

**Anfallsfreiheit durch medikamentöse Epilepsitherapie
- Eine Behandlungsanalyse von 821 Patienten -**

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

Larissa Buchmüller
aus Nowo-Woskressenowka / Kasachstan

2009

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. J. Bauer
2. Gutachter: Professor Dr. M. Abele

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.10.2009

Aus der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn
Direktor: Universitätsprofessor Dr. C. E. Elger, FRCP

Gewidmet meiner Mutter und in liebevollem Andenken meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	6
2.	PATIENTEN UND METHODEN	8
3.	ERGEBNISSE	11
4.	DISKUSSION	18
5.	ZUSAMMENFASSUNG	24
6.	LITERATURVERZEICHNIS	26
7.	DANKSAGUNG	29
8.	LEBENS LAUF	30

1 Einleitung

Epilepsien sind häufige, chronische Erkrankungen des Zentralnervensystems, deren maßgebliches klinisches Symptom epileptische Anfälle sind. Primäres Ziel einer Epilepsiebehandlung ist die Prophylaxe vor weiteren Anfällen, sei es im Sinne einer vollständigen Anfallsfreiheit oder sei es die Minderung der Anfallsfrequenz oder Anfallsintensität (Bauer, 2004).

Die medikamentöse Behandlung der Epilepsien erfuhr Anfang der 1990er Jahre eine erhebliche Erweiterung durch den Beginn der Zulassung neuer Antiepileptika, die aktuell mehr als die Hälfte der verfügbaren Substanzen ausmachen.

Die Vielfalt dieser Medikamente hat zwar die Behandlungsmöglichkeiten für einzelne Patienten erhöht, doch haben sich nur für wenige Behandlungssituationen klare Therapieempfehlungen herauskristallisiert. So ist Valproat weiterhin das Mittel der Wahl zur Behandlung idiopathisch generalisierter Epilepsien (Marson et al., 2007b). Für die Behandlung symptomatischer oder kryptogener Epilepsien mit fokalen und/ oder sekundär generalisierten Anfällen (fokale Epilepsien) ist hingegen keine Dominanz eines einzelnen Antiepileptikums auszumachen. Dies gilt insbesondere für die Wirkung in der Monotherapie, meist also der Frühphase der Epilepsiebehandlung (Marson et al., 2007a).

Noch komplexer wird die Beurteilung zur Bewertung der antiepileptischen Kombinationstherapie insbesondere fokaler Epilepsien, die den weitaus größten Anteil an Epilepsien im Erwachsenenalter ausmachen.

In den letzten Jahren hatten Studienergebnisse aus Schottland eine sehr pessimistische Prognose zur grundsätzlichen Effizienz einer Kombinationstherapie für das Ziel Anfallsfreiheit ergeben. Nur etwa 3% aller Patienten erreichten über 12 Monate eine Anfallskontrolle, falls dies nicht zuvor mit einer Monotherapie gelungen war (Kwan und Brodie, 2000).

Aktuelle Analysen aus London (Großbritannien) (Luciano und Shorvon, 2007) widersprechen dieser Sicht. In dieser Evaluation konnte gezeigt werden, dass bei 16% der Patienten eine 12 monatige Anfallsfreiheit durch eine neu etablierte Kombinationstherapie erreicht werden konnte.

Ziel der hier vorgelegten Untersuchung war es, anhand eigener Patienten zu prüfen, ob das Erreichen von Anfallsfreiheit maßgeblich an die Phase der Monotherapie gebunden ist oder zu einem relevanten Maße auch mit einer Kombinationstherapie zu erzielen ist. Die Analyse erfolgte bei Patienten mit fokalen oder idiopathisch generalisierten Epilepsien und unterstellte als klinische Ausgangshypothese, dass insbesondere bei fokalen Epilepsien durch die Kombinationstherapie die Chance eines Anfallschutzes auch zu einer späteren Erkrankungsphase durchaus realistisch ist.

2 Patienten und Methoden

Im Zeitraum zwischen dem 16. Januar 2001 und dem 22. Juli 2003 wurden 500 konsekutiv behandelte, anfallsfreie Patienten der Ambulanz der Klinik für Epileptologie, Bonn erfasst. Als Vergleichsgruppe dienten 321 konsekutiv dort behandelte, nicht anfallsfreie Patienten. Die Patienten wurden als „anfallsfrei“ klassifiziert, wenn sie mindestens für die letzten sechs Monate der Behandlung keinen Anfall erlitten hatten. Patienten der Vergleichsgruppe wurden als „nicht anfallsfrei“ klassifiziert, wenn sie keine komplette Anfallskontrolle erlangt hatten.

