

Z. Epileptol. 2019 · 32:152–159
<https://doi.org/10.1007/s10309-019-0251-0>
 Online publiziert: 12. März 2019
 © Der/die Autor(en) 2019



C. Brandt¹ · M. Holtkamp² · T. W. May³ · M. Pfäfflin · M. Mehlig⁴ · L. Eggert⁴ · E. Kockelmann⁴

¹ Epilepsie-Zentrum Bethel, Krankenhaus Mara gGmbH, Bielefeld, Deutschland

² Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

³ Epilepsie-Zentrum Bethel, Gesellschaft für Epilepsieforschung e. V., Bielefeld, Deutschland

⁴ Eisai GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland

Effektivität von Eslicarbazepinacetat in 2 unterschiedlichen Kohorten von Patienten mit Epilepsie in der klinischen Praxis – Ergebnisse einer retrospektiven Datensammlung aus 2 Epilepsiezentren in Deutschland

Eslicarbazepinacetat (ESL, Handelsname Zebinix®) ist ein Antiepileptikum („antiepileptic drug“ [AED]) der dritten Generation, das als Monotherapie bei fokalen epileptischen Anfällen bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie oder als Begleittherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern >6 Jahre mit fokalen epileptischen Anfällen zugelassen ist. Um einen Überblick über individuelle Therapiestrategien, bevorzugte Kombinationstherapien und Behandlungsergebnisse mit ESL im Praxisalltag zu erhalten, werden in diesem Beitrag die Ergebnisse retrospektiver Datensammlungen aus 2 Epilepsiezentren aus Deutschland dargestellt und verglichen.

Der Natriumkanalblocker ESL gehört zur Familie der Carboxamide und ist damit chemisch verwandt mit den älteren Substanzen Carbamazepin (CBZ) und Ox-

carbazepin (OXC). Im Gegensatz zu CBZ wird ESL nach oraler Einnahme primär zum antikonvulsiv wirksamen Metaboliten Eslicarbazepin hydrolysiert, wobei die Entstehung des toxischen CBZ-10,11-Epoxids vermieden wird [20]. Im Vergleich zu OXC fällt bei der Umsetzung von ESL eine höhere Konzentration an Eslicarbazepin an, bei gleichzeitig geringerer systemischer Exposition gegenüber OXC und R-Licarbazepin, welche beide mit größerer Affinität an den Natriumkanal im Ruhezustand binden und daher zu zentralnervösen Nebenwirkungen beitragen könnten [6]. Eslicarbazepin verstärkt die langsame Inaktivierung des Natriumkanals und reduziert so die Anzahl wiederholter neuronaler Entladungen [11]. In einer klinischen Praxisstudie wurde für ESL im Vergleich zu CBZ und OXC ein reduziertes Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin gezeigt [14]. Neben diesen metabolischen, pharmakokineti-

schen und pharmakodynamischen Unterschieden zu anderen Carboxamid-Derivaten unterscheidet sich ESL von diesen auch dadurch, dass die Anwendung gemäß Fachinformation als tägliche Einmalgabe erfolgen soll [4].

ESL wurde in Europa 2009 zunächst als Begleittherapie bei erwachsenen Patienten zugelassen, nachdem die Wirksamkeit in 3 doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studien mit insgesamt 1049 randomisierten Patienten mit refraktärer fokaler Epilepsie demonstriert worden war. Die 1-mal tägliche Anwendung von ESL in den Dosierungen 800 mg und 1200 mg über 12 Wochen führte konsistent zu einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz [2, 7–9, 23]. In Europa wurde die Zulassung als Begleittherapie im Jahr 2016 auf Kinder über 6 Jahren ausgeweitet. Gestützt wurde dies durch Daten zur Wirksamkeit aus 2 doppelblinden, randomisierten Studien der Phasen II

Tab. 1 Demografische Daten und epilepsiebezogene Baseline-Charakteristika

Parameter	Bielefeld-Bethel (n = 53)	Charité Berlin (n = 42)
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert ± SD	37,3 ± 14,4	46,5 ± 13,9
Median (Spanne)	35 (18–67)	47 (25–77)
Männlich, n (%)	32 (60,4%)	22 (52,4%)
<i>Alter bei Diagnosestellung (Jahre)</i>		
Mittelwert ± SD	13,9 ± 12,9	30,9 ± 21,3
Median (Spanne)	11 (0–59)	30 (0–74)
<i>Erkrankungsdauer (Jahre)</i>		
Mittelwert ± SD	23,4 ± 13,9	15,6 ± 17,2
Median (Spanne)	20 (3–61)	10 (0–69)
<i>Ätiologie, n (%)</i>		
Strukturell/metabolisch	36 (67,9%)	29 (69,0%)
Unbekannt	15 (28,3%)	13 (31,0%)
Andere	2 (3,8%)	0 (0,0%)
<i>Herdlateralisation, n (%)</i>		
Bilateral	11 (20,8%)	10 (23,8%)
Links	20 (37,7%)	13 (31,0%)
Rechts	19 (35,8%)	5 (11,9%)
Unbekannt	3 (5,7%)	14 (33,3%)
<i>Herdlokalisation, n (%)</i>		
Extratemporal	34 (64,2%)	14 (33,3%)
Temporal	13 (24,5%)	13 (31,0%)
Unbekannt	6 (11,3%)	15 (35,7%)
<i>Anfallssituation</i>		
Anfälle/Monat, Median (Spanne)	20 (1–250)	3,5 (0,5–120)
– Einfach-fokal	30 (3–180)	7,5 (1–120)
– Komplex-fokal	8 (1–250)	4 (1–63)
– Sekundär generalisiert	4 (1–24)	1 (1–3)
Anfallsfrei, n (%)	0	10 (23,8%)
Depression/depressive Symptomatik, n (%)	16 (30,2%)	8 (19,0%)

und III. Analysen der Sicherheitsdaten zeigten keine neuen oder unerwarteten Befunde. Zudem zeigte ESL keine konsistent negativen Auswirkungen auf neurokognitive Funktionen wie Aufmerksamkeit, Informationsverarbeitung oder Gedächtnis [15, 17]. Im Jahr 2017 erfolgte dann die Erweiterung der Zulassung als Monotherapie, basierend auf den Erkenntnissen einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie, in der ESL im Vergleich zu retardiertem Carbamazepin (CBZ-CR) bei 815 Patienten mit neu diagnostizierten fokalen epileptischen Anfällen untersucht wurde. Nach einjähriger Behandlungsdauer wurde für ESL im 26-wöchigen Beurteilungszeitraum

