

**Therapieoptionen bei  
idiopathisch  
generalisierten  
Epilepsien**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von  
Christina Katharina Krepela  
geb. Scholz  
aus Tübingen

2007

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. C. E. Elger, FRCP
2. Gutachter: Prof. Dr. T. Schläpfer

Tag der mündlichen Prüfung: 8.01.2007

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn  
Direktor: Prof Dr. C. E. Elger, FRCP

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

Für meinen Mann Jens



## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| 1. Abkürzungsverzeichnis  | 8  |
| 2. Einleitung   | 10 |
| 2.1. Einteilung nach klinischen Syndromen mit dem Leitsymptom epileptischer Anfall (ICE)                          | 10 |
| 2.2. Einteilung nach dem Anfallstyp (ICES)  | 11 |
| 2.3. Fragestellung  | 13 |
| 3. Methode  | 14 |
| 3.1. Patienten  | 14 |
| 3.2. Datenerhebung  | 15 |
| 3.3. Definitionen   | 16 |
| 3.4. Datenauswertung  | 16 |
| 4. Ergebnisse   | 17 |
| 4.1. Alter bei Erstmanifestation  | 17 |
| 4.2. Durchschnittliches Alter des Patientenkollektivs   | 18 |
| 4.3. Familienanamnese   | 18 |
| 4.3.1. Subgruppenanalyse der Patienten mit positiver Familienanamnese   | 19 |
| 4.4. Anfallstypen   | 20 |
| 4.5. Syndromzuordnung   | 21 |
| 4.6. Tageszeitliche Abhängigkeit der Anfälle  | 23 |
| 4.7. Elektroenzephalogramm  | 24 |
| 4.8. Medikamentöse Therapie   | 26 |
| 4.8.1. Monotherapie   | 27 |
| A Analyse der einzelnen Medikamente in Monotherapie unter Berücksichtigung der Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen |    |
| 4.8.2. Kombinationstherapie   | 30 |
| A Analyse zur Anfallsfreiheit   |    |
| B Analyse zu den Nebenwirkungen   |    |
| C Analyse der einzelnen Medikamentenkombinationen   |    |

|   |    |
|---|----|
| c 1 Kombination von zwei Medikamenten   |    |
| c 2 Kombination von drei Medikamenten   |    |
| c 3 Kombination von vier Medikamenten   |    |
| 4.8.3 Zusammenfassende Auswertung der Mono- und Kombinationstherapie                      | 39 |
| 4.8.4 Medikamentenwechsel   | 42 |
| A Subgruppenanalyse der Patientengruppe mit (Wieder-) Einführung der Medikation           |    |
| B Subgruppenanalyse der bereits in medikamentöser Behandlung befindlichen Patientengruppe |    |
| b 1 Gründe des Wechsels   |    |
| b 2 Übersicht über die Art des Wechsels   |    |
| b 3 Wechsel von Medikamenten in Monotherapie  |    |
| b 4 Wechsel von Medikamenten in Kombinationstherapie                                      |    |
| 4.8.5. Anfangsmedikation  | 46 |
| 4.9. Anfallsfreiheit  | 52 |
| 4.9.1. Subgruppenanalyse bei Patienten in medikamentöser Behandlung                       | 53 |
| 4.9.2. Subgruppenanalyse bei Patienten ohne medikamentöse Behandlung                      | 53 |
| 4.9.3. Anfallsfreiheit der jeweiligen Syndrome  | 54 |
| 4.10. Nebenwirkungen der Antikonvulsiva   | 55 |
| 4.10.1. Nebenwirkungen der Medikamente bei Monotherapie                                   | 57 |
| 4.10.2. Nebenwirkungen der Medikamente bei Kombinationstherapie                           | 59 |
| 4.11. Prognose der idiopathisch generalisierten Epilepsien                                | 63 |
| <br>  |    |
| 5. Diskussion   | 66 |
| <br>  |    |
| 6. Zusammenfassung  | 88 |
| <br>  |    |
| 7. Literaturverzeichnis   | 91 |

|                          |            |
|--------------------------|------------|
| 8. Abbildungsverzeichnis | <b>97</b>  |
| 9. Danksagung            | <b>100</b> |

## 1. Abkürzungsverzeichnis

|            |  |
|------------|--|
| Aufwach-GM | Aufwach-Grand Mal  |
| BR         | Brom   |
| CAE        | childhood absence epilepsy = Pyknolepsie   |
| CBZ        | Carbamazepin   |
| CLB        | Clobazam   |
| CZP        | Clonazepam   |
| DZP        | Diazepam   |
| ESM        | Ethosuximid  |
| FS         | Fotostimulation  |
| GBP        | Gabapentin   |
| GM         | Grand Mal  |
| ICE        | International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndroms                            |
| ICES       | International Classification of Epileptic Seizures   |
| IGE        | Idiopathisch generalisierte Epilepsie  |
| ILAE       | Commission on Classification and Terminology<br>of the International League Against Epilepsy |
| JAE        | Juvenile Absencenepilepsie   |
| JME        | Juvenile Myklonusepilepsie (=Impulsiv Petit Mal)   |
| LEV        | Levetiracetam  |
| LTG        | Lamotrigin   |
| LZP        | Lorazepam  |
| m          | männlich   |
| ME         | Myklonische Epilepsie (außer JME)  |
| AED        | Antikonvulsivum (antiepileptic drug)   |
| MSM        | Mesuximid  |
| OXC        | Oxcarbazepin   |
| PB         | Phenobarbital  |
| PHT        | Phenytoin  |
| PRM        | Primidon   |
| STM        | Sultiam  |

|     |                                  |
|-----|----------------------------------|
| TGB | Tiagabin                         |
| TPM | Topiramate                       |
| UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| VGB | Vigabatrin                       |
| VPA | Valproinsäure                    |
| w   | weiblich                         |

## **2. Einleitung**

Die Erkrankung Epilepsie ist bereits in den frühen Hochkulturen beschrieben. Es wurde jedoch erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wissenschaftlich bewiesen, dass das Gehirn Ausgangspunkt jeden epileptischen Geschehens ist (Matthes und Schneble, 1992).

Epilepsien sind definiert als Syndrome unterschiedlicher Ätiologie, die klinisch durch wiederholtes Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet sind und deren unprovoked Auftreten charakteristisch ist.

Immer wieder wurde versucht, die Erkrankung in ihren unterschiedlichen Erscheinungsformen zu definieren und zu klassifizieren. Es handelt sich bei einem epileptischen Anfall jedoch letztlich um ein Symptom, das man versucht zu klassifizieren. Bezüglich der Semantik ist vor allem bei der Gegenüberstellung der verschiedenen Klassifikationen die Problematik erkennbar. Die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) bemühte sich stets um zwei verschiedene Ordnungsprinzipien. Einerseits gab es eine Einteilung nach dem Anfallstyp (ungeachtet der klinischen Zusammenhänge), andererseits die Einteilung nach klinischen Syndromen (mit den verschiedenen Anfallsformen als Symptom) (Zschocke, 2002).

### **2.1. Einteilung nach klinischen Syndromen mit dem Leitsymptom epileptischer Anfall (ICE)**

Die Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsies unterteilt die epileptischen Syndrome in lokalisationsbezogene und in generalisierte Epilepsien und Syndrome, sowie in nicht eindeutig zuzuordnende und spezielle Syndrome (ILAE, 1989).

Sie differenziert in den ersten beiden Hauptgruppen weiterhin im Hinblick auf die Ursache der Epilepsien in drei Subgruppen. Zum einen ist dies die Gruppe der symptomatischen (sekundären) Epilepsie mit bekannter Ätiologie, wie zum Beispiel struktureller Hirnläsionen, zum anderen die Gruppe der kryptogenen Epilepsie mit unbekannter aber stark zu vermutender Ätiologie. Die dritte Gruppe besteht aus der idiopathischen (primären) Epilepsie, bei der eine epileptische, teilweise vererbte

Veranlagung erkennbar ist, ohne eine zu Grunde liegende Hirnläsion oder andere neurologische Zeichen und die meist altersabhängig ist (Stephani, 2004).

Dabei gelten als gemeinsame Kriterien aller idiopathisch generalisierten Epilepsien, dass außer einer möglichen erblichen Veranlagung keine weitere Ursache erkennbar ist. Darüber hinaus sind die Anfälle generalisiert und typische EEG-Potenziale liegen generalisiert, bilateral, synchron sowie symmetrisch vor.

Verschiedene Syndrome gehören in die Gruppe der idiopathischen generalisierten Epilepsie, wie zum Beispiel die Myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters, die Absencenepilepsie des Kindesalters (Pyknolepsie), die Juvenile Absencenepilepsie, die Juvenile Myoklonusepilepsie (Impulsiv Petit Mal), die Aufwach-Grand Mal Epilepsie, die Grand Mal Epilepsie sowie die fotosensitive Epilepsie.

## **2.2. Einteilung nach dem Anfallstyp (ICES)**

Die Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsies differenziert in der Einteilung nach dem Anfallstyp zwischen partiellen und generalisierten epileptischen Anfällen, sowie zwischen nicht klassifizierbaren epileptischen Anfällen und dem Status Epilepticus.

Dabei unterteilt sie die Gruppe der generalisierten Epilepsien in Absencen, atypische Absencen, myoklonische Anfälle, klonische Anfälle, tonische Anfälle, Grand Mal und atonische oder astatische Anfälle.

Wie sich an diesen zwei Ordnungsprinzipien zeigt, ist eine genaue Zuordnung der jeweils vorliegenden Epilepsie mit ihrer Vielfalt an Symptomen schwierig. Speziell die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien zeigt die Unterschiedlichkeit innerhalb dieser einen Gruppe auf. Trotzdem sind die pragmatischen und klinisch orientierten Einteilungen sinnvoll, da sie auch die Aspekte der medikamentösen Therapieauswahl berücksichtigen (Zschocke, 2002).

Die idiopathisch generalisierten Epilepsien sprechen trotz der Vielfalt an unterschiedlichen Symptomen gut auf eine antikonvulsive Medikation an. So sind die Anfälle hier relativ einfach behandelbar, indem man die klassischen antikonvulsiven Medikamente verwendet (Malafosse et al., 1994). Bei adäquater Anwendung werden

circa drei Viertel der Patienten oder mehr anfallsfrei (Broglin und Bernasconi, 1994). Als erfolgreich gilt vor allem die Valproinsäure, aber auch andere Medikamente und Kombinationen kommen zum Einsatz. Dies sind zum Beispiel das Ethosuximid, Phenobarbital, Lamotrigin und Topiramat. Einige dieser neueren Antikonvulsiva sind erst seit kurzem in Deutschland zur Therapie zugelassen, wie zum Beispiel das Topiramat, welches 1998 erstmalig als add-on-Medikament und erst 2001 für die Monotherapie zugelassen wurde. Die klinische Erfahrung mit Topiramat im Bereich der idiopathischen Epilepsien ist entsprechend geringer. Bei den klassischen Medikamenten, die bei der Therapie der idiopathischen generalisierten Epilepsie eingesetzt werden, wozu an erster Stelle die Valproinsäure zählt, gibt es dagegen eine lange klinische Erfahrung (Bourgeois, 2003). Es sind jedoch nur wenige Studien im Hinblick auf die medikamentöse Therapie der Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien zu finden. Mattson spricht sogar davon, dass die idiopathisch generalisierten Epilepsien ein vernachlässigtes Thema seien (Mattson, 2003). Dies mag einerseits am hohen Erfolg von Valproinsäure liegen, andererseits daran, dass die notwendigen Patienten schwer zu rekrutieren sind. Da die meisten Patienten gut therapierbar sind, können nur wenige Patienten dazu motiviert werden, an einer Studie zu einer Erkrankung teilzunehmen, die sie kaum mehr bemerken. Außerdem sucht eine große Zahl der Patienten ihr jeweiliges Therapiezentrum sehr selten auf, wenn sie gut eingestellt sind und keine Anfälle oder Nebenwirkungen auftreten. Schließlich handelt es sich bei einer Vielzahl der Patienten um Kinder, deren Eltern oftmals Vorbehalte gegenüber der Teilnahme an einer Studie haben.

In einer dieser wenigen Studien wurde die medikamentöse Behandlung der idiopathischen Epilepsien mit Valproinsäure, Lamotrigin und Topiramat sowie die Prognose dieser Epilepsieform untersucht. Aus den Ergebnissen folgerten Nicolson und seine Mitarbeiter, dass Valproinsäure das am besten wirksame Medikament sei und dass bei Therapieversagen einer Valproinsäure-Monotherapie eher ein Kombinationspräparat zu wählen sei, als auf eine andere Monotherapieform umzusteigen (Nicolson et al., 2004).

Eine andere Studie dagegen, welche die Carbamazepin-Monotherapie der Valproinsäure-Monotherapie gegenüberstellte, zeigte, dass es keinen Nachweis dafür gebe, Valproinsäure als Mittel der Wahl für Patienten mit generalisierten tonisch-

klonischen Anfällen als Teil einer generalisierten Epilepsie zu verwenden (Marson et al., 2002).

Schließlich werden im Zusammenhang mit dem Antikonvulsivum Valproinsäure auch immer wieder die Nebenwirkungen dieses Medikaments diskutiert und daher nach geeigneten Alternativen mit ähnlich hohem Behandlungserfolg gesucht.

### **2.3. Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit sucht eine Antwort auf die Frage, ob die Valproinsäure wirklich das Mittel der Wahl darstellt, und welche Alternativen es zu ihr gibt. Zudem soll die Rolle der anderen, neueren Antikonvulsiva bestimmt werden, speziell bei den Patienten, die gegenüber Valproinsäure therapierefraktär bleiben. Es soll der Frage nach einer Therapieform in der Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien nachgegangen werden, welche sich als besonders günstig erweist, also möglichst für Anfallsfreiheit bei geringen Nebenwirkungen sorgt. Weiterhin soll die Monotherapie der Kombinationstherapie gegenübergestellt werden. Dabei interessiert vor allem, wie viele Patienten mit Medikation anfallsfrei werden können, und wie die Erfolgsquote der Behandlung tatsächlich aussieht. Die Arbeit verfolgt das Ziel, diesen Fragen anhand von retrospektiv erhobenen Daten von Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn nachzugehen.

### 3. Methode

#### 3.1. Patienten

Aus der Datenbank der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn konnten 476 Patienten ermittelt werden, die im Zeitraum von Januar 2001 bis April 2004 behandelt wurden und bei denen eine idiopathische Epilepsie vorlag.

##### Einschlusskriterien:

- **idiopathisch generalisierte Epilepsie**

Wichtigstes Kriterium war, dass eine idiopathisch generalisierte Epilepsie vorlag. Patienten, die das normale Alter, mit dem die idiopathische Epilepsie normalerweise auftritt (definiert als >3 Jahre und <20 Jahre), über- oder unterschritten, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn die Diagnose als sicher anzusehen war.

- **Rezidivierende Anfälle; dreimaliger Grand Mal; einmaliger Grand Mal plus andere Anfälle**

Als Einschlusskriterium galt darüber hinaus, dass rezidivierende unprovokierte Anfälle vorlagen (Absencen, Myoklonien, mindestens dreimaliger Grand Mal). Außerdem wurden Patienten mit einmaligem Grand Mal aber zusätzlichen anderen Anfällen, wie Absencen oder Myoklonien mit in die Studie einbezogen.

- **Behandlungszeitraum von Januar 2001 bis April 2004**

Die Patienten waren innerhalb dieses Beobachtungszeitraums mindestens einmal in der Sprechstunde der Klinik für Epileptologie erschienen.

##### Ausschlusskriterien:

- **Zweifel an der Diagnose**

Bei jedem Zweifel an der Diagnose idiopathisch generalisierte Epilepsie wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.

### 3.2. Datenerhebung

Es wurden anhand der vorliegenden Arztbriefe die klinischen Daten erfasst. Ebenso konnten in der Universitätsklinik vorhandene Daten aus Fragebögen dieser Patienten zum Thema idiopathisch generalisierte Epilepsien verwendet werden, um fehlende Informationen zu ergänzen.

- Daten zum Patienten:

Es wurden das Alter, Geschlecht sowie die Kontaktdaten aufgenommen. Außerdem wurde der Beginn der Erkrankung an Epilepsie notiert, sowie die Familienanamnese bezüglich bestehender Epilepsie bei einem Mitglied der Primärfamilie betrachtet.

- Daten zur Epilepsieform:

Weiterhin wurde die Art der Anfälle notiert.

- Daten bezüglich diagnostischer Kriterien:

Die Häufigkeit und tageszeitliche Abhängigkeit der Anfälle sowie der Zeitpunkt des letzten Anfalls wurden ermittelt. Bei Patienten, die anfallsfrei waren, wurde notiert, wie viele Anfälle zur nicht anfallsfreien Zeit aufgetreten waren. Außerdem wurden die Ergebnisse des jeweils aktuellsten EEGs verzeichnet, auch wenn schon ältere pathologische EEGs vorlagen.

- Daten zur Medikation:

Die aktuelle antikonvulsive Behandlung sowie die vorhergehende Behandlung vor allem im Hinblick auf einen Medikamentenwechsel, Nebenwirkungen und Dosierung wurden notiert. Schließlich wurde auch ein Blick auf eventuell vorliegende Begleiterkrankungen und deren Medikation geworfen.

Es erfolgte bei jedem Patienten anhand der Datenlage eine Syndromzuordnung zu folgenden Syndromen: Juvenile Myoklonusepilepsie (JME), Juvenile Absencenepilepsie (JAE), Pyknolepsie, Myoklonische Epilepsie, Aufwach-Grand Mal, Grand Mal alleine und Fotosensitive Epilepsie. Einige Patienten ließen sich dabei auch zu mehreren Syndromen zuordnen.

Anschließend wurden die Daten mittels eines Telefoninterviews abgeglichen und ergänzt.

### 3.3. Definitionen

- Anfallsfreiheit  
Eine Anfallsfreiheit wurde so definiert, dass in einem Zeitraum von einem Jahr keine Anfälle mehr auftraten oder beobachtet wurden.
- Elektroenzephalogramm  
Die Diagnosen aus den vorliegenden EEGs wurden in fünf Gruppen eingeteilt:
  1. fokale Elemente
  2. generalisierte Elemente
  3. ein EEG, welches typisch für die idiopathische Epilepsie erscheint  
(z. B. spike-waves 2-4/s)
  4. die EEGs, die unter Fotostimulation auffällig waren.
  5. unauffällige EEGs
- Positive Familienanamnese  
Mindestens ein Mitglied der Primärfamilie leidet oder litt an Epilepsie.
- Fotosensitive Epilepsien  
Zu den fotosensitiven Epilepsien wurden sowohl die Epilepsien mit unter Fotostimulation auffälligen EEGs gerechnet, aber auch die Patienten zugeordnet, die in der Anfallsanamnese von einer Stimulation der Anfälle durch Fernsehen, den Computer oder Lichtblitze zum Beispiel in einer Diskothek berichteten.

### 3.4. Datenauswertung

Die erhobenen Daten wurden in eine Access-Datenbank aufgenommen, anhand welcher das Telefoninterview übersichtlich und einheitlich geführt werden konnte. Danach wurden die Daten in eine Excel-Tabelle übertragen und statistisch ausgewertet.

## 4. Ergebnisse

Insgesamt konnten 476 Patienten an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn mit dem Krankheitsbild der idiopathischen Epilepsie ermittelt werden. Davon waren 267 weiblich (56,1%) und 209 Patienten männlich (43,9%).

Es konnten von 381 Patienten die Kontaktdaten erhoben werden. 254 Patienten konnten persönlich telefonisch erreicht werden, wovon 24 eine Befragung ablehnten. Zwei Patienten waren bereits verstorben. Die übrigen Patienten konnten nicht kontaktiert werden, es waren jedoch bei einigen Patienten bereits alle aktuellen Daten aus den vorliegenden schriftlichen Daten zu entnehmen.

### 4.1. Alter bei Erstmanifestation

Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation einer Epilepsie lag bei 13,0 Jahren. Bei 30 Patienten konnte das Alter der Erstmanifestation der Epilepsie nicht ermittelt werden. Eine Übersicht der erhobenen Daten findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Alter bei Erstmanifestation

| <b>Alter bei Erstmanifestation</b> | <b>Anzahl n (%)</b> |
|------------------------------------|---------------------|
| ≤ 5. Lebensjahr                    | 63 (13,2%)          |
| 6.-10. Lebensjahr                  | 85 (17,9%)          |
| 11.-15. Lebensjahr                 | 139 (29,2%)         |
| 16.-20. Lebensjahr                 | 116 (24,4%)         |
| >20. Lebensjahr                    | 43 (9%)             |
| nicht bekannt                      | 30 (6,3%)           |

**n=476 Patienten**

Es zeigte sich, dass es bevorzugt in der Pubertät (29,2%) und der Adoleszenz (24,4%) zur Erstmanifestation einer Epilepsie kam.

## 4.2. Durchschnittliches Alter des Patientenkollektivs

Das Durchschnittsalter der an der Studie teilnehmenden Patienten betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 31,4 Lebensjahre.

Tabelle 2 zeigt eine genaue Übersicht über die Altersverteilung.

Tabelle 2: Alter des Patientenkollektivs

| <b>Alter der Patienten</b> | <b>Anzahl n (%)</b> |
|----------------------------|---------------------|
| ≤ 5. Lebensjahr            | 2 (0,4%)            |
| 6.-10. Lebensjahr          | 18 (3,8%)           |
| 11.-15. Lebensjahr         | 22 (4,6%)           |
| 16.-20. Lebensjahr         | 60 (12,6%)          |
| 20.-30. Lebensjahr         | 136 (28,6%)         |
| 30.-40. Lebensjahr         | 128 (26,9%)         |
| 40.-50. Lebensjahr         | 69 (14,5%)          |
| >50. Lebensjahr            | 41 (8,6%)           |

**n=476 Patienten**

## 4.3. Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese bezüglich des Vorliegens einer Epilepsieerkrankung bei mindestens einem Mitglied der Primärfamilie ließ sich bei 134 Patienten erkennen (28,2%). Drei Patienten konnten hierzu aufgrund einer Adoption keine Angaben machen (0,6%), von 78 Patienten (16,4%) konnte diese Information nicht eingeholt werden. 261 Patienten (54,8%) gaben schließlich eine negative Familienanamnese bezüglich Epilepsie an. Eine Übersicht hierüber vermittelt Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Positive Familienanamnese

| <b>Positive Familienanamnese</b> | <b>Anzahl n (%)</b> |
|----------------------------------|---------------------|
| ja                               | 134 (28,2%)         |
| nein                             | 261 (54,8%)         |
| keine Angaben möglich            | 3 (0,6%)            |
| nicht bekannt                    | 78 (16,4%)          |

**n=476 Patienten**

#### **4.3.1 Subgruppenanalyse der Patienten mit positiver Familienanamnese**

Bei den Patienten mit positiver Familienanamnese im Hinblick auf die jeweiligen Syndrome lässt sich erkennen, dass 26 Patienten von den insgesamt 64 Patienten mit Pyknolepsie eine positive Familienanamnese hatten (40,6%). 16 Patienten der insgesamt 65 Patienten mit Juveniler Absencenepilepsie (24,6%) und 42 Patienten der insgesamt 160 Patienten mit Juveniler Myklonusepilepsie (26,3%) berichteten von einem Mitglied der Primärfamilie, welches unter Anfällen litt. Außerdem gaben 12 Patienten der 30 Patienten mit Myklonischer Epilepsie (40%), 63 Patienten der 218 Patienten mit Aufwach-Grand Mal (28,9%) und 16 Patienten der 48 Patienten mit lediglich Grand Mal (33,3%) an, dass in der Familie bereits eine Epilepsie vorliegt. Schließlich fand sich bei 31 Patienten der insgesamt 83 Patienten mit fotosensitiver Epilepsie (37,3%) eine positive Familienanamnese.

Diese Zahlen sind in Tabelle 4 im Hinblick auf die jeweilige Anzahl der am Syndrom erkrankten Patienten (n siehe Tabelle 6) der Studie veranschaulicht.

**Tabelle 4:** Subgruppenanalyse positive Familienanamnese im Hinblick auf die Syndrome (n stammt aus Tabelle 6)

| <b>Syndrom</b>              | <b>Anzahl n</b> | <b>Anzahl n (%) mit positiver Familienanamnese</b> |
|-----------------------------|-----------------|--|
| Pyknolepsie                 | n=64            | 26 (40,6%)   |
| Juvenile Absencenepilepsie  | n=65            | 16 (24,6%)   |
| Juvenile Myoklonusepilepsie | n=160           | 42 (26,3%)   |
| Myoklonische Epilepsie      | n=30            | 12 (40%)   |
| Aufwach-Grand Mal           | n=218           | 63 (28,9%)   |
| Lediglich Grand Mal         | n=48            | 16 (33,3%)   |
| Fotosensitive Epilepsie     | n=83            | 31 (37,3%)   |

Auffällig ist, dass eine positive Familienanamnese bezüglich einer vorliegenden Epilepsieerkrankung vor allem bei Patienten mit Pyknolepsie und den myoklonischen Epilepsien vorlag (jeweils circa zu 40 %). Bei den erkrankten Patienten mit Grand Mal gab ein Drittel von ihnen an, dass bei einem Mitglied der Primärfamilie eine Epilepsie bekannt sei, bei den fotosensitiven Epilepsien waren es etwas mehr als ein Drittel.

#### 4.4. Anfallstypen

- **Absencen**

Absencen wurden bei 238 Patienten der 476 Patienten diagnostiziert (50%), bei zwei Patienten (0,4%) gab es hierzu keine Informationen.

- **Atypische Absencen**

Hierunter ließen sich die Anfälle von weiteren sieben Patienten des Kollektivs einstufen (1,5%).

- **Grand Mal**

Generalisierte Grand Mal Anfälle traten bei 422 aller 476 Patienten auf (88,7%).

- **Myoklonische Anfälle**

Myoklonische Anfälle hatten 202 Patienten des Kollektivs (42,4%).

- **Atonische oder astatische Anfälle**

22 Patienten (4,6%) aller 476 Patienten litten unter atonischen oder astatischen Anfällen.

Es lagen bei einigen Patienten verschiedene Anfallstypen vor, die als Mehrfachnennungen in die Zahlen miteinfließen. Tabelle 5 stellt die Zahlen dar.

Tabelle 5: Anfallstypen

| <b>Anfallstyp</b>            | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Absencen                     | 238 (50%)                         |
| Atypische Absencen           | 7 (1,5%)                          |
| Grand Mal                    | 422 (88,7%)                       |
| Myoklonische Anfälle         | 202 (42,4%)                       |
| Atonische/astatische Anfälle | 22 (4,6%)                         |

**n=476 Patienten (Mehrfachnennungen möglich)**

Es zeigt sich, dass nahezu 90 % (88,7%) aller Patienten unter Grand Mal Anfällen litten, die Hälfte aller Patienten gaben als Anfallstyp Absencen an und 42,4% hatten myoklonische Anfälle.

#### 4.5. Syndromzuordnung

- **Pyknolepsie**

Unter der Absencenepilepsie des Kindesalters wurden 64 Patienten aller 476 Patienten zusammengefasst (13,4%), bei neun Patienten (1,9%) konnte aufgrund fehlender Angaben zum Manifestationsalter eine Zugehörigkeit respektive Pyknolepsie nicht geklärt werden.

- **Juvenile Absencenepilepsie (JAE)**

Dieses Syndrom trat bei 65 Patienten des Kollektivs auf (13,7%), ebenfalls neun Patienten (1,9%) ließen sich respektive Juveniler Absencenepilepsie aufgrund fehlender Informationen nicht einordnen.

- **Juvenile Myoklonusepilepsie (JME)**  
160 Patienten (33,6%) des Patientenguts wurde dieses Syndrom zugeordnet.
- **Myoklonische Epilepsie (außer JME)**  
Das Syndrom der myoklonischen Epilepsie lag bei 30 Patienten aller 476 Patienten vor (6,3%).
- **Aufwach-Grand Mal**  
Von allen 476 Patienten litten 218 Patienten unter dem Aufwach-Grand Mal (45,8%), 36 Patienten konnten allerdings aufgrund fehlender Informationen zur tageszeitlichen Abhängigkeit nicht zugeordnet werden (7,6%).
- **Lediglich Grand Mal**  
Es zeigten sich bei 48 Patienten des Kollektivs (10,1%) nur Grand Mal Anfälle.
- **Fotosensitive Epilepsie**  
83 der 476 Patienten (17,4%) gehörten in die Gruppe der fotosensitiven Epilepsien. Bei vier Patienten (0,8%) lag eine rein fotosensitive Epilepsie vor.