Die Einschlusskriterien waren:

- Sicher diagnostizierte Epilepsie
- Therapie mit Antiepileptika
- Alter 16 Jahre oder älter
- Keine epilepsiechirurgische Behandlung
- Keine Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators
- Fortbestehende Ambulanzversorgung in der Ambulanz der Klinik

Erfasst wurden:

- Geschlecht
- Alter
- Erkrankungs-Lebensjahr
- Untersuchungsdatum
- Anfallsfreiheit in Monatsangaben
- Anfallstyp

- Epilepsietyp
- Anfallsursprung
- Medikamentenbezeichnung mit Konzentrationsangaben (entweder in Form einer Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit zwei oder mehreren Antiepileptika)
- Antiepileptikaserumkonzentrationen

Der Epilepsietyp beinhaltet folgende Bezeichnungen:

- symptomatisch/ kryptogen
- idiopathisch

Beim Anfallstyp erfassten wir die Semiologie wie:

- einfache fokale Anfälle
- komplexe fokale Anfälle
- sekundär generalisierter Grand-Mal
- Absencen
- Impulsiv-Petit-mal
- primär generalisierter Grand-Mal
- atypische Absencen
- tonische Anfälle
- myoklonische Anfälle
- unklassifizierbare Anfälle

Beim Ursprungsort berücksichtigten wir folgende Regionen:

- temporal (rechts/ links)
- frontal (rechts/ links)
- parietal (rechts/ links)
- okzipital (rechts/ links)
- hemisphärisch (rechts/ links)
- unklar

Für beide Gruppen (anfallsfreie und nicht anfallsfreie Patienten) sind Tabellen mit einem entsprechenden Programm (Microsoft Office Excel) erstellt worden, die eine deskriptive Statistik unter einem mathematischen Aspekt ermöglicht haben.

Bei der statistischen Analyse betrachteten wir getrennt die an Epilepsie erkrankten Patienten mit symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien und diejenigen mit idiopathischen Epilepsien. Die kategorialen Variablen wurden mit dem χ^2 -Test nach Pearson und die normal verteilten Variablen mit dem T-Test für unabhängige Proben nach Anwendung des Tests für Varianzgleichheit nach Levene verglichen. Ein zweiseitiges $p < 0,05$ wurde als signifikant bezeichnet.

3 Ergebnisse

Patienten mit Anfallsfreiheit

281 Männer (56%) und 219 Frauen (44%) (mittleres Alter 33,3 Jahre; SD 14,4) waren anfallsfrei nach obiger Definition. Die mittlere Erkrankungsdauer dieser Patienten betrug 15,2 Jahre (SD 12,5).

Unterteilt nach der Ätiologie betrug die Dauer der Anfallsfreiheit für Patienten mit symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien (SKE; n = 377) 45 Monate (SD 51,9). Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (IGE; n = 123) waren im Mittel 61 Monate (SD 68,3) anfallsfrei. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant ($p < 0,02$, $t = 2,38$).

Patienten ohne Anfallsfreiheit

168 Männer (52%) und 153 Frauen (48%) (mittleres Alter 32,1 Jahre; SD 14,9) waren nicht anfallsfrei. Die Dauer der Epilepsie betrug 14,9 Jahre im Mittel (SD 12,2). Signifikante Unterschiede zwischen Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer fanden sich in dieser Gruppe im Vergleich zwischen SKE und IGE nicht.

Patienten mit einer symptomatisch/ kryptogenen Epilepsie (SKE)

Die wesentlichen Daten dieser Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Männer überwogen signifikant gegenüber Frauen (57,3% versus 42,7%, $p < 0,02$, $\text{Chi}^2 = 12,6$).

Patienten mit nur *einem* Anfallstyp (einfach-partielle, komplex-partielle oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle) waren signifikant häufiger anfallsfrei als Patienten mit zwei oder drei verschiedenen Anfallstypen ($p < 0,001$, $\text{Chi}^2 = 4,9$).

Eine Beziehung zwischen der Fokuslokalisierung und der Wahrscheinlichkeit der Anfallsremission fand sich nicht.