Nichtunterlegenheit gegenüber CBZ-CR hinsichtlich Anfallsfreiheit nachgewiesen [24]. Die europaweit durchgeführte nichtinterventionelle prospektive EPOS-Studie und Euro-Esli, eine Analyse von Daten europäischer Beobachtungsstudien mit mehr als 2000 Patienten, lieferten ergänzende Informationen zu Einsatz, Wirksamkeit und Verträglichkeit von ESL im klinischen Praxisalltag [13, 18, 25]. Darüber hinaus lieferten mehrere multi- und monozentrische retrospektive Datensammlungen wertvolle Einblicke in Nutzungsmodalitäten, bevorzugte Kombinationstherapien und Behandlungsergebnisse in Portugal [5], Spanien [19, 22, 26] und Großbritannien [16]. Auch in Deutschland wurde

der Einsatz von ESL als Begleittherapie in einer retrospektiven Datensammlung unter Beteiligung von 18 neurologischen Zentren analysiert [12]. In den bisherigen multizentrischen Datensammlungen wurden die Daten in der Regel gepoolt analysiert. Da sich die verschiedenen Zentren jedoch in Bezug auf Patientencharakteristika, Spezialisierung und lokale Versorgungssituation unterscheiden können, wurden in der vorliegenden retrospektiven Datensammlung 2 auf die Behandlung von Patienten mit Epilepsie spezialisierte Einrichtungen (Epilepsie-Zentrum Bethel und Hochschulambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin als Teil des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg) getrennt ausgewertet und Nutzungsmodalitäten sowie Behandlungsergebnisse gegenübergestellt.

Patienten und Methoden

Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen zweier retrospektiver Erhebungen wurden Daten zum aktuellen Praxiseinsatz von ESL bei Patienten mit epileptischen Anfällen fokalen Ursprungs in 2 auf die Behandlung von Epilepsie spezialisierten Einrichtungen in Deutschland retrospektiv (Zeitraum: Januar 2012 bis Januar 2017) erfasst und ausgewertet. Der Patienteneinschluss erfolgte konsekutiv, um einen Selektionsbias zu vermeiden, und unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien: eingeschlossen werden konnten männliche und weibliche Patienten ≥18 Jahre, bei denen die Behandlung mit ESL nicht früher als am 01.01.2012 begonnen worden war und die keine anderweitige vorherige Behandlung mit ESL erhalten hatten. Patienten, die bereits an Phase-III-Studien zu ESL, an der nichtinterventionellen EPOS-Studie teilgenommen hatten oder deren Daten im Rahmen einer vorherigen multizentrischen retrospektiven Datenanalyse berücksichtigt worden waren, konnten nicht eingeschlossen werden.

Dokumentation

Die Datenerfassung erfolgte anonymisiert mittels eines standardisierten Ex-

Z. Epileptol. 2019 · 32:152–159 <https://doi.org/10.1007/s10309-019-0251-0>
© Der/die Autor(en) 2019

C. Brandt · M. Holtkamp · T. W. May · M. Pfäfflin · M. Mehlig · L. Eggert · E. Kockelmann

Effektivität von Eslicarbazepinacetat in 2 unterschiedlichen Kohorten von Patienten mit Epilepsie in der klinischen Praxis – Ergebnisse einer retrospektiven Datensammlung aus 2 Epilepsiezentren in Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund. Eslicarbazepinacetat (ESL) ist ein Antiepileptikum der dritten Generation, das in der EU seit 2009 als Zusatztherapie und seit 2017 als Monotherapie fokaler Anfälle zugelassen ist.

Zielsetzung. Analyse aktueller Daten zu Einsatz und Effektivität von ESL in der klinischen Praxis.

Methoden. Retrospektive Auswertung von Daten aus 2 deutschen Epilepsiezentren (Bielefeld-Bethel und Charité Berlin).

Ergebnisse. Daten von 53 Patienten aus Bethel und 42 Patienten aus Berlin wurden analysiert. Patienten aus Bethel waren jünger, früher diagnostiziert (11 vs. 30 Jahre), länger erkrankt (20 vs. 10 Jahre) und hatten mehr antikonvulsive Vortherapien (7 vs. 2).

Vor Therapiebeginn mit ESL betrug die Anfallsfrequenz pro Monat 20 in Bethel und 3,5 in Berlin. Die Retentionswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten lag in Bethel bei 40,9% und bei 69,7% in Berlin. In Bethel brachen 26 Patienten (49,1%) die Behandlung mit ESL ab, davon 13 aufgrund fehlender Anfallsverbesserung. In Berlin brachen 10 Patienten (23,8%) die Behandlung ab. Die Responderrate bei Patienten mit Anfällen zu Therapiebeginn und ohne Therapieabbruch im Beobachtungszeitraum lag zum Zeitpunkt der letzten Visite bei 74,1% (n = 20) und bei 54,2% (n = 13) in Berlin. Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden von 34,0% der Betheler vs. 78,6% der Berliner Patienten berichtet, wobei unterschiedliche

Erfassungsmethoden für diese Differenz ursächlich sein dürften. Nur 4 Patienten (9,5%) aus Berlin brachen die Therapie mit ESL aufgrund von UE ab (n = 9 [17,0%] in Bethel). **Schlussfolgerung.** ESL wurde in 2 Kohorten von Patienten im frühen oder späteren Therapieverlauf längerfristig von der Mehrzahl beibehalten und war bei denen, die das Medikament zum Ende des Beobachtungszeitraums noch einnahmen, mit guten Responderraten assoziiert.

