

**Epilepsitherapie mit Antiepileptika der dritten Wahl:
Felbamat, Tiagabin und Sultiam**

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

Julia Chahem
aus Altenkirchen

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Bauer
2. Gutachter: Prof. Dr. med. A. Hartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.01.2010

Aus der Klinik für Epileptologie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Elger FRCP

Meiner Großmutter Brunhilde Hassel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
2	Patienten und Methoden.....	8
3	Ergebnisse.....	9
	3.1 Felbamat	9
	3.2 Tiagabin.....	14
	3.3 Sultiam	19
4	Diskussion	23
5	Zusammenfassung	38
6	Appendix.....	40
7	Literaturverzeichnis.....	50
8	Danksagung	55

1 Einleitung

Die medikamentöse Epilepsitherapie erreicht für etwa 50% der Patienten langfristig eine stabile Anfallsfreiheit, meist bereits mit einem der beiden ersten Monotherapieschritte (Cockerell et al., 1995; Kwan and Brodie, 2000; Mattson et al., 1996; Sillanpää et al., 1998). Für Patienten mit symptomatischer oder kryptogener Epilepsie ist dabei die Wahrscheinlichkeit anfallsfrei zu werden geringer als für Patienten mit idiopathischer Epilepsie.

Führt eine Monotherapie nicht zu einer Anfallskontrolle, bleibt die Therapieoption verschiedene Antiepileptika (AED) zu kombinieren (Kombinationstherapie). Die Chance einer substantiellen Anfallskontrolle sinkt dann jedoch deutlich auf etwa 10% der verbliebenen Patienten (Kwan and Brodie, 2000). Ergebnisse verschiedener Studien haben belegt, dass es ein große Bandbreite von Kombinationen zweier oder dreier Antiepileptika gibt, die bei Patienten mit schwer zu kontrollierenden Epilepsien effektiv sein können (Stephen et al., 2001). Eine einzig hilfreiche Therapieoption gibt es in dieser Behandlungsphase also nicht.

Die Auswahl der Antiepileptika (AED) zur Kombinationstherapie orientiert sich an der Erfahrung mit der Wirksamkeit der Substanzen und ihrer potentiellen Interaktion mit anderen AED, was gegebenenfalls zur Manifestation von Nebenwirkungen beitragen und die Wirksamkeit beider Mittel limitieren könnte.

Aus den heutzutage etwa 20 verschiedenen AED haben sich einige Substanzen als am besten wirksam und verträglich erwiesen, so dass diese AED am häufigsten zur Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden. Diese AED sind Carbamazepin, Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramat, Valproat und Zonisamid.

Uns interessierte inwiefern andere, seltener eingesetzte AED nützlich für die Behandlung von bislang therapieresistenten Patienten sein könnten. Wir wählten zur Beantwortung dieser Frage die Analyse der AED Felbamat (Taloxa[®]), Tiagabin

(Gabitril^R) und Sultiam (Ospolot^R), die in der Klinik für Epileptologie in Bonn hin und wieder zum Einsatz kommen. Der Grund des selteneren Zurückgreifens auf diese AED liegt in ihrer geringeren antikonvulsiven Effizienz und/oder ihrem Nebenwirkungsprofil. Anfallsfreiheit wird mit solchen, von uns als tertiär bezeichneten AED kaum zu erreichen sein, doch mindert dies ihren Wert für den individuellen Patienten nicht per se, wenn man das Ziel der Minderung der Anfallsfrequenz oder des Verhinderns von Problemanfällen im Auge hat.

2 Patienten und Methoden

Zur Evaluation der mit Felbamat, Tiagabin und Sultiam behandelten Patienten nutzten wir das digitale Arztbriefsystem der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, welches seit 2002 geführt wird. Als Suchbegriffe verwendeten wir Taloxa^R (Handelsname von Felbamat) und Felbamat, Gabitril^R (Handelsname von Tiagabin) und Tiagabin sowie Ospolot^R (Handelsname von Sultiam) und Sultiam. Die Arztbriefsuche erfolgte für Felbamat von Mitte September bis Ende Oktober 2006, für Tiagabin im Dezember 2006 und Januar 2007 und für Sultiam im Februar 2007.

Die Datenanalyse berücksichtigte nur diejenigen Patienten, die die jeweilige Substanz de facto erhielten, nicht aber Patienten in deren Arztberichten das Medikament nur als Behandlungsoption formuliert worden war. Auch Patienten ohne Verlaufsuntersuchung nach der begonnenen Therapie blieben unberücksichtigt.

Für die behandelten Patienten wurden Alter, Geschlecht, Diagnose, Erkrankungsdauer, Anfallsfrequenz *vor* der Behandlung, Komedikation, Dauer der Therapie, Höchstdosis, Eindosierungsgeschwindigkeit, Datum des Therapiebeginns und schließlich antikonvulsive Effekte und Nebenwirkungen erfasst.

3 Ergebnisse

Die erhobenen Daten zu den einzelnen AED finden sich tabellarisch im Appendix.