Aufgrund fehlender Daten ließen sich 37 Patienten (7,8%) zu keinem Syndrom zuordnen. Einige Patienten konnten zu verschiedenen Syndromen zugeordnet werden, wodurch Mehrfachnennungen in die Zahlen eingehen. Tabelle 6 stellt die Zahlen dar.

Tabelle 6: Syndromzuordnung

| Syndrom                      | Anzahl n (%) der Patienten |           |
|------------------------------|----------------------------|-----------|
|                              | ja                         | n.b.      |
| Pyknolepsie                  | 64 (13,4%)                 | 9 (1,9%)  |
| Juvenile Absencenepilepsie   | 65 (13,7%)                 | 9 (1,9%)  |
| Juvenile Myoklonusepilepsie  | 160 (33,6%)                | -         |
| Myoklonische Epilepsie       | 30 (6,3%)                  | -         |
| Aufwach-Grand Mal            | 218 (45,8%)                | 36 (7,6%) |
| lediglich Grand Mal          | 48 (10,1%)                 | -         |
| fotosensitive Epilepsie      | 83 (17,4%)                 | -         |
| rein fotosensitive Epilepsie | 4 (0,8%)                   | -         |
| keine Zuordnung möglich      | 37 (7,8%)                  |           |

**n=476 Patienten (Mehrfachnennungen möglich)**

Als auffällig ließ sich vor allem die hohe Zuordnung der Patienten zum Aufwach-Grand Mal erkennen (45,8%), auf diese tageszeitliche Abhängigkeit wird im folgenden Kapitel eingegangen. Ferner wird ungefähr ein Drittel aller Patienten (33,6%) zur Juvenilen Myoklonusepilepsie gerechnet.

#### 4.6. Tageszeitliche Abhängigkeit der Anfälle

Es konnte bei 286 Patienten (60,1%) eine tageszeitliche Abhängigkeit bzw. eine monatliche Abhängigkeit (Zyklusabhängigkeit) festgestellt werden. Dabei wurden auch Aussagen von anfallsfreien Patienten berücksichtigt, die sich aber genau an eine tageszeitliche Abhängigkeit zu der Zeit, als noch Anfälle bestanden, erinnern konnten. 118 Patienten (24,8 %) hatten keine bestimmte Tageszeit, zu der sich die Anfälle bevorzugt manifestierten, von 72 Patienten fehlten die Informationen (16%). Bei einigen Patienten gab es mehrere Zeitpunkte am Tag, an denen sich die Anfälle häuften. Eine Übersicht über die tageszeitliche Abhängigkeit der Anfälle von 286 Patienten unter Einbeziehung der Mehrfachnennungen bietet Tabelle 7.

Tabelle 7: Tageszeitliche Abhängigkeit

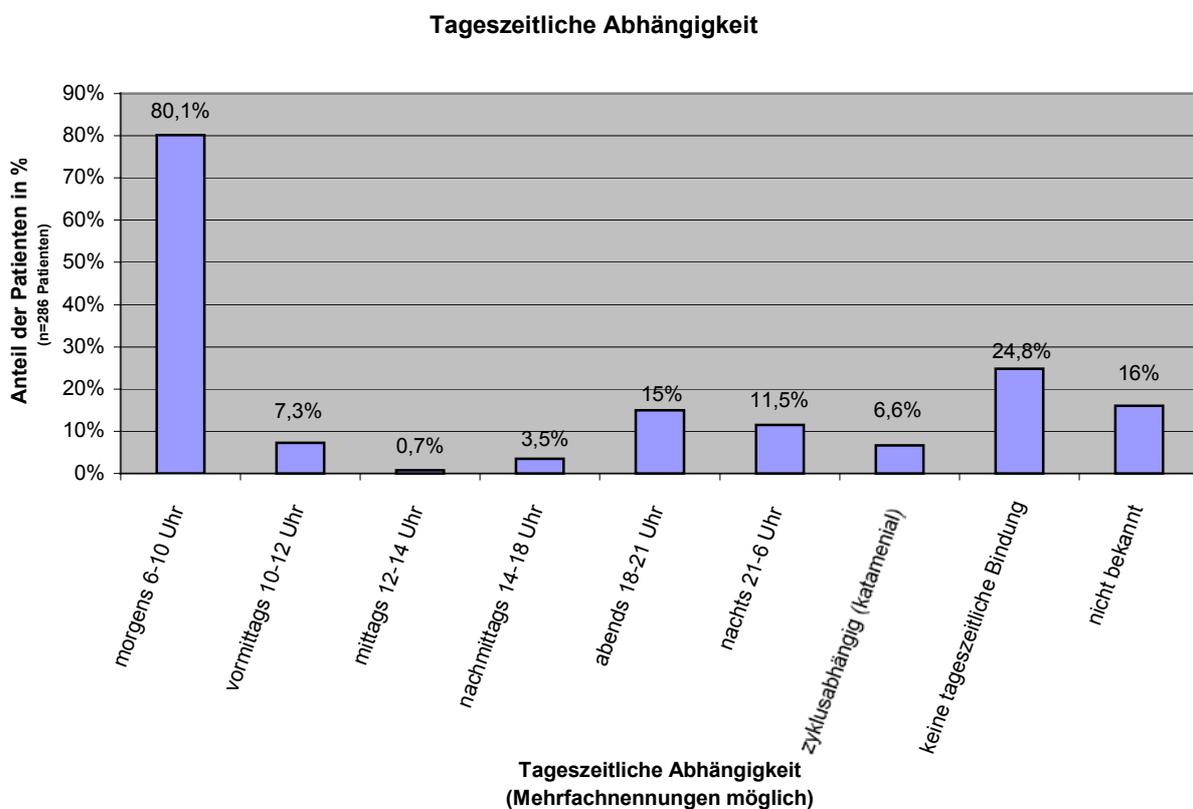
| <b>Tageszeitliche Abhängigkeit</b> | <b>Anzahl n (%)</b> |
|------------------------------------|---------------------|
| morgens 6-10 Uhr                   | 229 (80,1%)         |
| vormittags 10-12 Uhr               | 21 (7,3%)           |
| mittags 12-14 Uhr                  | 2 (0,7%)            |
| nachmittags 14-18 Uhr              | 10 (3,5%)           |
| abends 18-21 Uhr                   | 43 (15,0%)          |
| nachts 21-6 Uhr                    | 33 (11,5%)          |
| zyklusabhängig (katamenial)        | 19 (6,6%)           |
| keine tageszeitliche Bindung       | 118 (24,8%)         |
| nicht bekannt                      | 72 (16%)            |

**n=286 Patienten (Mehrfachnennungen möglich)**

Auffällig war die morgendliche Häufigkeit der Anfälle von wenigen Minuten bis zwei Stunden nach dem Erwachen (80,1%), welche auch ein Charakteristikum der idiopathisch generalisierten Epilepsien darstellt. Ein zweiter Gipfel (15,0%) zur „Feierabendstunde“, also der Stunde von Erholung und Entspannung, ließ sich klar erkennen.

Die Ergebnisse aus Tabelle 7 werden im Schaubild 1 graphisch dargestellt.

Schaubild 1



#### 4.7. Elektroenzephalogramm

Ein EEG lag in 473 Fällen (99,4%) der recherchierten Patientengruppe vor. Davon ließen 151 keinen pathologischen Befund erkennen (31,9%), bei 322 der EEGs (68,1%) dagegen war ein pathologischer Befund diagnostiziert worden.

**Pathologisches EEG:**

- **Fokal**

Ein EEG mit rein fokalen Elementen zeigte sich bei 32 der 322 pathologischen EEGs (9,9%). Bei einem EEG traten zusätzlich noch Auffälligkeiten unter Fotostimulation (FS) auf (0,3%).

- **Generalisiert**

196 EEGs hatten einen pathologischen Befund mit rein generalisierten Elementen (60,9%) ohne epilepsietypische Potentiale. 11 Patienten (3,4%) hatten zusätzlich Auffälligkeiten unter FS im EEG und 21 Patienten (6,5%) eine Mischform des EEGs mit zusätzlich fokalen Elementen.

- **Typisch für IGE**

Für idiopathische Epilepsien typische Auffälligkeiten konnte man bei 50 Patienten im EEG erkennen (15,5%), drei Patienten (0,9%) hatten zusätzliche pathologische Befunde unter FS und bei weiteren sieben Patienten (2,2%) zeigte das EEG dazu auch fokale Elemente.

- **Unter Fotostimulation (FS) auffällig**

Nur bei einem Patienten (0,3%) zeigten sich ausschließlich unter FS im EEG Auffälligkeiten, bei 16 Patienten (4,97%) traten diese kombiniert mit den anderen drei Gruppen auf.

Tabelle 8 enthält eine Übersicht über die EEGs, bei denen nur ein pathologisches Element in Erscheinung trat, Tabelle 9 zeigt hingegen die Mischformen.

Tabelle 8: Pathologische EEGs mit isoliert auffälligen Elementen

| <b>Elemente im EEG</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------|-----------------------------------|
| fokal                  | 32 (9,9%)                         |
| generalisiert          | 196 (60,9%)                       |
| typisch für IGE        | 50 (15,5%)                        |
| unter FS auffällig     | 1 (0,3%)                          |

**n=322 Patienten**

**Tabelle 9:** Pathologische EEGs mit Mischformen

| <b>Elemente im EEG</b>  | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|-------------------------|-----------------------------------|
| fokal + FS              | 1 (0,3%)                          |
| generalisiert + FS      | 11 (3,4%)                         |
| generalisiert + fokal   | 21 (6,5%)                         |
| typisch für IGE + FS    | 3 (0,9%)                          |
| typisch für IGE + fokal | 7 (2,2%)                          |

**n=322 Patienten**

Es zeigt sich, dass bei den Patienten mit pathologischen EEGs vor allem EEGs mit generalisierten Elementen ohne epilepsietypische Potentiale auftraten (60,9%), die für die idiopathisch generalisierten Epilepsien typischen Potentiale dagegen bei 15,5% der pathologischen EEGs sichtbar wurden.

Insgesamt betrachtet, zeigte sich also bei den vorliegenden 473 (99,4%) EEGs in 50 dieser EEGs die Diagnose idiopathisch generalisierte Epilepsie (10,6%).

#### **4.8. Medikamentöse Therapie**

Medikamentös behandelt wurden 446 der 476 Patienten (93,7%). Dabei stellte sich heraus, dass 249 von ihnen eine Monotherapie (55,8%) und 197 eine Kombinationstherapie (44,2%) erhielten. Von den 446 behandelten Patienten wurden 276 anfallsfrei (61,9%), bei 11 Patienten (2,5%) konnte diese Information nicht ermittelt werden und 159 Patienten (35,7%) litten trotz medikamentöser Therapie weiterhin unter Anfällen. Tabelle 10 stellt die medikamentöse Therapie allgemein betrachtet dar, Tabelle 11 gibt einen allgemeinen Überblick zur Anfallsfreiheit und Tabelle 12 zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Auf die Anfallsfreiheit im Einzelnen wird bei dem jeweiligen Medikament Bezug genommen sowie unter Kapitel 4.9.. Außerdem wird im folgenden jeweils bei den einzelnen Medikamenten auf die Zahl der Patienten mit Nebenwirkungen verwiesen, sowie auf die Dosierungen. Die Auswertung zu den Nebenwirkungen im Einzelnen befindet sich unter Kapitel 4.10..

Tabelle 10: Medikamentöse Therapie der behandelten Patienten

| <b>Medikamentöse Therapie</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Monotherapie                  | 249 (55,8%)                       |
| Kombinationstherapie          | 197 (44,2%)                       |

**n=446 Patienten**

Tabelle 11: Anfallsfreiheit der medikamentös behandelten Patienten

| <b>Anfallsfreiheit</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------|-----------------------------------|
| ja                     | 276 (61,9%)                       |
| nein                   | 159 (35,7%)                       |
| nicht bekannt          | 11 (2,5%)                         |

**n=446 Patienten**

Tabelle 12: Nebenwirkungen der medikamentös behandelten Patienten

| <b>Nebenwirkungen</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|-----------------------|-----------------------------------|
| ja                    | 134 (30%)                         |
| nein                  | 312 (70%)                         |

**n=446 Patienten**

#### **4.8.1. Monotherapie**

Mit einer Monotherapie wurden 249 Patienten (55,8%) behandelt. Eine Anfallsfreiheit konnte bei 173 Patienten erzielt werden (69,5%), 68 Patienten berichteten von Nebenwirkungen (27,3%). Dies stellen die Tabellen 13 und 14 dar.

Tabelle 13: Anfallsfreiheit unter Monotherapie

| <b>Anfallsfreiheit</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------|-----------------------------------|
| ja                     | 173 (69,5%)                       |
| nein                   | 76 (30,5%)                        |

**n=249 Patienten**

Tabelle 14: Nebenwirkungen unter Monotherapie

| Nebenwirkungen | Anzahl n (%) der Patienten |
|----------------|----------------------------|
| ja             | 68 (27,3%)                 |
| nein           | 181 (72,7%)                |

n=249 Patienten

### A Analyse der einzelnen Medikamente in Monotherapie unter Berücksichtigung der Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen

- Das Medikament, mit welchem der Großteil dieser Patienten behandelt wurde, war **VPA**. 184 Patienten (73,9%) nahmen es in Monotherapie ein. Durchschnittlich wurde von diesen Patienten eine Dosierung von 1177,6 mg eingenommen (Minimum 300 mg, Maximum 4000 mg). Eine Anfallsfreiheit konnte bei 140 Patienten erreicht werden (76,1%) mit einer durchschnittlichen Dosierung von 1132,3 mg (Minimum 300 mg, Maximum 4000 mg). Über Nebenwirkungen klagten 51 Patienten (27,7%), wobei diese im Durchschnitt eine tägliche Dosis von 1159,3 mg einnahmen. 17 (33,3%) dieser 51 Patienten mit Nebenwirkungen nahmen eine Dosis von unter 1000 mg pro Tag ein, 19 Patienten (37,3%) eine Dosis von 1000 mg bis 1500 mg, 12 Patienten (23,5%) eine Dosis zwischen 1500 mg und 2000 mg und drei Patienten (5,9%) eine Dosis von mehr als 2000 mg.
- Das zweite Medikament, mit dem die Patienten unter Monotherapie behandelt wurden, war **LTG**. Es wurde von 46 Patienten (18,5%) eingenommen, mit einer durchschnittlichen Dosierung von 376,4 mg (Minimum 62,5 mg, Maximum 800 mg), wobei 25 Patienten (54,3%) mit einer durchschnittlichen Dosierung von 372 mg anfallsfrei wurden (Minimum 62,5 mg, Maximum 800 mg). Es wurden von 11 Patienten Nebenwirkungen beschrieben (23,9%), wobei diese eine Durchschnittsdosis von 372,7 mg einnahmen. Dabei hatten vier Patienten (36,4%) Nebenwirkungen unter einer Dosis von weniger als 400 mg, fünf Patienten (45,6%) von 400 mg und zwei Patienten (18,2%) von mehr als 400 mg.
- Weiterhin haben fünf Patienten (2%) das Medikament **CBZ** mit einer mittleren Dosis von 1060 mg eingenommen. Von diesen wurden zwei Patienten anfallsfrei

(40%) und ein Patient hatte weiter Anfälle (20%), von zwei Patienten gab es dazu keine Information (40%). Nebenwirkungen beklagten insgesamt zwei dieser Patienten (40%).

- Fünf Patienten (2%) nahmen das Medikament **PB** mit einer mittleren Dosis von 235 mg ein. Ein Patient von ihnen wurde anfallsfrei (20%), vier Patienten litten weiter unter Anfällen (80%). Von diesen klagte ein Patient über Nebenwirkungen (20%).
- **LEV**, **PHT** und **PRM** nahmen je zwei Patienten (0,8%) in Monotherapie ein, **TPM**, **ESM** und **STM** je ein Patient (0,4%).

Die genaueren Ergebnisse der letzten sechs Antikonvulsiva finden sich gemeinsam mit den vorigen Ergebnissen in Tabelle 15 und 16.

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über die Antikonvulsiva, mit denen die Patienten in Monotherapie unter der jeweiligen Durchschnittsdosierung therapiert wurden.

Ferner stellt Tabelle 16 die jeweils erzielte Anfallsfreiheit und die aufgetretenen Nebenwirkungen dar.

Tabelle 15: Monotherapie

| Antikonvulsivum | Anzahl n (%) der Patienten | Ø Dosierung/d |
|-----------------|----------------------------|---------------|
| VPA             | 184 (73,9%)                | 1177,6 mg     |
| LTG             | 46 (18,5%)                 | 376,4 mg      |
| CBZ             | 5 (2%)                     | 1060 mg       |
| PB              | 5 (2%)                     | 235 mg        |
| LEV             | 2 (0,8%)                   | 1500 mg       |
| PHT             | 2 (0,8%)                   | 350 mg        |
| PRM             | 2 (0,8%)                   | 625 mg        |
| TPM             | 1 (0,4%)                   | 100 mg        |
| ESM             | 1 (0,4%)                   | 300 mg        |
| STM             | 1 (0,4%)                   | 400 mg        |

**n=249 Patienten**

**Tabelle 16:** Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen (UAW) der einzelnen Medikamente der Monotherapie

| AED<br>n= Patienten | Anfallsfreiheit |                       |             | Ø Dosierung/d<br>bei<br>Anfallsfreiheit | UAW            |                       |     | Ø Dosierung/d<br>bei UAW |
|---------------------|-----------------|-----------------------|-------------|---|----------------|-----------------------|-----|--------------------------|
|                     | Anzahl n<br>ja  | der Patienten<br>nein | n.b         |   | Anzahl n<br>ja | der Patienten<br>nein | n.b |                          |
| <b>VPA</b><br>n=184 | 140<br>(76,1%)  | 38<br>(20,7%)         | 6<br>(3,3%) | 1132,3 mg                               | 51<br>(27,7%)  | 133<br>(72,3%)        | 0   | 1159,3 mg                |
| <b>LTG</b><br>n=46  | 25<br>(54,3%)   | 20<br>(43,5%)         | 1<br>(2,2%) | 372 mg                                  | 11<br>(23,9%)  | 35<br>(76,1%)         | 0   | 372,7 mg                 |
| <b>CBZ</b><br>n=5   | 2<br>(40%)      | 1<br>(20%)            | 2<br>(40%)  | 600 mg                                  | 2<br>(40%)     | 3<br>(60%)            | 0   | 1850 mg                  |
| <b>PB</b><br>n=5    | 1<br>(20%)      | 4<br>(80%)            | 0           | 200 mg                                  | 1<br>(20%)     | 4<br>(80%)            | 0   | 300 mg                   |
| <b>LEV</b><br>n=2   | 2<br>(100%)     | 0                     | 0           | 1500 mg                                 | 1<br>(50%)     | 1<br>(50%)            | 0   | 2000 mg                  |
| <b>PHT</b><br>n=2   | 0               | 2<br>(100%)           | 0           | -                                       | 1<br>(50%)     | 1<br>(50%)            | 0   | 400 mg                   |
| <b>PRM</b><br>n=2   | 2<br>(100%)     | 0                     | 0           | 625 mg                                  | 0              | 2<br>(100%)           | 0   | -                        |
| <b>TPM</b><br>n=1   | 1<br>(100%)     | 0                     | 0           | 100 mg                                  | 0              | 1<br>(100%)           | 0   | -                        |
| <b>ESM</b><br>n=1   | 0               | 1<br>(100%)           | 0           | -                                       | 0              | 1<br>(100%)           | 0   | -                        |
| <b>STM</b><br>n=1   | 0               | 1<br>(100%)           | 0           | -                                       | 1<br>(100%)    | 0                     | 0   | 400 mg                   |

Es konnte vor allem durch VPA (76,1%) und durch LTG (54,3%) eine Anfallsfreiheit erzielt werden, die anderen Medikamente wurden von zu wenigen Patienten eingenommen, um eine relevante Aussage treffen zu können. Nebenwirkungen verspürten bei VPA (27,7%) und LTG (23,9%) jeweils weniger als ein Drittel der Patienten.

#### 4.8.2. Kombinationstherapie

Bei 197 Patienten (44,2%) der 446 behandelten Patienten wurde eine Kombinationstherapie angewandt. Dabei erhielten 137 Patienten eine Zweifachkombination (69,5%), 50 Patienten eine Dreifachkombination (25,4%) und zehn Patienten eine Vierfachkombination (5,1%). Tabelle 17 zeigt hierüber eine Übersicht.

**Tabelle 17:** Medikamentöse Behandlung mit Kombinationen

| <b>Kombination</b>  | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|---------------------|-----------------------------------|
| Zweifachkombination | 137 (69,5%)                       |
| Dreifachkombination | 50 (25,4%)                        |
| Vierfachkombination | 10 (5,1%)                         |

**n=197 Patienten**

Insgesamt gesehen, wurden von den Patienten, die mit einer Kombination von Medikamenten behandelt wurden, 103 Patienten (52,3%) anfallsfrei, 92 Patienten (46,7%) der 197 Patienten litten weiter unter Anfällen, von zwei Patienten fehlte diese Information. Nebenwirkungen traten bei 66 Patienten (33,5%) auf, 131 Patienten (66,5%) waren nebenwirkungsfrei. Diesen Sachverhalt stellen die Tabellen 18 und 19 dar.

**Tabelle 18:** Anfallsfreiheit unter Kombinationstherapie

| <b>Anfallsfreiheit</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------|-----------------------------------|
| ja                     | 103 (52,3%)                       |
| nein                   | 92 (46,7%)                        |
| nicht bekannt          | 2 (1%)                            |

**n=197 Patienten**

**Tabelle 19:** Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie

| <b>Nebenwirkungen</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|-----------------------|-----------------------------------|
| ja                    | 66 (33,5%)                        |
| nein                  | 131 (66,5%)                       |

**n=197 Patienten**

Mehr als die Hälfte aller mit einer Kombination behandelten Patienten (52,3%) konnten anfallsfrei werden, circa ein Drittel der Patienten mit einer Kombinationstherapie litt unter Nebenwirkungen (33,5%).

## A Analyse zur Anfallsfreiheit

Anfallsfrei wurden von den 137 Patienten mit Zweifachkombination 79 Patienten (57,7%), wobei von einem Patienten die Information nicht vorlag (0,7%) und 57 Patienten unter Anfällen (41,6%) litten. Von den 50 Patienten mit einer Dreifachkombination waren 21 Patienten (42%) anfallsfrei, die Angabe eines Patienten (2%) fehlte und 28 Patienten hatten weiter Anfälle (56%). Schließlich wurden von den zehn Patienten mit Vierfachkombination drei Patienten (30%) anfallsfrei. Hierüber zeigt Tabelle 20 eine Übersicht.

Tabelle 20: Analyse zur Anfallsfreiheit der Kombinationstherapie

| Kombination                            | Anfallsfreiheit |            |          |
|--|-----------------|------------|----------|
|  | ja              | nein       | n.b.     |
| Zweifachkombination<br>n=137 Patienten | 79 (57,7%)      | 57 (41,6%) | 1 (0,7%) |
| Dreifachkombination<br>n=50 Patienten  | 21 (42%)        | 28 (56%)   | 1 (2%)   |
| Vierfachkombination<br>n=10 Patienten  | 3 (30%)         | 7 (70%)    | -        |

Es zeigt sich, dass vor allem bei den Patienten, die mit einer Zweifachkombination behandelt wurden, mehr als die Hälfte anfallsfrei wurde (57,7%).

## B Analyse zu den Nebenwirkungen

Unter Nebenwirkungen litten von den 137 Patienten mit Zweifachkombinationen 36 Patienten (26,3%), 101 Patienten waren nebenwirkungsfrei. Von den 50 mit Dreifachkombinationen behandelten Patienten hatten 25 Patienten (50%) Nebenwirkungen, genauso viele Patienten hatten keine Nebenwirkungen. Schließlich gaben fünf Patienten (50%) der zehn Patienten mit Vierfachkombinationen an, unter

Nebenwirkungen zu leiden, die andere Hälfte hatte keine Nebenwirkungen. Dies stellt Tabelle 21 dar.

**Tabelle 21:** Analyse zu den Nebenwirkungen der Kombinationstherapie

| <b>Kombination</b>                     | <b>Nebenwirkungen</b> |             |
|--|-----------------------|-------------|
|  | <b>ja</b>             | <b>nein</b> |
| Zweifachkombination<br>n=137 Patienten | 36 (26,3%)            | 101 (73,7%) |
| Dreifachkombination<br>n=50 Patienten  | 25 (50%)              | 25 (50%)    |
| Vierfachkombination<br>n=10 Patienten  | 5 (50%)               | 5 (50%)     |

Bei der Einnahme von zwei Medikamenten lag die Zahl der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei knapp über einem Viertel der mit dieser Kombination behandelten Patienten (26,3%). Bei den Dreifach- und Vierfachkombinationen waren es jeweils die Hälfte. Es zeigt sich, dass je höher die Zahl an eingenommenen Medikamenten war, desto häufiger Nebenwirkungen auftraten.

## **C Analyse der einzelnen Medikamentenkombinationen**

### **c1 Kombination von zwei Medikamenten (137 Patienten)**

Tabelle 22 zeigt eine Übersicht zu den Patienten, die eine Zweifachkombination eingenommen haben, sowie die erzielte Anfallsfreiheit und aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Einbeziehung der jeweiligen Durchschnittsdosierung.

**Tabelle 22:** Anzahl der Patienten mit Zweifachkombination, Anfallsfreiheit und UAW

| Medikamenten-<br>kombination | Patienten <sup>1</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d<br>[mg] | Patienten <u>mit</u><br>Anfallsfreiheit <sup>2</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d bei<br>Anfallsfreiheit<br>[mg] | Patienten<br><u>mit</u> UAW <sup>2</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d<br>bei UAW<br>[mg] |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------|---|--|---|------------------------------|
| VPA/LTG                      | 39 (28,5%)                      | 1453/201          | 29 (74,4%)<br>n.b. 1 (2,6%)                                   | 1333/191                                 | 9 (23,1%)   | 2083/183                     |
| VPA/PB                       | 16 (11,8%)                      | 1941/138          | 11 (68,8%)  | 1905/145                                 | 3 (18,8%)   | 2100/167                     |
| LTG/LEV                      | 15 (11%)                        | 350/2052          | 8 (53,3%)   | 288/1750                                 | 4 (26,7%)   | 425/1750                     |
| VPA/TPM                      | 12 (8,8%)                       | 1096/154          | 7 (58,3%)   | 1257/143                                 | 5 (41,7%)   | 1360/165                     |
| VPA/ESM                      | 8 (5,9%)                        | 1425/838          | 6 (75%)   | 1283/617                                 | 2 (25%)   | 1050/650                     |
| VPA/LEV                      | 8 (5,9%)                        | 1775/2313         | 6 (75%)   | 2000/2250                                | 3 (37,5%)   | 1833/2167                    |
| LTG/TPM                      | 6 (4,4%)                        | 492/225           | 5 (83,3%)   | 430/210                                  | 1 (16,7%)   | 200/300                      |
| LTG/PRM                      | 4 (2,9%)                        | 487/563           | 1 (25%)   | 650/1125                                 | 2 (50%)   | 530/438                      |
| LTG/ESM                      | 3 (2,2%)                        | 400/617           | 2 (66,7%)   | 500/675                                  | 0   | -                            |
| LEV/PB                       | 3 (2,2%)                        | 3333/137          | 0   | -  | 1 (33,3%)   | 4500/50                      |
| LTG/PB                       | 3 (2,2%)                        | 367/108           | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/PRM                      | 2 (1,5%)                        | 1750/469          | 1 (50%)   | 1000/500                                 | 1 (50%)   | 1000/500                     |
| VPA/PHT                      | 2 (1,5%)                        | 3575/325          | 1 (50%)   | 3250/250                                 | 1 (50%)   | 3900/400                     |
| VPA/CLB                      | 2 (1,5%)                        | 1000/10           | 0   | -  | 0   | -                            |
| LTG/CZP                      | 2 (1,5%)                        | 200/5             | 0   | -  | 0   | -                            |
| LTG/CLB                      | 2 (1,5%)                        | 237,5/12,5        | 1 (50%)   | 400/5                                    | 0   | -                            |
| CBZ/TPM                      | 2 (1,5%)                        | 1400/250          | 0   | -  | 1 (50%)   | 1400/400                     |
| VPA/CBZ                      | 1 (0,7%)                        | 1500/1000         | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/BR                       | 1 (0,7%)                        | 600/1700          | 0   | -  | 1 (100%)  | 600/1700                     |
| PRM/TPM                      | 1 (0,7%)                        | 1000/600          | 0   | -  | 0   | -                            |
| PB/TPM                       | 1 (0,7%)                        | 100/600           | 1 (100%)  | 100/600                                  | 0   | -                            |
| OXC/LEV                      | 1 (0,7%)                        | 900/4000          | 0   | -  | 1 (100%)  | 900/4000                     |
| LTG/TGB                      | 1 (0,7%)                        | 300/10            | 0   | -  | 0   | -                            |
| LTG/CBZ                      | 1 (0,7%)                        | 100/1200          | 0   | -  | 0   | -                            |
| LEV/PRM                      | 1 (0,7%)                        | 1000/750          | 0   | -  | 1 (100%)  | 1000/750                     |

1 n =137 Patienten

2 n= jeweilige Patienten aus 1

Es stellte sich heraus, dass mit **VPA/LTG** nahezu drei Viertel (74,4%) der mit dieser Kombination behandelten Patienten anfallsfrei wurden und weniger als ein Viertel dieser Patienten (23,1%) unerwünschte Arzneimittelwirkungen angab.

