absenzen-Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, was ein Grund dafür sein könnte, warum in der Praxis bislang häufig mit Valproinsäure oder Lamotrigin therapiert wurde. Beunruhigend bleibt, dass trotz einer intensiven medikamentösen Therapie bei etwa 40 bis 70% der Kinder weiterhin Anfälle auftraten – ein weiterer Hinweis darauf, dass Absenzen-Epilepsien doch nicht so leicht zu behandeln sind, wie häufig angenommen wird.

**Quellen**

Glauser TA, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790–9.  
 Vining EPG. Ethosuximide in childhood absence epilepsy – older and better. *N Engl J Med* 2010;362:843–5.

Dr. Barbara Ecker-Schlipf,  
 Holzgerlingen

plexen regionalen Schmerzsyndrom liteten, das bis dahin therapierefraktär war. Die Patienten erhielten entweder eine Infusion mit 0,5 g/kg Körpergewicht intravenösen Immunglobulinen oder physiologische Kochsalzlösung. Nach einer Pause von mindestens 28 Tagen wurde die jeweils andere Therapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt war die Schmerzintensität 6 bis 19 Tage nach der jeweiligen Behandlung.

13 Patienten nahmen an der Studie teil, von denen 12 die Studie beendeten. Das mittlere Alter betrug 41 Jahre und zehn der Patienten waren Frauen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 19 Monate. Alle Patienten hatten das Vollbild eines chronischen regionalen Schmerzsyndroms mit Allodynie, Hyperalgesie, veränderter Hauttemperatur, Ödemen, trophischen Störungen und Paresen. Die mittlere Schmerzintensität zu Beginn der Studie betrug 8. Sie verbesserte sich um 1,55 Einheiten unter Immun-

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

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

globulinen und blieb nach Kochsalzlösung weitgehend unverändert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Bei drei Patienten reduzierte sich die Schmerzintensität nach Immunglobulinen um mehr als 50%. Bei zwei Patienten traten unter der Immunglobulin-Behandlung Kopfschmerzen auf.

#### Kommentar

Die Autoren haben einen ausgesprochen interessanten Ansatz zur Behandlung des chronischen regionalen Schmerzsyndroms gewählt. Das Ergebnis erscheint glaubhaft, da Patienten mit sehr langer Behandlungsdauer gewählt wurden, bei denen praktisch

keine Spontanfluktuation mehr zu erwarten ist. Wie bei kleinen Patientenzahlen notwendig, haben die Untersucher ein Cross-over-Design gewählt. Hier zeigte nur die Gabe von Immunglobulinen eine Wirkung. Kritisch muss angemerkt werden, dass die Verbesserung um 1,55 Punkte bei einem Ausgangswert von 8 Punkten relativ gering ist. Weiterhin ist kritisch anzumerken, dass die Immunglobuline nur einmalig und in einer relativ geringen Dosis appliziert wurden. Dies ist allerdings mit dem Konzept einer kleinen Phase-II-Studie zu vereinbaren. Jetzt wäre interessant, dieses Konzept in einer größeren ran-

domisierten Studie mit wiederholter Gabe von Immunglobulinen in höheren Dosierungen zu validieren. Noch interessanter wäre allerdings der Einsatz von Immunglobulinen in der Phase, in der das komplexe regionale Schmerzsyndrom zu chronifizieren droht, nämlich nach einem Zeitraum von zwei bis drei Monaten.

#### Quelle

Goebel A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152:152–8.

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener,  
Essen*

## Bipolar-I-Störung

### Asenapin bei akuter manischer Episode

**In einer 3-wöchigen Doppelblindstudie zur Akutbehandlung manischer und gemischter Episoden einer Bipolar-I-Störung [1] war unter dem Antipsychotikum Asenapin der Gesamtscore der Young Mania Rating Scale (YMRS) bereits am zweiten Behandlungstag gegenüber Plazebo signifikant verringert. Auch Olanzapin war an Tag 2 der Plazebo-Behandlung signifikant überlegen. Beide Substanzen waren durchgehend bis zum Tag 21 wirksam.**

**Die meisten Patienten dieser und einer weiteren ähnlichen Studie wurden in einer 9-wöchigen Verlängerungsstudie [2] doppelblind mit dem jeweiligen Antipsychotikum weiterbehandelt. Die Plazebo-Patienten erhielten blind Asenapin, bei diesen Patienten wurde nur die Verträglichkeit ausgewertet. Die Symptome der Teilnehmer der anderen Gruppen besserten sich unter beiden Antipsychotika weiter bis zum Ende der Studie. Eine Gewichtszunahme trat mit Asenapin seltener auf als mit Olanzapin.**

Die Antipsychotika der zweiten Generation haben sich in der Behandlung akuter Manien oder gemischter Episoden als ebenso wirksam gezeigt wie die älteren Substanzen, scheinen jedoch besser verträglich zu sein. So verursachen sie weniger extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) als die älteren Antipsychotika. Trotz dieser Fortschritte in der Entwicklung neuer Substanzen gibt es weiterhin Bedarf an Alternativen, da auch bei den neueren Substanzen schwer tolerierbare Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme und metabolische Störungen auftreten können. Asenapin hat als Antagonist eine hohe Affinität zu serotonergen, dopaminer-

gen, alpha-adrenergen und histaminergen Rezeptoren. Die Bindung an cholinerge Muscarin-Rezeptoren ist gering. Asenapin wurde als Sublingual-Tablette entwickelt. Die Substanz wird rasch resorbiert und erreicht bereits nach einer Stunde ihre maximale Plasmakonzentration. In den USA ist Asenapin zur Behandlung der Schizophrenie und manischer/gemischter Episoden der Bipolar-I-Störung zugelassen. Eine europäische Zulassung wurde beantragt. Es wurden zwei 3-wöchige Studien mit identischem Design zur Akutbehandlung manischer und gemischter Episoden einer Bipolar-I-Störung durchgeführt. Die Ergebnisse einer dieser

Studien und einer 9-wöchigen Verlängerungsstudie werden hier vorgestellt. In die Verlängerungsstudie wurden Patienten aus beiden Kurzzeitstudien aufgenommen. Das Studienprogramm wurde von 55 Zentren in Asien, Europa und den USA durchgeführt.

#### Studiendesign

Das Ziel der 3-armigen Kurzzeitstudien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Asenapin in der Akutbehandlung bipolarer manischer und gemischter Episoden im Vergleich zu Plazebo. Ein Behandlungsarm mit Olanzapin wurde zur Kontrolle der Sensitivität des Studiendesigns aufgenommen.

Eingeschlossen wurden adulte Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit der DSM-IV-Diagnose einer manischen/gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, einem Gesamtscore auf der Young Mania Rating Scale (YMRS) von  $\geq 20$ , dem Beginn der aktuellen Episode vor  $\leq 3$  Monaten und wenigstens einer vorausgegangenen mäßig schweren bis schweren Stimmungsepisode.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1:2 randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Asenapin, Plazebo oder Olanzapin zugeteilt. Die Asenapin-Dosis war zweimal 10 mg an Tag 1 und danach flexibel zweimal täglich 5 oder 10 mg. Die Olanzapin-Behandlung startete mit 15 mg/Tag an