3.1 Felbamat

Im digitalen Arztbriefsystem der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn fanden sich die Suchbegriffe in Briefdokumenten von 65 Patienten. 43 Patienten wurden mit Felbamat behandelt. Von 41 Patienten lagen Verlaufsdaten vor, so dass eine Evaluation der Behandlung dieser Patienten im Weiteren erfolgte. Klinische Daten der Patienten zeigt Tabelle 1.

Die Therapie mit Felbamat begann im Jahre 2002 bei einem Patienten, 2003 bei vier Patienten, 2004 bei zwölf Patienten, 2005 bei acht Patienten und im Jahre 2006 bei zwei Patienten. Bei 14 Patienten hatte die Therapie vor 2002 begonnen.

Von den 41 Patienten waren 25 Männer, 16 Frauen, zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes im Alter zwischen acht und 54 Jahren (durchschnittlich 29 Jahre). Alle Patienten litten an einer symptomatischen oder einer kryptogenen Epilepsie, neun Patienten speziell an einem Lennox-Gastaut-Syndrom. Die Krankheit bestand bei allen Patienten bereits langjährig, zwischen fünf und 40 Jahren (durchschnittlich 25 Jahre), wobei die genaue Erkrankungsdauer nur bei 29 Patienten in den Arztbriefen zu finden war und dieser Berechnung zugrunde liegt (Tab. 1)

Die Komedikation bestand bei den Patienten aus null bis sechs (durchschnittlich 2,4) verschiedenen Antiepileptika, zu denen Felbamat hinzudosiert wurde. Eine Monotherapie erhielt eine Patientin.

Die Therapiedauer von Felbamat lag zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes zwischen einem Monat und 72 Monaten (im Durchschnitt 18 Monate), basierend auf evaluierbaren Angaben von 38 der 41 Patienten.

Sechszwanzig der 41 Patienten (63,4%) wurden zum Zeitpunkt der letzten dokumentierten Untersuchung weiterhin mit Felbamat behandelt, bei 15 Patienten (36,6%) war die Substanz wieder abgesetzt worden. Diese 15 Patienten hatten Felbamat im Durchschnitt neun Monate lang eingenommen, die weiter behandelten Patienten waren bislang zwischen einem Monat und 6 Jahren (durchschnittlich 20 Monate) mit Felbamat behandelt worden.

Die Höchstdosis von Felbamat betrug zwischen 400 und 4000 mg am Tag (durchschnittlich 2410 mg). Die Felbamat-Eindosierungsgeschwindigkeit konnte bei 11 Patienten dem Arztbrief entnommen werden und lag zwischen 200 und 600 mg (im Mittel 409 mg) pro Woche.

Bei **neun** der 41 Patienten (22%) konnte die Anfallsfrequenz positiv beeinflusst werden. Dies definierten wir als Anfallsfreiheit oder eine mindestens 50%ige Reduktion der Frequenz. Bei einer dieser neun Patienten wurde über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren Anfallsfreiheit erreicht, bei acht Patienten kam es mindestens zur Anfallshalbierung für einen Beobachtungszeitraum von 17 bis 42 Monaten (im Mittel 29 Monate).

Bei einer (oben nicht berücksichtigten) Patientin ist eine Anfallsreduzierung von 50% oder mehr möglich, aber nicht durch konkrete Zahlen zu belegen. Die genannte Patientin ging daher nicht in die weiteren Berechnungen ein.

Die Patienten mit deutlicher Anfallsminderung (positiver Effekt) erhielten eine Felbamat-Höchstdosis von 2100 – 4000 mg (durchschnittlich 3211 mg) und wurden zwischen 17 und 72 Monaten (im Schnitt 34 Monate) mit der Substanz behandelt, alle neun Patienten zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes immer noch. Die Komedikation bestand bei diesen Patienten aus null bis drei (durchschnittlich 2,1) verschiedenen Antiepileptika, wobei sechs der neun Patienten zusätzlich Lamotrigin und vier der neun Patienten zusätzlich Clobazam einnahmen. Eine Patientin erhielt eine Monotherapie mit Felbamat.

Bei den restlichen **31** der 41 untersuchten Patienten (75,6%) konnte mit der Felbamat-Behandlung keine Minderung der Anfallsfrequenz erzielt werden (kein positiver Effekt). Dies definierten wir entweder als Persistieren der Anfallsfrequenz, Minderung der Anfallsfrequenz um <50% oder als Anfallszunahme.

Bei 24 der 31 Patienten blieb die Anfallsfrequenz gleich oder besserte sich nicht deutlich. Bei vier der 31 Patienten stellte sich nur kurzzeitig eine Besserung ein, die sich bei zwei dieser vier Patienten als Anfallsfreiheit und bei der anderen Hälfte als leichte Minderung der Anfallsfrequenz manifestierte. Über die Dauer dieser nur kurzzeitigen Effekte ist nichts bekannt. Aufgrund des passageren Charakters der Medikation werteten wir die nicht als nachhaltigen positiven Effekt auf die Anfallsfrequenz. Bei drei der 31 Patienten kam es zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz.