In der Monotherapie kamen am häufigsten Carbamazepin (16,4% der Patienten), Lamotrigin (13,8%), Valproat (7,7%) und Oxcarbazepin (4,4%) zum Einsatz. Die mittlere Tagesdosis der am häufigsten zur Monotherapie eingesetzten Antiepileptika bei Patienten mit symptomatisch/ kryptogener Epilepsie war für Carbamazepin ($n = 96$) 925,5 mg (SD 428,0), Lamotrigin ($n = 81$) 317,0 mg (SD 144,1), Valproat ($n = 45$) 1062,2 mg (SD 675,8), Oxcarbazepin ($n = 26$) 1130,8 mg (SD 555,2), Phenytoin ($n = 12$) 275,0 mg (SD 100,0) und Levetiracetam ($n = 10$) 2040 mg (SD 980).

Patienten, die eine Monotherapie einnahmen, waren im Vergleich zu denjenigen mit einer Kombinationstherapie signifikant kürzer erkrankt (12,1 versus 19,7 Jahre, $p < 0,0001$, $t = 6,35$) und erreichten Anfallsfreiheit signifikant öfter als Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten (71,6% versus 57,1%, $p < 0,001$, $\text{Chi}^2 = 13,3$).

Bei Patienten mit Anfallskontrolle war die Serumkonzentration in der Carbamazepin-Monotherapie signifikant höher.

Anfallsfreie Männer hatten unter einer Monotherapie signifikant höhere Serumkonzentrationen des Antiepileptikums als anfallsfreie Frauen (Männer 68,4 $\mu\text{g/ml}$, SD 27,8; Frauen 55,7 $\mu\text{g/ml}$, SD 25,1; $p < 0,05$, T-Test). Die mittlere Tagesdosis dieser Patienten war jedoch nicht signifikant unterschiedlich (Männer 1153 mg, SD 627; Frauen 992 mg, SD 562).

Tabelle 1: Klinische Daten und Ergebnisse der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien

Symptomatisch/ kryptogene Epilepsien (n = 586)		
Alter		35,7 (SD 15,4)
Erkrankungsdauer	Gesamt	Mittelwert 16,0 Jahre (SD 12,7)
	Monotherapie (208)*	Mittelwert 12,1 Jahre (SD 11,9)
	2 oder mehrere AEDs (215)*	Mittelwert 19,7 Jahre (SD 12,4)
Geschlecht	Männer	336 (57,3%)
	Frauen	250 (42,7%)
Ätiologie	symptomatisch	260 (44,4%)
	kryptogen	326 (55,6%)
Anfallsursprung	Temporal	352 (60%)
	Frontal	56 (9,6%)
	Parietal	13 (2,2%)
	Okzipital	9 (1,5%)
	Hemisphärisch	45 (7,7%)
	Unbekannt	111 (19,0%)
Anfallskontrolle	>6 Monate Anfallskontrolle	377 (64,3%) (MT bei 55,4% der Patienten)
	ohne Anfallskontrolle	209 (35,7%) (MT bei 39,7% der Patienten)
Dauer der Anfallskontrolle (Mittelwert in Monaten)	Gesamt	45 (SD 51,9)
	Patienten mit MT (209)*	50,5 (SD 52,8)
	Patienten mit 2 oder mehreren AEDs (168)*	38,1 (SD 50,1)

Therapie	Monotherapie	292 (49,8%) (71,6% anfallsfrei)
	2 AEDs	200 (34,1%) (58,0% anfallsfrei)
	3 AEDs	94 (16,0%) (55,3% anfallsfrei)

n=Anzahl, AED=Antiepileptika, MT=Monotherapie, SD=Standardabweichung

* Daten nicht bei allen Patienten verfügbar

Idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen

217 der 235 Patienten mit idiopathischen Epilepsien litten an generalisierten Anfällen und wurden für die Analyse weiter berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden 17 Patienten mit einer idiopathischen benignen Partialepilepsie und ein Patient mit letztlich unklassifizierbaren Anfällen.

Tabelle 2 fasst die klinischen Daten und die Ergebnisse dieser Patienten zusammen.

Die mittlere Tagesdosis der in Monotherapie meist verwendeten Präparate betrug für Valproat (n = 85) 1179,4 mg (SD 611,0), für Lamotrigin (n = 33) 275,8 mg (SD 131,3) und für Topiramamat (n = 3) 100 mg (SD 86,6).

Patienten mit einer Monotherapie wurden häufiger anfallsfrei als diejenigen mit einer Kombinationstherapie (56,9% versus 42,5%, $p < 0,05$, $\text{Chi}^2 = 4,2$). Die Anfallskontrolle in der Monotherapie gelang signifikant öfter mit Valproat als mit Lamotrigin (65,9% versus 43,8%, $p < 0,05$, $\text{Chi}^2 = 4,7$). Hierbei war die Serumkonzentration von Valproat bei Männern signifikant höher als bei Frauen (Mittelwert 72,6 $\mu\text{g/ml}$ (SD 20,0) versus 58,1

$\mu\text{g/ml}$ (SD 20,6); $p < 0,02$, T-Test; die Analyse basiert auf verfügbaren Daten von 21/27 Männern und 23/27 Frauen).