Schlüsselwörter

Epilepsie · Eslicarbazepinacetat · Antiepileptika · Praxisdaten · Fokale Epilepsie

Effectiveness of eslicarbazepine acetate in 2 different cohorts of patients with epilepsy in clinical practice—Results from a retrospective data collection from 2 epilepsy centers in Germany

Abstract

Background. Eslicarbazepine acetate (ESL) is a third generation antiepileptic drug (AED) licensed in the EU as adjunctive therapy for partial-onset seizures since 2009, and as monotherapy since 2017.

Objective. Analysis of current data on the use and effectiveness of ESL in clinical practice.

Methods. Retrospective evaluation of data from two German epilepsy centers (Bielefeld-Bethel and Charité Berlin).

Results. Data of 53 patients from Bethel and 42 patients from Berlin were analyzed. Patients from Bethel were younger, were diagnosed earlier (11 vs. 30 years), had a longer disease duration (20 vs. 10 years) and more previous AEDs (7 vs. 2). Before the

introduction of ESL, seizure frequency per month was 20 in Bethel and 3.5 in Berlin. The retention probability after 24 months was 40.9% in Bethel and 69.7% in Berlin. In Bethel, 26 patients (49.1%) discontinued treatment with ESL, thereof 13 due to a lack of efficacy. In Berlin, 10 patients (23.8%) discontinued treatment. The responder rate in patients with seizures at treatment start and without treatment discontinuation during the observation period was 74.1% (N = 20) in Bethel and 54.2% (N = 13) in Berlin. Adverse events (AEs) were reported in 34.0% of patients from Bethel vs. 78.6% of patients from Berlin, with observed differences likely attributable to differential methods of AE

recording. Only 4 patients (9.5%) from Berlin discontinued therapy with ESL due to AEs (n = 9, [17.0%] in Bethel).

Conclusion. In 2 cohorts of patients in earlier or later use, ESL was retained in the longer term by the majority, and associated with good responder rates in those with continued treatment at the end of the observation period.

Keywords

Epilepsy · Eslicarbazepine acetate · Antiepileptic drugs · Real world data · Focal epilepsy

cel-Sheets und auf Basis bereits im jeweiligen Zentrum verfügbarer physikalischer oder elektronischer Datenquellen. Erfasst wurden demografische Daten, epilepsiebezogene Charakteristika, Begleiterkrankungen, ehemals oder begleitend eingenommene AEDs, Modalitäten der ESL-Therapie (Anwendungszeitraum, primäres Behandlungsziel, Dosis, ggf. Abbruchgründe), Daten zur Anfallsituation (Zahl der Anfälle/Monat

vor Einstellung auf die Therapie mit ESL sowie zum Zeitpunkt der letzten informativen Visite, für alle Anfälle und getrennt nach Anfallsart), Anfallsfreiheit (Zeitkriterium ≥ 3 Monate), unerwünschte Ereignisse (UE) sowie Gesamteinschätzungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit durch den Arzt. Die Dokumentation der zugrunde liegenden Ätiologie erfolgte gemäß der in 2010 revidierten Terminologie der Internationalen Liga gegen Epi-

lepsie [3], die Klassifikation der Anfallsarten entsprechend der in der Fachinformation abgebildeten Zulassung von ESL [4]. Die Analyse der Wirksamkeit umfasste im Detail Responderrate (Anteil Patienten mit einer Anfallsreduktion um $\geq 50\%$ im Vergleich zur Situation vor Behandlungsbeginn mit ESL) und Anteil anfallsfreier Patienten. Für die Auswertung der Anfallsfreiheit wurden nur Patienten berücksichtigt, die zur Base-

Tab. 2 Ehemalige und begleitende AEDs

AED (≥20% in mindestens einer Gruppe)	Bielefeld-Bethel (n = 53)		Charité Berlin (n = 42)	
	Begleitende Einnahme, n (%)	Abgesetzt, n (%)	Begleitende Einnahme, n (%)	Abgesetzt, n (%)
Valproat (VPA)	19 (35,8 %)	28 (52,8 %)	3 (7,1 %)	13 (31,0 %)
Lamotrigin (LTG)	16 (30,2 %)	30 (56,6 %)	7 (16,7 %)	13 (31,0 %)
Levetiracetam (LEV)	13 (24,5 %)	32 (60,4 %)	16 (38,1 %)	19 (45,2 %)
Lacosamid (LCM)	7 (13,2 %)	23 (43,4 %)	2 (4,8 %)	6 (14,3 %)
Topiramid (TPM)	4 (7,5 %)	27 (50,9 %)	0 (0,0 %)	4 (9,5 %)
Zonisamid (ZNS)	3 (5,7 %)	14 (26,4 %)	2 (4,8 %)	3 (7,1 %)
Oxcarbazepin (OXC)	0 (0,0 %)	41 (77,4 %)	0 (0,0 %)	7 (16,7 %)
Phenobarbital (PB)	1 (1,9 %)	20 (37,7 %)	0 (0,0 %)	3 (7,1 %)
Phenytoin (PHT)	1 (1,9 %)	16 (30,2 %)	0 (0,0 %)	6 (14,3 %)
Carbamazepin (CBZ)	0 (0,0 %)	35 (66,0 %)	0 (0,0 %)	16 (38,1 %)
Sultiam (STM)	0 (0,0 %)	15 (28,3 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tab. 3 Gründe für vorzeitigen Therapieabbruch