Patienten ohne positiven Effekt auf die Anfallsfrequenz erhielten eine Felbamat-Höchstdosis von 400 – 3600 mg (durchschnittlich 2180 mg), der Behandlungszeitraum mit dem Medikament bewegte sich zwischen einem und 59 Monaten (im Schnitt 13 Monate). Sechzehn der 31 Patienten (51,6%) wurden zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes weiterhin mit Felbamat behandelt, bei 15 Patienten (48,4%) war die Substanz abgesetzt worden. Die Komedikation in dieser Patientengruppe bestand aus ein bis sechs (durchschnittlich 2,5) verschiedenen Antiepileptika; 16 der 31 Patienten nahmen zusätzlich Lamotrigin ein, 12 Patienten Levetiracetam.

Von den 41 Patienten unserer Untersuchung litten neun speziell an einem Lennox-Gastaut-Syndrom. Ihre Daten hatten in die obige Analyse bereits Eingang gefunden, sollen aber an dieser Stelle noch einmal eigenständig dargestellt werden, da Felbamat für die Behandlung dieser Patienten speziell getestet worden war. Diese neun Patienten erhielten im Schnitt eine Felbamat-Dosis von 2411 mg am Tag. Die häufigste Komedikation bestand aus Levetiracetam (fünf Patienten), Lamotrigin (fünf Patienten) und Topiramamat (vier Patienten). Bei zwei der Patienten (22,2%) ließen sich positive Effekte bezüglich der Anfallsfrequenz feststellen, Nebenwirkungen traten bei fünf Patienten (55,6 %) auf.

Bei den 41 untersuchten Patienten traten bei 13 Patienten (31,7%) unerwünschte Nebenwirkungen auf. Es wurden Vigilanzstörungen (ein Patient), Erhöhung von γ GT (Gamma-Glutamyltranspeptidase) und GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) (ein Patient), Müdigkeit (zwei Patienten), gastrointestinale Beschwerden, worunter auch Appetitverlust oder Gewichtsabnahme fallen (fünf Patienten), neurologische Symptome wie Gangunsicherheit, Schwindel, Zitterigkeit, Cephalgien (vier Patienten) und Schlaflosigkeit (ein Patient) beschrieben (Doppelnennung bei einem Patienten möglich). Die Patienten mit Nebenwirkungen nahmen eine Felbamat-Dosis von 1600 – 3600 mg (durchschnittlich 2617 mg) am Tag ein. Nebenwirkungsfreie Patienten wurden mit einer Dosis zwischen 400 und 4000 mg (durchschnittlich 2321 mg) pro Tag behandelt.

Die Komedikation der 13 Patienten mit Nebenwirkungen bestand aus ein bis vier (im Mittel 2,3) verschiedenen Antiepileptika, wobei acht Patienten (61,5%) gleichzeitig mit Lamotrigin und acht Patienten gleichzeitig mit Levetiracetam behandelt wurden. Vier der 13 Patienten, die Nebenwirkungen zeigten, profitierten von Felbamat und nahmen die Substanz auch weiterhin ein. Tabelle 1 fasst die Behandlungsergebnisse zusammen.

Tabelle 1

Kombinationstherapie mit Felbamat. Klinische Daten und Behandlungsergebnisse.

Klinische Daten aller Patienten (N=41)		
Geschlecht	Männer 25 (61%)	Frauen 16 (39%)
Alter (letzte Visite)	8-54 Jahre (MW 29 Jahre)	
Epilepsieform	Alle Patienten mit Symptomatisch/kryptogenen Epilepsien, davon 9 (22%) Lennox-Gastaut-Syndrom	
Erkrankungsdauer (N=29)	5-40 Jahre (MW 25 Jahre)	
Zusätzliche Antiepileptika	0-6 (MW 2,4). Monotherapie bei 1 Patientin	
Therapiedauer (auf Basis der letzten Untersuchung, N=38)	1-72 Monate (MW 18 Monate)	
Patienten mit $\geq 50\%$ Anfallsminderung (N=8)* oder Anfallsfreiheit (N=1)		
Maximale Dosierung von Felbamat/die	2100-4000 mg (MW 3211mg)	
Komedikation	0-3 Antiepileptika (MW 2,1) dabei 1 x Monotherapie mit Felbamat 6 x + Lamotrigin 4 x + Clobazam	
Dauer der Wirksamkeit	Anfallsfreiheit (N=1) 6 Jahre Anfallsminderung (N=8) 17-42 Monate (MW 29 Monate)	
Patienten mit $< 50\%$ Anfallsminderung (N=28)* oder Anfallszunahme (N=3)		
Maximale Dosierung von Felbamat/die	400–3600 mg (MW 2180 mg)	
Komedikation	1-6 (MW 2,5) dabei 16 x + Lamotrigin 12 x + Levetiracetam	
Therapiedauer	1-59 Monate (MW 13 Monate) 16 der 31 Patienten (51,6%) erhielten noch Felbamat bei der letzten Visite	
Nebenwirkungen (N=13/41)**		
Gastro-intestinale Beschwerden, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme	5	
Zentral-nervöse Beschwerden, Schwindel, Zephalgien, Ataxie	4	
Sedierung	3	
Transaminasenanstieg	2	