57 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie mit zwei Antiepileptika behandelt. Die häufigsten Kombinationen waren Valproat plus Lamotrigin (12/18 anfallsfrei), Valproat plus Levetiracetam (6/7 anfallsfrei), Valproat plus Topiramat (2/5 anfallsfrei), Lamotrigin plus Topiramat (0/5 anfallsfrei), Valproat plus Phenobarbital (3/4 anfallsfrei) und Lamotrigin plus Levetiracetam (2/4 anfallsfrei).

Tabelle 2: Klinische Daten und Ergebnisse der medikamentösen Behandlung bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien

Idiopathische Epilepsien mit generalisierten Anfällen (n = 217)		
Alter		Mittelwert 31,3 Jahre (SD 13,5)
Erkrankungsdauer		Mittelwert 13,5 Jahre (SD 11,2)
Geschlecht	Männer	105 (48,4%)
	Frauen	112 (51,6%)
Anfallstyp	Grand mal	113 (52,1%)
	Absence & GM	58 (26,7%)
	Absence	14 (6,5%)
	Myoklonische Anfälle & GM	14 (6,5%)
	Myoklonische Anfälle	9 (4,1%)
	Absence, myoklonische Anfälle & GM	6 (2,8%)
	Absence & myoklonische Anfälle	3 (1,4%)

Anfallskontrolle	>6 Monate Anfallskontrolle	112 (51,6%) (MT bei 69,6% der Patienten)
	ohne Anfallskontrolle	105 (48,4%) (MT bei 56,2% der Patienten)
Therapie	1 AED	137 (63,1%) (56,9% anfallsfrei)
	Valproat	82 (37,8%) (65,9% anfallsfrei)
	Lamotrigin	32 (14,7%) (43,8% anfallsfrei)
	≥2 AEDs	80 (36,9%) (42,5%)

n=Anzahl, GM=Grand mal, AED=Antiepileptika, MT=Monotherapie, SD=Standardabweichung

Vergleich zwischen anfallsfreien und nicht anfallsfreien Patienten bei verschiedenen Epilepsieformen

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse dieses Vergleichs zusammen.

Tabelle 3: Vergleich der klinischen Merkmale und der medikamentösen Therapie bei Patienten mit symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien und bei Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien

Merkmal	Patienten mit Anfallskontrolle (>6 Monate) (n = 377)	Patienten ohne Anfallskontrolle (n = 209)	Signifikanz (p)
Alter	36,3	34,5	< 0,01
Erkrankungsdauer	15,6	16,4	n. s.
Gewicht	74,6	69,6	< 0,02
Anzahl der Antiepileptika	1,58	1,80	< 0,001
Monotherapie	55%	40%	< 0,001
Multiple Anfallstypen	26%	46%	< 0,001
Merkmal	Patienten mit Anfallskontrolle (>6 Monate) (n = 112)	Patienten ohne Anfallskontrolle (n = 105)	Signifikanz (p)
Alter	33,7	28,7	< 0,01
Erkrankungsdauer	14,9	12,5	n. s.
Anzahl der Antiepileptika	1,38	1,58	< 0,05
Monotherapie	70%	56%	< 0,05
Multiple Anfallstypen	8%	13%	n. s.

n=Anzahl, n. s.=nicht signifikant

4 Diskussion

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Untersuchung sind als positives Signal für die Gestaltungsmöglichkeiten einer medikamentösen Epilepsitherapie zu werten. Sie bestätigen die jüngst auch in anderen Untersuchungen erhobenen Daten, dass auch bei einem chronischen Epilepsieverlauf mit bislang unzureichender Wirkung der Antiepileptika durchaus realistische Therapiechancen für das Behandlungsziel Anfallsfreiheit bestehen (Luciano und Shorvon, 2007). Die Ergebnisse relativieren damit die eher pessimistische Beurteilung früherer Studien (Kwan und Brodie, 2001).