Primärer Abbruchgrund, n (%)	Bethel (n = 26)	Berlin (n = 10)
Keine Anfallsverbesserung	13 (50,0 %)	2 (20,0 %)
Unerwünschte Ereignisse	9 (34,6 %)	4 (40,0 %)
Anfallsverschlechterung	3 (11,5 %)	4 (40,0 %)
Sonstiges, nicht näher spezifiziert	1 (3,8 %)	–

line nicht anfallsfrei waren und ESL über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten eingenommen hatten. Die Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit von ESL erfolgte durch den Arzt anhand einer 3-stufigen Skala („sehr gut bis gut“, „mäßig“, „schlecht“). Die Analyse der Verträglichkeit umfasste Inzidenzen von UE (gesamt und nach Einzelereignis) sowie UE-bedingter Therapieabbrüche. Die Gesamtbeurteilung der Verträglichkeit erfolgte ebenfalls durch den Arzt anhand einer 3-stufigen Skala („sehr gut bis gut“, „mäßig“, „schlecht“). Die Retention, definiert als Weiterführung der ESL-Therapie, wurde für den Zeitpunkt der letzten informativen Visite abgefragt.

Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden deskriptiv mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Version 22.0) ausgewertet. Quantitative Parameter wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Median, qualitative Parameter als prozentuale Anteile angegeben. Die Retentionswahrscheinlichkeit für den Zeitpunkt

24 Monate wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Responderaten und Anteile anfallsfreier Patienten wurden im Rahmen der Wirksamkeitsanalyse bestimmt. Da für Patienten, die die Behandlung mit ESL vorzeitig abbrechen, keine Daten zur aktuellen Anfallsfrequenz erhoben wurden, bezieht sich die Darstellung von Anfallsreduktion und Responderraten auf die Gruppe von Patienten ohne Therapieabbruch im Beobachtungszeitraum. Ebenso wurden Patienten, die zu Therapiebeginn mit ESL anfallsfrei waren, von dieser Berechnung ausgeschlossen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 53 Patienten aus Bielefeld-Bethel und 42 Patienten aus der Charité Berlin in die Auswertung eingeschlossen. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 20,3 (Spanne: 0,1–61,2) Monate in Bethel und 11,9 (Spanne: 1,1–62,8) Monate in Berlin. Demografische und epilepsiebezogene Variablen sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Patienten aus Bethel waren im Durchschnitt jünger, und die Diagnosestellung erfolgte

wesentlich früher, meistens bereits im Kindes- oder Jugendalter. Entsprechend hatten die Betheler Patienten auch eine längere Erkrankungsdauer als die Patienten aus Berlin. Die Anteile von Patienten mit strukturell/metabolischer (~2/3) und unbekannter Ursache (~1/3) waren zwischen den Zentren vergleichbar. Im Berliner Datensatz gab es mehr Patienten mit tumorbedingter Epilepsie (30,0% der Patienten mit MRT-Befund vs. 12,5% in Bethel). Herdlateralisation und -lokalisierung waren bei deutlich mehr Patienten aus Berlin unbekannt als bei Patienten aus Bethel. Patienten aus Bethel hatten eine deutlich schlechtere Anfallsituation vor Therapiebeginn mit ESL mit durchschnittlich 20 (vs. 3,5 in Berlin) Anfällen pro Monat insgesamt und mehr Anfällen pro erfasstem Anfallstyp inklusive sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (hier 4 Anfälle vs. 1 Anfall pro Monat). Kein Patient aus Bethel war vor Beginn der Therapie mit ESL anfallsfrei, dies traf jedoch auf 23,8% der Patienten des Berliner Datensatzes zu. Bei diesen Patienten erfolgte der Einsatz von ESL primär im Sinne einer Umstellung aufgrund von Unverträglichkeiten anderer AEDs. Vor Therapiebeginn mit ESL war der Anteil von Patienten mit Depression bzw. depressiver Symptomatik in Bethel mit 30,2% höher als in Berlin (19,0%).

Begleitmedikation

Patienten aus Bethel waren bereits mit deutlich mehr AEDs vorbehandelt als Patienten aus Berlin: Die mediane Anzahl ehemals verabreichter und bereits abgesetzter AEDs betrug vor ESL-Behandlungsbeginn 7 (Spanne: 0–15) in Bethel und 2 (Spanne: 0–7) in Berlin. OXC und CBZ wurden in Bethel am häufigsten als ehemalige AEDs genannt. In Berlin waren Levetiracetam (LEV) und CBZ zuvor am häufigsten eingesetzt worden (**Tab. 2**).

In Berlin wurde ESL am häufigsten als Zusatztherapie zu einer bestehenden Therapie mit 1 (45,2%) oder 2 (21,4%) AEDs verabreicht. In Bethel erhielten die Patienten ESL am häufigsten mit 2 (45,3%) oder 1 (30,2%) AED. Häufigster Bestandteil der Basistherapie waren