Unter **VPA/PB** wurden 68,8% anfallsfrei und Nebenwirkungen hatten weniger als 20% dieser Patienten (18,8%).

Mit **LTG/LEV** konnte mehr als die Hälfte (53,3%) der mit dieser Kombination behandelten Patienten anfallsfrei werden, etwas mehr als ein Viertel dieser Patienten gab Nebenwirkungen an (26,7%).

Schließlich konnte mit der Kombination **VPA/TPM** bei fast 60% der Patienten eine Anfallsfreiheit erreicht werden (58,3%), allerdings gaben 41,7% dieser Patienten Nebenwirkungen an.

Eine Einstufung der Einzelkomponenten der Zweifachkombinationen im Hinblick auf die Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen enthält Tabelle 23.

**Tabelle 23:** Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen nach Einzelkomponenten bei Zweifachkombinationen

| <b>Kombination<sup>1</sup> mit</b><br>(Mehrfachnennungen möglich) | <b>Anfallsfreiheit</b><br>n= Patienten aus 1 | <b>Nebenwirkungen</b><br>n= Patienten aus 1 |
|---|--|---|
| <b>VPA</b> n=91 Patienten   | 61 (67%)                                     | 25 (27,5%)                                  |
| <b>LTG</b> n=76 Patienten   | 46 (60,5%)                                   | 16 (21,2%)                                  |
| <b>LEV</b> n=28 Patienten   | 14 (50%)                                     | 10 (35,7%)                                  |
| <b>TPM</b> n=22 Patienten   | 13 (59,1%)                                   | 7 (31,8%)                                   |

Die höchste Anfallsfreiheit wurde bei Kombinationen mit VPA erzielt (67%). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Kombinationen mit LEV auf (35,7%), für VPA liegt der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen (27,5%) nahe bei dem Wert der aufgetretenen Nebenwirkungen für VPA in Monotherapie (27,7%). Es gilt aber zu beachten, dass diese Tabelle nur eine Einstufung wiedergibt und aufgrund der Mehrfachnennungen der einzelnen Komponenten keine statistisch verwendbaren Zahlen enthält.

## **c2 Kombination von drei Medikamenten (50 Patienten)**

Tabelle 24 stellt eine Übersicht über die Patienten dar, die mit Dreifachkombinationen behandelt wurden, unter Berücksichtigung der Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen sowie der jeweiligen Durchschnittsdosierung.

Tabelle 24: Anzahl der Patienten mit Dreifachkombination, Anfallsfreiheit und UAW

| Medikamenten-<br>kombination | Patienten <sup>1</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d<br>[mg] | Patienten <u>mit</u><br>Anfallsfreiheit <sup>2</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d bei<br>Anfallsfreiheit<br>[mg] | Patienten<br><u>mit</u> UAW <sup>2</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d<br>bei UAW<br>[mg] |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------|---|--|---|------------------------------|
| VPA/LTG/PB                   | 6 (12%)                         | 1850/304/83       | 4 (66,7%)   | 1725/269/75                              | 3 (50%)   | 1300/258/100                 |
| VPA/LTG/LEV                  | 6 (12%)                         | 1900/267/2333     | 3 (50%)   | 1867/250/2667                            | 4 (66,7%)   | 1475/288/2250                |
| VPA/PB/TPM                   | 4 (8%)                          | 1550/56/106       | 3 (75%)   | 1733/58/108                              | 2 (50%)   | 1400/50/113                  |
| VPA/PB/ESM                   | 3 (6%)                          | 2500/100/667      | 1 (33,3%)   | 4000/100/1000                            | 2 (66,7%)   | 3250/100/875                 |
| VPA/LTG/MSM                  | 2 (4%)                          | 1875/200/600      | 2 (100%)  | 1875/200/600                             | 1 (50%)   | 1500/200/300                 |
| LTG/LEV/TPM                  | 2 (4%)                          | 475/1500/225      | 0<br>n.b. 1 (50%)   | -  | 1 (50%)   | 550/2000/50                  |
| VPA/PRM/TPM                  | 2 (4%)                          | 1500/375/237,5)   | 0   | -  | 1 (50%)   | 1000/250/75                  |
| CBZ/LEV/TPM                  | 1 (2%)                          | 600/n.b./250      | 0   | -  | 0   | -                            |
| CBZ/PB/TPM                   | 1 (2%)                          | 800/250/400       | 1 (100%)  | 800/250/400                              | 1 (100%)  | 800/250/400                  |
| LTG/CBZ/LEV                  | 1 (2%)                          | 100/1000/2000     | 0   | -  | 0   | -                            |
| LTG/CBZ/TPM                  | 1 (2%)                          | 300/400/150       | 0   | -  | 1 (100%)  | 300/400/150                  |
| LTG/LEV/PB                   | 1 (2%)                          | 600/4500/25       | 1 (100%)  | 600/4500/25                              | 0   | -                            |
| LTG/PHT/DZP                  | 1 (2%)                          | 225/200/25        | 0   | -  | 1 (100%)  | 225/200/25                   |
| LTG/PRM/MSM                  | 1 (2%)                          | 35/750/600        | 1 (100%)  | 35/750/600                               | 0   | -                            |
| LTG/TPM/CLB                  | 1 (2%)                          | 500/200/20        | 0   | -  | 0   | -                            |
| OXC/LEV/TPM                  | 1 (2%)                          | 1200/4000/400     | 0   | -  | 0   | -                            |
| PB/TPM/CLB                   | 1 (2%)                          | 100/400/20        | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/LEV/CLB                  | 1 (2%)                          | 1800/3000/25      | 1 (100%)  | 1800/3000/25                             | 0   | -                            |
| VPA/LEV/CZP                  | 1 (2%)                          | 2500/4000/2,75    | 0   | -  | 1 (100%)  | 2500/4000/2,75               |
| VPA/LEV/ESM                  | 1 (2%)                          | 2400/3000/750     | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/LEV/PB                   | 1 (2%)                          | 1500/2000/50      | 0   | -  | 1 (100%)  | 1500/2000/50                 |
| VPA/LTG/CLB                  | 1 (2%)                          | 600/25/7,5        | 1 (100%)  | 600/25/7,5                               | 0   | -                            |
| VPA/LTG/CZP                  | 1 (2%)                          | 1500/225/1,5      | 0   | -  | 1 (100%)  | 1500/225/1,5                 |
| VPA/LTG/PRM                  | 1 (2%)                          | 4200/350/1125     | 1 (100%)  | 4200/350/1125                            | 1 (100%)  | 4200/350/1125                |
| VPA/LTG/TGB                  | 1 (2%)                          | 600/200/400       | 0   | -  | 1 (100%)  | 600/200/400                  |
| VPA/LTG/TPM                  | 1 (2%)                          | 300/400/400       | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/OXC/LEV                  | 1 (2%)                          | 900/900/1000      | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/PB/MSM                   | 1 (2%)                          | 3000/100/900      | 1 (100%)  | 3000/100/900                             | 1 (100%)  | 3000/100/900                 |
| VPA/PHT/ESM                  | 1 (2%)                          | 3450/300/750      | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/TPM/CLB                  | 1 (2%)                          | 3500/400/10       | 0   | -  | 1 (100%)  | 3500/400/10                  |
| VPA/TPM/DZP                  | 1 (2%)                          | 500/200/1         | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/TPM/ESM                  | 1 (2%)                          | 900/50/500        | 1 (100%)  | 900/50/500                               | 1 (100%)  | 900/50/500                   |

1 n=50 Patienten

2 n= jeweilige Patienten aus 1

Die Zahlen der Patienten, die mit einer Dreifachkombination an Medikamenten behandelt wurden, sind pro Medikamentenkonstellation zu gering, um statistische Aussagen treffen zu können. Es ist aber auffällig, dass bei VPA/LTG/PB zwei Drittel der damit behandelten Patienten anfallsfrei wurden und die Hälfte darunter Nebenwirkungen verspürte. Unter VPA/LTG/LEV kam es bei der Hälfte der mit dieser Kombination behandelten Patienten zu Anfallsfreiheit, zwei Drittel dieser Patienten litten aber auch unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Eine Einstufung der Einzelkomponenten der Dreifachkombinationen im Hinblick auf die Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen enthält Tabelle 25.

**Tabelle 25:** Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen nach Einzelkomponenten bei Dreifachkombinationen

| <b>Kombination<sup>1</sup> mit</b><br>(Mehrfachnennungen möglich) | <b>Anfallsfreiheit</b><br>n= Patienten aus 1 | <b>Nebenwirkungen</b><br>n= Patienten aus 1 |
|---|--|---|
| <b>VPA</b> n=38 Patienten   | 18 (47,4%)                                   | 21 (55,3%)                                  |
| <b>LTG</b> n=27 Patienten   | 13 (48,1%)<br>1 n.b. (3,7%)                  | 14 (51,9%)                                  |
| <b>LEV</b> n=17 Patienten   | 5 (29,4%)<br>1 n.b. (5,9%)                   | 7 (41,2%)                                   |
| <b>TPM</b> n=18 Patienten   | 5 (27,8%)<br>1 n.b. (5,6%)                   | 8 (44,4%)                                   |

Die höchste Anfallsfreiheit wurde bei Kombinationen mit LTG erzielt (48,1%), dicht gefolgt von VPA (47,4%). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Kombinationen mit VPA auf (55,3%), gefolgt von LTG (51,9%), TPM (44,4%) und LEV (41,2%). Auch hier gilt zu beachten, dass diese Tabelle nur eine Einstufung wiedergibt und aufgrund der Mehrfachnennungen der Komponenten keine statistisch verwendbaren Zahlen enthält.

### **c3 Kombination von vier Medikamenten (10 Patienten)**

Tabelle 26 enthält schließlich eine Zusammenstellung der Patienten, die mit Vierfachkombinationen behandelt wurden. Sie stellt ebenfalls die erzielte Anfallsfreiheit und aufgetretene Nebenwirkungen dar.

**Tabelle 26:** Anzahl der Patienten mit Vierfachkombination, Anfallsfreiheit und UAW

| Medikamenten-<br>kombination | Patienten <sup>1</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d<br>[mg]     | Patienten <u>mit</u><br>Anfallsfreiheit <sup>2</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d bei<br>Anfallsfreiheit<br>[mg] | Patienten<br><u>mit</u> UAW <sup>2</sup><br>n (%) | Ø Dosis/d<br>bei UAW<br>[mg] |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---|--|---|------------------------------|
| VPA/LTG/LEV/CLB              | 2 (20%)                         | 1500/300/<br>2500/15  | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/LTG/CBZ/PB               | 1 (10%)                         | 100/n.b./<br>n.b./100 | 0   | -  | 1 (100%)  | 100/n.b./<br>n.b./100        |
| VPA/LTG/LEV/TPM              | 1 (10%)                         | 3000/400/<br>200/25   | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/LTG/PB/ESM               | 1 (10%)                         | 3000/300/<br>100/750  | 1 (100%)  | 3000/300/<br>100/750                     | 1 (100%)  | 3000/300/<br>100/750         |
| VPA/LTG/PRM/ESM              | 1 (10%)                         | 2000/400/<br>500/500  | 0   | -  | 0   | -                            |
| VPA/LTG/TPM/ESM              | 1 (10%)                         | 1200/50/<br>100/750   | 0   | -  | 1 (100%)  | 1200/50/<br>100/750          |
| VPA/PB/PHT/PRM               | 1 (10%)                         | 1550/75/<br>300/500   | 1 (100%)  | 1550/75/<br>300/500                      | 1 (100%)  | 1550/75/<br>300/500          |
| VPA/PB/TPM/CLB               | 1 (10%)                         | 2000/100/<br>500/10   | 0   | -  | 1 (100%)  | 2000/100/<br>500/10          |
| LTG/PRM/ESM/CLB              | 1 (10%)                         | 200/500/<br>750/50    | 1 (100%)  | 200/500/<br>750/50                       | 0   | -                            |

1 n=10 Patienten

2 n= jeweilige Patienten aus 1

In dieser Patientengruppe erhielten nur zwei Patienten (20%) die gleiche Medikamentenkombination (VPA/LTG/LEV/CLB), worunter allerdings kein Patient anfallsfrei wurde. Insgesamt bestand bei drei dieser zehn Patienten (30%) Anfallsfreiheit (LTG/PRM/ESM/CLB, VPA/LTG/PB/ESM, VPA/PB/PHT/PRM). Unter Nebenwirkungen litten fünf Patienten (50%). Sie nahmen folgende Kombinationen ein: VPA/LTG/CBZ/PB, VPA/LTG/PB/ESM, VPA/LTG/TPM/ESM, VPA/PB/PHT/PRM, VPA/PB/TPM/CLB. Um Rückschlüsse auf den Erfolg der mit diesen Kombinationen behandelten Patienten ziehen zu können, ist die Anzahl der jeweiligen Patienten zu klein. Es ist aber auffällig, dass bei allen Vierfachkombinationen bis auf die letzte (LTG/PRM/ESM/CLB), immer Valproinsäure eine Komponente darstellte.

Eine Einstufung der Einzelkomponenten der Vierfachkombinationen im Hinblick auf die Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen enthält Tabelle 27.

**Tabelle 27:** Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen nach Einzelkomponenten bei Vierfachkombinationen

| <b>Kombination<sup>1</sup> mit</b><br>(Mehrfachnennungen möglich) | <b>Anfallsfreiheit</b><br>n= Patienten aus 1 | <b>Nebenwirkungen</b><br>n= Patienten aus 1 |
|---|--|---|
| <b>VPA</b> n=9 Patienten  | 2 (22,2%)                                    | 5 (55,6%)                                   |
| <b>LTG</b> n=8 Patienten  | 2 (25%)                                      | 3 (37,5%)                                   |
| <b>LEV</b> n=3 Patienten  | 0  | 0   |
| <b>TPM</b> n=3 Patienten  | 0  | 2 (66,7%)                                   |

Die höchste Anfallsfreiheit wurde bei Kombinationen mit LTG erzielt (25%), dicht gefolgt von VPA (22,2%). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Kombinationen mit TPM (66,7%) und VPA (55,6%) auf. Auch hier gilt zu beachten, dass diese Tabelle nur eine Einstufung wiedergibt und aufgrund der Mehrfachnennungen der einzelnen Komponenten keine statistisch verwendbaren Zahlen enthält.

#### 4.8.3. Zusammenfassende Auswertung der medikamentösen Behandlung

Tabelle 28 enthält eine Übersicht über die Effektivität der medikamentösen Therapie im Hinblick auf die Mono- und die Kombinationstherapie.

**Tabelle 28:** Effektivität der medikamentösen Therapie

| <b>Therapie</b>             | <b>Anzahl der Patienten</b><br>n (%) <sup>1</sup> | <b>Anfallsfreiheit erzielt</b><br>bei n (%) Patienten <sup>2</sup> | <b>keine unerwünschte Arzneimittelwirkung</b><br>bei n (%) Patienten <sup>2</sup> |
|-----------------------------|---|--|---|
| <b>MONOTHERAPIE</b>         |   |  |   |
| <b>VPA</b>                  | 184 (41,3%)                                       | 140 (76,1%)  | 133 (72,3%)   |
| <b>LTG</b>                  | 46 (10,3%)  | 25 (54,3%)   | 35 (76,1%)  |
| <b>TPM</b>                  | 1 (0,2%)  | 1 (100%)   | 0   |
| <b>KOMBINATIONSTHERAPIE</b> |   |  |   |
| <b>VPA/LTG</b>              | 39 (8,7%)   | 29 (74,4%)   | 30 (76,9%)  |
| <b>VPA/PB</b>               | 16 (3,6%)   | 11 (68,8%)   | 13 (81,3%)  |
| <b>LTG/LEV</b>              | 15 (3,4%)   | 8 (53,3%)  | 11 (73,3%)  |
| <b>VPA/TPM</b>              | 12 (2,7%)   | 7 (58,3%)  | 7 (58,3%)   |

<sup>1</sup> n = 446 Patienten

<sup>2</sup> n = jeweilige Patienten aus 1

In der **Monotherapie** können VPA und LTG als erfolgreich bewertet werden.

Unter **VPA** kam es bei mehr als drei Viertel (76,1%) der Patienten zu Anfallsfreiheit und etwas weniger als drei Viertel der Patienten waren nebenwirkungsfrei (72,3%).

Unter **LTG** waren mehr als die Hälfte der Patienten anfallsfrei (54,3%) und mehr als drei Viertel der Patienten ohne Nebenwirkungen (76,1%).

Für die Einstufung von **TPM**, welches als vielversprechendes neueres Antikonvulsivum gehandelt wird, ist der Anteil der Patienten der Studie zu gering, als dass Aussagen getroffen werden können.

In der **Kombinationstherapie** können als erfolgreich folgende Konstellationen bewertet werden:

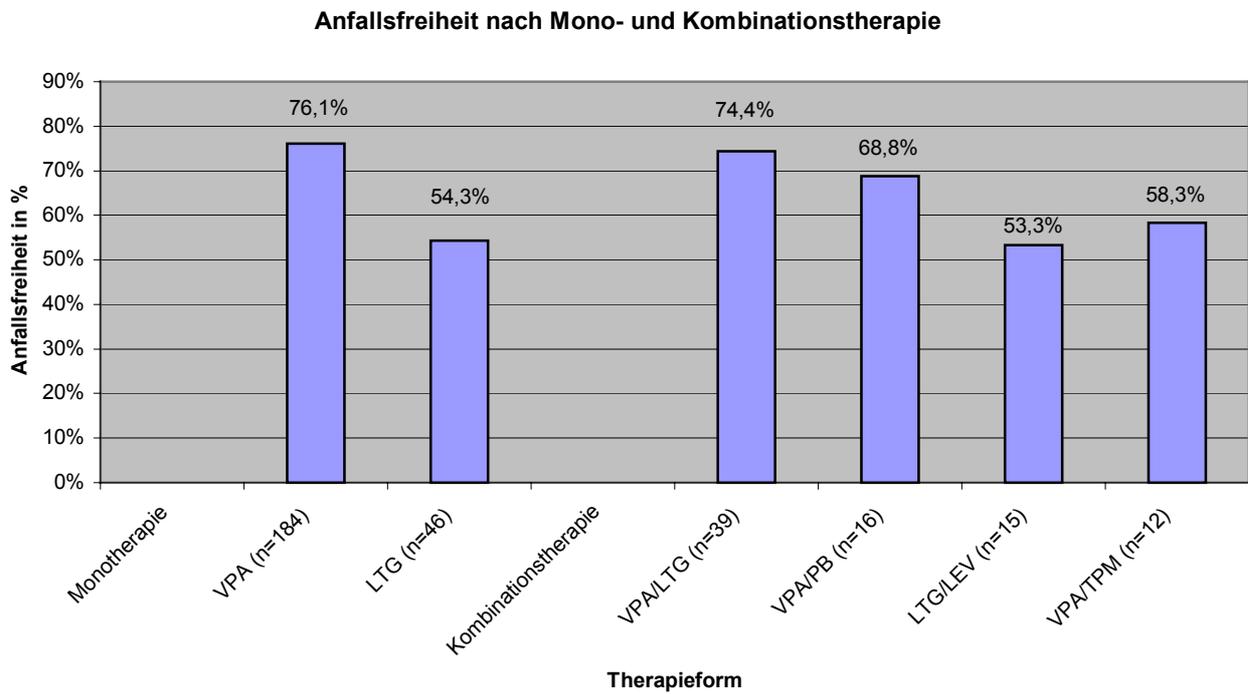
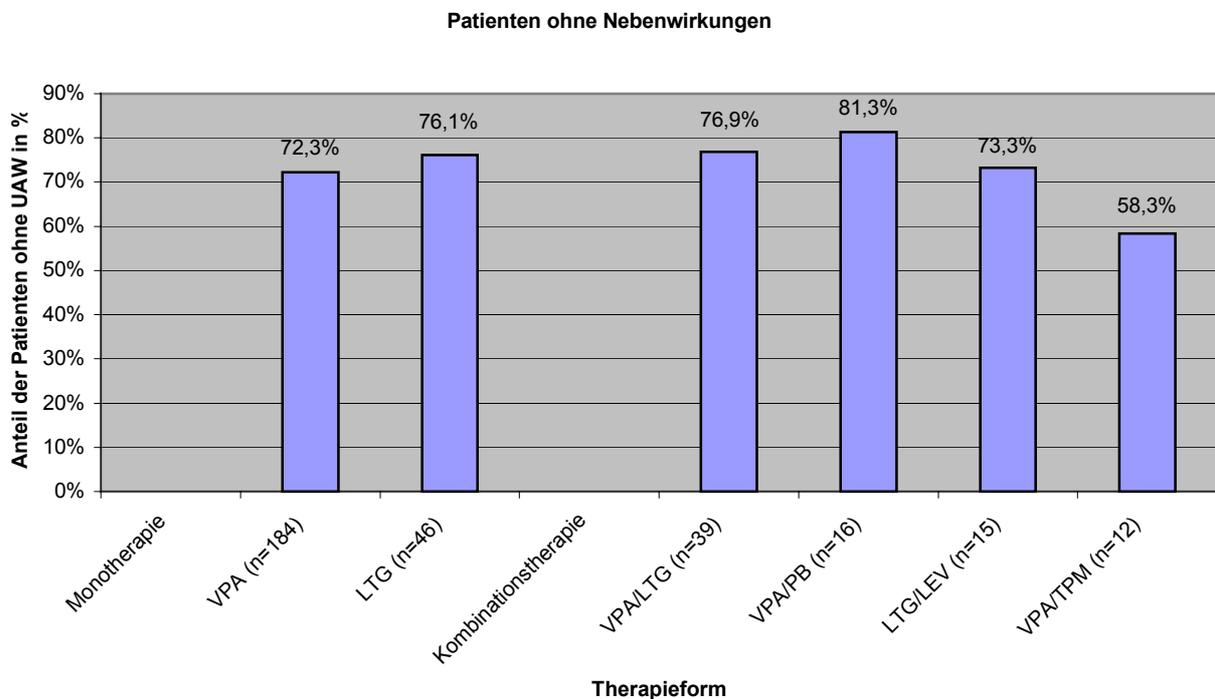
Unter **VPA/LTG** konnten nahezu drei Viertel (74,4%) der mit dieser Kombination behandelten Patienten anfallsfrei werden und mehr als drei Viertel dieser Patienten (76,9%) blieben von unerwünschten Arzneimittelwirkungen verschont.

Unter **VPA/PB** wurden 68,8% anfallsfrei und mehr als 80% dieser Patienten (81,3%) ohne Nebenwirkungen.

Mit **LTG/LEV** erreichte mehr als die Hälfte (53,3%) der mit dieser Kombination behandelten Patienten eine Anfallsfreiheit, etwas weniger als drei Viertel dieser Patienten blieben ohne Nebenwirkungen (73,3%).

Schließlich konnten mit der Kombination **VPA/TPM** fast 60% der Patienten anfallsfrei werden (58,3%) und die gleiche Anzahl an Patienten war ohne Nebenwirkungen.

Die Ergebnisse aus Tabelle 28 werden in den Schaubildern 2 und 3 graphisch dargestellt, wobei die Werte zu TPM aufgrund der niedrigen Patientenzahl vernachlässigt wurden.

Schaubild 2:Schaubild 3:

Die Tabelle 29 zieht einen Vergleich zwischen den Medikamenten VPA und LTG in Monotherapie unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika.

**Tabelle 29:** Patientencharakteristika der Patienten mit VPA- bzw. LTG-Monotherapie

| <b>Patientencharakteristika</b>  | <b>VPA</b><br>n=184 Patienten | <b>LTG</b><br>n=46 Patienten |
|--|-------------------------------|------------------------------|
| <b>GESCHLECHT w:m ; (%:%)</b>  | 100:84; (54,3%:45,7%)         | 31:15; (67,4%:32,6%)         |
| <b>Ø ALTER der Erstmanifestation in Jahren</b>   | 13,6                          | 12,7                         |
| <b>DIAGNOSE</b> (Mehrfachzuordnungen möglich)  |                               |                              |
| <b>Pyknolepsie</b>   | 16 (8,7%); n.b. 6 (3,3%)      | 6 (13%); n.b. 1 (2,2%)       |
| <b>JAE</b>   | 23 (12,5%); n.b. 5 (2,7%)     | 7 (15,2%); n.b. 1 (2,2%)     |
| <b>JME</b>   | 62 (33,7%)                    | 13 (28,3%)                   |
| <b>GM alleinig</b>   | 20 (10,9%)                    | 6 (13%)                      |
| <b>Aufwach-GM</b>  | 95 (56,6%); n.b.22 (12%)      | 23 (50%); n.b. 6 (13%)       |
| <b>Andere</b>  | 39 (21,2%)                    | 15 (32,6%)                   |
| <b>DOSIS</b>   |                               |                              |
| <b>Durchschnittsdosierung / d in mg</b>  | 1177,6                        | 376,4                        |
| <b>prozentualer Anteil der empfohlenen Tagesdosis</b><br>(definiert: für VPA=1500mg/d, für LTG=300 mg) | 78,5%                         | 125,5%                       |

Im Hinblick auf den prozentualen Anteil an der definierten empfohlenen Tagesdosis lässt sich erkennen, dass bei den Patienten der Studie im Durchschnitt bei VPA eine niedrigere Dosis verwendet wurde und im Durchschnitt noch 21,5% Spielraum zur Aufdosierung vorlag. Bei LTG dagegen lag der Anteil an der empfohlenen Tagesdosis im Durchschnitt zu 25,5%, also einem Viertel, höher.

#### 4.8.4. Medikamentenwechsel

Es stellte sich heraus, dass von den 446 medikamentös behandelten Patienten bei 48 Patienten (10,8%) zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie ein Medikamentenwechsel stattgefunden hatte, 387 Patienten (86,8%) behielten ihre aktuelle Medikation bei, von 11 Patienten fehlte diese Information (2,5%). Dies stellt Tabelle 30 dar.

**Tabelle 30:** Aktueller Medikamentenwechsel der bereits medikamentös behandelten Patienten

| <b>aktueller Medikamentenwechsel</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>ja</b>                            | 48 (10,8%)                        |
| <b>nein</b>                          | 387 (86,8%)                       |
| <b>nicht bekannt</b>                 | 11 (2,5%)                         |

**n=446 Patienten**

Von den 30 nicht medikamentös behandelten Patienten wurde bei neun Patienten eine Medikation etabliert (30%), und zwar bei zwei Patienten als Erstmedikation (6,7%) und bei sieben Patienten (23,3%) als Wiedereinführung der antikonvulsiven Medikation. 17 Patienten (56,7%) der nicht medikamentös behandelten Patienten nahmen weiterhin keine Medikamente, von vier Patienten (13,3%) fehlten diese Information. Eine Übersicht hierüber bietet Tabelle 31.