MW =Mittelwert. *Anfallsentwicklung einer Patientin nicht sicher evaluierbar, daher Therapieerfolg nur bei 40 Patienten dargestellt. ** Mehrfachnennung pro Patient möglich, vereinzelt Nebenwirkungen nicht aufgeführt

3.2 Tiagabin

Die Suchbegriffe fanden sich in Arztbriefen von 114 Patienten. 79 dieser Patienten hatten Tiagabin tatsächlich erhalten, bei 53 dieser Patienten lagen Verlaufsdaten vor, so dass diese Patienten für weitere Analysen herangezogen wurden. Klinische Daten und Behandlungsergebnisse finden sich in Tabelle 2.

Bei einem Patienten wurde mit der Tiagabin-Therapie im Jahr 2000 begonnen, bei zwei Patienten 2001, bei zwei Patienten 2002, bei 25 Patienten 2003, bei acht Patienten 2004, bei fünf Patienten 2005 und bei zwei Patienten 2006. Bei acht Patienten ließ sich der Therapiebeginn nicht aus den Arztbriefen erschließen.

26 Männer und 27 Frauen im Alter zwischen 19 und 68 Jahren (im Mittel 38 Jahre zum Zeitpunkt des letzten einsehbaren Arztbriefes) erhielten Tiagabin. Alle Patienten litten an einer langjährigen Epilepsie mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen, die mit den AED der ersten und zweiten Wahl nicht ausreichend behandelbar waren. Bei 37 Patienten war die genaue Erkrankungsdauer aus den Arztbriefen ersichtlich; sie lag im Mittel bei 24 Jahren (Range 1 bis 57 Jahre) (Tab. 2).

Die 53 Patienten wurden zwischen einem Monat und sechs Jahren (durchschnittlich 12 Monate) mit Tiagabin behandelt, davon 10 Patienten (18,9%) zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes immer noch. Diese 10 Patienten hatten das Medikament bislang zwischen zwei und 72 Monaten (im Mittel 20 Monate) lang eingenommen.

Die 43 Patienten (81,1%) bei denen die Substanz abgesetzt worden war, waren zwischen einem und 44 Monaten (durchschnittlich 10 Monate) mit Tiagabin behandelt worden.

Die Höchstdosis von Tiagabin lag zwischen 10 mg und 60 mg (im Mittel 38 mg). Zusätzlich zu Tiagabin erhielten die Patienten ein bis vier (durchschnittlich 2,6) zusätzliche AED. Kein Patient hatte eine Monotherapie erhalten. Die Tiagabin-

Eindosierungsgeschwindigkeit konnte bei 31 Patienten dem Arztbrief entnommen werden und lag jeweils bei einer Dosissteigerung von 5 mg pro Woche.

Bei **sieben** der 53 Patienten (13,2%) ließen sich mit Tiagabin positive Auswirkungen auf die Anfallsfrequenz erzielen. Dies definierten wir als Anfallsfreiheit oder mindestens 50%ige Anfallsreduktion. Folgende positive Effekte bezüglich der Anfallsfrequenz lassen sich differenzieren:

Bei einem der sieben Patienten war über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren eine Anfallsfreiheit feststellbar.

Bei drei Patienten erstreckte sich eine Anfallsfreiheit oder mindestens 50%ige Reduzierung über einen Zeitraum von zwei Monaten, neun Monaten und 20 Monaten. Weitere Verlaufsdaten liegen noch nicht vor.

Bei weiteren drei der sieben Patienten ließ sich eine Anfallsfreiheit oder mindestens 50%ige Anfallsreduktion über einen Zeitraum von 1½ Jahren, 1¾ Jahren und zwei Jahren beobachten, die sich danach aber wieder auf die Anfallsfrequenz vor der Tiagabin-Behandlung einstellte.

Die sieben Patienten wurden zwischen zwei Monaten und sechs Jahren (im Schnitt 28 Monate) mit Tiagabin behandelt und erhielten eine Höchstdosis von 22,5 bis 45 mg am Tag (im Mittel 32,9 mg).

Die Komedikation bestand aus einem bis vier (im Schnitt 2,3) verschiedenen Antiepileptika. Drei der sieben Patienten erhielten zusätzlich Levetiracetam.

Zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes wurden vier Patienten weiterhin mit Tiagabin behandelt. Bei den drei Patienten, bei denen nur eine passagere Anfallsfreiheit oder Anfallsreduzierung erreicht worden war, war die Substanz wieder abgesetzt worden.