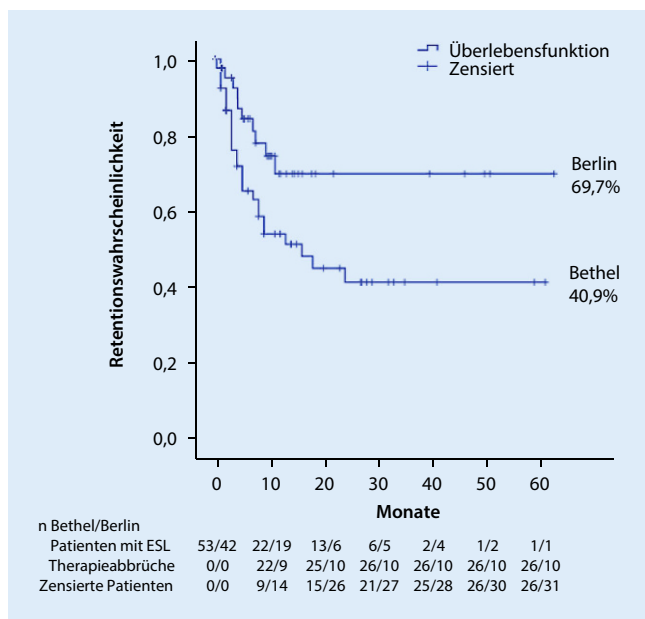


Abb. 1 ▲ Kaplan-Meier-Analyse der Retentionswahrscheinlichkeit. Zensiert, definiert als Patienten mit fehlenden Angaben zum entsprechenden Zeitpunkt aufgrund kürzerer Beobachtungszeit (kein Therapieabbruch im Beobachtungszeitraum dokumentiert)

Valproat (VPA) und Lamotrigin (LTG) in Bethel, in Berlin hingegen LEV und LTG (■ **Tab. 2**).

Bei 71,7% der Patienten aus Bethel wurde mit Beginn der ESL-Therapie ein anderes AED abgesetzt. Dabei handelte es sich überwiegend um OXC (71,1%) und Lacosamid (LCM, 10,5%). Bei 69,8% der Patienten wurde mit oder nach Beginn der ESL-Behandlung ein weiteres AED eidosiert, und zwar überwiegend LCM (35,1%) und Brivaracetam (21,6%).

Bei 50,0% der Patienten aus Berlin wurde mit Eidosierung von ESL ein anderes AED abgesetzt und bei 26,2% ein AED dosisreduziert. Dabei handelte es sich jeweils überwiegend um LEV. Bei 19,0% der Patienten wurde mit oder nach ESL-Therapiebeginn ein weiteres AED eidosiert. Als Monotherapie wurde ESL zum Zeitpunkt des Beginns der Beobachtung bei 31,0% der Patienten aus Berlin und bei 17,0% aus Bethel eingesetzt.

Behandlung mit ESL und Retention

In beiden Zentren stellte eine „bessere Anfallskontrolle“ mehrheitlich (Bethel: 75,5%, Berlin: 59,5%) das primäre Therapieziel dar, gefolgt von „besserer Verträglichkeit“ (Bethel: 22,6%, Berlin: 35,7%).

In Berlin wurde zudem noch „bessere Einnahmetreue“ genannt (4,8%). Patienten in Bethel erhielten ESL in einer höheren Dosis als Patienten aus Berlin (Median 1600 mg¹ vs. 800 mg). Diese wurde bei 77,8% der Patienten aus Bethel 2-mal² und bei 22,2% 1-mal täglich verabreicht. In Berlin erhielten 65,6% der Patienten ESL 1-mal und 34,4% 2-mal täglich. Die mediane Einnahmedauer betrug in Bethel 8,0 Monate und in Berlin 9,7 Monate. In Bethel brachen mehr Patienten die Therapie mit ESL vorzeitig ab als in Berlin (49,1% vs. 23,8%). Die primären Gründe sind in ■ **Tab. 3** aufgeführt. Bei einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 24 Monaten betrug die Retentionswahrscheinlichkeit auf Basis der Ergebnisse jeweils aller eingeschlossener Patienten bei Patienten aus Bethel 40,9% und bei Patienten aus Berlin 69,7% (■ **Abb. 1**).

¹ Die maximal zugelassene Tagesdosis ESL beträgt in der Zusatztherapie 1200 mg und in der Monotherapie 1600 mg.

² Gemäß Fachinformation wird die Verabreichung von ESL als tägliche Einmalgabe empfohlen.

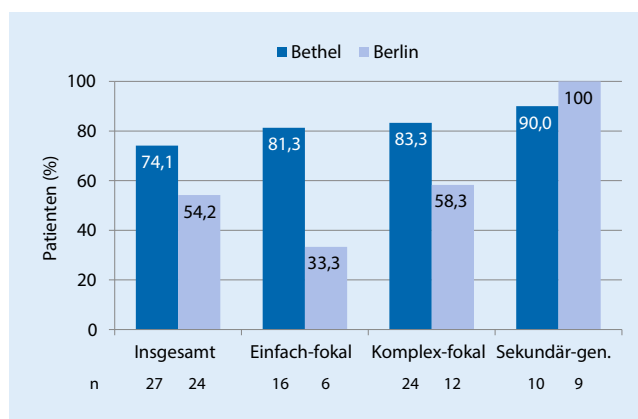


Abb. 2 ▲ Responderate zum Zeitpunkt der letzten Visite. Die Responderate war definiert als Patientenanteil mit Anfallsreduktion um $\geq 50\%$ bei Patienten mit Anfällen zu Therapiebeginn und ohne Therapieabbruch im Beobachtungszeitraum

Wirksamkeit von ESL

In der Wirksamkeitsanalyse wurden nach Ausschluss der Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch sowie der Patienten, die zu Therapiebeginn anfallsfrei waren, 27 Patienten aus Bethel und 24 Patienten aus Berlin berücksichtigt. Zum Zeitpunkt der letzten Visite wurde in Bethel eine mediane Reduktion der Anfallsfrequenz von 75,0% (Spanne: 0–100%) erzielt, Berlin erreichte eine mediane Anfallsreduktion von 68,5% (Spanne: –1204,3–100%). Der negative Wert in der Spanne ergibt sich, da bei 6 Patienten eine Anfallszunahme dokumentiert wurde (Anfallsreduktion 0–<50%: $n = 5$; Anfallsreduktion $\geq 50\%$: $n = 13$). Zum Zeitpunkt der letzten Visite waren 37,5% der Berliner Patienten (wobei bei 18,8% Anfallsfreiheit erreicht und bei 18,8% beibehalten wurde) und 18,5% der Betheler Patienten seit ≥ 3 Monaten anfallsfrei. Die Responderate betrug zum Zeitpunkt der letzten Visite in Bethel 74,1% ($n = 20$), in Berlin 54,2% ($n = 13$). Ähnliche Unterschiede finden sich auch in der Betrachtung der verschiedenen Anfallssubtypen mit Ausnahme der sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfälle wieder (■ **Abb. 2**). Bei der Mehrheit der Patienten beurteilten die Ärzte die Wirksamkeit mit „sehr gut bis gut“ (Bethel: 59,3%, Berlin: 62,5%).