**Tabelle 31:** Medikamenteninitiation der nicht medikamentös behandelten Patienten

| <b>Medikamenteninitiation</b>     | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>neu/ bzw. Wiedereinführung</b> | 9 (30%)                           |
| <b>keine Medikation</b>           | 17 (56,7%)                        |
| <b>nicht bekannt</b>              | 4 (13,3%)                         |

**n=30 Patienten**

### **A Subgruppenanalyse der Patientengruppe mit (Wieder-) Einführung der Medikation n=9 Patienten**

Zwei Patienten (22,2%) erhielten eine Erstmedikation, als Medikamente wurden zum einen LTG in Monotherapie eingeführt, zum anderen VPA in Monotherapie.

Sieben Patienten (77,8%) erfuhren eine Wiedereinführung der antikonvulsiven Medikation, wovon in Monotherapie bei einem Patienten (11,1%) LTG eingesetzt wurde

und bei fünf Patienten VPA (55,5%). In Kombinationstherapie wurde bei einem Patienten (11,1%) die Kombination VPA/CLB eingeführt.

## **B Subgruppenanalyse der bereits in medikamentöser Behandlung befindlichen Patientengruppe** n=48 Patienten

### **b1 Gründe des Wechsels**

- 38 Patienten (79,2%) wechselten die Medikation, um die Anfallskontrolle zu verbessern, von diesen litten drei zusätzlich unter Nebenwirkungen und zwei Patientinnen wechselten zusätzlich aufgrund eines Kinderwunsches beziehungsweise der Säuglingspflege.
- Bei zwei Patienten wurde die antikonvulsive Medikation abgesetzt (4,2%) und bei einem Patienten ein Antikonvulsivum reduziert (2,1%).
- Aufgrund des EEG-Befundes wechselte man die Medikation bei einem Patienten (2,1%).
- Sechs Patienten wechselten schließlich aufgrund von Nebenwirkungen (12,5%).

### **b2 Übersicht über die Art des Wechsels**

Von den insgesamt 249 mit Monotherapie behandelten Patienten wechselten 19 Patienten (7,6%). Die bestehende Medikation änderte sich bei 29 Patienten (14,7%) der 197 mit Kombinationstherapie behandelten Patienten.

### **b3 Wechsel von Medikamenten in Monotherapie**

(n=19 Patienten)

Insgesamt wurden von den 48 Patienten, bei denen ein Medikamentenwechsel stattgefunden hatte, 19 Patienten vor dem Wechsel mit einer Monotherapie behandelt. Es konnte herausgefunden werden, dass 13 Patienten von einer Monotherapie auf eine Kombinationstherapie umgestellt wurden (68,4%) und vier Patienten auf ein anderes Medikament in Monotherapie (21,1%) wechselten. Schließlich wurde bei zwei Patienten die antikonvulsive Medikation abdosiert (10,5%), bei beiden bestand Anfallsfreiheit und bei einem Nebenwirkungen.

- Wechsel auf eine Kombinationstherapie  
Bei fünf Patienten (26,3%) wurde zu VPA ein zweites Medikament hinzudosiert (LTG bei zwei Patienten, TPM bei zwei Patienten und PB bei einem Patienten).  
Sieben Patienten (36,8%) erhielten zu LTG ein zweites Präparat (LEV bei drei Patienten, VPA bei zwei Patienten, und bei jeweils einem Patienten PRM und ESM).  
Schließlich wurde bei einem Patienten (5,3%) zu CBZ LTG als Kombinationspräparat hinzudosiert.
- Wechsel auf ein anderes Medikament in Monotherapie  
Es stellte sich heraus, dass alle vier Patienten (21,1%) auf LTG umgestellt wurden: zwei Patienten von VPA und jeweils ein Patient von STM und CBZ.
- Abdosierung der Medikation  
Es wurde bei zwei Patienten die antikonvulsive Medikation abdosiert (10,5%).

#### **b4 Wechsel von Medikamenten in Kombinationstherapie**

n=29 Patienten

Insgesamt wurden von den 48 Patienten, bei denen ein Medikamentenwechsel stattgefunden hatte, 29 Patienten vor dem Wechsel mit einer Kombinationstherapie behandelt.

Die Untersuchung dieses Wechsel ergab, dass sechs Patienten (20,7%) von einer Kombinationstherapie auf eine Therapie mit nur einem Medikament umgestellt wurden und 23 Patienten (79,3%) eine andere Art von Kombination an Medikamenten erhielten.

- Wechsel auf eine Monotherapie  
Auf eine Monotherapie mit VPA wurden zwei Patienten (6,9%) umgestellt (von VPA/PRM bzw. von LTG/PHT/DZP), ebenfalls zwei Patienten (6,9%) auf eine Monotherapie mit LTG (von LTG/PB bzw. von LTG/PRM/MSM).  
Jeweils ein Patient (3,4%) wechselte auf LEV (von OXC/LEV) und TPM (von CBZ/LEV/TPM).

- Wechsel auf eine andere Art von Kombinationstherapie

*Reduzierend* wurden ein Patient (3,4%) von einer Vierfachkombination auf eine Dreifachkombination umgestellt (von VPA/LTG/CBZ/PB auf VPA/LTG/PB). Vier Patienten (13,8%) wechselten von einer Dreifachkombination auf eine Zweifachkombination: zwei Patienten wurden auf VPA/TPM umgestellt (von LTG/CBZ/TPM bzw. von VPA/TPM/DZP) und zwei Patienten wechselten von LTG/LEV/TPM auf LEV/TPM bzw. auf LTG/LEV.

*Addiert* wurde bei acht Patienten (27,6%) ein Medikament, das heißt, es erfolgte eine Umstellung von einer Zweifachkombination auf eine Dreifachkombination: drei Patienten erhielten zusätzlich LEV (zu VPA/BR, zu VPA/PB, zu VPA/LTG), zwei Patienten erhielten zusätzlich TPM (zu LTG/DZP, zu LEV/PB), ebenfalls zwei Patienten erhielten zusätzlich ESM (zu VPA/PB, zu PB/TPM) und ein Patient erhielt zusätzlich LTG (zu PRM/TPM).

Schließlich *änderten* sich die Medikamente der schon bestehenden Kombination bei zehn Patienten (34,5%) wie folgt: drei Patienten (10,3%) wurden auf VPA/LEV/TPM umgestellt (von VPA/LEV/ESM bzw. VPA/OXC/LEV bzw. OXC/LEV/TPM) und zwei Patienten (6,9%) auf VPA/LTG (von LTG/TGB bzw. LTG/CLB). Ferner erfolgte eine Umstellung von jeweils einem Patienten (3,4%) auf folgende Kombinationen: VPA/TPM (von VPA/PB), LTG/TPM (von LTG/LEV), PB/TPM (von LEV/PB), VPA/PB (von VPA/CBZ), LTG/CLB (von VPA/CLB).

#### **4.8.5. Anfangsmedikation**

Über die Anfangsmedikation der ermittelten Patientengruppe (476 Patienten) konnten in 444 Fällen Informationen eingeholt werden (93,3%), davon waren 438 Patienten die zu Anfang verschriebenen Medikamente noch bekannt (98,6%), sechs Patienten (1,4%) hatten noch keine antikonvulsiv wirksamen Medikamente verschrieben bekommen.

Tabelle 32 enthält eine Übersicht über die Medikamentenanamnese, also zu Behandlungsbeginn und vergleichend zur Medikation zum Zeitpunkt der Datenerhebung der Studie. Außerdem zeigt sie auf, wie viele Patienten nur mit einem einzigen Medikament erfolgreich behandelt wurden.

Tabelle 32: Medikamentenanamnese bezüglich Antikonvulsiva

| <b>Medikament</b><br>n=438<br>Patienten | <b>Patienten<sup>1</sup> n (%)</b><br><b>mit</b><br><b>Anfangsmedikation</b> | <b>Patienten n (%) mit AED</b><br><b>während der Studie</b><br>n aus 1 | <b>Patienten n(%) mit gleichem AED</b><br><b>während gesamter Therapie</b><br>n aus 1 |
|---|--|--|---|
| <b>VPA</b>                              | 213 (48,6%)  | 124 (58,2%)  | 105 (49,3%)   |
| <b>LTG</b>                              | 23 (5,3%)  | 10 (43,5%)   | 7 (30,4%)   |
| <b>CBZ</b>                              | 52 (11,9%)   | 1 (1,9%)   | 1 (1,9%)  |
| <b>PB</b>                               | 17 (3,9%)  | 3 (17,6%)  | 1 (5,9%)  |
| <b>PHT</b>                              | 15 (3,4%)  | 2 (13,3%)  | 0   |
| <b>PRM</b>                              | 17 (3,9%)  | 0  | 0   |
| <b>VPA/ESM</b>                          | 11 (2,5%)  | 2 (18,2%)  | 2 (18,2%)   |
| <b>VPA/PB</b>                           | 9 (2,1%)   | 3 (33,3%)  | 1 (11,1%)   |
| <b>VPA/CBZ</b>                          | 8 (1,8%)   | 0  | 0   |
| <b>VPA/LTG</b>                          | 5 (1,1%)   | 0  | 0   |

Auffällig ist bei der Medikamentenanamnese, dass bei nahezu der Hälfte (49,3%) der von Beginn an mit VPA therapierten Patienten VPA das einzige und stets eingenommene Medikament darstellte. Kein weiteres Medikament kam auf diesen eindeutigen Wert.

Die Tabellen 33, 34 und 35 stellen den jeweiligen Erfolg durch eventuell erzielte Anfallsfreiheit dar. Berücksichtigt wurden alle Medikamente und deren Kombinationen, die von fünf oder mehr Patienten als Anfangsmedikation angegeben wurden.

**Tabelle 33:** Anfallsfreiheit mit Medikation bei Therapiebeginn

| <b>Medikament</b><br>n= Patienten aus<br>Tabelle 32 | <b>Anfallsfreiheit durch Anfangsmedikation</b> |             |             |
|---|--|-------------|-------------|
|   | <b>Anzahl n (%) Patienten</b>                  |             |             |
|   | <b>ja</b>                                      | <b>nein</b> | <b>n.b.</b> |
| <b>VPA</b><br>n=213                                 | 133 (62,4%)                                    | 64 (30%)    | 16 (7,5%)   |
| <b>LTG</b><br>n=23                                  | 7 (30,4%)                                      | 13 (56,5%)  | 3 (13%)     |
| <b>CBZ</b><br>n=52                                  | 6 (11,5%)                                      | 35 (67,3%)  | 11 (21,2%)  |
| <b>PB</b><br>n=17                                   | 6 (35,3%)                                      | 8 (47,1%)   | 3 (17,6%)   |
| <b>PHT</b><br>n=15                                  | 4 (26,7%)                                      | 8 (53,3%)   | 3 (20%)     |
| <b>PRM</b><br>n=17                                  | 7 (41,2%)                                      | 5 (29,4%)   | 5 (29,4%)   |
| <b>VPA/ESM</b><br>n=11                              | 6 (54,5%)                                      | 2 (18,2%)   | 3 (27,3%)   |
| <b>VPA/PB</b><br>n=9                                | 6 (66,7%)                                      | 3 (33,3%)   | -           |
| <b>VPA/CBZ</b><br>n=8                               | 6 (75%)  | 2 (25%)     | -           |
| <b>VPA/LTG</b><br>n=5                               | 0  | 5 (100%)    | -           |

**Tabelle 34:** Anfallsfreiheit mit Medikation während der Studie

| <b>Medikament</b><br>n= Patienten aus<br>Tabelle 32 | <b>Anfallsfreiheit durch Medikation während der Studie</b> |             |             |
|---|--|-------------|-------------|
|   | <b>Anzahl n (%) Patienten</b>                              |             |             |
|   | <b>ja</b>  | <b>nein</b> | <b>n.b.</b> |
| <b>VPA</b><br>n=124                                 | 93 (75%)   | 29 (23,4%)  | 2 (1,6%)    |
| <b>LTG</b><br>n=10                                  | 5 (50%)  | 5 (50%)     | -           |
| <b>CBZ</b><br>n=1                                   | 1 (100%)   | 0           | -           |
| <b>PB</b><br>n=3                                    | 0  | 3 (100%)    | -           |
| <b>PHT</b><br>n=2                                   | 0  | 2 (100%)    | -           |
| <b>PRM</b><br>n=0                                   | 0  | 0           | -           |
| <b>VPA/ESM</b><br>n=2                               | 1 (50%)  | 1 (50%)     | -           |
| <b>VPA/PB</b><br>n=3                                | 2 (66,7%)  | 1 (33,3%)   | -           |
| <b>VPA/CBZ</b><br>n=0                               | 0  | 0           | -           |
| <b>VPA/LTG</b><br>n=0                               | 0  | 0           | -           |

**Tabelle 35:** Anfallsfreiheit durch die Therapie mit stets dem gleichen Medikament

| Medikament<br>n= Patienten aus<br>Tabelle 32 | Anfallsfreiheit durch Therapie mit stets gleichem Medikament |           |        |
|--|--|-----------|--------|
|  | Anzahl n (%) Patienten                                       |           |        |
|  | ja   | nein      | n.b.   |
| <b>VPA</b><br>n=105                          | 82 (78,1%)   | 22 (21%)  | 1 (1%) |
| <b>LTG</b><br>n=7                            | 5 (71,4%)  | 2 (28,6%) | -      |
| <b>CBZ</b><br>n=1                            | 1 (100%)   | 0         | -      |
| <b>PB</b><br>n=1                             | 0  | 1 (100%)  | -      |
| <b>PHT</b><br>n=0                            | 0  | 0         | -      |
| <b>PRM</b><br>n=0                            | 0  | 0         | -      |
| <b>VPA/ESM</b><br>n=2                        | 1 (50%)  | 1 (50%)   | -      |
| <b>VPA/PB</b><br>n=1                         | 1 (100%)   | 0         | -      |
| <b>VPA/CBZ</b><br>n=0                        | 0  | 0         | -      |
| <b>VPA/LTG</b><br>n=0                        | 0  | 0         | -      |

Zu Therapiebeginn konnten mit VPA mehr als 60% anfallsfrei werden (62,4%), bei den Patienten, die während der gesamten Therapie immer VPA erhielten und nicht wechseln mussten, ist der Erfolg, wie zu erwarten, deutlich: 78,1% sind anfallsfrei.

Mit LTG konnten zu Therapiebeginn 30% der Patienten anfallsfrei werden (30,4%). Auch bei LTG ist der Erfolg durch erzielte Anfallsfreiheit bei den Patienten hoch, die während der gesamten Therapie mit LTG behandelt wurden: 71,4% sind anfallsfrei.

Die Tabelle 36 zieht einen Vergleich zwischen den Medikamenten VPA und LTG in Monotherapie als Initialtherapie unter Berücksichtigung der Patientencharakteristika.

**Tabelle 36:** Patientencharakteristika der Patienten mit VPA- bzw. LTG-Initialtherapie

| <b>Patientencharakteristika</b>   | <b>VPA</b><br>n= 213 Patienten | <b>LTG</b><br>n= 22 Patienten |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>GESCHLECHT w:m ; (%:%)</b>   | 121:92; (56,8%:43,2%)          | 10:12; (45,5%:54,5%)          |
| <b>Ø ALTER der Erstmanifestation in Jahren</b>  | 13,8                           | 14,1                          |
| <b>DIAGNOSE</b> (Mehrfachzuordnungen möglich)   |                                |                               |
| <b>Pyknolepsie</b>  | 25 (11,7%); n.b. 4 (1,9%)      | 3 (13,6%)                     |
| <b>JAE</b>  | 28 (13,1%); n.b. 3 (1,4%)      | 3 (13,6%)                     |
| <b>JME</b>  | 71 (33,3%)                     | 8 (36,4%)                     |
| <b>GM alleinig</b>  | 23 (10,8%)                     | 1 (4,5%)                      |
| <b>Aufwach-GM</b>   | 93 (43,7%); n.b. 25 (11,7%)    | 12 (54,5%)                    |
| <b>Andere</b>   | 57 (26,8%)                     | 6 (27,3%)                     |
| <b>DOSIS</b>  |                                |                               |
| <b>Durchschnittsdosierung / d in mg</b>   | 1265,2                         | 370                           |
| <b>prozentualer Anteil an empfohlener Tagesdosis</b><br>(definiert: für VPA=1500mg/d, für LTG=300 mg) | 84,3 %                         | 123,3%                        |

Im Hinblick auf den prozentualen Anteil an der definierten empfohlenen Tagesdosis lässt sich erkennen, dass bei den Patienten der Studie als Initialtherapie im Durchschnitt bei VPA eine niedrigere Dosis verwendet wurde und noch 15,7% Spielraum zur Aufdosierung im Durchschnitt vorlag. Bei LTG dagegen lag der Anteil an der empfohlenen Tagesdosis im Durchschnitt zu 23,3%, also nahezu einem Viertel, höher. Die Tabelle 37 betrachtet die Medikamente VPA und LTG näher bezüglich der Reihenfolge, in der sie gegeben wurden.

**Tabelle 37:** Reihenfolge der Medikamentengabe

|   | <b>Anzahl n (%) der Patienten<sup>1</sup></b><br>n= 438 Patienten | <b>erzielte Anfallsfreiheit<sup>2</sup></b> |             |             |
|---|---|---|-------------|-------------|
|   |   | <b>ja</b>                                   | <b>nein</b> | <b>n.b.</b> |
| <b>Einsatz als 1. AED</b>                   |   |   |             |             |
| VPA   | 213 (48,6%)   | 133 (62,4%)                                 | 64 (30%)    | 16 (7,5%)   |
| LTG   | 23 (5,3%)   | 7 (30,4%)                                   | 13 (56,5%)  | 3 (13%)     |
| <b>Einsatz als 2. AED (bzw. als add-on)</b> |   |   |             |             |
| VPA   | 68 (15,5%)  | 24 (35,3%)                                  | 39 (57,4%)  | 5 (7,4%)    |
| LTG   | 64 (14,6%)  | 18 (28,1%)                                  | 40 (62,5%)  | 6 (9,4%)    |

<sup>2</sup> n= Patienten jeweils aus 1

Es ließ sich nicht weiter differenzieren, ob ein Medikament als zweites Antikonvulsivum alleine gegeben wurde, oder ob es als add-on-Medikament hinzudosiert wurde. Auffällig erscheint, dass eine bessere Anfallsfreiheit erzielt werden konnte, wenn das antikonvulsive Medikament VPA als Erstmedikation gegeben wurde. Im Vergleich konnten mit VPA 62,4% der Patienten anfallsfrei werden, wenn es als Initialmedikament eingenommen wurde, und 35,3%, wenn VPA als zweites Medikament oder als add-on-Medikament zu einem anderen hinzukam. Bei LTG waren 30,4% anfallsfrei wenn LTG die Erstmedikation war, 28,1% wurden anfallsfrei, wenn LTG als Folgemedikation auftrat. Zudem fällt auf, dass VPA in beiden Fällen die höhere Anfallsfreiheit erzielte.

Die Ergebnisse aus Tabelle 37 werden in den Schaubildern 4 und 5 graphisch dargestellt.

Schaubild 4:

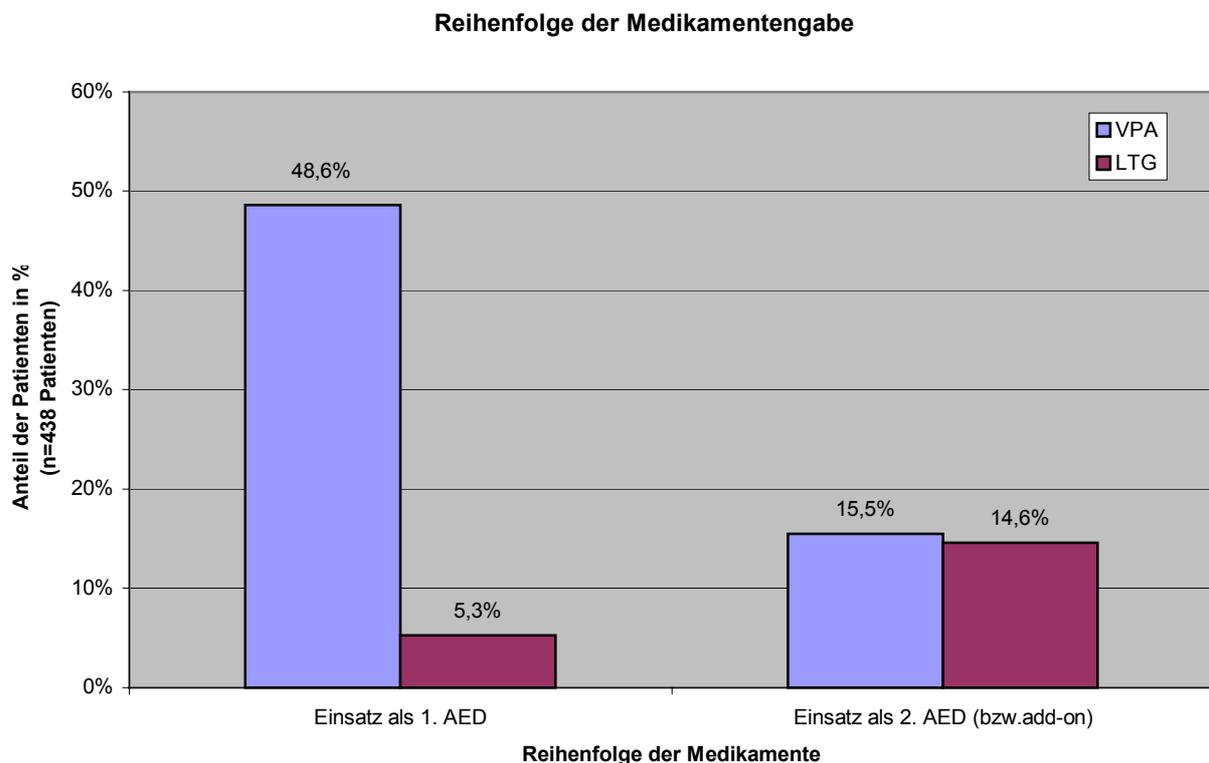
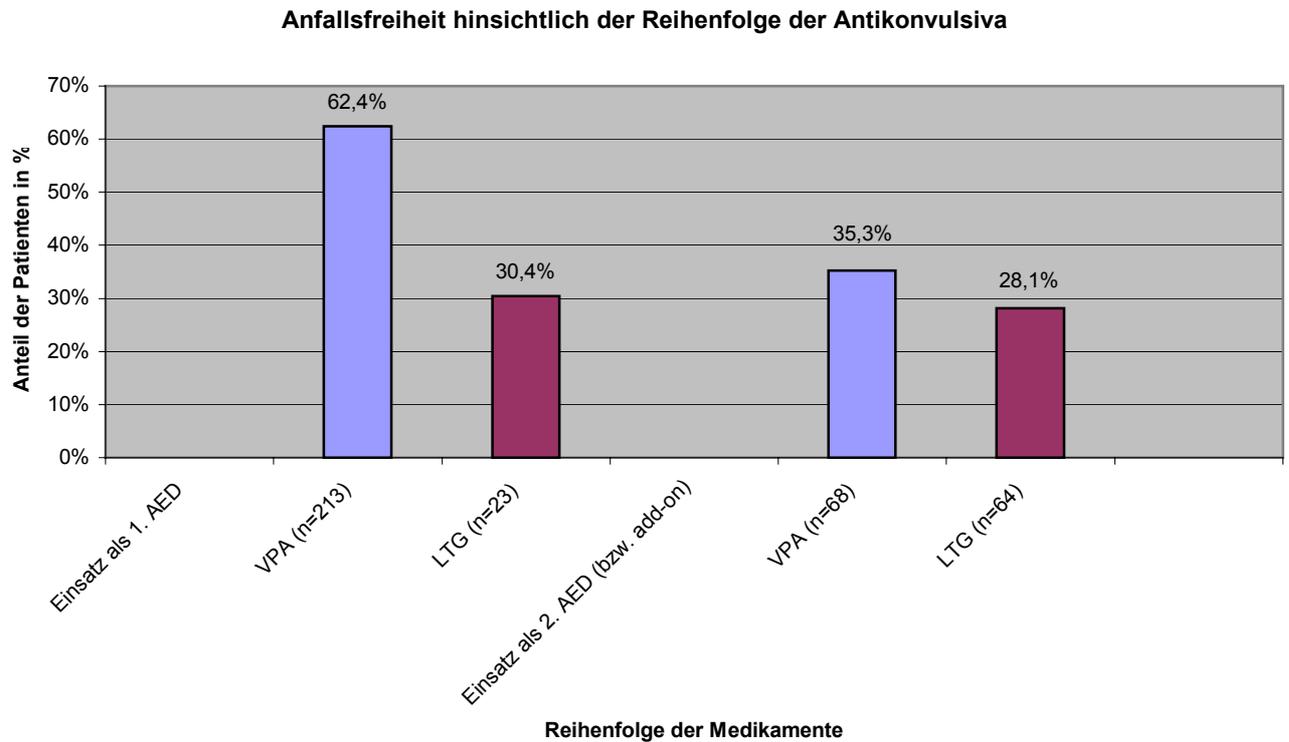


Schaubild 5:

#### 4.9. Anfallsfreiheit

Der Erfolg der antikonvulsiven Therapie lässt sich anhand der erzielten Anfallsfreiheit messen. In den vorigen Punkten 4.8.1. und 4.8.2. wurde bei den jeweiligen Medikamenten und deren Kombinationen genau auf die erzielte Anfallsfreiheit eingegangen. Im Folgenden soll die erzielte Anfallsfreiheit insgesamt noch einmal analysiert werden.

Allgemein betrachtet erwies sich eine Anfallsfreiheit bei 287 Patienten aller 476 Patienten der Studie zur idiopathischen Epilepsieform (60,3%). Bei 176 Patienten des Kollektivs bestanden weiter Anfälle (37%), von 13 Patienten (2,7%) konnte diese Information nicht erhoben werden. Dies stellt Tabelle 38 dar.

Tabelle 38: Anfallsfreiheit allgemein

| <b>Anfallsfreiheit</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------|-----------------------------------|
| ja                     | 287 (60,3%)                       |
| nein                   | 176 (37%)                         |
| nicht bekannt          | 13 (2,7%)                         |

**n=476 Patienten**

#### **4.9.1. Subgruppenanalyse bei Patienten in medikamentöser Behandlung**

Insgesamt waren 446 Patienten aller 476 Patienten in medikamentöser Behandlung (93,7%). Von diesen waren 276 anfallsfrei (61,9%), 159 litten weiterhin unter Anfällen (35,7%), von 11 Patienten konnten die Daten nicht erhoben werden. Tabelle 11 stellte dies bereits dar.

##### Durchschnittliche Anfallsfrequenz:

Es zeigte sich eine durchschnittliche Anfallsfrequenz von 348 Anfällen pro Jahr bei den Patienten, die zwar behandelt, jedoch nicht anfallsfrei wurden. Hierbei ist zu beachten, dass bei der Erfragung dieser Zahlen zum einen die Angaben stark subjektiv gemacht wurden, zum anderen kleinere Anfälle meist viel häufiger auftraten als große Anfälle. Beide Anfallsarten spiegeln sich jedoch in dieser Anfallsfrequenz wider.

#### **4.9.2. Subgruppenanalyse bei Patienten ohne medikamentöse Behandlung**

Von den 30 nicht medikamentös behandelten Patienten der insgesamt 476 Patienten waren sieben Patienten noch nie behandelt worden (23,3%) und 23 Patienten (76,7%) wurden nicht mehr behandelt. Von den sieben noch nie in medikamentöser Therapie befindlichen Patienten war ein Patient anfallsfrei (14,3%), fünf Patienten litten unter Anfällen (71,4%) und von einem Patienten (14,3%) konnte diese Information nicht erhoben werden. Anfallsfrei waren zehn Patienten (43,5%) von den 23 nicht mehr behandelten Patienten, zwölf Patienten hatten weiter Anfälle (52,2%), von einem Patienten fehlte die Angabe (4,3%).

Insgesamt waren also in der Gruppe der nicht medikamentös behandelten Patienten elf Patienten anfallsfrei (36,7%), 17 Patienten waren nicht anfallsfrei (56,7%) und von zwei

Patienten (6,7%) gab es keine Informationen zur Anfallsfreiheit. Dies stellt Tabelle 39 dar.