Monotherapie

Die Monotherapie findet ihren Platz weitgehend zu Beginn einer antikonvulsiven Behandlung. Die Gründe hierfür sind vielfältig: Die geringere Nebenwirkungsrate als bei einer Kombinationstherapie, die geringeren Kosten, die bessere Akzeptanz durch den Patienten und vor allem die überzeugende Wirksamkeit einer solchen Behandlung. Die Erfolge der Monotherapie hängen daher sicher auch mit der Mischung der Patienten in leicht und schwerer behandelbare Erkrankte zusammen, während sich die Kombinationstherapie in den Folgeschritten der verdichteten Gruppe schwer behandelbarer Patienten gegenüber sieht.

Es verwundert somit nicht, dass die Rate anfallsfreier Patienten in unserer Untersuchung bei der Monotherapiegruppe höher war als bei den mit einer Kombinationstherapie behandelten Kranken. 72% der Patienten mit einer Monotherapie fokaler Epilepsien erreichten Anfallsfreiheit, hingegen nur 57% mit einer Kombinationstherapie. Bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien betrug dieses Verhältnis 57% zu 43%, dabei übertraf hier die antikonvulsive Wirkung von Valproat signifikant diejenige von Lamotrigin. Valproat erwies sich auch in früheren Untersuchungen als signifikant effizienter im Vergleich zu Carbamazepin oder

Lamotrigin (Mohanraj und Brodie, 2005a). Insbesondere in der Therapie des Impulsiv-Petit mal überwog die Rate anfallsfreier Patienten durch Valproat gegenüber Lamotrigin (75% versus 39%). Allerdings war Valproat nicht in allen Studien effizienter als andere Antiepileptika. Im Vergleich der Monotherapie mit Valproat, Lamotrigin oder Topiramamat sahen Prasad et al. (2003) hingegen keinen Wirksamkeitsunterschied.

Die Analyse medikamentöser Behandlungserfolge zeigten in verschiedenen Untersuchungen, dass sich die Chance auf eine dauerhafte Anfallsfreiheit bereits am Behandlungserfolg mit einem der ersten beiden Monotherapie-schritte abzeichnet, weitere Strategien erwiesen sich als nur noch gering effizient im Erreichen dieses Behandlungsziels (Brodie und Kwan, 2002; Kwan und Brodie, 2001; Mohanraj und Brodie, 2006). So wurden von 780 Patienten 504 (65%) für 12 Monate anfallsfrei und erreichten diesen Behandlungserfolg bevorzugt mit der ersten (50,4%) oder zweiten (10,7%) Monotherapie. Hingegen führte die dritte Monotherapie nur bei 2,6% der Behandelten zu einer Anfallsfreiheit (Brodie und Kwan, 2002).

In der Therapie fokaler Epilepsien war in unserer Studie, wie auch in früheren Analysen (Brodie und Kwan, 2002) kein Mittel überlegen in seiner antikonvulsiven Wirkung für das Erreichen von Anfallsfreiheit. Levetiracetam und Carbamazepin erzielten in der Monotherapie bei neu diagnostizierten Epilepsien einen identischen antikonvulsiven Effekt bei neu erkrankten Patienten mit fokaler Epilepsie (Brodie et al., 2007). Nur wenige Untersuchungen konnten bei diesen Patienten die Überlegenheit eines Antiepileptikums, meist Lamotrigin, nachweisen. So verblieben die Patienten bei gleich guter antikonvulsiver Wirkung statistisch länger unter Lamotrigin im Vergleich zu Carbamazepin, Valproat, Gabapentin oder Oxcarbazepin (Marson et al., 2007a). In einer weiteren Untersuchung, ebenfalls an Patienten mit fokalen Epilepsien, wurde zudem Anfallsfreiheit durch Lamotrigin häufiger als durch Carbamazepin oder Valproat erreicht (Mohanraj und Brodie, 2005b).

Bei idiopathischen Epilepsien mit generalisierten Anfällen war und blieb hingegen Valproat Mittel der höchsten Effizienz und der besten Verträglichkeit gemessen an der

Rate der Anfallsfreiheit und der Dauer des Verbleibs der Patienten unter der Medikation im Vergleich zu Lamotrigin und Topiramate (Marson et al., 2007b). Dies gilt für die zitierte Studie genauso wie für unser Analyseergebnis; 66% aller mit einer Monotherapie von Valproat behandelten Patienten wurden in der hier vorgelegten Analyse anfallsfrei, hingegen nur 44% der mit Lamotrigin therapierten Patienten.