Tab. 4 Unter ESL aufgetretene UE (Mehrfachnennungen möglich)

Parameter, n (%)	Bethel (n = 53)	Berlin (n = 42)
UE insgesamt	18 (34,0%)	33 (78,6%)
<i>Häufigste UE (≥ 10% in mindestens einer Gruppe)</i>		
Hyponatriämie	9 (17,0%)	3 (7,1%)
Müdigkeit	2 (3,8%)	19 (45,2%)
Schläfrigkeit	–	17 (40,5%)
Aufmerksamkeitsstörung	1 (1,9%)	17 (40,5%)
Schwindel	3 (5,7%)	11 (26,2%)
Doppeltsehen	2 (3,8%)	9 (21,4%)
Gleichgewichtsstörungen	–	8 (19,0%)
Schlaflosigkeit	–	6 (14,3%)
Tremor	–	6 (14,3%)
Kopfschmerzen	–	5 (11,9%)
Ataxie	1 (1,9%)	5 (11,9%)

Verträglichkeit von ESL

Insgesamt wurden bei Patienten aus Berlin mehr UE berichtet als bei Patienten aus Bethel (133 UE bei 33 Patienten vs. 29 UE bei 18 Patienten). Dabei ging in Berlin ein größerer Teil der UE (51/133) auf 6 Patienten zurück. Die Verträglichkeit von ESL wurde in Bethel überwiegend (64,2%) mit „gut bis sehr gut“ eingestuft. In Berlin folgten 40,5% der Ärzte dieser Einschätzung, 35,7% stufte die Verträglichkeit mit „mäßig“ ein. Bei 9 (34,6%) der 26 Patienten aus Bethel bzw. 4 (40%) der 10 Patienten aus Berlin mit vorzeitigem Therapieabbruch waren UE der primäre Abbruchgrund. In Bethel wurden Hyponatriämie und Schwindel als häufigste UE genannt, in Berlin Müdigkeit, Schläfrigkeit und Aufmerksamkeitsstörung (■ Tab. 4). Bei den 9 Patienten aus Bethel mit Hyponatriämie wurde diese in 7 Fällen als klinisch bedeutsam eingestuft und bei 5 Patienten als Grund für den Therapieabbruch angegeben. Bei 6 Patienten bestand die Hyponatriämie bereits vor Beginn der Therapie mit ESL, bei 3 Patienten trat sie unter ESL neu auf. Der mediane minimale gemessene Natriumspiegel lag bei diesen 9 Patienten bei 125 mmol/l (Spanne: 120–134 mmol/l). Bei den 3 betroffenen Patienten aus Berlin wurde die Hyponatriämie in keinem der Fälle als klinisch bedeutsam eingestuft. Alle 3 Fälle waren unter ESL neu aufgetreten. Bei 2 Patienten war die Hyponatriämie ursächlich für ein Absetzen. Der mediane minimale gemessene Na-

triumspiegel lag bei diesen Patienten bei 127 mmol/l (Spanne: 124–131) mmol/l.

Beurteilung von Depression und kognitiver Leistungsfähigkeit im Therapieverlauf

Bei 4 von 16 (25,0%) der Patienten aus Bethel mit bekannter Depression vor Therapiebeginn wurde im Verlauf eine Verbesserung der depressiven Symptomatik konstatiert (2 Patienten [12,5%] ohne Veränderung, 4 [25%] nicht beurteilbar, 6 [37,5%] keine Angabe). In Berlin war die Prävalenz von Depression vor Behandlungsbeginn insgesamt geringer (n = 8). Bei einem Patienten (12,5%) wurde eine Verbesserung der depressiven Symptomatik im Verlauf angegeben, während sie bei 5 (62,5%) unverändert blieb (2 [25%] Patienten ohne Angabe). Die kognitive Leistungsfähigkeit blieb nach Ansicht des Arztes unter Therapie mit ESL bei 92,6% der Patienten aus Bethel unverändert (7,4% nicht beurteilbar). In Berlin wurde eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei 2 Patienten (6,3%) berichtet. Bei 43,8% wurde keine Veränderung beschrieben, und bei 21,9% eine Verschlechterung (28,1% nicht beurteilbar).

Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden Daten zum Verlauf unter ESL-Therapie aus 2 auf die Behandlung von Patienten mit Epilepsie spezialisierte

Einrichtungen in Deutschland erhoben und bewertet. Das Epilepsie-Zentrum Bethel ist die größte Einrichtung zur Behandlung und Versorgung von Menschen mit Epilepsien in Deutschland und sowohl auf die Behandlung von Kindern als auch von Erwachsenen insbesondere mit therapieschwierigen Epilepsien spezialisiert. Dementsprechend ist nachvollziehbar, dass sich demografische und epilepsiebezogene Variablen der Patienten aus Bethel von denen der Patienten der Hochschulambulanz an der Charité unterscheiden, in welcher eine deutliche weniger refraktäre und um etwa 10 Jahre ältere Population angetroffen wurde. Während die Berliner Patientengruppe bezüglich Alter, Erkrankungsdauer und Anfallsfrequenz zu Baseline den Charakteristika der Gruppe von Patienten nahekam, die im Rahmen der prospektiven nichtinterventionellen EPOS-Studie mit ESL als einzigem Zusatzmedikament zu einer AED-Monotherapie beobachtet wurde [13], weist die Betheler Kohorte insgesamt größere Ähnlichkeiten zu den Patienten auf, die in die pivotalen Phase-III-Studien zu ESL eingeschlossen wurden [8], insbesondere auch was die Anfallsituation vor Therapiebeginn mit ESL angeht, die mit etwa 20 Anfällen pro Monat deutlich schlechter war als bei den Patienten aus Berlin.