**Tabelle 39:** Anfallsfreiheit der nicht in medikamentöser Therapie befindlichen Patienten

| <b>Anfallsfreiheit</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b> |
|------------------------|-----------------------------------|
| ja                     | 11 (36,7%)                        |
| nein                   | 17 (56,7%)                        |
| nicht bekannt          | 2 (6,7%)                          |

**n=30 Patienten**

Durchschnittliche Anfallsfrequenz:

Die Patienten, die nicht medikamentös behandelt wurden und nicht anfallsfrei waren, hatten eine durchschnittliche Anfallsfrequenz von 41 Anfällen pro Jahr. Auch bei diesem Zahlenwert gilt die Beachtung der beiden Aspekte, die bereits oben genannt wurden.

**4.9.3. Anfallsfreiheit der jeweiligen Syndrome**

In Tabelle 40 wird die erzielte Anfallsfreiheit bezüglich des jeweiligen Syndroms näher betrachtet.

**Tabelle 40:** Anfallsfreiheit im Hinblick auf die Syndrome (n stammt aus Tabelle 6)

| <b>Syndrom</b>              | <b>Anzahl n</b> | <b>Anzahl n (%) mit Anfallsfreiheit</b> |
|-----------------------------|-----------------|---|
| Pyknolepsie                 | n=64            | 39 (60,9%)                              |
| Juvenile Absencenepilepsie  | n=65            | 39 (60%)                                |
| Juvenile Myoklonusepilepsie | n=160           | 98 (61,3%)                              |
| Myoklonische Epilepsie      | n=30            | 19 (63,3%)                              |
| Aufwach-Grand Mal           | n=218           | 138 (63,3%)                             |
| Lediglich Grand Mal         | n=48            | 24 (50%)                                |
| Fotosensitive Epilepsie     | n=83            | 45 (54,2%)                              |

Eine Analyse der erzielten Anfallsfreiheit bezüglich der unterschiedlichen Kriterien, die die idiopathisch generalisierte Epilepsie beeinflussen, ist Kapitel 4.11. zu entnehmen.

#### 4.10. Nebenwirkungen der Antikonvulsiva

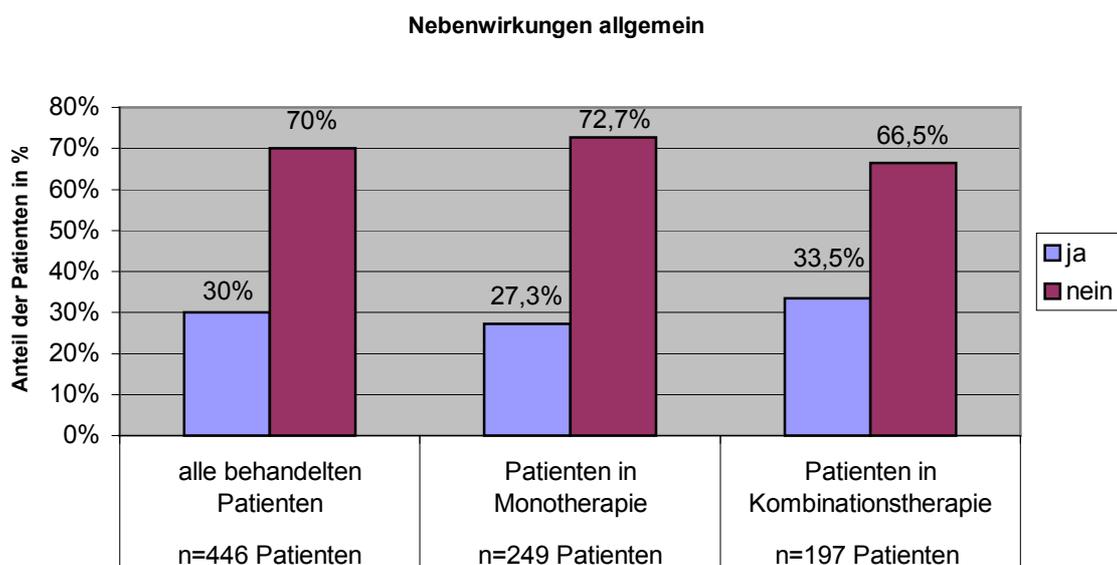
Es klagten 134 Patienten der 446 mit Antikonvulsiva behandelten Patienten über Nebenwirkungen (30%), 312 Patienten (70%) hatten dagegen nicht unter Nebenwirkungen zu leiden. Dies stellt Tabelle 41 dar, ebenso die Verteilung der Nebenwirkungen auf die Mono- und Kombinationstherapie.

Tabelle 41: Nebenwirkungen allgemein

| <b>Nebenwirkung</b> | <b>Anzahl n (%) der Patienten</b><br>n=446 Patienten | <b>Patienten in Monotherapie</b><br>n=249 Patienten | <b>Patienten in Kombinationstherapie</b><br>n=197 Patienten |
|---------------------|--|---|---|
| ja                  | 134 (30%)  | 68 (27,3%)  | 66 (33,5%)  |
| nein                | 312 (70%)  | 181 (72,7%)   | 131 (66,5%)   |

Die Ergebnisse aus Tabelle 41 werden im Schaubild 6 graphisch dargestellt.

Schaubild 6:



Auf die Anzahl der Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente und Kombinationen sowie auf die Dosis, bei der sich diese manifestierten, wurde bereits unter Kapitel 4.8. eingegangen (Tabelle 16 Monotherapie; Tabellen 22, 24 und 26 Kombinationstherapie). Die Art der Nebenwirkungen und eine eventuelle Korrelation mit einem bestimmten Medikament soll nun näher beleuchtet werden (Tabelle 42). Hierbei ist zu beachten, dass stets Mehrfachnennungen an Nebenwirkungen möglich waren.

**Tabelle 42:** Art der Nebenwirkungen allgemein

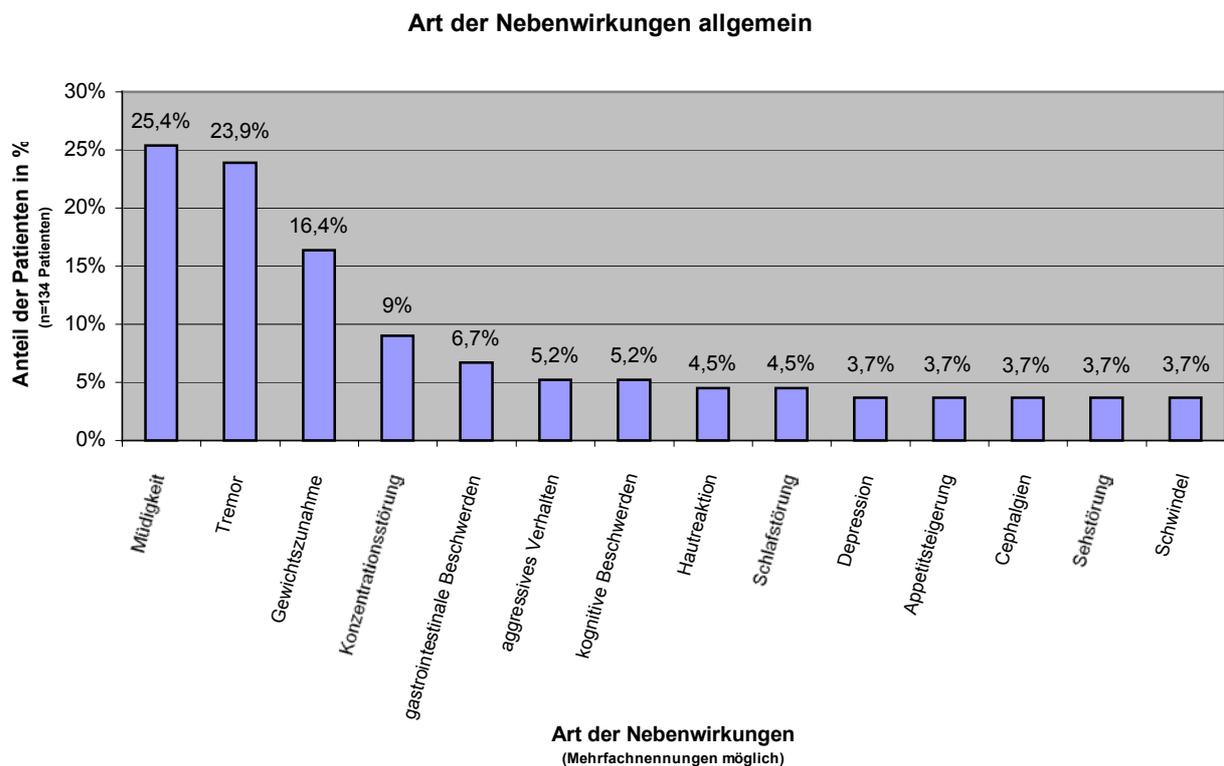
| <b>Art der Nebenwirkung</b>              | <b>Anzahl der Patienten n (%)</b> |
|--|-----------------------------------|
| aggressives Verhalten                    | 7 (5,2%)                          |
| Depression                               | 5 (3,7%)                          |
| Antriebsminderung                        | 3 (2,2%)                          |
| Libidoverminderung                       | 1 (0,7%)                          |
| Nasenbluten                              | 2 (1,5%)                          |
| Thrombozytopenie                         | 1 (0,7%)                          |
| oral (Zahnfleischbluten)                 | 1 (0,7%)                          |
| oral (Gingivahyperplasie)                | 2 (1,5%)                          |
| Appetitsteigerung                        | 5 (3,7%)                          |
| Gewichtszunahme                          | 22 (16,4%)                        |
| Appetitlosigkeit                         | 1 (0,7%)                          |
| Gewichtsabnahme                          | 2 (1,5%)                          |
| Cephalgien                               | 5 (3,7%)                          |
| Sprachstörung                            | 3 (2,2%)                          |
| Sehstörung                               | 5 (3,7%)                          |
| Schwindel                                | 5 (3,7%)                          |
| Beeinträchtigung Geschmacks-/Geruchssinn | 1 (0,7%)                          |
| gastrointestinale Beschwerden            | 9 (6,7%)                          |
| Übelkeit                                 | 3 (2,2%)                          |
| Hautreaktion                             | 6 (4,5%)                          |
| Haarausfall                              | 4 (3%)                            |
| Koordinationsstörung, Ataxie             | 3 (2,2%)                          |
| Tremor                                   | 32 (23,9%)                        |
| Schlafstörung                            | 6 (4,5%)                          |
| Müdigkeit                                | 34 (25,4%)                        |
| Konzentrationsstörung                    | 12 (9%)                           |
| kognitive Beschwerden                    | 7 (5,2%)                          |
| Unruhe                                   | 2 (1,5%)                          |
| Parästhesien                             | 3 (2,2%)                          |
| Dupuytren-Kontraktur                     | 3 (2,2%)                          |
| Nierensteine                             | 1 (0,7%)                          |
| Ödemneigung                              | 2 (1,5%)                          |
| Enuresis nocturna                        | 1 (0,7%)                          |

**n=134 Patienten (Mehrfachnennungen möglich)**

Es fällt auf, dass die Patienten, die mit Antikonvulsiva im Allgemeinen behandelt wurden und bei denen unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftraten, vor allem unter Müdigkeit (25,4%), Tremor (23,9%), Gewichtszunahme (16,4%) und unter Konzentrationsstörungen (9%) litten.

Die Ergebnisse aus Tabelle 42 werden im Schaubild 7 graphisch dargestellt.

Schaubild 7:



#### 4.10.1. Nebenwirkungen der Medikamente bei Monotherapie

Es wurden von 68 Patienten der 249 mit einer Monotherapie behandelten Patienten Nebenwirkungen bemerkt (27,3%). Hiervon nahmen 41 Patienten außer dem Antikonvulsivum keine weiteren Medikamente ein (60,3%). Eine Übersicht über die Art der Nebenwirkungen bei den Patienten in Monotherapie gewährt Tabelle 43. Zu beachten ist, dass auch hier Mehrfachnennungen möglich waren.

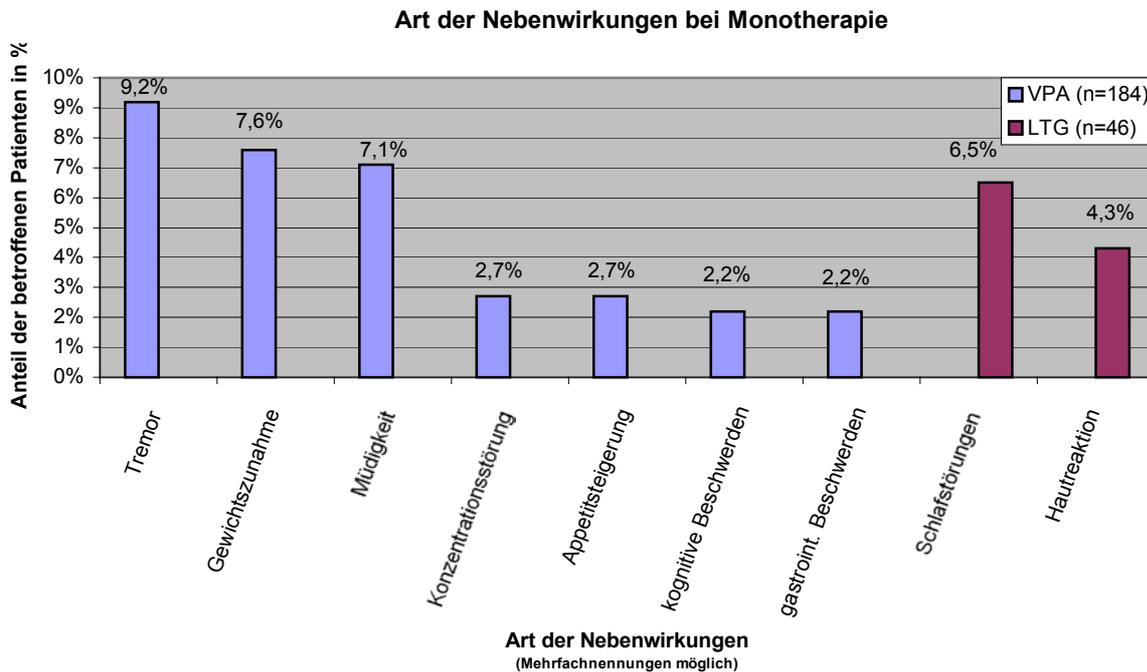
**Tabelle 43:** Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Monotherapie

|   | <b>VPA</b> | <b>LTG</b> | <b>CBZ</b> | <b>LEV</b> | <b>PB</b> | <b>STM</b> |
|---|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|
| <b>Anzahl n der Patienten mit dem AED</b><br>(aus Tabelle 16)   | n=184      | n=46       | n=5        | N=2        | n=5       | n=1        |
| <b>Anteil an aufgetretenen UAW in n (%)</b><br>(aus Tabelle 16) | 51 (27,7%) | 11 (23,9%) | 2 (40%)    | 1 (50%)    | 1 (20%)   | 1 (100%)   |
| <b>Art der UAW</b><br>(Mehrfachnennungen möglich)               |            |            |            |            |           |            |
| aggressives Verhalten   | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| Depression  | 1 (0,5%)   | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Antriebsminderung   | -          | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Nasenbluten   | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| Thrombozytopenie  | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| oral (Gingivahyperplasie)                                       | -          | -          | -          | -          | 1 (20%)   | -          |
| Appetitsteigerung   | 5 (2,7%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| Gewichtszunahme   | 14 (7,6%)  | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Appetitlosigkeit  | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| Cephalgien  | 2 (1,1%)   | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Sprachstörung   | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| Sehstörung  | -          | -          | 1 (20%)    | -          | -         | -          |
| Schwindel   | 1 (0,5%)   | 1 (2,2%)   | 1 (20%)    | 1 (50%)    | -         | -          |
| Beeinträchtigung Geschmacks-/Geruchssinn                        | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| gastrointestinale Beschwerden                                   | 4 (2,2%)   | -          | -          | -          | -         | -          |
| Übelkeit  | 1 (0,5%)   | -          | -          | 1 (50%)    | -         | -          |
| Hautreaktion  | 2 (1,1%)   | 2 (4,3%)   | -          | -          | -         | -          |
| Haarausfall   | 2 (1,1%)   | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Tremor  | 17 (9,2%)  | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Koordinationsstörung/Ataxie                                     | -          | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Schlafstörung   | -          | 3 (6,5%)   | -          | -          | 1 (20%)   | -          |
| Müdigkeit   | 13 (7,1%)  | -          | 1 (20%)    | -          | -         | -          |
| Konzentrationsstörung   | 5 (2,7%)   | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| kognitive Beschwerden   | 4 (2,2%)   | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Unruhe  | 1 (0,5%)   | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Parästhesien  | -          | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | 1 (100%)   |
| Ödemneigung   | -          | 1 (2,2%)   | -          | -          | -         | -          |
| Enuresis nocturna   | 1 (0,5%)   | -          | -          | -          | -         | -          |

Bei sechs Medikamenten der Monotherapie traten Nebenwirkungen auf: VPA, LTG, CBZ, LEV, PB und STM.

Die Ergebnisse aus Tabelle 43 werden im Schaubild 8 graphisch dargestellt.

Schaubild 8:



Nebenwirkungen manifestierten sich besonders bei Patienten, die mit **VPA** behandelt wurden. 17 Patienten der insgesamt 184 Patienten in VPA-Monotherapie mit Nebenwirkungen litten unter einem Tremor (9,2%), 14 Patienten (7,6%) gaben eine Gewichtszunahme an und 13 Patienten Müdigkeit (7,1%). Jeweils fünf Patienten (2,7%) gaben als unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Konzentrationsstörung oder eine Appetitsteigerung an. Es klagten jeweils vier Patienten (2,2%) über gastrointestinale beziehungsweise über kognitive Beschwerden.

Bei Patienten, die mit **LTG** behandelt wurden, war auffällig, dass drei (6,5%) der 46 Patienten in LTG-Monotherapie mit Nebenwirkungen angaben, unter Schlafstörungen zu leiden, bei zwei Patienten (4,3%) trat eine Hautreaktion auf.

#### 4.10.2. Nebenwirkungen der Medikamente bei Kombinationstherapie

66 Patienten (33,5%) der 197 mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten bemerkten Nebenwirkungen. Hiervon nahmen 43 Patienten (65,2%) ausschließlich das Antikonvulsivum ein. Die Art der Nebenwirkungen der Patienten in Kombinationstherapie zeigen die Tabellen 44, 45 und 46 (Mehrfachnennungen möglich).

**Tabelle 44:** Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Zweifachkombination

|   | VPA/LTG        | VPA/LEV        | LTG/LEV       | VPA/TPM        | LTG/PRM        | LTG/TPM       | VPA/PB         | OXC/LEV  |
|---|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------|
| <b>Anzahl n der Patienten mit der Kombination (ausTabelle 22)</b> | n=39           | n=8            | n=15          | n=12           | n=4            | n=6           | n=16           | n=1      |
| <b>Anteil an UAW in n (%) (aus Tabelle 22)</b>                    | 9 (23,1%)      | 3 (37,5%)      | 4 (26,7%)     | 5 (41,7%)      | 2 (50%)        | 1 (16,7%)     | 3 (18,8%)      | 1 (100%) |
| <b>Art der UAW (Mehrfachnennungen möglich)</b>                    |                |                |               |                |                |               |                |          |
| aggressives Verhalten   | -              | 1 (12,5%)      | 1 (6,7%)      | 1 (8,3%)       | -              | -             | -              | -        |
| Depression  | -              | 1 (12,5%)      | 1 (6,7%)      | -              | -              | -             | -              | -        |
| Antriebsminderung   | 1 (2,7%)       | -              | -             | -              | -              | -             | -              | 1 (100%) |
| Libidoverminderung  | -              | -              | -             | -              | -              | -             | -              | 1 (100%) |
| oral (Zahnfleischbluten)  | 1 (2,7%)       | -              | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Gewichtszunahme   | 1 (2,7%)       | 1 (12,5%)      | -             | -              | -              | -             | 1 (6,25%)      | -        |
| Gewichtsabnahme   | -              | -              | -             | 1 (8,3%)       | -              | -             | -              | -        |
| Cephalgien  | -              | 1 (12,5%)      | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Sehstörung  | -              | 1 (12,5%)      | -             | -              | 1 (25%)        | 1 (16,7%)     | -              | -        |
| gastroint. Beschwerden  | 1 (2,7%)       | 1 (12,5%)      | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Übelkeit  | 1 (2,7%)       | -              | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Hautreaktion  | 1 (2,7%)       | -              | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Haarausfall   | 1 (2,7%)       | -              | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Koordinationsstörung/Ataxie                                       | -              | -              | 1 (6,7%)      | -              | -              | -             | -              | -        |
| Tremor  | 4 (10,3%)      | 1 (12,5%)      | -             | 2 (16,7%)      | -              | -             | 1 (6,25%)      | -        |
| Schlafstörung   | -              | -              | 1 (6,7%)      | -              | -              | -             | -              | -        |
| Müdigkeit   | 1 (2,7%)       | 1 (12,5%)      | 2 (13,3%)     | 1 (8,3%)       | 1 (25%)        | -             | 1 (6,25%)      | -        |
| Konzentrationsstörung   | 1 (2,7%)       | -              | 1 (6,7%)      | -              | 1 (25%)        | -             | -              | 1 (100%) |
| kognitive Beschwerden   | -              | -              | -             | -              | 1 (25%)        | -             | -              | -        |
| Parästhesien  | -              | -              | -             | -              | -              | 1 (16,7%)     | -              | -        |
| Nierensteine  | -              | -              | -             | -              | -              | 1 (16,7%)     | -              | -        |
|   |                |                |               |                |                |               |                |          |
|   | <b>VPA/PRM</b> | <b>VPA/ESM</b> | <b>VPA/BR</b> | <b>VPA/PHT</b> | <b>LEV/PRM</b> | <b>LEV/PB</b> | <b>CBZ/TPM</b> | -        |
| <b>Anzahl n der Patienten mit der Kombination (ausTabelle 22)</b> | n=2            | n=8            | n=1           | n=2            | n=1            | n=3           | n=2            | -        |
| <b>Anteil an UAW in n (%) (aus Tabelle 22)</b>                    | 1 (50%)        | 2 (25%)        | 1 (100%)      | 1 (50%)        | 1 (100%)       | 1 (33,3%)     | 1 (50%)        | -        |
| <b>Art der UAW (Mehrfachnennungen möglich)</b>                    |                |                |               |                |                |               |                |          |
| aggressives Verhalten   | -              | 1 (12,5%)      | -             | -              | -              | -             | -              | -        |
| Sprachstörung   | -              | -              | 1 (100%)      | -              | -              | -             | -              | -        |
| Koordinationsstörung/Ataxie                                       | -              | -              | 1 (100%)      | -              | -              | -             | -              | -        |
| Müdigkeit   | -              | 1 (12,5%)      | -             | 1 (50%)        | 1 (100%)       | 1 (33,3%)     | 1 (50%)        | -        |
| kognitive Beschwerden   | 1 (50%)        | -              | -             | -              | -              | -             | -              | -        |

Von 25 eingesetzten Zweifachkombinationen traten bei 15 Nebenwirkungen auf. Bei elf dieser Kombinationen wurde als Nebenwirkung Müdigkeit angegeben. Von den insgesamt acht Zweifachkombinationen mit VPA kam es bei der Hälfte zum Tremor.

Diese vier Kombinationen waren VPA/LTG, VPA/LEV, VPA/TPM und VPA/PB. Die Nebenwirkung Tremor zeigte sich besonders deutlich in der Kombination VPA/LTG, wobei anzumerken ist, dass diese Kombination auch die am größten vertretene Gruppe der Patienten mit Zweifachkombinationen darstellte. Schließlich war auffällig, dass bei drei der insgesamt acht Zweifachkombinationen mit VPA eine Gewichtszunahme als Nebenwirkung angegeben wurde.

**Tabelle 45:** Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Dreifachkombination

|   | VPA/LTG/<br>PB | VPA/LTG/<br>LEV | VPA/LTG/<br>CZP | VPA/PB/<br>TPM  | VPA/PB/<br>ESM | VPA/LTG/<br>MSM |
|---|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Anzahl n der Patienten mit der Kombination</b><br>(aus Tabelle 24) | n=6            | n=6             | n=1             | n=4             | n=3            | n=2             |
| <b>Anteil an UAW in n (%)</b><br>(aus Tabelle 24)                     | 3 (50%)        | 4 (66,7%)       | 1 (100%)        | 2 (50%)         | 2 (66,7%)      | 1 (50%)         |
| <b>Art der UAW</b><br>(Mehrfachnennungen möglich)                     |                |                 |                 |                 |                |                 |
| aggressives Verhalten   | -              | 1 (16,7%)       | -               | -               | -              | -               |
| Depression  | -              | -               | -               | 1 (25%)         | -              | -               |
| Nasenbluten   | 1 (16,7%)      | -               | -               | -               | -              | -               |
| Gewichtszunahme   | 1 (16,7%)      | -               | -               | -               | -              | -               |
| Gewichtsabnahme   | -              | 1 (16,7%)       | -               | -               | -              | -               |
| Cephalgien  | -              | -               | 1 (100%)        | -               | -              | -               |
| Sehstörung  | -              | -               | -               | -               | -              | 1 (50%)         |
| Schwindel   | -              | -               | -               | -               | -              | 1 (50%)         |
| gastroint. Beschwerden  | -              | -               | 1 (100%)        | -               | -              | -               |
| Hautreaktion  | -              | -               | 1 (100%)        | -               | -              | -               |
| Tremor  | 1 (16,7%)      | 2 (33,3%)       | -               | -               | 1 (33,3%)      | -               |
| Müdigkeit   | -              | 2 (33,3%)       | -               | 1 (25%)         | 1 (33,3%)      | -               |
| Konzentrationsstörung   | -              | -               | -               | 1 (25%)         | -              | -               |
| Dupuytren-Kontraktur  | 1 (16,7%)      | -               | -               | -               | -              | -               |
| Ödemneigung   | -              | 1 (16,7%)       | -               | -               | -              | -               |
|   |                |                 |                 |                 |                |                 |
|   | VPA/PB/<br>MSM | VPA/LTG/<br>PRM | VPA/LTG/<br>TGB | VPA/LEV/<br>CZP | VPA/LEV/<br>PB | VPA/TPM/<br>ESM |
| <b>Anzahl n der Patienten mit der Kombination</b><br>(aus Tabelle 24) | n=1            | n=1             | n=1             | n=1             | n=1            | n=1             |
| <b>Anteil an UAW in n (%)</b><br>(aus Tabelle 24)                     | 1 (100%)       | 1 (100%)        | 1 (100%)        | 1 (100%)        | 1 (100%)       | 1 (100%)        |
| <b>Art der UAW</b><br>(Mehrfachnennungen möglich)                     |                |                 |                 |                 |                |                 |
| Gewichtszunahme   | 1 (100%)       | -               | -               | -               | -              | 1 (100%)        |
| Sehstörung  | -              | -               | -               | -               | -              | -               |
| Schwindel   | -              | -               | -               | -               | -              | -               |
| Tremor  | -              | 1 (100%)        | 1 (100%)        | -               | -              | -               |
| Schlafstörung   | -              | -               | -               | 1 (100%)        | -              | -               |
| Müdigkeit   | -              | -               | -               | -               | 1 (100%)       | -               |

|   | VPA/TPM/<br>CLB | VPA/TPM/<br>PRM | LTG/LEV/<br>TPM | LTG/CBZ/<br>TPM | LTG/PHT/<br>DZP | CBZ/PB/<br>TPM |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| <b>Anzahl n der Patienten mit der Kombination</b><br>(aus Tabelle 24) | n=1             | n=2             | n=2             | n=1             | n=1             | n=1            |
| <b>Anteil an UAW in n (%)</b><br>(aus Tabelle 24)                     | 1 (100%)        | 1 (50%)         | 1 (50%)         | 1 (100%)        | 1 (100%)        | 1 (100%)       |
| <b>Art der UAW</b><br>(Mehrfachnennungen möglich)                     |                 |                 |                 |                 |                 |                |
| aggressives Verhalten   | -               | -               | 1 (50%)         | -               | -               | -              |
| oral (Gingivahyperplasie)   | -               | -               | -               | -               | 1 (100%)        | -              |
| Gewichtszunahme   | -               | -               | -               | -               | -               | 1 (100%)       |
| Sprachstörung   | -               | -               | -               | 1 (100%)        | -               | -              |
| gastroint. Beschwerden  | 1 (100%)        | 1 (50%)         | -               | -               | -               | -              |

Von den insgesamt 32 möglichen Dreifachkombinationen kam es bei 18 zu Nebenwirkungen. Die Dreifachkombination, bei der am meisten Nebenwirkungen auftraten, war VPA/LTG/LEV. Es kam hier vor allem zu Tremor und Müdigkeit.