Die Anzahl der Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, die nicht anfallsfrei wurden, war in unserer Untersuchung unerwartet hoch (48,4%). Verschiedene frühere Publikationen betonten hingegen eine höhere, 70-85%ige Wahrscheinlichkeit der Anfallsfreiheit bei dieser Epilepsieform (Delgado-Escueta und Enrile-Bascal, 1984; Penry et al., 1989). Möglicherweise ist das diskrepante Ergebnis Folge einer hohen Zahl schwer behandelbarer Patienten in der Bonner Klinik oder zeigt, dass die Therapiechancen bei idiopathischen Epilepsien etwas überschätzt worden sind. Unsere Ergebnisse waren übereinstimmend mit den Ergebnissen einer früheren Studie in der 45,7% der Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien innerhalb eines Jahres keine Remission erreichten (Nicolson et al., 2004).

Kombinationstherapie

Wenn auch die Rate anfallsfreier Patienten unter einer Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie geringer war, kann dieses Ergebnis aus Sicht der Kombinationstherapie dennoch als erstaunlich positiv gelten. Die Dauer der Anfallskontrolle war bei Patienten mit fokaler Epilepsie mit einer Monotherapie allerdings signifikant länger als bei Patienten mit einer Kombinationstherapie (im Mittel 50,5 Monate versus 38,1 Monate). Des Weiteren unterschied sich auch die Erkrankungsdauer signifikant; die mit einer Kombinationstherapie anfallsfrei gewordenen Menschen waren signifikant länger erkrankt (im Mittel 19,7 Jahre versus 12,1 Jahre unter Monotherapie).

In jedem Fall gehen unsere Ergebnisse konform mit anderen Datenanalysen, etwa den schon zitierten Behandlungsergebnissen aus London (Großbritannien) (Luciano und Shorvon, 2007). Immerhin 16% aller Kombinationstherapien resultierten dort in einer Anfallsfreiheit von 12 Monaten. In einer schottischen Untersuchung wurden 21% von 1617 Patienten, die für die letzten zwölf Monate anfallsfrei waren, mit mehr als einem Antiepileptikum behandelt (Stephen und Brodie, 2002). Bei Patienten, die mit Levetiracetam als Zusatztherapie über längeren Zeitraum behandelt wurden, wurde eine über bis zu 5 Jahre persistierende Anfallskontrolle immerhin bei 6,6% der Patienten dokumentiert (Bauer et al., 2006).

Die deskriptive Analyse der Kombinationstherapie idiopathisch generalisierter Epilepsien mit zwei Antiepileptika zeigte in unserer Analyse, dass die Erfolgsrate der Kombination aus Valproat und Levetiracetam (Anfallsfreiheit bei 6 von 7 Patienten) derjenigen Kombination aus Lamotrigin mit Levetiracetam (Anfallsfreiheit bei 2 von 4) überlegen war, wenn auch die Fallzahlen sehr gering sind.

Parameter der Behandlungsprognose

Patienten mit nur einem fokalen Anfallstyp (einfach partiell, komplex partiell oder sekundär generalisiert) wurden in unserer Untersuchung signifikant häufiger anfallsfrei als Patienten mit zwei oder drei Anfallsformen. Frühere Studien berücksichtigten diesen Aspekt nicht. Die Ätiologie fokaler Epilepsien (symptomatisch oder kryptogen) hatte in früheren Untersuchungen keinen Einfluss auf den medikamentösen Behandlungserfolg (Mohanraj und Brodie, 2005a). Günstiger waren die Behandlungsergebnisse allein bei Patienten mit globaler Hirnatrophie und bei zerebrovaskulärer Erkrankung, ungünstiger nach Hirntraumata.

In der Therapie generalisierter Epilepsien zeigte Valproat gegenüber Lamotrigin auch in der Behandlungsanalyse unserer Patienten einen besseren Behandlungserfolg. Dieser

war dabei unabhängig von der Dauer der Erkrankung. Männer benötigten jedoch signifikant höhere Valproat-Serumkonzentrationen als Frauen, um anfallsfrei zu bleiben.