Auch wenn gegen Ende des Beobachtungszeitraums nur noch etwa die Hälfte der Patienten aus Bethel die Therapie mit ESL fortführte, kann eine Response rate von insgesamt 74,1% (darunter 18,5% anfallsfrei für ≥ 3 Monate) angesichts dieser Ausgangssituation als positiv angesehen werden. In Bethel wurde ESL bevorzugt im Austausch gegen OXC eingesetzt, in Berlin überwiegend als Zusatztherapie zu LEV. Während andere Natriumkanalblocker wie LTG, LCM, PHT und CBZ bei Patienten aus Bethel in der Vergangenheit bei teilweise sehr langen Verläufen bereits häufig ein- und auch wieder abgesetzt worden waren, und insbesondere OXC häufig gegen ESL ausgetauscht wurde, waren diese Konstellationen bei den Patienten aus Berlin mit einer deutlich kürzeren Behandlungshistorie deutlich seltener anzutreffen. Abgesehen von Hyponatriämi-

en, welche sich allerdings in zwei Drittel der Fälle bereits unter den Vortherapien entwickelt hatten, zeigte sich ESL in der Betheler Gruppe gut verträglich, wobei alle weiteren Nebenwirkungsqualitäten mit einer Inzidenz von deutlich weniger als 10% auftraten. Demgegenüber wurden UE wie Müdigkeit und Schläfrigkeit, aber auch v. a. unter Natriumkanalblockern häufig beobachtete Nebenwirkungen wie Schwindel, Doppeltsehen oder Ataxie [27] bei den Berliner Patienten deutlich häufiger berichtet. Als Erklärungsansatz für diesen Unterschied käme unter Umständen infrage, dass die Betheler Patienten aufgrund ihrer Erfahrung mit AEDs im Allgemeinen und mit Natriumkanalblockern im Besonderen weniger sensibel für diese Nebenwirkungsqualitäten waren und/oder die Berliner Patienten sensitiver, Letzteres möglicherweise noch einmal verstärkt durch weitere prädisponierende Faktoren für eine reduzierte AED-Verträglichkeit wie ein höheres Alter [21]. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die Art der Erfassung von Nebenwirkungen als ausschlaggebend für die berichteten Unterschiede angesehen werden kann. In der Hochschulambulanz an der Charité kommt seit 2014 standardmäßig der „Liverpool Adverse Event Profile“ Fragebogen [1, 10] zum Einsatz, der strukturiert Vorhandensein und Relevanz von 19 unter AEDs häufigen Nebenwirkungsqualitäten erfragt, wodurch sich im Vergleich zu einer weniger vorstrukturierten bzw. proaktiven Erfassung ein stärkeres Reporting von Nebenwirkungen ergibt. Der Umstand, dass ein größerer Teil der UE der Berliner Patienten auf eine vergleichsweise kleine Gruppe von 6 Patienten zurückging, sich in der Post-hoc-Betrachtung für diese Gruppe aber keine konsistenten Prädiktoren für schlechtere Verträglichkeit identifizieren ließen, spricht ebenfalls eher gegen die Annahme prädisponierender Faktoren auf Patientenseite. Auch führten UE in der Berliner Gruppe nur bei 4 Patienten zum Absetzen der Therapie mit ESL, was für eine in der Mehrzahl eher mild bis moderat ausgeprägte Symptomatik sprechen könnte. Gleichzeitig konnte in der Berliner Gruppe bei 37,5% der Patienten Anfallsfreiheit für ≥ 3 Monate erhalten (18,8%) oder er-

zielt (18,8%) werden, und insgesamt war die Retentionswahrscheinlichkeit in der Berliner Gruppe höher.

Einschränkend zur Qualität der Daten und Verallgemeinerbarkeit entsprechen der Schlussfolgerungen sei gesagt, dass es sich bei der vorliegenden Analyse um eine nicht kontrollierte retrospektive Untersuchung handelt. Aufgrund des Designs und der resultierenden Datenstruktur können weder Wirksamkeits- (keine dezidierte Erfassung des Anfallsoutcomes bei Therapieabbruch, retrospektive Erfassung von Wirksamkeitsparametern auf Basis von Patientenakten) noch Verträglichkeitsaspekte (retrospektive Erfassung unerwünschter Ereignisse auf Basis von Patientenakten bei uneinheitlichen Erfassungsroutinen) vollständig abgebildet werden und beinhalten ein Verzerrungspotenzial. Auch bildet eine retrospektive Analyse über einen längeren Zeitraum ohne Kontrolle ggf. eher die Summe therapeutischer Entscheidungen inklusive der zwischen den Zentren unterschiedlichen Ein- oder Abdosierung weiterer Medikamente ab denn die Wirkung eines einzelnen Medikaments. Auch wenn der Beginn der ESL-Therapie zeitlich und inhaltlich im Fokus der Datenerhebung stand, kann ein Einfluss weiterer zwischenzeitlich eingesetzter AEDs auf Retentions-, Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsergebnisse nicht ausgeschlossen werden, was jedoch nicht Gegenstand der Analyse war.