Bei fünf Dreifachkombinationen trat als unerwünschte Arzneimittelwirkung ein Tremor in Erscheinung. Auffällig war, dass alle Kombinationen, bei denen es zum Tremor kam, VPA enthielten, vier der fünf Kombinationen enthielten VPA/LTG.

**Tabelle 46:** Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Vierfachkombination

|   | VPA/LTG/<br>TPM/ESM | VPA/LTG/<br>PB/ESM | VPA/LTG/<br>CBZ/PB | VPA/PB/<br>PHT/PRM | VPA/PB/<br>TPM/CLB |
|---|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Anzahl n der Patienten mit der Kombination</b><br>(aus Tabelle 26) | n=1                 | n=1                | n=1                | n=1                | n=1                |
| <b>Anteil an UAW in n (%)</b><br>(aus Tabelle 26)                     | 1 (100%)            | 1 (100%)           | 1 (100%)           | 1 (100%)           | 1 (100%)           |
| <b>Art der UAW</b><br>(Mehrfachnennungen möglich)                     |                     |                    |                    |                    |                    |
| Müdigkeit   | 1 (100%)            | -                  | 1 (100%)           | -                  | 1 (100%)           |
| Konzentrationsstörungen   | 1 (100%)            | -                  | -                  | -                  | -                  |
| Dupuytren-Kontraktur  | -                   | 1 (100%)           | -                  | 1 (100%)           | -                  |

Von den insgesamt neun eingesetzten Vierfachkombinationen kam es bei fünf zu Nebenwirkungen. Hiervon trat bei drei Kombinationen Müdigkeit auf, alle enthielten als Komponente VPA und zwei VPA/LTG.

#### 4.11. Prognose der idiopathisch generalisierten Epilepsien

Die Prognose der idiopathisch generalisierten Epilepsien muss anhand einzelner Kriterien betrachtet werden, wie dem Geschlecht, dem Erstmanifestationsalter, dem EEG Befund, dem vorliegenden Syndrom sowie der Familienanamnese in Bezug auf Epilepsie. Tabelle 47 stellt diese Kriterien dar und veranschaulicht die erzielte Anfallsfreiheit.

Tabelle 47: Kriterien, welche die Prognose der IGE beeinflussen

| Kriterium  | Anzahl der Patienten n (%) <sup>1</sup> | Anzahl der Patienten n (%)<br>mit erzielter Anfallsfreiheit |            |          |
|--|---|---|------------|----------|
|  |   | ja  | nein       | n.b.     |
| <b>Geschlecht</b> n= 476 Patienten                                   |   |   |            |          |
| Weiblich   | 267 (56,1%)                             | 156 (58,4%)   | 104 (39%)  | 7 (2,6%) |
| Männlich   | 209 (43,9%)                             | 131 (62,7%)   | 72 (34,4%) | 6 (2,9%) |
| <b>Erstmanifestationsalter in Jahren</b> n= 476 Patienten            |   |   |            |          |
| ≤ 5  | 63 (13,2%)                              | 34 (54%)  | 25 (39,7%) | 4 (6,3%) |
| 6-10   | 85 (17,9%)                              | 48 (56,5%)  | 36 (42,4%) | 1 (1,2%) |
| 11-15  | 139 (29,2%)                             | 83 (59,7%)  | 52 (37,4%) | 4 (2,9%) |
| 16-20  | 116 (24,4%)                             | 70 (60,3%)  | 43 (37,1%) | 3 (2,6%) |
| >20  | 43 (9%)                                 | 33 (76,7%)  | 9 (20,9%)  | 1 (2,3%) |
| n.b.   | 30 (6,3%)                               | 19 (63,3%)  | 11 (36,7%) | -        |
| <b>EEG</b> n= 473 Patienten (von drei Patienten kein EEG vorliegend) |   |   |            |          |
| typisch für IGE  | 50 (10,6%)                              | 27 (54%)  | 23 (46%)   | -        |
| generalisiert  | 196 (41,4%)                             | 115 (58,7%)   | 72 (36,7%) | 9 (4,6%) |
| unter FS auffällig   | 1 (0,2%)                                | 1 (100%)  | -          | -        |
| fokal  | 32 (6,8%)                               | 14 (43,8%)  | 17 (53,1%) | 1 (3,1%) |
| Mischformen  | 43 (9,1%)                               | 24 (55,8%)  | 18 (41,9%) | 1 (2,3%) |
| ohne pathologischen Befund   | 151 (31,9%)                             | 104 (68,9%)   | 45 (29,8%) | 2 (1,3%) |

| Kriterium  | Anzahl der Patienten n (%) <sup>1</sup> | Anzahl der Patienten n (%)<br>mit erzielter Anfallsfreiheit |            |          |
|--|---|---|------------|----------|
|  |   | ja  | nein       | n.b.     |
| <b>Syndrome</b> n= 476 Patienten (Mehrfachzuordnungen möglich) |   |   |            |          |
| Pyknolepsie  | 64 (13,4%)                              | 39 (60,9%)  | 23 (35,9%) | 2 (3,1%) |
| JAE  | 65 (13,7%)                              | 39 (60%)  | 24 (36,9%) | 2 (3,1%) |
| JME  | 160 (33,6%)                             | 98 (61,3%)  | 60 (37,5%) | 2 (1,3%) |
| ME außer JME   | 30 (6,3%)                               | 19 (63,3%)  | 10 (33,3%) | 1 (3,3%) |
| Aufwach- GM  | 218 (45,8%)                             | 138 (63,3%)   | 74 (33,9%) | 6 (2,8%) |
| GM alleinig  | 48 (10,1%)                              | 30 (62,5%)  | 16 (33,3%) | 2 (4,2%) |
| Fotosensitive Epilepsie  | 83 (17,4%)                              | 45 (54,2%)  | 33 (39,8%) | 5 (6%)   |
| <b>Familienanamnese</b> n= 476 Patienten                       |   |   |            |          |
| positive Familienanamnese in Bezug auf Epilepsie               | 134 (28,2%)                             | 75 (56%)  | 54 (40,3%) | 5 (3,7%) |

#### Auffälligkeiten:

- Geschlecht

In vorliegender Studie war der Frauenanteil des Patientenkollektivs größer als der Männeranteil. Die bessere Prognose, ersichtlich aus der erzielten Anfallsfreiheit, hatten die männlichen Patienten (62,7%).

- Erstmanifestation

Die Prognose der Patienten, bei denen sich die Erkrankung im Alter von fünf Jahren und jünger manifestierte, war prozentual gesehen die schlechteste (54%). Auffällig war zudem, dass die Prognose bezüglich der Anfallsfreiheit mit zunehmendem Erstmanifestationsalter kontinuierlich anstieg (von 54% der ≤5-Jährigen auf 76,7% der >20-Jährigen).

- EEG

Die beste Prognose, ersichtlich aus der Anfallsfreiheit bei 104 Patienten (68,9%), hatten die Patienten, bei denen das EEG keinen pathologischen Befund zeigte. Mit einem pathologischen EEG, welches fokale Elemente aufwies, war die Prognose mit 43,8% die schlechteste. Unter einem EEG mit typischen Elementen für die idiopathisch generalisierte Epilepsie konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten (54%) eine Anfallsfreiheit erreicht werden.

- Syndrome

Die Erfolgsquote durch erzielte Anfallsfreiheit lag bei der Pyknolepsie und bei der Juvenilen Absencenepilepsie bei 60%. Mit einer erreichten Anfallsfreiheit von 61,3% lag die Juvenile Myoklonusepilepsie ebenfalls im ähnlichen Bereich. Die Myklonusepilepsien außer der Juvenilen Myklonusepilepsie und auch die Aufwach-Grand Mal Epilepsie lagen bei 63,3%, dies gilt bei der Aufwach-Grand Mal Epilepsie als eine mäßige Prognose. Lag als Syndrom ein Grand Mal alleinig vor, so konnte eine Anfallsfreiheit von 62,5% nachgewiesen werden, die Fotosensitiven Epilepsien erreichten mit 54,2% die geringste Anfallsfreiheit und hatten so die ungünstigste Prognose.

- Familienanamnese

Patienten, die eine positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie hatten, konnten zu 56% anfallsfrei werden.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten 476 Patienten mit dem Krankheitsbild idiopathisch generalisierte Epilepsie ermittelt werden, wovon 56,1% weiblich und 43,9% männlich waren und das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Studie 31,4 Jahre betrug. Die erforderlichen Daten zur Studie wurden retrospektiv erhoben und ein Zeitraum von Januar 2001 bis April 2004 wurde als Untersuchungsintervall definiert. Dies zeigt bereits eine Grenze der Studie auf, denn es könnten kleinere Untergruppen aufgrund des festgesetzten Zeitraums unterrepräsentiert sein. Bei jedem Zweifel an der Diagnose wurde ein Patient großzügig ausgeschlossen, was die Zahl der Patienten mit Fehldiagnosen innerhalb der Studie möglichst gering halten sollte. Die Tatsache, dass die Studie an der Klinik für Epileptologie durchgeführt wurde, verzerrt die Ergebnisse insofern, als der Anteil an schwierig therapierbaren Epilepsien in einer Spezialklinik hoch ist. Dieser Bias sollte bei den Rückschlüssen auf die Patienten, die unter idiopathisch generalisierten Epilepsien leiden, beachtet werden.

### Altersabhängigkeit

Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter der untersuchten Gruppe lag bei 13 Jahren. Bei Runge und seinen Mitarbeitern lag das Durchschnittsalter vergleichsweise mit 14,3 Jahren etwas höher, bei allen von ihnen untersuchten Patienten war allerdings Kriterium, dass ein Grand Mal aufgetreten war (Runge et al., 1996). In unserer Studie dagegen gehörten auch die Patienten ohne bisher aufgetretenen Grand Mal zum Kollektiv, was eine mögliche Erklärung für das jüngere Erstmanifestationsalter in vorliegender Studie ist. Der Anteil an Patienten mit Pyknolepsie war dementsprechend hoch.

Die Erkrankung an einer idiopathisch generalisierten Epilepsie ist meistens altersabhängig (Engel et al., 1998; Perucca, 2001). In der untersuchten Gruppe manifestierte sich die Epilepsie bevorzugt in der Pubertät (29,2%) und der Adoleszenz (24,4%). Die Zahl der Patienten, bei denen die Erkrankung in den ersten fünf Lebensjahren erstmalig auftrat, lag bei 13,2%. Diese Zahl erscheint hoch, Nicolson und Mitarbeiter stellten vergleichsweise fest, dass 6,7% der Patienten unter fünf Jahren an einer idiopathisch generalisierten Epilepsie erkrankten (Nicolson et al., 2004). Die

Tatsache, dass viele Patienten mit diesem frühen Auftreten der Erkrankung an einem Spezialzentrum, wie dem der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, behandelt werden, kann sich dadurch erklären, dass diese Patienten oftmals schwieriger zu behandeln sind und eben daher den Spezialisten aufsuchen. Diese frühe Erstmanifestation der idiopathisch generalisierten Epilepsie scheint eine schlechtere Prognose zu haben (Gross-Selbeck, 1992; Sander und Sillanpää, 1997). So konnte auch in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die Patienten mit einer Erstmanifestation unter fünf Jahren die schlechteste Prognose bezüglich der Anfallsfreiheit hatten, das heißt, dass nur etwas mehr als die Hälfte (54%) von ihnen anfallsfrei wurde. Bei Nicolson und Mitarbeitern war diese Zahl mit 46,7% sogar noch geringer (Nicolson et al., 2004).

### **Familienanamnese**

Eine positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie wurde von 28,2% angegeben, bei Nicolson und Mitarbeitern waren es im Vergleich 22,5% (Nicolson et al., 2004). Auffällig ist, dass eine positive Familienanamnese bezüglich einer vorliegenden Epilepsieerkrankung vor allem bei Patienten mit Pyknolepsie und den myoklonischen Epilepsien vorlag (je zu 40 %). In der Literatur findet man bei Baumgartner für die Pyknolepsie eine positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie bei 30% der Patienten, Panayiotopoulos gibt Werte zwischen 15 bis 44% dafür an (Baumgartner, 2001; Panayiotopoulos, 1998). Mit einem Wert von 24,9% bei der Juvenilen Absencenepilepsie lag das Ergebnis ebenfalls im Referenzbereich, der zwischen 13 bis 29% angegeben wird (Vasella und Donati, 2004). Für die Juvenile Myklonusepilepsie findet man Angaben von 30%, dies korreliert gut mit unserem gefundenen Ergebnis von 26,3% (Genton et al., 1994). Bei den erkrankten Patienten mit Grand Mal gab ein Drittel (33,3%) von ihnen an, dass bei einem Mitglied der Primärfamilie eine Epilepsie bekannt sei. Unser Ergebnis bei den Aufwach-Grand Mal Epilepsien (28,9%) war mehr als doppelt so hoch als der von Schmidt angegebene Wert von 12,5% (Schmidt, 1992). Besonders häufig gaben auch Patienten mit Fotosensitiver Epilepsie eine positive Familienanamnese an (37,3%). Janz und seine Mitarbeiter haben diese häufig angegebene positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie bei den Fotosensitiven

Epilepsien ebenfalls beschrieben (Janz et al., 1997). Aufgrund von Adoption konnten drei Patienten zu dieser Fragestellung keine Angaben machen.

### **Anfallstypen und Syndromzuordnung**

Es zeigt sich, dass die meisten Patienten (87,6%) unter Grand Mal Anfällen litten, die Hälfte aller Patienten gab als Anfallstyp Absencen an und 42,4% hatten myoklonische Anfälle. Auch Roger und seine Mitarbeiter stellten fest, dass bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien der Grand Mal Anfall die häufigste Anfallsart war und myoklonische Anfälle eine geringere Frequenz hatten (Roger et al., 1994). Schließlich lagen bei 1,5% der Patienten atypische Absencen und bei 4,6% atonisch/astatische Anfälle vor. Bei diesen Ergebnissen ist zu beachten, dass stets Mehrfachnennungen in die Zahlen eingehen, dies zeigt die Überschneidung der Anfallsarten auf und macht eine anschließende Zuordnung zu den epileptischen Syndromen teilweise schwierig.

In vorliegender Studie wurden 13,4% der Patienten dem Syndrom Pyknolepsie zugeordnet, 13,7% der Juvenilen Absencenepilepsie und 33,6% der Juvenilen Myklonusepilepsie. Nicolson und Mitarbeiter gaben vergleichbare Zahlen an (13,2% Pyknolepsie, 11,2% JAE und 37,1% JME). Bei den Aufwach-Grand Mal Epilepsien dagegen war unser Ergebnis (45,8%) weitaus höher als die von Nicolson und seinen Mitarbeitern angegebenen 6%. Dass es eine große Uneinigkeit über die Häufigkeit der Aufwach-Grand Mal Epilepsien gibt, stellte auch Faught fest und fand Angaben in der Literatur, die von 17% bis 53% reichten (Faught, 2003). Diese Tatsache erklärt sich auch durch die Überschneidung der Anfallsarten und Syndrome, denn die Aufwach-Grand Mal Anfälle sind meist Teil der Juvenilen Myklonusepilepsie und umgekehrt. Unser Ergebnis von 10,1% der Patienten, die nur unter Grand Mal litten, ist im Vergleich zu dem von Nicolson und seinen Mitarbeitern angegebenen Ergebnis von 19,6% die Hälfte. Schließlich lag bei 17,4% der Patienten zusätzlich eine Fotosensitive Epilepsie vor. Binnie gibt eine Prävalenz der Fotosensitivität von 21% bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien an (Binnie, 1997). Die reine Fotosensitive Epilepsie lag bei 0,8%, wobei wir mit dem Wert von Nicolson und Mitarbeitern (0,7%) nahezu übereinstimmen.

Auf die Problematik der Klassifikation ist bereits in der Einleitung eingegangen worden. Bedeutung für die Klinik hat dies vor allem bei der Wahl des Antikonvulsivums. Faught

stellte fest, dass die meisten Syndrome mehr als eine Anfallsart beinhalten, dass es aber mehr Sinn mache, sich bei der Therapie am Syndrom zu orientieren. Dies habe allerdings zur Folge, dass bei einem Syndrom ein antikonvulsives Medikament verschiedenartige Wirkungen haben könne (Faught, 2003). Loiseau dagegen sieht in der Anfallsart den „Hauptschlüssel“ für die Wahl des Antikonvulsivums (Loiseau, 1994). Allerdings sage die Anfallsart nichts über das Ergebnis der Behandlung aus, sondern nur über das Syndrom sei eine Prognose zu treffen.

### **Tageszeitliche Abhängigkeit**

Bei 60,1% des Patientenkollektivs konnte eine tageszeitliche Abhängigkeit festgestellt werden. Auffällig war die morgendliche Häufigkeit der Anfälle von wenigen Minuten bis zwei Stunden nach dem Erwachen (80,1%), welche auch ein Charakteristikum der idiopathisch generalisierten Epilepsien darstellt. Ein zweiter Gipfel (15%) zur „Feierabendstunde“, also der Stunde von Erholung und Entspannung, ließ sich klar erkennen. Dieses Verhalten der tageszeitlichen Abhängigkeit bzw. der Abhängigkeit zum Schlaf wurde von Janz beschrieben, der den Begriff „Feierabend-Anfälle“ prägte (Janz, 1998).

Der Parameter tageszeitliche Abhängigkeit führt vor allem bei unklaren Epilepsien schnell zur Diagnose idiopathisch generalisierte Epilepsie, wodurch es zu Fehldiagnosen kommen kann (Bias).

### **Elektroenzephalogramm**

Zu 99,4% lag uns ein EEG vor, von denen in 68,1% der Fälle ein pathologischer Befund diagnostiziert wurde. Es zeigt sich, dass bei den Patienten mit pathologischen EEGs vor allem EEGs mit generalisierten Elementen ohne epilepsietypische Potentiale auftraten (60,9%). Die für die idiopathisch generalisierten Epilepsien typischen Potentiale wurden dagegen bei 15,5% der pathologischen EEGs sichtbar. Somit war das typische EEG-Muster von simultanen bilateralen rhythmischen 3/s spike-waves, wie Gianelli und Mitarbeiter es beschreiben, eher selten (Gianelli et al., 1994).

## **Medikamentöse Therapie**

In vorliegender Studie wurden von den 476 Patienten 446 medikamentös behandelt (93,7%), und zwar 55,8% mit einer Monotherapie und 44,2% mit einer Kombinationstherapie. Insgesamt gesehen waren 60,3% aller 476 Patienten anfallsfrei, von den 446 mit Antikonvulsiva behandelten Patienten konnten 61,9% anfallsfrei werden. An Nebenwirkungen litten 30% der medikamentös behandelten Patienten. Wie von Dulac und Leppik angegeben, sind diese Nebenwirkungen meist dosisabhängig und treten bei jedem Antikonvulsivum zu 3% bis 30% auf (Dulac und Leppik, 1997). Im Vergleich zur Anfallsfreiheit wurden in der Untersuchung von Nicolson und seinen Mitarbeitern mit 54,3% weniger Patienten unter medikamentöser Therapie anfallsfrei (Nicolson et al., 2004). Die Angaben, die in der Literatur zu finden sind, reichen von 60% bis über 80%: Eriksson und Koivikko geben eine gute Anfallskontrolle bei 68% der idiopathisch generalisierten Epilepsien bei Kindern an (Eriksson und Koivikko, 1997). Bourgeois berichtet davon, dass mehr als 82% anfallsfrei werden, Runge und seine Mitarbeiter fanden heraus, dass 62,9% keine Anfälle mehr hatten (Bourgeois, 2003; Runge et al., 1996). Trotzdem zeigt unser Ergebnis, dass mehr als ein Drittel (35,7%) der Patienten mit antikonvulsiven Medikamenten weiter unter Anfällen leidet, entgegen der immer wieder beschworenen günstigen und hohen Anfallsfreiheit bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien. Dies ist auch eine der Kernaussagen in der Untersuchung von Nicolson und seinen Mitarbeitern, und auch Mattson stellte fest, dass es eine große Zahl Patienten gibt, bei denen die Anfälle bis ins Erwachsenenalter persistieren (Mattson, 2003; Nicolson et al., 2004). Es ist aber notwendig zu erwähnen, dass eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse mit berücksichtigt werden muss (Bias). Zum einen wurde die vorliegende Studie an einer Spezialklinik durchgeführt, in der der Anteil an therapieresistenten Patienten hoch ist. Andererseits können gegebenenfalls Fehldiagnosen die Ergebnisse beeinflussen und Widersprüche zwischen den Angaben der Patienten und deren tatsächlicher Compliance können zu Verzerrungen führen, so dass zu postulieren ist, dass die Anfallsfreiheit höher sein könnte.

Bei den 35,7% der Patienten, die zwar medikamentös behandelt, aber nicht anfallsfrei wurden, lag die Anfallsfrequenz bei 348 Anfällen pro Jahr. Bei dieser hohen Frequenz ist zu beachten, dass bei der Erfragung dieser Zahlen zum einen die Angaben stark subjektiv gemacht wurden, zum anderen kleinere Anfälle meist viel häufiger auftraten als

große Anfälle. Beide Anfallsarten spiegeln sich jedoch in dieser Anfallsfrequenz wider. Morris und seine Mitarbeiter beschreiben als ein Problem retrospektiver Studien, dass Häufigkeitsangaben zu Anfällen aus dem Gedächtnis heraus oftmals nicht korrekt seien und über- oder unterbewertet würden (Morris et al., 2004). In vorliegender Studie waren 30 Patienten ohne antikonvulsive Medikation, bei ihnen lag eine Anfallsfreiheit von 36,7% vor, die Mehrzahl war nicht anfallsfrei (56,7%). Diese Zahlen zeigen uns den wichtigen Stellenwert der antikonvulsiven Therapie. Eine mögliche Ursache, warum die nicht anfallsfreien Patienten keine medikamentöse Therapie anstrebten, könnte darin liegen, dass die Frequenz der Anfälle mit 41 pro Jahr hier niedriger war.

### **Monotherapie**

Die Mehrzahl der Patienten dieser Studie wurde mit einer Monotherapie behandelt (55,8%). Die Monotherapie gilt als das Ziel der medikamentösen Behandlung (Gilliam, 2003; Vazquez, 2004). Sie kommt, wie Deckers feststellte, bei 70% der an Epilepsie erkrankten Patienten zum Einsatz (Deckers, 2002). Als Gründe hierfür führt Vazquez die bessere Wirkung und Effektivität gegenüber einer Kombinationstherapie an, sowie eine bessere Verträglichkeit. Außerdem bestünden keine Wechselwirkungen mit anderen Antikonvulsiva, für den Patienten sei eine bessere Lebensqualität und Compliance erreichbar und schließlich seien auch die Kosten geringer (Vazquez, 2004). In vorliegender Studie konnten 69,5% der Patienten mit einer Monotherapie anfallsfrei werden, 27,3% hatten unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Runge und Mitarbeiter gaben vergleichsweise dazu an, dass 65% mit einer Monotherapie anfallsfrei wurden, Gross-Selbeck 81,2% und Christe und Janz 69% bis 82% (Christe und Janz, 1992; Gross-Selbeck, 1992; Runge et al., 1996).

### **Zu diskutierende Antikonvulsiva**

Beschäftigt man sich mit der medikamentösen Therapie bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien, so trifft man besonders auf die Wirkstoffe Valproinsäure, Lamotrigin, Topiramal und Levetiracetam. Im Folgenden sollen kurz die Vor- und Nachteile dieser Wirkstoffe aufgelistet werden, bevor auf die Monotherapieform eingegangen wird. Valproinsäure gilt als das Medikament, welches auf alle Anfallsarten eine hohe Wirksamkeit besitzt, allerdings ist das Spektrum der Nebenwirkungen sehr

breit. Insbesondere bei schwangeren Frauen ist die Valproinsäure aufgrund von Teratogenität problematisch. Patienten mit Leberschäden können Valproinsäure nicht einnehmen wegen der möglichen Hepatotoxizität und Leberenzyminhibition. Die Nebenwirkung Gewichtszunahme ist bei Valproinsäure ein großes Problem. Lamotrigin gilt insbesondere bei Absencen und myoklonischen Anfällen aber auch dem Grand Mal als wirksam, es ist gut verträglich und es gibt einen synergistischen Effekt zu Valproinsäure. Nachteilig bei Lamotrigin sind aufgetretene Allergieerscheinungen der Haut sowie die extrem lange Eindosierungszeit. Topiramate ist eines der neueren Antikonvulsiva mit dem Vorteil, dass es nicht zur Gewichtszunahme führt, sondern eine gewisse Gewichtsabnahme hervorrufen kann. Die Verträglichkeit bei Topiramate vor allem in Kombination mit anderen antikonvulsiven Medikamenten gilt als mäßig, es sind reversible kognitive Einbußen bekannt. Schließlich gilt Levetiracetam als gut verträglich, es gibt praktisch keine Interaktionen mit anderen Medikamenten oder Antikonvulsiva. Ein Teil der Patienten entwickelt eine reversible Aggressivität. Hohe Effizienz zeigt Levetiracetam besonders bei den Juvenilen Myoklonischen Epilepsien. Levetiracetam besitzt in Deutschland noch keine Zulassung als Medikament zur Monotherapie.

### **Valproinsäure-Monotherapie**

Die meisten Patienten dieser Studie (73,9%) nahmen Valproinsäure in Monotherapie mit einer Durchschnittsdosierung von 1177,6 mg/d ein. Im Vergleich dazu kam in der Studie von Runge und Mitarbeitern bei 93% der Patienten eine Valproinsäure-Monotherapie zum Einsatz, bei Gross-Selbeck waren es 58,4% und bei Nicolson und Mitarbeitern 57,1% (Gross-Selbeck, 1992; Nicolson et al., 2004; Runge et al., 1996). Somit lag unser Ergebnis (73,9%) zwischen diesen Vergleichsergebnissen, die hohe Zahl von Runge und Mitarbeitern lässt sich dadurch erklären, dass es zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie keine Alternativen zu Valproinsäure gab. Mehr als drei Viertel (76,1%) der Patienten mit einer Valproinsäure-Monotherapie waren mit einer Durchschnittsdosierung von 1132,3 mg/d anfallsfrei und etwas weniger als drei Viertel der Patienten waren nebenwirkungsfrei (72,3%). Mohanraj und Brodie fanden in ihrer Untersuchung heraus, dass 68% der Patienten mit einer Valproinsäure-Monotherapie anfallsfrei wurden, bei Nicolson und seinen Mitarbeitern waren es 52,1% mit einer Durchschnittsdosierung von 1286 mg/d (Mohanraj und Brodie, 2005; Nicolson et al., 2004). Unser Ergebnis ergab

somit eine sehr hohe Rate der Anfallsfreiheit unter Valproinsäure-Monotherapie, zusätzlich war die Durchschnittsdosierung, mit der die Anfallsfreiheit erreicht wurde, niedriger als der Vergleichswert von Nicolson. Es gilt hierbei zu beachten, dass sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf die Remission der Anfälle während eines Jahres beziehen. Die Zahl der Patienten, die keine Nebenwirkungen hatte, ist als günstig einzuschätzen, und es lässt sich aus unseren Ergebnissen schließen, dass die Valproinsäure-Monotherapie bei den Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien einen guten Erfolg zeigt.

