

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

# Neu auf dem Markt

## ANTIEPILEPTIKUM OXCARBAZEPIN (TRILEPTAL)

Carbamazepin: TEGRETAL (A, CH)

Felbamat: TALOXA (A, CH)

Gabapentin: NEURONTIN (A, CH)

Lamotrigin: LAMICTAL (A, CH)

Oxcarbazepin: TRILEPTAL (A, CH)

Phenytoin: PHENHYDAN (A, CH)

Tiagabin: GABITRIL (A, CH)

Valproinsäure: CONVULLEX (A, CH)

Vigabatrin: SABRIL (A, CH)

Seit Februar 2000 ist das Antiepileptikum Oxcarbazepin (TRILEPTAL) zur Behandlung fokaler und sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle in Deutschland auf dem Markt. Von der Oxo-Molekülvariante von Carbamazepin (TEGRETAL u.a.), die in Ländern wie Dänemark bereits seit zehn Jahren erhältlich ist, werden bessere Verträglichkeit und vor allem weniger Interaktionen erhofft. Oxcarbazepin dient – anders als die in den 90er Jahren (zunächst) als Zusatz-Antiepileptika eingeführten Mittel Vigabatrin (SABRIL, a-t 1992; Nr. 4: 34-5), Lamotrigin (LAMICTAL, a-t 1993; Nr. 8: 78-9), Gabapentin (NEURONTIN, a-t 1995; Nr. 5: 51-3), Felbamate (TALOXA, a-t 1995; Nr. 9: 92-3) und Tiagabin (GABITRIL, a-t 1997; Nr. 5: 54) – auch zur Monotherapie.

**EIGENSCHAFTEN:** Die pharmakologische Aktivität von Oxcarbazepin beruht hauptsächlich auf dem Monohydroxyderivat. Es soll spannungsabhängige Natriumkanäle blockieren und so übererregte Nervenmembranen stabilisieren sowie die Ausbreitung postsynaptischer Impulse vermindern.<sup>1</sup>

Nach zweimal täglicher Einnahme\* wird Oxcarbazepin vollständig absorbiert, in der Leber verstoffwechselt und über die Nieren ausgeschieden. Es soll weniger Interaktionen hervorrufen, beeinflusst aber ebenfalls Enzyme des Zytochrom-P450-Komplexes und senkt zum Beispiel die Plasmaspiegel oraler Kontrazeptiva und einiger Kalziumantagonisten. Für viele Isoenzyme ist das Interaktionspotenzial bislang nicht untersucht. Eine Beschleunigung des eigenen Abbaus (Autoinduktion) wie bei Carbamazepin wird nicht beobachtet.<sup>1</sup>

**KLINISCHER NUTZEN:** 102 Patienten mit refraktärer partieller Epilepsie, die ihre gewohnten Antiepileptika abgesetzt haben, um die Indikation für eine operative Beeinflussung ihres Anfallsleidens prüfen zu lassen, nehmen im Anschluss daran zehn Tage lang Oxcarbazepin oder Plazebo ein. Unter Scheinmedikament erreichen fast doppelt so viele Teilnehmer (84% vs. 47%) die Kriterien für vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie (vierter partieller Anfall, Status epilepticus u.a.).<sup>3</sup> Das Studiendesign dürfte gegen die Deklaration von Helsinki verstoßen, nach der alle Teilnehmer – auch die der Kontrollgruppe – die nachgewiesenermaßen beste Therapie erhalten sollen (vgl. a-t 1998; Nr. 6: 56).<sup>4</sup> Die gleichen Bedenken bestehen gegen einen bislang nur als Abstract<sup>5</sup> veröffentlichten Vergleich von Oxcarbazepin in wirksamer und sehr niedriger Dosierung („Pseudo-Plazebo“).

In verschiedenen einjährigen Vergleichsstudien bei Patienten mit neu diagnostizierter bzw. zuvor unbehandelter fokaler, primär und sekundär generalisierter Epilepsie scheint Oxcarbazepin so wirksam wie Carbamazepin, Valproat (ERGENYL u.a.) oder Phenytoin (PHENHYDAN u.a.) zu sein.<sup>6-9</sup> Jeweils 50% bis 60% der Betroffenen bleiben anfallsfrei. Alle Studien haben methodische Mängel: Sie sind nicht nach Intention-to-treat-Analyse ausgewertet und offenbar nicht dafür ausgelegt, überhaupt eine klinische Gleichwertigkeit belegen zu können.<sup>10</sup> Auch am Gelingen der Randomisierung kommen Zweifel auf: Personen der Vergleichsgruppen erleiden vor Studienbeginn zum Teil deutlich mehr Krampfanfälle oder haben häufiger fokale Anfälle,<sup>7,9</sup> die therapeutisch schwerer zu beeinflussen sind. Angaben zur statistischen Relevanz der Unterschiede fehlen zumeist.<sup>6,8,9</sup> Bis zu 40% der Teilnehmer scheiden vorzeitig aus. Insgesamt ein bedauerlich schlechtes Datenniveau bei einem Mittel, das bereits seit zehn Jahren vermarktet wird.