Trotz dieser Einschränkungen liefert die Studie differenzierte Einblicke zum Einsatz von ESL in unterschiedlichen Behandlungssituationen in Deutschland und kann in dieser Hinsicht für den Kliniker von Interesse sein.

Fazit für die Praxis

- In der aktuellen Routinepraxis wurde ESL von der Mehrzahl der Patienten längerfristig als Therapie beibehalten.
- ESL zeigte sich im früheren und späteren Einsatz bei Patienten, die das Medikament zum Ende des Beobachtungszeitraums noch einnahmen, mit guten Responderraten assoziiert.

- ESL wurde in Berlin bevorzugt als Zusatztherapie zu LEV und in Bethel im Austausch gegen OXC eingesetzt.

Korrespondenzadresse

E. Kockelmann

Eisai GmbH
Frankfurt am Main, Deutschland
edgar_kockelmann@eisai.net

Förderung. Diese Studie wurde von Eisai GmbH finanziell unterstützt. Die redaktionelle Betreuung des Manuskripts wurde von Dr. Petra Jöstingmeyer (med:unit GmbH, Köln) übernommen und von Eisai GmbH finanziell unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Brandt: Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeiten oder Reisekostenunterstützung von UCB, Eisai, Novartis, Desitin, Idorsia, USL und SKS.T.M. Holtkamp: Honorare und Aufwandsentschädigungen von Bial, Desitin, Eisai, LivaNova, Novartis und UCB für Vorträge und Beraterstätigkeiten. T.W. May: Honorare von Desitin und Eisai für Vorträge und Fortbildungen. M. Mehlig, L. Eggert und E. Kockelmann sind Angestellte der Eisai GmbH. M. Pfäfflin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der Ethik-Kommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA 4/226/17), im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Baker GA, Jacoby A, Buck D et al (1997) Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 38:353–362
2. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A et al (2010) Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 89:278–285
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676–685
4. Bial (2018) Fachinformation Zebinix® (Eslicarbazepinacetat)
5. Correia FD, Freitas J, Magalhaes R et al (2014) Two-year follow-up with eslicarbazepine acetate:

- a consecutive, retrospective, observational study. *Epilepsy Res* 108:1399–1405
6. Elger C, Bialer M, Falcao A et al (2013) Pharmacokinetics and tolerability of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine at steady state in healthy volunteers. *Epilepsia* 54:1453–1461
 7. Elger C, Halasz P, Maia J et al (2009) Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 50:454–463
 8. Elger C, Koepp M, Trinka E et al (2017) Pooled efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: Data from four double-blind placebo-controlled pivotal phase III clinical studies. *CNS Neurosci Ther* 23:961–972
 9. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L et al (2009) Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 120:281–287
 10. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G et al (2004) Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 62:23–27
 11. Hebeisen S, Pires N, Loureiro AI et al (2015) Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology* 89:122–135
 12. Holtkamp M, Lendemans D, Kockelmann E (2016) Daten zum aktuellen Praxiseinsatz von Eslicarbazepinacetat in Deutschland. *Z Epileptol* 29:253–259
 13. Holtkamp M, McMurray R, Bagul M et al (2016) Real-world data on eslicarbazepine acetate as add-on to antiepileptic monotherapy. *Acta Neurol Scand* 134:76–82
 14. Johannessen Landmark C, Svendsen T, Dinarevic J et al (2016) The impact of pharmacokinetic interactions with eslicarbazepine acetate versus oxcarbazepine and carbamazepine in clinical practice. *Ther Drug Monit* 38:499–505
 15. Jozwiak S, Veggiotti P, Moreira J et al (2018) Effects of adjunctive eslicarbazepine acetate on neurocognitive functioning in children with refractory focal-onset seizures. *Epilepsy Behav* 81:1–11
 16. Keogh S, McDonald P, Lawthom C et al (2014) Safety and efficacy of eslicarbazepine acetate (Zebinix) in everyday clinical practice using a retrospective multicentre audit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85:e4
 17. Lattanzi S, Brigo F, Grillo E et al (2018) Adjunctive eslicarbazepine acetate in pediatric patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 32:189–196
 18. Losch FP, Holtkamp M, McMurray R et al (2016) Anticonvulsant add-on therapy with Eslicarbazepine acetate: results of the EPOS-study in adults in Germany. *Nervenarzt* 87:1094–1099
 19. Massot A, Vivanco R, Principe A et al (2014) Post-authorisation study of eslicarbazepine as treatment for drug-resistant epilepsy: preliminary results. *Neurologia* 29:94–101
 20. Mestre T, Ferreira J (2009) Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opin Investig Drugs* 18:221–229
 21. Ruggles KH, Haessly SM, Berg RL (2001) Prospective study of seizures in the elderly in the Marshfield Epidemiologic Study Area (MESA). *Epilepsia* 42:1594–1599
 22. Serrano-Castro PJ, Payan-Ortiz M, Cimadevilla JM et al (2013) Eslicarbazepine acetate in clinical practice. Efficacy and safety results. *Rev Neurol* 56:309–314
 23. Sperling MR, Abou-Khalil B, Harvey J et al (2015) Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in patients with uncontrolled partial-onset seizures: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 56:244–253
 24. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA et al (2018) Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: a phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia* 59:479–491
 25. Villanueva V, Holtkamp M, Delanty N et al (2017) Euro-Esli: a European audit of real-world use of eslicarbazepine acetate as a treatment for partial-onset seizures. *J Neurol* 264:2232–2248
 26. Villanueva V, Serratosa JM, Guillamon E et al (2014) Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res* 108:1243–1252
 27. Zaccara G, Giovannelli F, Maratea D et al (2013) Neurological adverse events of new generation sodium blocker antiepileptic drugs. Meta-analysis of randomized, double-blinded studies with eslicarbazepine acetate, lacosamide and oxcarbazepine. *Seizure* 22:528–536