### **Lamotrigin-Monotherapie**

Lamotrigin nahmen 18,5% der Patienten mit einer Durchschnittsdosierung von 376,4 mg/d. Bei Nicolson und Mitarbeitern wurden 16,2% der Patienten mit einer Lamotrigin-Monotherapie bei einer Durchschnittsdosierung von 324 mg/d behandelt (Nicolson et al., 2004). Die Patienten unseres Kollektivs wurden also mit einer etwas höheren Durchschnittsdosis behandelt. Unter Lamotrigin war mehr als die Hälfte der Patienten mit einer Durchschnittsdosierung von 372 mg/d anfallsfrei (54,3%) und mehr als drei Viertel der Patienten ohne Nebenwirkungen (76,1%). Mohanraj und Brodie stellten im Vergleich dazu fest, dass 45% der Patienten mit einer Lamotrigin-Monotherapie anfallsfrei wurden, bei Nicolson und Mitarbeitern waren es nur 16,7% (Mohanraj und Brodie, 2005; Nicolson et al., 2004). Wir liegen mit dem Ergebnis zur Anfallsfreiheit im höheren Bereich, ähnlich wie es Mohanraj und Brodie herausfanden.

### **Topiramat- und Levetiracetam-Monotherapie**

Für die Einstufung von Topiramat, welches als vielversprechendes neueres Antikonvulsivum gehandelt wird, ist der Anteil der Patienten der Studie zu gering (0,2%), als dass Aussagen getroffen werden können. Die geringe Anzahl an Patienten mit einer Topiramat-Monotherapie erklärt sich unter anderem durch die Tatsache, dass Topiramat in Deutschland für eine Monotherapie erst seit 2001 zugelassen ist. Zu dieser Zulassung führte unter anderem die Studie von Biton und seinen Mitarbeitern, welche in ihren Ergebnissen zeigten, dass Topiramat bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in Monotherapie sowie auch als Kombinationspräparat sehr effektiv und gut verträglich ist (Biton et al., 1999).

Auch die anderen antikonvulsiven Medikamente, wie zum Beispiel Levetiracetam, wurden von zu wenigen Patienten eingenommen, um relevante Aussagen treffen zu können. Levetiracetam gilt als wirksam bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien, wie Di Bonaventura und Mitarbeiter sowie Krauss und Mitarbeiter in ihren Studien belegten (Di Bonaventura et al., 2005; Krauss et al., 2003).

### **Vergleich zwischen Valproinsäure- und Lamotrigin-Monotherapie**

Im folgenden Abschnitt soll ein Vergleich zwischen den beiden Medikamenten Valproinsäure und Lamotrigin in Monotherapie angestellt werden. Es zeigte sich in unseren Ergebnissen, dass beide Medikamente häufiger von Frauen eingenommen wurden. Auffällig war, dass der prozentuale Anteil der Frauen bei der Lamotrigin-Monotherapie höher lag als bei der Valproinsäure (LTG: 67,4%, VPA: 54,3%). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Lamotrigin bei jungen Frauen als gute Alternative zur Valproinsäure gesehen wird. Grund ist die gute Verträglichkeit, denn es entfällt insbesondere die Gewichtszunahme sowie die Gefahr eines polyzystischen Ovariensyndroms (Baumgartner, 2001). Vazquez empfiehlt für Frauen mit Kinderwunsch, Schwangeren und stillenden Frauen Lamotrigin (Vazquez, 2004). Eingesetzt wurde häufiger die Valproinsäure (bei 184 Patienten) als Lamotrigin (bei 46 Patienten). Dies erklärt sich eindeutig dadurch, dass als Mittel der ersten Wahl Valproinsäure gilt (Runge et al., 1996; Faught, 2003; Perucca, 2001; Prasad et al., 2003; Legarda, 1996). Valproinsäure wurde zwar im Vergleich zu Lamotrigin insgesamt häufiger verwendet, aber wenn Lamotrigin verwendet wurde, dann vor allem bei Kindern mit Absencen (13% mit LTG und 8,7% mit VPA) und auch der Anteil von Patienten mit Juveniler Myoklonusepilepsie war auffallend hoch (28,3% mit LTG). Eine Erklärung hierfür mag sein, dass bei Kindern manchmal eine Alternative zu Valproinsäure gesucht wird aufgrund der Tatsache, dass es bei Einnahme von Valproinsäure zu Hepatotoxizität kommen kann oder Valproinsäure nicht vertragen wird (Frank et al., 1999). Frank und Mitarbeiter berichten auch von einer erzielten Anfallsfreiheit bei Kindern mit Absencen von 62% durch eine Lamotrigin-Monotherapie (Frank et al., 1999). Bei der Verwendung zur Therapie der anderen Syndrome ist die prozentuale Aufteilung bei der Valproinsäure und Lamotrigin annähernd entsprechend. Hieraus lässt sich das Fazit ziehen, dass Lamotrigin als Alternative zur Valproinsäure verwendet wurde und sich das Lamotrigin

als nützliche Hilfe für viele therapierefraktäre idiopathische Epilepsien erwies, wie auch Perucca feststellte (Perucca, 2001). Im Hinblick auf den prozentualen Anteil an der definierten empfohlenen Tagesdosis (VPA: 1500 mg/d; LTG 300 mg/d) lässt sich erkennen, dass bei den Patienten der Studie im Durchschnitt bei Valproinsäure eine niedrigere Dosis verwendet wurde und noch ein Spielraum zur Aufdosierung vorlag. Bei Lamotrigin dagegen lag der ermittelte Durchschnittswert 25,5% über der empfohlenen Tagesdosis. Bei Nicolson und Mitarbeitern lagen die Dosierungen im Vergleich dazu beide Male unter der empfohlenen Tagesdosis, wobei sie bei Valproinsäure nahezu den gleichen Spielraum zur Aufdosierung hatten, bei Lamotrigin gab es einen geringen Aufdosierungsspielraum (Nicolson et al., 2004).

### **Nebenwirkungen bei Monotherapie**

Allgemein betrachtet kam es bei 27,3% der Patienten, die mit einer Monotherapie behandelt wurden, zu Nebenwirkungen. Um eine möglichst große Objektivität, sofern das bei einem Thema wie den unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglich ist, zu erzielen, wurde auch nach weiterer Medikamenteneinnahme gefragt. Es konnte festgestellt werden, dass 60,3% der Patienten mit Monotherapie keine weiteren Arzneimittel einnahmen, sodass mögliche Nebenwirkungen davon ausgeschlossen werden konnten. Bei sechs Medikamenten traten Nebenwirkungen auf: Valproinsäure, Lamotrigin, Carbamazepin, Levetiracetam, Phenobarbital und Sultiam. Es zeigte sich eine Häufung an Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Valproinsäure behandelt wurden (27,7%). Unter einem Tremor litten hier 9,2%; 7,6% gaben eine Gewichtszunahme an und 7,1% Müdigkeit. Es wurde von 2,7% als unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Konzentrationsstörung oder eine Appetitsteigerung angegeben. Ebenso klagten 2,2% über gastrointestinale beziehungsweise über kognitive Beschwerden. Rowan gibt als die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen den Tremor, Gewichtszunahme und Haarausfall an (Rowan, 1997). Einen Tremor beschreiben auch Schöndienst und Wolf, sie sehen allerdings Komplikationen meist mit Dosen von 2000 bis 4000 mg/d verbunden (Schöndienst und Wolf, 1992). In der Gruppe der Patienten, die mit Lamotrigin-Monotherapie behandelt wurden klagten 23,9% über Nebenwirkungen. Dabei war auffällig, dass 6,5% der Patienten mit Nebenwirkungen

angaben, unter Schlafstörungen zu leiden. Von möglichen Schlafstörungen berichtet auch Baumgartner (Baumgartner, 2001).

### **Kombinationstherapie**

Bei einem Teil der Patienten mit idiopathisch generalisierter Epilepsie schlägt eine Monotherapie nicht an. Anstatt eines Wechsels auf eine andere Monotherapie in den Fällen, bei denen eine Valproinsäure-Monotherapie nicht wirksam sei, befürworten Nicolson und seine Mitarbeiter in ihrer Studie die Kombinationstherapie (Nicolson et al., 2004). Mit einer Kombinationstherapie wurden von dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit zur idiopathisch generalisierten Epilepsie 44,2% behandelt. Davon konnte mehr als die Hälfte (52,3%) anfallsfrei werden und es traten bei einem Drittel (33,5%) Nebenwirkungen auf. 69,5% wurden mit einer Zweifachkombination, 25,4% mit einer Dreifachkombination und 5,1% mit einer Vierfachkombination behandelt. Die Frage, ob man bei einem Patienten, bei dem die gewählte Monotherapie nicht anschlägt, das Antikonvulsivum substituiert oder man ein add-on-Medikament wählt, stellt sich häufig. Bei vielen Patienten besteht übergangsweise oft eine Kombination von Medikamenten, bevor ein endgültiger Austausch erfolgt. Dies erklärt möglicherweise, dass ein Viertel der Patienten mit Kombinationstherapie mit drei Medikamenten behandelt wurde, obwohl eigentlich von einer Therapie mit mehr als zwei Medikamenten vor allem aufgrund der Interaktionen abgeraten wird (Schmidt, 1983). Deckers erklärt die Problematik des Einsatzes von einer Vielzahl an antikonvulsiven Medikamenten dadurch, dass zu einer Zweifachkombination oftmals Antikonvulsiva mit der Intention hinzukommen würden, die vorher bestehenden auszuschleichen, und dass dies oftmals dann nicht konsequent durchgeführt werde oder scheitere (Deckers, 2002). In der heutzutage geforderten rationalen Mehrfachmedikation ist ein Ziel die Reduzierung der insgesamt eingesetzten Antikonvulsiva (Ferrendelli, 1995).

### **Zweifachkombinationen**

Mit zwei Medikamenten wurde die Mehrzahl der Patienten in Kombination behandelt. Von ihnen konnten 57,7% anfallsfrei werden, 26,3% litten unter Nebenwirkungen. Die meisten Patienten (28,5%) nahmen die Kombination VPA/LTG ein, nahezu drei Viertel (74,4%) der mit dieser Kombination behandelten Patienten wurden anfallsfrei,

weniger als ein Viertel dieser Patienten (23,1%) gab unerwünschte Arzneimittelwirkungen an. Auch bei Nicolson und Mitarbeitern war die häufigste Kombination VPA/LTG (16,3%), in ihrer Studie konnte mit dieser Konstellation bei 15,3% eine Anfallsfreiheit erreicht werden (Nicolson et al., 2004). Die Kombination VPA/LTG war also in vorliegender Untersuchung ungefähr fünfmal besser wirksam als bei Nicolson und Mitarbeitern. Diese große Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich aufgrund mangelnder Vergleichsstudien zum Einsatz dieser Medikamentenkombination bei idiopathisch generalisierten Epilepsien nicht einstufen. Allgemein wird bei dieser Kombination oft von einem synergistischen Effekt berichtet, welcher ein Grund für den hohen Erfolg dieser Kombination sein könnte (Baumgartner, 2001). Ein weiterer Grund könnte in der verwendeten Dosis liegen, bei den Patienten, die unter VPA/LTG anfallsfrei wurden, wurde eine durchschnittliche Dosis von 1333 mg/191 mg verwendet. An zweiter Stelle stand die Kombination VPA/PB, welche 11,8% der Patienten einnahmen. Davon wurden 68,8% anfallsfrei und Nebenwirkungen hatten weniger als 20% dieser Patienten (18,8%). Perucca beschreibt Phenobarbital in der Kombination mit Valproinsäure als eines der älteren Antikonvulsiva mit wichtiger Rolle bei den therapierefraktären idiopathisch generalisierten Epilepsien, obwohl die Verträglichkeit teilweise problematisch sei (Perucca, 2001). Die Verträglichkeit von der Kombination VPA/PB liegt in dieser Untersuchung aber im Normbereich.

Die dritthäufigste Kombination (11%) stellte LTG/LEV dar, mehr als die Hälfte (53,3%) der mit dieser Kombination behandelten Patienten konnte anfallsfrei werden, etwas mehr als ein Viertel dieser Patienten gab Nebenwirkungen an (26,7%). Bourgeois beschreibt Levetiracetam als ein alternatives Medikament bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien, welches verwendet werden kann, wenn die Medikamente der ersten und zweiten Wahl versagen (Bourgeois, 2003).

Es konnte mit der Kombination VPA/TPM, die von 8,8% eingenommen wurde, bei fast 60% dieser Patienten eine Anfallsfreiheit erreicht werden (58,3%). Allerdings gaben 41,7% dieser Patienten Nebenwirkungen an. Im Vergleich dazu wurde diese Kombination in der Studie von Nicolson und Mitarbeitern bei 4,2% verwendet, wovon allerdings nur 5% anfallsfrei werden konnten (Nicolson et al., 2004). Mit der Kombination LTG/TPM wurden 4,4% der Patienten mit Zweifachkombinationen behandelt. Von diesen wurden 83,3% anfallsfrei und 16,7% litten unter Nebenwirkungen. In der Studie

von Nicolson und Mitarbeitern wurde diese Kombination von 2,2% der Patienten eingenommen, 14,3% von ihnen konnten anfallsfrei werden (Nicolson et al., 2004). Hier liegen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei weitem höher. Allerdings muss gesagt werden, dass der prozentuale Anteil beider Studien aufgrund der kleinen Patientenzahl mit VPA/TPM und LTG/TPM keine aussagekräftige Beurteilung hinsichtlich des Erfolgs zulässt. Überraschend an der Studie von Nicolson und Mitarbeitern ist vor allem der niedrige Anteil der Patienten, die mit diesen Kombinationen behandelt wurden, denn in England hatte Topiramat die Zulassung als add-on-Medikament im Vergleich zu Deutschland drei Jahre früher (England: Zulassung als add-on: 1995, Deutschland Zulassung als add-on: 1998). Die Kombinationen mit Topiramat traten in vorliegender Studie bei mehr Patienten auf als die Monotherapie mit Topiramat vorkam. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass Topiramat die Zulassung als add-on-Medikament in Deutschland früher hatte als die Zulassung für eine Monotherapie (Zulassung als Monotherapie in Deutschland 2001). Insgesamt betrachtet, zeigt sich anhand dieser Ergebnisse, dass Topiramat in Kombination mit Valproinsäure oder Lamotrigin erfolgreich bezüglich der erzielten Anfallsfreiheit ist. Nebenwirkungen kamen bei der Kombination VPA/TPM allerdings häufiger vor als bei anderen Kombinationen, wobei diese nach Baumgartner besonders in der Kombinationstherapie und deutlich weniger in der Monotherapie ausgeprägt seien (Baumgartner, 2001). Diese Feststellung von Baumgartner wird durch das Ergebnis dieser Untersuchung gestützt. Allerdings wird der Effekt der Gewichtsabnahme bei der Therapie meist gezielt eingesetzt. Interaktionen mit anderen Medikamenten wie zum Beispiel oralen Kontrazeptiva sind bekannt (Baumgartner, 2001).

Um trotz der geringen Zahlen die Antikonvulsiva einstufen zu können, wurden die Einzelkomponenten der Kombinationen im Hinblick auf die Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen untersucht. Die höchste Anfallsfreiheit wurde bei Kombinationen mit Valproinsäure erzielt (67%). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Kombinationen mit Levetiracetam auf (35,7%), für Valproinsäure liegt der Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen (27,5%) nahe bei dem Wert der aufgetretenen Nebenwirkungen für Valproinsäure in Monotherapie (27,7%). Es gilt aber zu beachten, dass diese Ergebnisse nur eine Einstufung wiedergeben und aufgrund der Mehrfachnennungen der einzelnen Komponenten keine statistischen Aussagen möglich sind.

### **Dreifach- und Vierfachkombinationen**

Wie bereits vorher besprochen, wurde ein Viertel der Patienten mit drei Medikamenten behandelt, wovon 42% anfallsfrei wurden und die Hälfte unter Nebenwirkungen litt. Die zwei häufigsten Dreifachkombinationen waren VPA/LTG/PB und VPA/LTG/LEV (je 12%). Die Zahl der Patienten pro Medikamentenkonstellation ist aber zu gering, um statistische Aussagen treffen zu können. Um trotzdem eine Einstufung abgeben zu können, wurden auch hier die Einzelkomponenten bezüglich der erzielten Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen untersucht. Die höchste Anfallsfreiheit wurde bei Kombinationen mit Lamotrigin erzielt (48,1%), dicht gefolgt von Valproinsäure (47,4%). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Kombinationen mit Valproinsäure auf (55,3%), gefolgt von Lamotrigin (51,9%), Topiramat (44,4%) und Levetiracetam (41,2%).

Vier Medikamente erhielten 5,1% der Patienten, 30% davon wurden anfallsfrei, die Hälfte hatte Nebenwirkungen. Die höchste Anfallsfreiheit wurde bei Kombinationen mit Lamotrigin erzielt (25%), dicht gefolgt von Valproinsäure (22,2%). Die meisten Nebenwirkungen traten bei Kombinationen mit Topiramat (66,7%) und Valproinsäure (55,6%) auf. Aufgrund der Mehrfachnennungen der einzelnen Komponenten sind auch hier keine statistischen Aussagen möglich.

### **Nebenwirkungen bei Kombinationstherapie**

Allgemein betrachtet, kam es bei einem Drittel der mit einer Kombinationstherapie behandelten Patienten zu Nebenwirkungen. Bei den Drei- und Vierfachkombinationen traten diese häufiger auf als bei den Zweifachkombinationen. Es zeigte sich, dass mit Zunahme der Medikamente auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen vermehrt auftreten. Deckers ist ebenfalls dieser Meinung, und Genton berichtet darüber hinaus, dass auch die Anfallsfrequenz durch den Einsatz von einer großen Zahl an Antikonvulsiva zunehmen kann, also eine paradoxe Wirkung eintreten könne (Deckers, 2002; Genton, 2000). Wie bei der Monotherapie wurde auch bei der Kombinationstherapie nach der Einnahme von weiteren Medikamenten gefragt, um eine möglichst große Objektivität zu wahren. 65,2% der Patienten nahmen ausschließlich die antikonvulsiven Medikamente ein. Analog zur Monotherapie waren die drei am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Tremor, Gewichtszunahme und Müdigkeit.

Nebenwirkungen wurden bei 15 der insgesamt 25 Zweifachkombinationen angegeben, sowie bei 18 der insgesamt 32 Dreifachkombinationen und bei fünf der insgesamt neun Vierfachkombinationen.

Die Nebenwirkung Müdigkeit trat bei elf Zweifachkombinationen auf. Bei den Dreifachkombinationen kam es vor allem bei der Konstellation VPA/LTG/LEV zu Müdigkeit, diese Kombination hatte zugleich die meisten Nebenwirkungen der Dreifachkombinationen. Die drei Vierfachkombinationen, bei denen Müdigkeit auftrat, enthielten alle Valproinsäure und zwei enthielten VPA/LTG. Faught und Mitarbeiter berichten in ihrer Studie zur Kombination VPA/LTG und deren Nebenwirkungen von Müdigkeit, die als zweithäufigste Nebenwirkung auftrat (Faught et al., 2004).

Zu einem Tremor kam es bei der Hälfte der Zweifachkombinationen mit Valproinsäure. Diese vier Kombinationen waren VPA/LTG, VPA/LEV, VPA/TPM und VPA/PB. Die Nebenwirkung Tremor zeigte sich besonders deutlich in der Kombination VPA/LTG, wobei anzumerken ist, dass diese Kombination auch die am größten vertretene Gruppe der Patienten mit Zweifachkombinationen darstellte. Die fünf Dreifachkombinationen, bei denen sich ein Tremor manifestierte, enthielten alle Valproinsäure und vier davon VPA/LTG.

Eine Gewichtszunahme wurde schließlich bei drei der insgesamt acht Zweifachkombinationen mit Valproinsäure als unerwünschte Arzneimittelwirkung angegeben.

Es ist also folgendes Resümee zu den Nebenwirkungen zu ziehen: unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei der Kombinationstherapie häufiger auf als bei der Monotherapie. Je mehr Medikamente eingenommen wurden, desto mehr Nebenwirkungen manifestierten sich. Die meisten Nebenwirkungen traten in Verbindung mit Valproinsäure auf. Dies wird auch durch die Einstufung der Einzelkomponenten der Kombinationen gestützt. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Tremor, Gewichtszunahme und Müdigkeit.

### **Medikamentenanamnese**

In vorliegender Studie wurde auch ein Blick auf die Medikamentenanamnese bezüglich der Antikonvulsiva und auf einen aktuell erfolgten Medikamentenwechsel geworfen. Bei den Patienten, die nicht in medikamentöser Behandlung standen, initiierten 30% eine antikonvulsive Medikation, und zwar 22,2% als Erstmedikation und 77,8% als

Wiedereinführung der Medikation. Von den 446 Patienten mit medikamentöser Behandlung wechselten aktuell 10,8%. Sie wechselten aus Gründen der nicht erreichten Anfallsfreiheit, aufgrund von Nebenwirkungen, eines Kinderwunsches oder des EEG-Befundes. Ein solcher Wechsel wurde häufiger von Patienten unter Kombinationstherapie (14,7%) vollzogen als von Patienten unter Monotherapie (7,6%).

### **Medikamentenwechsel**

In der Subgruppenanalyse der Patienten, die in einer Monotherapie wechselten, zeigte sich, dass bei der Mehrzahl der Patienten (68,4%) ein Antikonvulsivum hinzukam und nur bei 21,1% das Medikament in Monotherapie geändert wurde. Nur 10,5% dieser Subgruppe setzte die Medikation aufgrund von langjähriger Anfallsfreiheit ab.

Die Subgruppenanalyse der Patienten, die etwas an der bestehenden Kombinationstherapie änderten, ergab, dass 20,7% auf eine Monotherapie umgestellt wurden, aber die Mehrheit der Patienten (79,3%) eine andere Kombinationstherapie erfuhr. Es fiel auf, dass bei den Patienten mit Änderungen der Kombinationstherapie nur bei einem kleinen Teil (17,2%) gemäß dem schon oben beschriebenen Grundsatz der rationalen Mehrfachmedikation die Anzahl der Antikonvulsiva reduziert wurde (Ferrendelli, 1995). Bei dem größeren Teil kam ein Medikament hinzu (27,6%) oder wurde ausgetauscht (34,5%). Eine Erklärung hierfür kann sein, dass es sich bei den meisten Fällen um eine Übergangsphase handelte, bevor ein Medikament reduziert wurde.

Bezüglich der Medikamentenanamnese hinsichtlich Antikonvulsiva interessierten drei Punkte: die Anfangsmedikation, der Vergleich an Medikamenten während der gesamten Therapie sowie die Reihenfolge, in der die Medikamente gegeben wurden.

### **Anfangsmedikation**

Die meisten Patienten (48,6%) wurden mit Valproinsäure als dem ersten eingesetzten Antikonvulsivum behandelt. Dies ist nicht weiter erstaunlich, da Valproinsäure als das Mittel der ersten Wahl bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien gilt (Runge et al., 1996; Faught, 2003; Perucca, 2001; Prasad et al., 2003; Legarda, 1996). An zweiter Stelle stand Carbamazepin (11,9%). Dies ist insofern bemerkenswert, da Carbamazepin heute eigentlich kein Mittel der Wahl für die idiopathisch generalisierten Epilepsien darstellt und es sogar Berichte darüber gibt, dass es die Anfälle verstärkte (Genton,

2000). Eine Erklärung für den zweithäufigsten Ersteinsatz nach der Valproinsäure könnte darin liegen, dass bei einigen Patienten zum Zeitpunkt der Erstmedikation die Diagnose noch nicht idiopathisch generalisierte Epilepsie lautete. Außerdem lag bei einigen Patienten der Zeitpunkt der Erstmedikation schon lange zurück und man war damals auf einem anderen wissenschaftlichen Standpunkt. An dritter Stelle der Erstmedikation lag Lamotrigin (5,3%). Kombinationen wurden selten direkt am Anfang gegeben.

### **Vergleich der Antikonvulsiva über die gesamte Therapie gesehen**

Auffällig ist bei der Medikamentenanamnese, dass bei ungefähr einem Viertel der Patienten (24%) die Valproinsäure das einzige und stets eingenommene Medikament darstellte. Kein weiteres Medikament kam auf diesen eindeutigen Wert, der zeigt, dass sich Valproinsäure in Monotherapie als Mittel der ersten Wahl bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien von der Initialtherapie an durchgesetzt hat.

Zu Therapiebeginn konnten mit Valproinsäure 62,4% anfallsfrei werden, besonders bei den Patienten, die während der gesamten Therapie immer Valproinsäure erhalten hatten, ist der Erfolg deutlich: 78,1% sind anfallsfrei. Dieser hohe Wert der Anfallsfreiheit ist nicht verwunderlich, denn wenn bei den Patienten, die immer Valproinsäure erhalten haben, diese nicht erfolgreich gewesen wäre, dann hätte man die antikonvulsive Therapie verändert. Das Ergebnis zur Anfallsfreiheit mit Valproinsäure zum Zeitpunkt der Studiendurchführung lag bei 76,1% und ist im sehr hohen Bereich anzusiedeln, betrachtet man die Ergebnisse von Vergleichsstudien, die die Anfallsfreiheit (ein Jahr Remission) für Valproinsäure zwischen 52,1% bis 68% angeben (Mohanraj und Brodie, 2005; Nicolson et al., 2004).

Mit Lamotrigin konnten zu Therapiebeginn 30% der Patienten anfallsfrei werden (30,4%). Diese geringere Zahl für Lamotrigin erklärt sich durch die Tatsache, dass Lamotrigin erst seit 2003 die Zulassung in Deutschland besitzt und die Patienten an der Klinik für Epileptologie teilweise über viele Jahre bereits in medikamentöser Behandlung sind. Auch bei Lamotrigin ist der Erfolg hoch. Von den Patienten, die während der gesamten Therapie ausschließlich mit Lamotrigin behandelt wurden, hatten 71,4% keine Anfälle mehr. Auch hier ist diese hohe Zahl für die Anfallsfreiheit nicht erstaunlich, denn wenn Lamotrigin bei diesen Patienten nicht erfolgreich gewesen wäre, hätte man die

medikamentöse Therapie verändert. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung lag der Wert zur Anfallsfreiheit mit Lamotrigin bei 54,3%. Das Ergebnis liegt wesentlich höher als die Werte, die Vergleichsstudien für die Anfallsfreiheit durch Lamotrigin über einen Zeitraum von einem Jahr gesehen zwischen 16,7% und 45% angeben (Mohanraj und Brodie, 2005; Nicolson et al., 2004). Es ist nicht klar zu erkennen, worin der Unterschied besteht. Möglicherweise ist für die Verbesserung der Werte für Lamotrigin die Zeit ausschlaggebend, die zwischen der Datenerhebung dieser Studien und der Datenerfassung der vorliegenden Studie liegt.

Vergleicht man die beiden Medikamente Valproinsäure und Lamotrigin, wie bereits oben im Abschnitt zur Monotherapie, so zeigen sich auch hier analoge Ergebnisse. Wenn Lamotrigin verwendet wurde, dann vor allem bei der Pyknolepsie und Juvenilen Absencenepilepsie. Auffällig war, dass bei der Erstmedikation prozentual gesehen Lamotrigin gerne bei Patienten mit Juveniler Myoklonusepilepsie (36,4%) verwendet wurde, wobei natürlich auch hier die Zahl der Patienten, die Valproinsäure erhielten, fast zehnmal größer war. Morris und seine Mitarbeiter sahen in Lamotrigin eine mögliche Alternative zu Valproinsäure bei den Juvenilen Myoklonusepilepsien (Morris et al., 2004).

### **Reihenfolge der Medikamenteneinnahme**

Betrachtet man die Reihenfolge mit der die antikonvulsiven Arzneimittel eingenommen wurden, so ist auffällig, dass eine bessere Anfallsfreiheit erzielt werden konnte, wenn das antikonvulsive Medikament als Erstmedikation gegeben wurde. Im Vergleich konnten mit Valproinsäure als Initialmedikament 62,4% der Patienten anfallsfrei werden. Kam Valproinsäure als zweites Medikament zum Einsatz beziehungsweise als add-on hinzu, hatten 35,3% der Patienten keine Anfälle mehr. Bei Lamotrigin waren 30,4% anfallsfrei, wenn Lamotrigin die Erstmedikation war, 28,1% wurden anfallsfrei, wenn Lamotrigin als zweites Antikonvulsivum beziehungsweise als add-on auftrat. Der Erfolg beim Einsatz als erstes Medikament war sowohl bei Valproinsäure als auch bei Lamotrigin höher. Es fällt ferner auf, dass Valproinsäure in beiden Fällen die höhere Anfallsfreiheit erzielte. Nicolson und seine Mitarbeiter sahen in der Reihenfolge, mit der ein antikonvulsives Medikament erstmals eingenommen wird, einen entscheidenden Faktor für die Erfolgsaussichten des Medikaments, auch Mohanraj und Brodie stellten

dies fest (Mohanraj und Brodie, 2005; Nicolson et al., 2004). Die Ergebnisse dieser Studie untermauern diesen Sachverhalt. Mögliche Gründe, warum die Erstmedikation besser anschlägt, könnten zum Beispiel in der höheren Compliance, mit der ein Medikament zu Anfang einer Therapie noch eingenommen wird, liegen. Im zweiten Versuch besteht in den meisten Fällen, wenn nicht wegen Nebenwirkungen abgebrochen wird, bereits eine schwerer behandelbare Epilepsie. Daraus ergibt sich, dass das zweite Medikament meist weniger erfolgreich ist (Bias).