Bei **46** der 53 Patienten (86,8%) ließen sich keine positiven Effekte bezüglich der Anfallsfrequenz feststellen. Bei 32 Patienten blieb die Anfallsfrequenz unverändert, bei

vier Patienten stellte sich lediglich eine geringe (teilweise auch nur passagere) Anfallsreduktion ein und bei 10 Patienten kam es zu einer Anfallszunahme. Diese 46 Patienten wurden zwischen einem Monat und vier Jahren (durchschnittlich 10 Monate) mit Tiagabin behandelt und erhielten eine Höchstdosis von 10 mg bis 60 mg am Tag (im Mittel 37,1 mg).

Zusätzlich zu Tiagabin erhielten die 46 Patienten zwischen einem und vier (durchschnittlich 2,6) weitere AED, wobei 20 Patienten als Komedikation Levetiracetam und 18 Patienten Clobazam einnahmen.

Sechs der 46 Patienten wurden trotz des Fehlens von positiven Auswirkungen auf die Anfallsfrequenz weiterhin mit Tiagabin behandelt.

Unerwünschte Nebenwirkungen traten bei insgesamt 28 der 53 Patienten (52,8%) auf. Diese bestanden hauptsächlich aus Schwindel (neun Patienten), non-convulsiven Status epileptici (fünf Patienten), Müdigkeit (fünf Patienten) und Kopfschmerzen (drei Patienten). Desweiteren traten Konzentrationsstörungen (zwei Patienten), Sprachstörungen (zwei Patienten), gastrointestinale Beschwerden (zwei Patienten) und Verwirrtheit (zwei Patienten) auf. Vereinzelt kam es zu Tremor, Kältegefühl, Unwohlsein, Enzephalopathie, Verschwommensehen, Vigilanzstörungen, Hautrötung, Antriebslosigkeit, Umdämmerung, Ohnmacht, Benommenheit, Angst, Bewusstseinsstörungen, Verhaltensstörungen und Gewichtszunahme (jeweils ein Patient) (Doppelnennungen für einzelne Patienten möglich).

Diejenigen Patienten mit Nebenwirkungen wurden mit 10 mg bis 60 mg (im Mittel 36,6 mg) am Tag behandelt, diejenigen 25 Patienten ohne unerwünschte Wirkungen mit durchschnittlich 36,5 mg am Tag.

Als Komedikation erhielten die 28 Patienten mit Nebenwirkungen zwischen einem und vier (im Mittel 2,5) verschiedene Antiepileptika, wobei 14 Patienten zusätzlich mit Levetiracetam und jeweils neun Patienten zusätzlich mit Oxcarbazepin, Topiramaten oder Clobazam behandelt wurden.

Drei der 28 Patienten, die Nebenwirkungen zeigten, nahmen Tiagabin weiterhin ein.

Tabelle 2 fasst die Behandlungsergebnisse zusammen.

Tabelle 2

Kombinationstherapie mit Tiagabin. Klinische Daten und Behandlungsergebnisse.

Klinische Daten aller Patienten (N=53)		
Geschlecht	Männer 26 (49%)	Frauen 27 (51%)
Alter (letzte Visite)	19-68 Jahre (MW 38 Jahre)	
Epilepsieform	Alle Patienten mit symptomatisch/kryptogenen Epilepsien	
Erkrankungsdauer (N=37)	1-57 Jahre (MW 24 Jahre)	
Zusätzliche Antiepileptika	1-4 (MW 2,6)	
Therapiedauer	1-72 Monate (MW 12 Monate)	
Patienten mit $\geq 50\%$ Anfallsminderung (N=6) oder Anfallsfreiheit (N=1)		
Maximale Dosierung von Tiagabin/die	22,5 – 45 mg (MW 32,9 mg)	
Komedikation	1-4 Antiepileptika (MW 2,3) dabei 3 x + Levetiracetam	
Dauer der Wirksamkeit	Anfallsfreiheit (N=1) 6 Jahre Anfallsminderung (N=6) 2-24 Monate (MW 15,5 Monate) Davon bei 3 Patienten Wirkverlust nach 18-24 Monaten (MW 20,7)	
Patienten mit $< 50\%$ Anfallsminderung (N=36) oder Anfallszunahme (N=10)		
Maximale Dosierung von Tiagabin/die	10 – 60 mg (MW 37,1 mg)	
Komedikation	1-4 (MW 2,6) dabei 20 x + Levetiracetam 18 x + Clobazam	
Therapiedauer	1-48 Monate (MW 10 Monate)	
Nebenwirkungen (N=28/53)*		
Zentral-nervöse Beschwerden mit Konzentrationsstörung, Sprachstörung, Verwirrtheit	Schwindel, Kopfschmerz,	18
Sedierung		5
Non-convulsiver Status		5
Gastro-intestinale Beschwerden		2

MW =Mittelwert, * Mehrfachnennung pro Patient möglich, vereinzelte Nebenwirkungen nicht aufgeführt

3.3 Sultiam

Die Suchbegriffe fanden sich in den Briefen von 298 Patienten. 215 dieser Patienten waren Kinder mit benignen Partialepilepsien, diese wurden in unseren Untersuchungen nicht berücksichtigt, 83 Patienten waren im Erwachsenenalter.