Limitation der Untersuchung

Die hier vorgelegte Untersuchung stützte sich auf die Analyse von Krankenakten der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn. Die Ambulanz dieser Klinik wird vorrangig von bislang schwer behandelbaren Erkrankten konsultiert. Sie war als retrospektive Analyse angelegt und basierte nicht auf einem einheitlichen Dokumentationsniveau. Auch wenn die in der Bonner Klinik tätigen Ärzte Experten im Gebiete der Epileptologie sind, sind die verfügbaren Aufzeichnungen in ihrer Güte variabel. Dies limitiert die Aussagekraft einer solchen Bewertung im Vergleich zu einer prospektiv geplanten Studie. Dennoch spiegelt die Datenerhebung die kommunizierte Anfallsituation wieder. Nicht immer werden alle Anfälle von den Patienten als solche erkannt und angegeben. Bauer und Kronisch (2009) haben jüngst darauf hingewiesen. Gerade zu Beginn einer Epilepsie, aber auch im chronischen Verlauf werden epileptische Anfälle als solche nicht bewertet und/ oder angegeben. Bei einer idiopathischen Epilepsie mit myoklonisch-impulsiven Anfällen werden die Anfälle zunächst oft nicht als epileptisch bedingt erkannt und haben eine Diagnoselatenz von 8-14 Jahren (Sharpe und Buchanan, 1995). Bei chronischen Verläufen wurden im Rahmen eines Videomonitorings zur prächirurgischen Diagnostik etwa die Hälfte der aufgezeichneten Anfälle vom Patienten nicht wahrgenommen beziehungsweise dokumentiert („Neglect“). 30 Patienten dokumentierten 49,3% der 138 Anfälle, 44,2% der Anfälle wurden hingegen nicht angegeben (Kerling et al., 2006). Von 582 Anfällen bei 91 Patienten wurden 55,5% nicht angegeben. Dies betraf 73,2% der komplex-fokalen Anfälle, 26,2% der einfach-fokalen Anfälle, 41,7% der Grand mal, 85,8% der Anfälle im Schlaf und 32% der Anfälle aus dem Wachen (Hoppe et al., 2007). Diese Untersuchungen verweisen insbesondere auf die Unterschätzung der Frequenz komplex-fokaler Anfälle sowie der Anfälle im Schlaf. Aber auch einfach-fokale Anfälle und Absencen werden oft erst nach gezieltem, durchaus mehrfachem Nachfragen angegeben. Nach klinischer Erfahrung kommt es im

Erkrankungsverlauf zu einer Umwertung der Bedeutung von Anfallssymptomen hin zu einer Umbenennung als Schwindel, Unwohlsein, oder ähnliches, dann ohne subjektive Bezugsetzung zur Epilepsie („Coping“). Allein die Grand mal werden dann noch als „eigentliche“ Anfälle benannt bei deren Ausbleiben die Frage nach Anfallsfreiheit meist spontan bejaht wird.

Konklusion und Fazit

Die zunehmende Anzahl verfügbarer Antiepileptika galt bislang als vorteilhaft für die Gestaltung einer antikonvulsiven Monotherapie. Viele der Bewerbungsstrategien der Hersteller fokussieren darauf. Die Behandlungsergebnisse in der Kombinationstherapie galten hingegen als weniger spektakulär. Unsere Ergebnisse wie auch Daten anderer Untersucher können dies jedoch relativieren. So ist das Bemühen um eine optimale medikamentöse Therapie in jedem Fall gerechtfertigt, worin auch eine Stärke der neuen Antiepileptika zu sehen ist. Insbesondere ihre meist interaktionsfreie Pharmakokinetik präferiert sie für die Gestaltung einer Kombination mit anderen Antiepileptika. Eine einheitliche Bevorzugung einer bestimmten Kombinationstherapie ist schwerlich zu formulieren, doch deutet sich an, dass die Komedikation mit Levetiracetam und in geringerem Maße auch mit Topiramat erfolgreicher als andere Behandlungsschritte in der Behandlung fokaler Epilepsien sein könnten (Bauer und Kronisch, 2009).

Ein relativer „Verlierer“ der aktuellen Studien sind die Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien, insbesondere dann, wenn Valproat nicht zur Anfallsfreiheit geführt hatte. Die geringe Anzahl neuer Antiepileptika in diesem Indikationsbereich und ihre relativ geringe Wirksamkeit im Gegensatz zur Therapie fokaler Epilepsien bedingen diese ungünstige Bilanz der Behandlungsoptionen.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine Untersuchung zur Effizienz der medikamentösen Therapie von Epilepsien für symptomatische oder kryptogene Epilepsien und idiopathisch generalisierte Epilepsien.

Anhand der digitalen Arztbriefunterlagen der Klinik für Epileptologie in Bonn führten wir eine retrospektive Analyse der medikamentösen Behandlung bei 500 anfallsfreien Patienten und 321 Patienten mit Anfällen im mittleren Alter von 33,3 beziehungsweise 32,1 Jahren durch.

Anfallsfrei waren 377 Patienten mit symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien (im Mittel 45 Monate anfallsfrei), damit signifikant kürzer als die 112 Patienten anfallsfreien Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien (im Mittel 61 Monate).