**STÖRWIRKUNGEN:** Oxcarbazepin löst häufig zentralnervöse Effekte wie Schwindel (bis 49%), Somnolenz (bis 36%), Kopfschmerzen (bis 32%), Ataxie (bis 31%) und Sehstörungen (Doppelbilder bis 40%) aus sowie Übelkeit (bis

29%) und Erbrechen (bis 36%).<sup>11</sup> Bis zu 30% der Patienten mit Carbamazepin-Allergie reagieren auch auf Oxcarbazepin.<sup>1</sup>

Das von Carbamazepin bekannte Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH, vgl. a-t 1999; Nr. 3: 40) mit Wasserretention und Hyponatriämie<sup>12</sup> tritt unter Oxcarbazepin offenbar häufiger auf. In verschiedenen Untersuchungen werden erniedrigte Natriumspiegel bei 23% bis 73% der Anwender beobachtet.<sup>13</sup> Die Störung soll selten symptomatisch werden – wegen der regelmäßigen Elektrolytkontrollen und gegebenenfalls Flüssigkeitsrestriktion unter den Studienbedingungen vermutlich ein Artefakt. Inzwischen gibt es Berichte über Koma sowie über zwei Todesfälle in Verbindung mit Oxcarbazepin-induziertem SIADH.<sup>14-16</sup> Anfängliche Beschwerden wie Müdigkeit, Schwäche, Verwirrtheit und Kopfschmerzen können leicht mit typischen direkten Störwirkungen von Oxcarbazepin verwechselt werden.<sup>16</sup> Regelmäßige Kontrollen des Serumnatriums sind jedoch nur für Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen oder bei gleichzeitiger Einnahme z.B. von Diuretika vorgeschrieben.<sup>1</sup>

**KOSTEN:** Oxcarbazepin (TRILEPTAL, 139 DM/Monat bei täglich 1.200 mg) kostet das Zweieinhalbfache des Carbamazepin-Originals TEGRETAL (54 DM/Monat für viermal täglich 200 mg) und das Vierfache eines preisgünstigen Nachfolgepräparates wie CARBA 200 ABZ (35 DM/Monat).

OXCARBAZEPIN IM KOSTENVERGLEICH (DM)			pro OP*	pro Monat
Oxcarbazepin	TRILEPTAL	Novartis	463,44	139,03
Carbamazepin	CARBA 200 ABZ	ABZ	29,50	35,40
	TEGRETAL	Novartis	90,06	54,04

\* OP zu 100 (CARBA 200 ABZ) bzw. 200 Tabletten.

**FAZIT:** Ob die Carbamazepin (TEGRETAL u.a.)-Variante Oxcarbazepin (TRILEPTAL) wirklich so wirksam ist wie bewährte Antikonvulsiva, lässt sich trotz mehrjähriger Vermarktung in anderen Ländern anhand der veröffentlichten, methodisch unzulänglichen Vergleichsstudien nicht beurteilen. Belege für eine bessere Verträglichkeit finden wir nicht. Die hohe Rate potenziell bedrohlicher Hyponatriämien fällt auf. Unseres Erachtens sind daher engmaschige Kontrollen erforderlich. Angesichts der unzureichenden Nutzendokumentation sehen wir für das teure Oxcarbazepin keine begründbare Anwendungsnische.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Novartis: TRILEPTAL-Fachinformation, Stand Februar 2000
- 2 Novartis: Schreiben vom 31. März 2000
- 3 SCHACHTER, S.C. et al.: *Neurology* 1999; **52**: 732-7
- 4 CHADWICK, D., PRIVITERA, M.: *Neurology* 1999; **52**: 682-5
- 5 SACHDEO, R. et al.: *Neurology* 1998; **50**: A200 (Abstract)
- 6 DAM, M. et al.: *Epilepsy Res.* 1989; **3**: 70-6
- 7 CHRISTE, W. et al.: *Epilepsy Res.* 1997; **26**: 451-60
- 8 GUERREIRO, M. et al.: *Epilepsy Res.* 1997; **27**: 205-13
- 9 BILL, P. et al.: *Epilepsy Res.* 1997; **27**: 195-204
- 10 CHADWICK, D., PRIVITERA, M.: *Neurology* 1999; **53**: 2211-2
- 11 HEBEL, S.K. et al. (Hrsg.): „Drug Facts and Comparisons“, St. Louis (USA), März 2000, Seite 1022a-e
- 12 *Med. Letter* 2000; **42**: 33-5
- 13 VAN AMELSVOORT, T. et al.: *Epilepsia* 1994; **35**: 181-8
- 14 KLOSTER, R. et al.: *Seizure* 1998; **7**: 419-20
- 15 STEINHOFF, B.J. et al.: *Epilepsy Res.* 1992; **11**: 67-70
- 16 BORUSIAK, P. et al.: *Epilepsy Res.* 1998; **30**: 241-6

# Übersicht

## VORBEUGUNG UND BEHANDLUNG VON FIEBERKRÄMPFEN

Etwa eines von 30 Kindern erleidet bis zu seinem fünften Geburtstag einen febrilen Krampfanfall. Nach mehreren Fall-Kontroll-Studien sind Kinder, deren Eltern oder Geschwister ebenfalls Fieberkrämpfe hatten oder die einen Kindergarten besuchen (und damit ein höheres Infektionsrisiko haben), besonders gefährdet.<sup>1,2</sup> Das Risiko für nachfolgende Geschwis-

\* Die Formulierung von Oxcarbazepin wurde kürzlich geändert. Während es in Deutschland und den USA in der überarbeiteten Form erhältlich ist, wird es z.B. in Österreich und der Schweiz noch in der alten, dreimal täglich einzunehmenden Version angeboten. Beide Formen sollen bioäquivalent sein.<sup>2</sup>