In den Arztbriefen von 38 der 83 erwachsenen Patienten wurden „Sultiam“, bzw. „Ospolot“ nur erwähnt, eine Behandlung mit der Substanz fand nicht statt.

45 der 83 Patienten hatten die Substanz de facto erhalten. Bei 17 Patienten war kein Behandlungsverlauf der Therapie bekannt. Es verblieben somit 28 mit Sultiam behandelte erwachsene Patienten, deren Therapieverlauf aus den Briefen ersichtlich war und deren Evaluation im Weiteren erfolgte. Klinische Daten und Behandlungsergebnisse dieser Patienten zeigt Tabelle 3.

Die Behandlung mit Sultiam begann bei einem der 28 Patienten im Jahr 1993, bei einem Patienten 1997, bei einem Patienten 2001, bei einem Patienten 2002, bei einem Patienten 2002, bei sechs Patienten 2003, bei acht Patienten 2004, bei fünf Patienten 2005 und bei einem Patienten 2006. Bei vier der 28 Patienten war der Therapiebeginn nicht in den Arztbriefen angegeben.

Die 14 Männer und 14 Frauen waren zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes zwischen 18 und 57 Jahre alt (im Mittel 32,6 Jahre) und litten an einer langjährigen, meist kryptogenen oder symptomatischen Epilepsie. Bei 18 Patienten war die genaue Erkrankungsdauer aus den Arztbriefen ersichtlich, sie lag bei durchschnittlich 24,9 Jahren (Range 9-48 Jahre).

Zum Zeitpunkt des letzten einsehbaren Arztbriefes wurden 12 Patienten (42,9%) weiterhin mit Sultiam behandelt; ihre Behandlungsdauer lag im Schnitt bei 51,6 Monaten. Bei 16 Patienten (57,1%) war die Substanz nach einem durchschnittlichen Behandlungszeitraum von 15,2 Monaten abgesetzt worden.

Die 28 Patienten erhielten Sultiam in einer Höchstdosis von 100 bis 600 mg (im Schnitt 368,6 mg) am Tag und wurden einen Monat bis 13 Jahre lang (durchschnittlich 30,6 Monate) mit dem Medikament behandelt. Die Komedikation bestand im Mittel aus 2,5 verschiedenen AED (Range null bis fünf).

Die Eindosierungsgeschwindigkeit konnte bei 13 Patienten dem Arztbrief entnommen werden und lag jeweils bei 50 mg pro Woche bzw. alle fünf Tage.

Bei **fünf** der 28 Patienten (17,9%) ließen sich positive Effekte bezogen auf die Anfallsfrequenz feststellen. Die definierten wir wie bei Felbamat und Tiagabin als mindestens 50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz. Bei drei dieser fünf Patienten wurde über viele Jahre hinweg eine Anfallsfreiheit erreicht, ein Patient blieb über bislang neun Monate anfallsfrei und ein Patient entwickelte über drei Jahre eine Anfallsfreiheit, die sich dann allerdings wieder verlor.

Bei einem (oben nicht berücksichtigten) Patienten ist eine >50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz möglich, wird aber in den Arztbriefen nicht durch konkrete Zahlen belegt. Dieser Patient wurde in den weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

Die fünf Patienten mit positiven Effekten auf die Anfallsfrequenz wurden im Schnitt 92,3 Monate mit Sultiam behandelt und erhielten eine Höchstdosis von 100 bis 600 mg (durchschnittlich 275 mg) am Tag.

Die Komedikation bestand aus im Mittel 1,2 (Range 0-2) verschiedenen AED, wobei jeweils zwei Patienten gleichzeitig Carbamazepin und Phenytoin einnahmen.

Bis auf den Patienten, bei dem sich die Anfallsfreiheit nach drei Jahren verlor, wurden alle Patienten mit positiven Effekten bezüglich der Anfallsfrequenz zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes weiterhin mit Sultiam behandelt.

Bei **22** der 28 Patienten (78,6%) kam es zu keiner positiven Beeinflussung der Anfallsfrequenz. Bei 21 Patienten verbesserte sich die Anfallsfrequenz nur gering,

kurzzeitig oder gar nicht, bei einem Patienten kam es zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz.

Diese 22 Patienten wurden zwischen einem Monat und sechs Jahren (im Mittel 16,3 Monate) mit Sultiam behandelt und erhielten eine Höchstdosis von 150 bis 600 mg (durchschnittlich 402,3 mg) am Tag.

Bei 15 Patienten ohne positive Effekte auf die Anfallsfrequenz wurde die Substanz abgesetzt, sieben Patienten nahmen Sultiam zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes weiterhin ein.