Bei idiopathisch generalisierten Epilepsien führte die Monotherapie mit Valproat signifikant öfter zu Anfallsfreiheit als Lamotrigin, hierbei war die Serumkonzentration von Valproat bei Männern signifikant höher als bei Frauen.

Die anfallsfreien Patienten mit symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien waren im Vergleich zwischen Monotherapie- und Kombinationstherapiegruppe signifikant länger erkrankt wenn eine Kombinationstherapie bestand (19,7 Jahre versus 12,1 Jahre bei Monotherapie); die Dauer der Anfallsfreiheit überwog signifikant in der Gruppe der Monotherapie (50,5 Jahre versus 38,1 Jahre). Die Region des Anfallsursprungs beeinflusste den Behandlungserfolg bei symptomatisch/ kryptogenen Anfällen nicht, ebenso war bei diesen Epilepsien für den Anfallsschutz kein Antiepileptikum einem anderen in Monotherapie überlegen. Patienten mit nur einem Anfallstyp erreichten bei symptomatisch/ kryptogenen Epilepsien signifikant häufiger Anfallsfreiheit als diejenigen mit mehreren Anfallsformen. Der Mittelwert der Serumkonzentration von Carbamazepin (bei Patienten mit fokalen Epilepsien) und Valproat (bei Patienten mit idiopathisch

generalisierten Epilepsien) war in der Monotherapie signifikant höher bei anfallsfreien Männern im Vergleich zu Frauen.

Immerhin etwa 45% der anfallsfreien Patienten mit fokalen Epilepsien erreichten den Therapieeffekt durch eine Kombinationstherapie. Dies betont die Bedeutung einer langfristigen Therapieoptimierung.

Unerwartet viele Patienten mit generalisierten Anfällen idiopathischer Genese wurden nicht anfallsfrei. Möglicherweise wird und wurde die Chance der erreichbaren Anfallsfreiheit bei dieser Epilepsieform bislang überschätzt.

6 Literaturverzeichnis

Bauer J. Wie behandelt man eine Epilepsie? Psychoneuro für die Hausarztpraxis 2004; 2: 8-10

Bauer J, Ben-Menachem E, Krämer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. Acta Neurol Scand 2006; 114: 169-176

Bauer J, Kronisch C. Medikamentöse Epilepsitherapie. Die Innenwelt der Außenwelt. Nervenarzt 2009; 80: 386-398

Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002; 58: 2-8

Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ on behalf of the Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2007; 68: 402-408

Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. Neurology 1984; 34: 285-294

Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy : Accuracy of patient seizure counts. Arch Neurol 2007; 64: 1595-1599

Kerling F, Mueller S, Pauli E, Stefan H. When do patients forget their seizures? An electroclinical study. Epilepsy Behav 2006; 9: 281-285

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

Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-222

Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-381

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Tudur Smith C, Vanoli A, Williamson PR on behalf of the SANAD Study group. Carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine or topiramate for partial epilepsy: results from the SANAD trial. *Lancet* 2007 a; 369: 1000-1015

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Tudur Smith C, Vanoli A, Williamson PR on behalf of the SANAD Study group. Valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: results from the SANAD trial. *Lancet* 2007 b; 369: 1016-1026

Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure* 2005 a; 14: 318-323

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

Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-282

Nicolson A, Appleton RE, Chdwick 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: 75-59

Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: Long-term response to therapy. *Epilepsia* 1989; 30: 19-23

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

Sharpe C, Buchanan N. Juvenile myoclonic epilepsy: diagnosis, management and outcome. *Med J Aust* 1995; 162: 133-134

Stephen LJ, Brodie MJ. Seizure freedom with more than one antiepileptic drug. *Seizure* 2002; 11: 349-351

7 Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Jürgen Bauer für seine hervorragende Unterstützung bedanken und ihm auf diesem Wege meine Wertschätzung aussprechen. Als Doktorvater hat er mir das Thema zur Verfügung gestellt und mir stets mit wichtigen Anregungen und Hilfestellungen zur Seite gestanden.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Christian E. Elger für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Untersuchungen, die in den Räumlichkeiten der Universitätsklinik für Epileptologie durchgeführt wurden.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privat-Dozent Dr. Wieland Burr für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Dr. Daman Deep Singh danke ich für die aufmerksame Manuskript-Durchsicht.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner wundervollen Familie bedanken, die mich auf meinem Weg stets mit allen Mittel unterstützt hat, ihr verdanke ich es meinem Ziel näher gekommen zu sein.