### **Vergleich der vorliegenden Studie zur Studie von Nicolson und Mitarbeiter**

Nicolson und Mitarbeiter propagieren aufgrund ihrer Ergebnisse, dass man bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien bei erfolgloser Valproinsäuretherapie Lamotrigin als add-on-Medikament wählen sollte (Nicolson et al., 2004). Auf ein anderes Antikonvulsivum sollte erst umgestiegen werden, wenn Valproinsäure nicht verträglich sei (Nicolson et al., 2004).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie (höchste Anfallsfreiheit mit 76,1%) bestätigen die Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl, auch wenn bei einem Viertel der Patienten Nebenwirkungen auftraten und die Valproinsäure in den Kombinationen meist an den unerwünschten Arzneimittelwirkungen beteiligt schien. Baumgartner stuft Valproinsäure als ein gutes antikonvulsives Medikament ein, da es als einziges Medikament alle Anfallstypen kontrolliere (Baumgartner, 2001). Somit kann es als einziges Medikament auf die Vielfältigkeit der idiopathisch generalisierten Epilepsie eingehen und damit auch die Schwierigkeiten, die man durch die Klassifizierung der Erkrankung Epilepsie hat, etwas überbrücken. Lamotrigin stellte in der vorliegenden Untersuchung eine gute Alternative zur Valproinsäure dar, wenn diese aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr tolerabel war, oder der Patient keinen Erfolg damit erzielte. Wenn eine Monotherapie mit Valproinsäure oder Lamotrigin nicht erfolgreich war, zeigte die Kombination VPA/LTG günstige Ergebnisse (74,4% anfallsfrei), Nebenwirkungen manifestierten sich bei weniger als einem Viertel der Patienten. Als Alternative zu einer nicht erfolgreichen Monotherapie mit Valproinsäure oder Lamotrigin können wir somit die Empfehlung, Lamotrigin als add-on einzusetzen, unterstützen (Nicolson et al., 2004). Durch den synergistischen Effekt konnte bei Patienten, die unter Nebenwirkungen mit einer Valproinsäure-Monotherapie litten, die Dosis der Valproinsäure reduziert werden,

sodass Lamotrigin als Hilfe zur besseren Verträglichkeit diene. Im Allgemeinen konnten durch die Monotherapie aber bessere Ergebnisse erzielt werden (69,5% anfallsfrei mit Monotherapie, 52,3% mit Kombinationstherapie). Die Häufung von Nebenwirkungen bei den Kombinationen mit mehr als zwei Medikamenten zeigte, dass ein Therapieplan mit Umstellungen von Medikamenten konsequent eingehalten werden sollte, um eine Übertherapie zu vermeiden.

Die These, dass man zuerst Lamotrigin als add-on-Medikament einsetzen sollte, bevor man ein anderes antikonvulsives Medikament in Monotherapie wähle, können wir bedingt übernehmen (Nicolson et al., 2004). Zwar zeigt die Kombination VPA/LTG wie bereits oben beschrieben gute Ergebnisse, es lässt sich daraus allerdings kein pauschales Rezept erstellen. Vielmehr sollte bei therapierefraktären idiopathisch generalisierten Epilepsien das Antikonvulsivum anfallsbezogen ausgesucht werden, interessant sind hier vor allem die neueren Antikonvulsiva. Die Zahlen dieser Studie waren, wie auch bei Nicolson und seinen Mitarbeitern noch zu gering, um Rückschlüsse ziehen zu können (Nicolson et al., 2004). Biton, Krauss sowie Di Bonaventura mit ihren jeweiligen Mitarbeitern lieferten aber im Hinblick darauf in ihren Studien Ergebnisse, die den neueren Antikonvulsiva Topiramate und Levetiracetam bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien einen wichtigen Stellenwert geben (Biton et al., 1999; Di Bonaventura et al., 2005; Krauss et al., 2003). Die Kombinationen VPA/TPM und LTG/LEV in dieser Studie waren vielversprechend (Anfallsfreiheit für VPA/TPM: 58,3%; Anfallsfreiheit für LTG/LEV: 53,3%). Bei der Kombination VPA/TPM lag die Anzahl der Nebenwirkungen allerdings am höchsten (41,7%). In groß angelegten Vergleichsstudien sollte in den nächsten Jahren weiter untersucht werden, wie sich das Medikament Topiramate insbesondere in Bezug auf die idiopathisch generalisierten Epilepsien entwickelt und wie es sich mit Interaktionen zu anderen Antikonvulsiva verhält. Eine Topiramate-Monotherapie wird derzeit noch von äußerst wenigen Patienten eingenommen, obwohl das Medikament mittlerweile die Zulassung dafür hat. Levetiracetam besitzt diese Zulassung noch nicht. Auch hier fehlen weiterführende Vergleichsstudien.

### **Prognose der idiopathisch generalisierten Epilepsien**

Schließlich soll noch auf die Prognose der idiopathisch generalisierten Epilepsien eingegangen werden, welche besonders mit der Arbeit von Nicolson und Mitarbeitern verglichen wird (Nicolson et al., 2004).

In der vorliegenden Studie litten mehr weibliche als männliche Patienten an einer idiopathisch generalisierten Epilepsie. Die bessere Prognose, ersichtlich aus der erzielten Anfallsfreiheit, hatten die männlichen Patienten (62,7%). Dies verhielt sich analog in der Studie von Nicolson und Mitarbeitern, wobei die Prognose der männlichen Patienten bezüglich der Anfallsfreiheit bei 55% lag (Nicolson et al., 2004).

Die Prognose der Patienten, bei denen sich die Erkrankung im Alter von fünf Jahren und jünger manifestierte, war prozentual gesehen die schlechteste (54%). Auch Sander und Sillanpää berichten von der schlechteren Prognose der Patienten, bei denen sich die Erkrankung unter fünf Jahren manifestiert (Sander und Sillanpää, 1997). Auffällig war zudem, dass die Prognose bezüglich der Anfallsfreiheit mit zunehmendem Erstmanifestationsalter kontinuierlich anstieg (von 54% der  $\leq 5$ -Jährigen auf 76,7% der  $> 20$ -Jährigen). Auch dies verhielt sich bei Nicolson und Mitarbeitern ähnlich, die Prognose der unter fünf-jährigen Patienten fiel mit 46,7% noch schlechter aus (Nicolson et al., 2004).

Die beste Prognose, ersichtlich aus der Anfallsfreiheit von 68,9%, hatten die Patienten, bei denen das EEG keinen pathologischen Befund zeigte. Mit einem pathologischen EEG, welches fokale Elemente aufwies, war die Prognose mit 43,8% die schlechteste. Unter einem EEG mit typischen Elementen für die idiopathisch generalisierte Epilepsie konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten (54%) eine Anfallsfreiheit erreicht werden. Bei Nicolson und Mitarbeitern erreichten 52,5% der Patienten mit einem für die idiopathisch generalisierten Epilepsien typischen EEG eine Anfallsfreiheit, womit also unser Ergebnis im ähnlichen Bereich liegt (Nicolson et al., 2004). Die erzielte Anfallsfreiheit lag bei der Pyknolepsie und bei der Juvenilen Absencenepilepsie bei 60% (vergleichsweise zu Nicolson et al.: CAE 52,5% und JAE 56,1%). Mit einer erreichten Anfallsfreiheit von 61,3% lag die Juvenile Myklonusepilepsie ebenfalls im ähnlichen Bereich, hier erreichten die Patienten von Nicolson und Mitarbeitern nur eine Anfallsfreiheit von 49,9% (Nicolson et al., 2004). Die Myklonusepilepsien außer der Juvenilen Myklonusepilepsie und auch die Aufwach-Grand Mal Epilepsie lagen bei

63,3%. Dies gilt bei der Aufwach-Grand Mal Epilepsie als eine mäßige Prognose. Nicolson und seine Mitarbeiter konnten mit 78% Anfallsfreiheit eine wesentlich höhere Erfolgsquote bei Patienten mit Aufwach-Grand Mal feststellen (Nicolson et al., 2004). Ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse könnte sein, dass in der vorliegenden Studie auch kleinere Anfälle zusätzlich zum Aufwach-Grand Mal bei diesem Syndrom vorliegen konnten. Das heißt, dass Patienten, die zwar keine Aufwach-Grand Mal Anfälle mehr hatten, aufgrund von diesen kleineren Anfällen zu der Gruppe der nicht anfallsfreien Patienten gezählt wurden. Lag als Syndrom ein Grand Mal alleinig vor, so konnte eine Anfallsfreiheit von 62,5% nachgewiesen werden. Hier stimmte das Ergebnis wieder nahezu mit dem von Nicolson und Mitarbeitern (64,5%) überein (Nicolson et al., 2004). Die Fotosensitiven Epilepsien erreichten mit 54,2% die geringste Anfallsfreiheit und hatten so die ungünstigste Prognose.

Patienten, die eine positive Familienanamnese bezüglich Epilepsie hatten, konnten zu 56% anfallsfrei werden. Hier erreichte unser Ergebnis einen höheren Wert als das von Nicolson und seinen Mitarbeitern (50,2%) (Nicolson et al., 2004). Die Aussage, dass eine positive Familienanamnese oft bedeute, dass eine schlechtere Prognose vorliege, kann von diesem Ergebnis nur bedingt bestätigt werden (Sander und Sillanpää, 1997).

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie sollte untersucht werden, ob die Valproinsäure das Mittel der Wahl zur Behandlung von idiopathisch generalisierten Epilepsien darstellt, beziehungsweise welche Behandlungsalternativen es gibt. Hierzu wurden retrospektiv die Daten von 476 Patienten der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn mit dem Krankheitsbild idiopathisch generalisierte Epilepsie untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Valproinsäure als Mittel der ersten Wahl für die idiopathisch generalisierten Epilepsien gesehen werden kann. Mit Valproinsäure wurde die höchste Anfallsfreiheit erzielt. Ein großer Vorteil ist bei diesem Medikament, dass es alle Anfallsarten abdeckt und somit die Problematik der Klassifikation der Epilepsiesyndrome etwas überbrücken kann. Ein weiteres Indiz für den hohen Erfolg der Valproinsäure stellte das Ergebnis aus der Medikamentenanamnese dar: nur die Valproinsäure konnte bei einem hohen Prozentsatz der Patienten von Beginn an durchgehend eingenommen werden und erzielte eine beeindruckende Anfallsfreiheit.

Die Problematik, die sich aus der Klassifizierung der Epilepsiesyndrome ergibt, kristallisierte sich in dieser Untersuchung schnell heraus, denn ein Syndrom enthält meistens mehrere Anfallsarten. Ein Medikament kann daher beim gleichen Syndrom verschiedenartige Wirkungen zeigen. Unabhängig davon lassen die Ergebnisse dieser Studie jedoch den Schluss zu, dass die Reihenfolge, in der ein Medikament gegeben wird, entscheidend für seinen Erfolg ist. Die antikonvulsiven Substanzen Valproinsäure und Lamotrigin erreichten bessere Zahlen zur Anfallsfreiheit, wenn sie als Erstmedikation verwendet wurden.

Die gute Wirksamkeit von Valproinsäure wird allerdings von der Tatsache überschattet, dass mit Valproinsäure häufig Nebenwirkungen auftreten. Dies gilt auch bei Medikamentenkombinationen: treten hier unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf, scheint meist Valproinsäure mit beteiligt zu sein. Allgemein betrachtet stellen Müdigkeit, Tremor und Gewichtszunahme die häufigsten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Antikonvulsiva dar. Aufgrund dieses breiten Nebenwirkungsspektrums von

Valproinsäure und der Tatsache, dass es Patienten gibt, die unter Valproinsäure nicht anfallsfrei werden, sind vor allem auch die neueren antikonvulsiven Medikamente von großem Interesse. Es kommen nach unseren Ergebnissen zwei Möglichkeiten der weiteren Therapieform in Frage. Eine Alternative zur Valproinsäure-Monotherapie ist die Monotherapie mit einem anderen Antikonvulsivum, wie zum Beispiel Lamotrigin, Levetiracetam (off-label-use) oder Topiramamat (off-label-use). Die aus unserer Sicht bessere Alternative zur Valproinsäure-Monotherapie stellt eine Kombinationstherapie mit Lamotrigin als add-on dar. Dies belegen die Ergebnisse dieser Studie. Lamotrigin hat sich bereits gut bei den idiopathisch generalisierten Medikamenten etabliert. Es kam vor allem als add-on-Medikament aber auch in Monotherapie zum Einsatz. Insbesondere in der Therapie von jungen Frauen, die einen Kinderwunsch hegen, ist eine Lamotrigin-Monotherapie wichtig. Topiramamat und Levetiracetam konnten in Studien als wirksam eingeordnet werden, es fehlen jedoch ausreichende Vergleichsstudien zu Valproinsäure und Lamotrigin. Auch die vorliegende Studie war hierzu nicht aussagekräftig.

Bei einer Gegenüberstellung der Therapieformen geht aus den Ergebnissen dieser Arbeit hervor, dass die Mono- einer Kombinationstherapie überlegen ist. Kommt eine Kombinationstherapie zum Einsatz, erwies sich VPA/LTG als die günstigste Kombination, als Alternativen boten sich VPA/PB, LTG/LEV und VPA/TPM an. Obwohl die Monotherapie als das Ziel der antikonvulsiven Medikation gilt, ist die Kombinationstherapie bei therapierefraktären Patienten und bei Patienten mit intolerablen Nebenwirkungen angezeigt, wobei jedoch die Anzahl der Substanzen gering gehalten werden sollte. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass trotzdem in einigen Therapiekonzepten nicht konsequent genug verfahren wird, und sich so eine Reihe von Antikonvulsiva aufsummieren.

Insgesamt veranschaulichten die Ergebnisse der Arbeit, dass die Prognose für die idiopathisch generalisierten Epilepsien bezüglich der Anfallsfreiheit gut war. 62% der Patienten konnten mit medikamentöser Therapie anfallsfrei werden. Das Ergebnis der unter Fünfjährigen stellte klar, dass diese Gruppe mit früher Erstmanifestation der Erkrankung Epilepsie die schlechteste Prognose hatte. Beste Werte bezüglich der Anfallsfreiheit erreichten Patienten, deren EEGs ohne pathologischen Befund waren.

Schließlich war das Ergebnis zur Prognose der Aufwach-Grand Mal Epilepsien auffällig, denn es war wesentlich geringer als in anderen Studien angegeben.

Die Valproinsäure ist auch nach unseren Ergebnissen immer noch das Mittel der ersten Wahl. Es zeigen sich aber Alternativen in der Monotherapie und durch die Kombinationstherapie auf. Die Rolle der neueren Antikonvulsiva muss in weiteren Vergleichsstudien bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien eingeschätzt werden. Letztendlich stehen jedoch bei der Therapieentscheidung die individuellen Parameter der Patienten im Vordergrund.

## 7. Literaturverzeichnis

Andermann F, Berkovic SF. Idiopathic Generalized Epilepsy with Generalized and Other Seizures in Adolescence. *Epilepsia* 2001; 42: 317-320

Baumgartner C. Handbuch der Epilepsien. Klinik, Diagnostik, Therapie und psychosoziale Aspekte. Wien - New York: Springer - Verlag, 2001: 92-106, 333-339, 375-380

Binnie CD. Simple Reflex Epilepsies. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 2489-2502

Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, Pledger G. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999; 52: 1330-1337

Bourgeois BFD. Chronic Management of Seizures in the Syndromes of Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 27-32

Broglin D, Bernasconi R. Fundamental and therapeutic aspects. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London: John Libbey, 1994: 423-424

Christe W, Janz D. Stellenwert der Valproinsäure in der Therapie generalisierter Epilepsien bei Jugendlichen und Erwachsenen. In: Krämer G, Laub M, Hrsg. *Valproinsäure: Pharmakologie, klinischer Einsatz, Nebenwirkungen, Therapierichtlinien*. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1992: 163-170

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399

Deckers CLP. Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Research* 2002; 52: 43-52

Di Bonaventura C, Fattouch J, Mari F, Egeo G, Vaudano AE, Prencipe M, Manfredi M, Giallonardo AT. Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes. *Epileptic Disord* 2005; 7: 231-235

Dulac O, Leppik IE. Initiating and Discontinuing Treatment. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 1237-1246

Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 1-2

Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children. *Epilepsia* 1997; 38: 1275-1282

Faught E. Clinical Trials for Treatment of Primary Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2003; 44: 44-50

Ferrendelli JA. Relating pharmacology to clinical practice: The pharmacologic basis of rational polypharmacy. *Neurology* 1995; 45: 12-16

Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C, Womble G, Casale EJ. Lamictal (Lamotrigine) Monotherapy for Typical Absence Seizures in Children. *Epilepsia* 1999; 40: 973-979

Fröscher W, Vasella F, Hufnagel A. *Die Epilepsien*. 2. Aufl. Stuttgart - New York: Schattauer, 2004

Gianelli M, Cantello R, Civardi C, Naldi P, Bettucci D, Schiavella MP, Mutani R. Idiopathic Generalized Epilepsy: Magnetic Stimulation of Motor Cortex Time-Locked and Unlocked to 3-Hz Spike-and-Wave Discharges. *Epilepsia* 1994; 35: 53-60

Gilliam FG. Limitations of monotherapy trials in epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 26-30

Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain & Development* 2000; 22: 75-80

Genton P, Puig XS, Tunon A, Lahoz C, Sanchez M. Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London: John Libbey, 1994: 253-264

Gross-Selbeck G. Stellenwert von Valproinsäure in der Therapie idiopathischer Epilepsien mit generalisierten Anfällen im Kindes- und Jugendalter. In: Krämer G, Laub M, Hrsg. *Valproinsäure: Pharmakologie, klinischer Einsatz, Nebenwirkungen, Therapierichtlinien*. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1992: 141-148

Janz D. *Die Epilepsien*. Stuttgart - New York: Thieme, 1998: 151, 455-456

Janz D, Inoue Y, Seino M. Myoclonic Seizures. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 591-603

Krämer G, Laub M, Hrsg. *Valproinsäure: Pharmakologie, klinischer Einsatz, Nebenwirkungen, Therapierichtlinien*. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1992

Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B, Bergey G, Yarrow H, Miller A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 617-620

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319

Legarda SB, Booth MP, Fennell EB, Maria BL. Altered Cognitive Functioning in Children With Idiopathic Epilepsy Receiving Valproate Monotherapy. *J Child Neurol* 1996; 11: 321-330

Loiseau P. Influence of drugs on the outcome of idiopathic generalized epilepsies. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects. London: John Libbey, 1994: 425-429

Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R. Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects. London: John Libbey, 1994: XX

Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Carbamazepine versus Valproate Monotherapy for Epilepsy: A Meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43: 505-513

Mathes A, Schneble H. Epilepsien. Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis. Stuttgart - New York: Thieme, 1992: 3-6

Mattson RH. Overview: Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia* 2003; 44: 2-6

Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 382-387

Morris GL, Hammer AE, Kustra RP, Messenheimer JA. Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 509-512

Mumenthaler M, Mattle H. Neurologie. Stuttgart - New York: Thieme, 2002

Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 75-79

Panayiotopoulos CP. Absence Epilepsies. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 2327-2346

Perucca E. The Management of Refractory Idiopathic Epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 31-35

Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, Welty TE, Martin RC, Mendez M, Faught RE. Evolving Antiepileptic Drug Treatment in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Arch Neurol* 2003; 60: 1100-1105

Roger J, Bureau M, Ferrer-Vidal LO, Daurella LO, Saltarelli A, Genton P. Clinical and electroencephalographic characteristics of idiopathic generalized epilepsies. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, eds. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London: John Libbey, 1994: 7-18

Rowan AJ. Valproate. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 1599-1607

Runge U, Haufe A, Kessler C. Predictors of the Course of Idiopathic Generalized Epilepsy with Grand Mal Seizures. *J Epilepsy* 1996; 9: 170-175

Sander JWAS, Sillanpää M. Natural History and Prognosis. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1997: 69-83

Schmidt D. Epilepsien und epileptische Anfälle. In: Kunze K, Hrsg. *Lehrbuch der Neurologie*. Stuttgart - New York: Thieme, 1992: 604-632

Schmidt D. Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 368-376

Schneble H, Ernst JP. Vademecum antiepilepticum - Pharmakotherapie der Epilepsien. 17. Aufl. Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Hrsg. Hamburg: Desitin, 2003/2004

Schöndienst M, Wolf P. Zur Möglichkeit neurotoxischer Spätwirkungen durch Valproinsäure. In: Krämer G, Laub M, Hrsg. Valproinsäure: Pharmakologie, klinischer Einsatz, Nebenwirkungen, Therapierichtlinien. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1992: 259-265

Stephani U. Klassifikation der Anfälle und der Epilepsien. In: Fröscher W, Vasella F, Hufnagel A, Hrsg. Die Epilepsien. 2. Aufl. Stuttgart - New York: Schattauer, 2004: 11-22

Vasella F, Donati F. Juvenile Absence-Epilepsie. In: Fröscher W, Vasella F, Hufnagel A, Hrsg. Die Epilepsien. 2. Aufl. Stuttgart - New York: Schattauer, 2004: 180-181

Vasquez B. Monotherapy in Epilepsy. Role of the Newer Antiepileptic Drugs. Arch Neurol, 2004; 61: 1361-1365

Wallace SJ. Epilepsy in children. London: Chapman & Hall, 1996

Zschocke S. Klinische Elektroenzephalographie. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2002: 287-295

## 8. Abbildungsverzeichnis

### Tabellen

#### Seite

|           |             |  |
|-----------|-------------|--|
| <b>17</b> | Tabelle 1:  | Alter bei Erstmanifestation  |
| <b>18</b> | Tabelle 2:  | Alter des Patientenkollektivs  |
| <b>19</b> | Tabelle 3:  | Positive Familienanamnese  |
| <b>20</b> | Tabelle 4:  | Subgruppenanalyse positive Familienanamnese<br>im Hinblick auf die Syndrome            |
| <b>21</b> | Tabelle 5:  | Anfallstypen   |
| <b>22</b> | Tabelle 6:  | Syndromzuordnung   |
| <b>23</b> | Tabelle 7:  | Tageszeitliche Abhängigkeit  |
| <b>25</b> | Tabelle 8:  | Pathologische EEGs mit isoliert auffälligen Elementen                                  |
| <b>26</b> | Tabelle 9:  | Pathologische EEGs mit Mischformen   |
| <b>27</b> | Tabelle 10: | Medikamentöse Therapie der behandelten Patienten                                       |
| <b>27</b> | Tabelle 11: | Anfallsfreiheit der medikamentös behandelten Patienten                                 |
| <b>27</b> | Tabelle 12: | Nebenwirkungen der medikamentös behandelten Patienten                                  |
| <b>27</b> | Tabelle 13: | Anfallsfreiheit unter Monotherapie   |
| <b>28</b> | Tabelle 14: | Nebenwirkungen unter Monotherapie  |
| <b>29</b> | Tabelle 15: | Monotherapie   |
| <b>30</b> | Tabelle 16: | Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen der einzelnen<br>Medikamente der Monotherapie       |
| <b>31</b> | Tabelle 17: | Medikamentöse Behandlung mit Kombinationen   |
| <b>31</b> | Tabelle 18: | Anfallsfreiheit unter Kombinationstherapie   |
| <b>31</b> | Tabelle 19: | Nebenwirkungen unter Kombinationstherapie  |
| <b>32</b> | Tabelle 20: | Analyse zur Anfallsfreiheit der Kombinationstherapie                                   |
| <b>33</b> | Tabelle 21: | Analyse zu den Nebenwirkungen der Kombinationstherapie                                 |
| <b>34</b> | Tabelle 22: | Anzahl der Patienten mit Zweifachkombination,<br>Anfallsfreiheit und UAW               |
| <b>35</b> | Tabelle 23: | Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen nach Einzelkomponenten<br>bei Zweifachkombinationen |

- 36** Tabelle 24: Anzahl der Patienten mit Dreifachkombination, Anfallsfreiheit und UAW
- 37** Tabelle 25: Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen nach Einzelkomponenten bei Dreifachkombinationen
- 38** Tabelle 26: Anzahl der Patienten mit Vierfachkombination, Anfallsfreiheit und UAW
- 39** Tabelle 27: Anfallsfreiheit und Nebenwirkungen nach Einzelkomponenten bei Vierfachkombinationen
- 39** Tabelle 28: Effektivität der medikamentösen Therapie
- 42** Tabelle 29: Patientencharakteristika der Patienten mit VPA- bzw. LTG-Monotherapie
- 43** Tabelle 30: Aktueller Medikamentenwechsel der bereits medikamentös behandelten Patienten
- 43** Tabelle 31: Medikamenteninitiation der nicht medikamentös behandelten Patienten
- 47** Tabelle 32: Medikamentenanamnese bezüglich Antikonvulsiva
- 48** Tabelle 33: Anfallsfreiheit mit Medikation bei Therapiebeginn
- 48** Tabelle 34: Anfallsfreiheit mit Medikation während der Studie
- 49** Tabelle 35: Anfallsfreiheit durch die Therapie mit stets dem gleichen Medikament
- 50** Tabelle 36: Patientencharakteristika der Patienten mit VPA- bzw. LTG-Initialtherapie
- 50** Tabelle 37: Reihenfolge der Medikamentengabe
- 53** Tabelle 38: Anfallsfreiheit allgemein
- 54** Tabelle 39: Anfallsfreiheit der nicht in medikamentöser Therapie befindlichen Patienten
- 54** Tabelle 40: Anfallsfreiheit im Hinblick auf die Syndrome
- 55** Tabelle 41: Nebenwirkungen allgemein
- 56** Tabelle 42: Art der Nebenwirkungen allgemein
- 58** Tabelle 43: Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Monotherapie
- 60** Tabelle 44: Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Zweifachkombination
- 61f** Tabelle 45: Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Dreifachkombination

**62** Tabelle 46: Art der Nebenwirkungen bei Patienten mit Vierfachkombination

**63f** Tabelle 47: Kriterien, welche die Prognose der IGE beeinflussen

### **Schaubilder**

#### **Seite**

**24** Schaubild 1: Tageszeitliche Abhängigkeit

**41** Schaubild 2: Anfallsfreiheit nach Mono- und Kombinationstherapie

**41** Schaubild 3: Patienten ohne Nebenwirkungen

**51** Schaubild 4: Reihenfolge der Medikamentengabe

**52** Schaubild 5: Anfallsfreiheit hinsichtlich der Reihenfolge der Antikonvulsiva

**55** Schaubild 6: Nebenwirkungen allgemein

**57** Schaubild 7: Art der Nebenwirkungen allgemein

**59** Schaubild 8: Art der Nebenwirkungen bei Monotherapie

## 9. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Professor Dr. med. C.E. Elger, FRCP, Direktor der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universität Bonn, durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende und freundliche Betreuung danke ich Herrn Prof. Dr. med. C. E. Elger, FRCP.

Ganz besonders danke ich Frau Oberärztin Dr. R. D. von Wrede für die äußerst gute Zusammenarbeit und die zahlreichen wertvollen Hinweise, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit geführt haben.

Herrn Dr. A. Heils möchte ich für die Bereitstellung seiner Daten zur idiopathisch generalisierten Epilepsien herzlich danken.

Für die Unterstützung in allen Fragen zur Datenverarbeitung danke ich meinem Schwager Ralph Krepela.

Mein tiefstempfundener Dank gilt meinen Eltern Uta und Günter Scholz. Das Studium der Zahnmedizin und diese Promotionsarbeit wären ohne ihre Unterstützung nicht möglich gewesen. Sie haben mir geholfen, viele meiner Ziele zu verwirklichen, und sie stehen mir immer zur Seite.