Die Komedikation bestand aus einem bis fünf (im Mittel 2,8) verschiedenen Antiepileptika. Zehn Patienten wurden zusätzlich mit Carbamazepin behandelt, neun Patienten erhielten Levetiracetam.

Nebenwirkungen traten bei vier der 28 Patienten (14,3%) auf. Diese bestanden aus Belastungsdyspnoe bzw. Atembeschwerden (zwei Patienten), Sprachstörungen (ein Patient), Weinattacken (ein Patient) und Gangstörungen (ein Patient) (Mehrfachnennungen bei einem Patienten möglich). Als Komedikation erhielten die vier Patienten durchschnittlich drei verschiedene AED, drei der vier Patienten nahmen zusätzlich Levetiracetam ein.

Diejenigen Patienten mit unerwünschten Wirkungen waren mit einer mittleren Dosis von 387,5 mg am Tag behandelt worden. Die mittlere Dosis derjenigen Patienten ohne Nebenwirkungen betrug 386,5 mg. Eine Patientin nahm Sultiam trotz der Nebenwirkungen weiterhin ein.

Tabelle 3 fasst die Behandlungsergebnisse zusammen.

Tabelle 3

Kombinationstherapie mit Sultiam. Klinische Daten und Behandlungsergebnisse.

Klinische Daten aller Patienten (N=28)		
Geschlecht	Männer 14 (50%)	Frauen 14 (50%)
Alter (letzte Visite)	18 – 57 Jahre (MW 32,6 Jahre)	
Epilepsieform	Alle Patienten mit symptomatisch / kryptogenen Epilepsien	
Erkrankungsdauer (N=18)	9 - 48 Jahre (MW 24,9 Jahre)	
Zusätzliche Antiepileptika	0 – 5 (2,5 MW), Monotherapie bei 1 Patienten	
Therapiedauer	1 Monat – 13 Jahre (MW 30,6 Monate)	
Patienten mit $\geq 50\%$ Anfallsminderung (N=5)*		
Maximale Dosierung von Sultiam/die	100 – 600 mg (MW 275 mg)	
Komedikation	0 – 2 Antiepileptika (MW 1,2) dabei 2 x Carbamazepin und Phenytoin 1 x Monotherapie	
Dauer der Wirksamkeit	Anfallsfreiheit (N=5) Dauer bekannt bei 2 Patienten 1 x neun Monate 1 x drei Jahre, dann Wirkverlust	
Patienten mit $< 50\%$ Anfallsminderung (N=21)* oder Anfallszunahme (N=1)		
Maximale Dosierung von Sultiam/die	150 – 600 mg (MW 402, 3 mg)	
Komedikation	1 – 5 Antiepileptika (MW 2,8) dabei 10 x Carbamazepin 9 x Levetiracetam	
Therapiedauer	1 Monat – 6 Jahre (MW 16,3 Monate)	
Nebenwirkungen (N=4/28)**		
Belastungsdyspnoe, Atembeschwerden	2	
Sprachstörung	1	
Gangstörung	1	
Emotionale Instabilität	1	

MW =Mittelwert, * Bei einem Patienten war das Ausmaß der Anfallsminderung nicht bestimmbar, daher Therapieerfolg nur bei 27 Patienten dargestellt.

** Mehrfachnennung pro Patient möglich, vereinzelte Nebenwirkungen nicht aufgeführt

4 Diskussion

Einige AED auch der neueren Generation haben sich in der Epilepsiebehandlung nicht nachhaltig etablieren können. Sie stehen dennoch als Reservemedikamente zur Verfügung. Ihre Verordnung erfolgt als Komedikation bei Menschen, deren realistisches Behandlungsziel die Minderung der Anfallsfrequenz ist.

Unsere Ergebnisse lassen erkennen, dass mit den untersuchten Substanzen Felbamat, Tiagabin und Sultiam wie erwartet bis auf wenige Ausnahmen keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Bei einigen Patienten konnte durch die Therapie allerdings eine deutliche Minderung der Anfallsfrequenz erzielt werden, insbesondere bei Felbamat, das sich als wirksamstes der drei untersuchten AED erwies.

Felbamat ist ein Antiepileptikum, das bei Patienten mit therapieresistenten Epilepsien eingesetzt werden kann. Der genaue Wirkmechanismus der Substanz ist unklar, aber er scheint folgende Mechanismen einzuschließen (White, 1999): 1. Blockade von Natrium-Kanälen, 2. Interferenz mit NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) und non-NMDA Subtypen von Glutamat-Rezeptoren, 3. Hemmung von Calcium-Kanälen und 4. allosterische Modulation von GABA (Gamma-Aminobuttersäure)-Rezeptoren. Der relativ geringe Effekt auf die GABA-Funktion kann ein Grund dafür sein warum Felbamat keine sedativen Wirkungen hat (Sankar and Holmes, 2004).

Felbamat wird oral gut resorbiert, über die Nieren eliminiert und sollte nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden.

Da Felbamat in geringem Maße Cytochrom P-450 aktiviert, lassen sich Wechselwirkungen mit Medikamenten, die durch dieses Leberenzymssystem metabolisiert werden, nicht ausschließen.

Aplastische Anämie und Leberversagen, beides möglicherweise letal endende Erkrankungen, sind in Verbindung mit der Einnahme von Felbamat aufgetreten. Seit

dem anfänglich gehäuft beschriebenen Auftreten dieser Komplikationen zeigte sich ab 1994 allerdings, dass in der Folgezeit bei vorsichtigem Umgang mit der Substanz nur *ein* wirklich bestätigter Fall von aplastischer Anämie im Zusammenhang mit der Gabe von Felbamat aufgetreten war. Seither wurden 35000 Therapien mit Felbamat begonnen ohne bekannte Fälle von aplastischer Anämie oder Leberversagen (Pellock et al., 2006). Bei denjenigen Patienten, die an aplastischer Anämie oder Leberversagen erkrankten, stellte man fest, dass alle vorher an einer Zytopenie, Allergie gegen ein anderes Antiepileptikum oder einer Autoimmunerkrankung litten und die akute Erkrankung an aplastischer Anämie oder Leberversagen nicht per se auf Felbamat zurückzuführen war (Pellock et al., 2006). Blutbilduntersuchungen und Leberfunktionstests sollten bei allen Patienten, die mit Felbamat behandelt werden, trotzdem regelmäßig durchgeführt werden.

Zusätzlich sind Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Schwindel, Müdigkeit und Schlaflosigkeit als Nebenwirkungen von Felbamat bekannt, die gehäuft in der Kombinationstherapie zu erwarten sind. Bei der Monotherapie scheinen Schlaflosigkeit und Gewichtsabnahme die häufigsten unerwünschten Wirkungen zu sein. Insgesamt treten Nebenwirkungen häufiger in der Kombinationstherapie als in der Monotherapie auf.

Das Medikament senkt den Steady-state-Plasmaspiegel von Carbamazepin, erhöht jedoch den Carbamazepin-Epoxidspiegel. Außerdem führt es zu einem Anstieg der Phenytoin-, Valproinsäure- und Phenobarbitalkonzentration im Plasma. Die Dosierung dieser Wirkstoffe muss also entsprechend in Abhängigkeit von klinischen Symptomen angepasst werden (Fachinformation Taloxa, 1996)

Insgesamt lässt sich sagen, dass in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn in den letzten Jahren nur sehr wenige Patienten mit der Substanz Felbamat behandelt wurden. Diejenigen Patienten, bei denen auf Felbamat zurückgegriffen wurde, weisen alle eine langjährige und schwer behandelbare bzw. therapieresistente Epilepsie auf. Bei knapp einem Viertel der mit Felbamat therapierten Patienten konnte ein positiver Effekt auf die Anfallsfrequenz mit dem Medikament erzielt werden. Trotzdem nahmen 63,4% der Patienten zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes Felbamat weiterhin ein.

Gründe dafür können sein, dass die Patienten mit ihrer, wenn auch nicht optimalen, Anfallsfrequenz zufrieden sind oder dass der behandelnde Arzt nicht die Notwendigkeit sah, das Medikament bereits wieder abzusetzen.

Die Höchstdosis der Patienten, die von Felbamat profitierten, lag im Schnitt ungefähr 1000 mg am Tag höher als die Dosis der nicht erfolgreich behandelten Personen (3211 mg im Gegensatz zu 2180 mg pro Tag), vermutlich weil versucht wurde, durch eine Dosissteigerung den Effekt zu verbessern. Desweiteren wurde die Gruppe der Patienten mit positiven Effekten über einen längeren Zeitraum mit der Substanz behandelt (34 Monate im Gegensatz zu 13 Monaten).

Bei etwa einem Drittel der Patienten (N=13, 31,7%) traten unerwünschte Nebenwirkungen auf, wobei diese meist nicht sehr beeinträchtigend waren und das Medikament deshalb bei positiven Effekten trotzdem weiter eingenommen wurde (siehe Tabelle im Appendix). Die beschriebenen unerwünschten Wirkungen ließen sich erst ab einer Dosis von 1600 mg am Tag beobachten. Auffällig ist, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Nebenwirkungen zusätzlich mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden, allerdings waren dies die überhaupt gängigsten Komedikamente.

Insgesamt brachen fünf der 13 Patienten (30,8%) die Felbamat-Therapie aufgrund dieser Nebenwirkungen ab.

Unsere Ergebnisse verglichen wir mit internationalen Studien zur Felbamat-Therapie. 1991 wurden zwei klinische Studien durchgeführt, in denen Felbamat (2300 – 3600 mg/Tag) als Komedikation zusätzlich zu Phenytoin oder Carbamazepin eingenommen wurde (Leppik et al., 1991; Theodore et al., 1991). Nur geringe Verbesserungen in der Anfallskontrolle (15 -30% Anfallsreduzierung) wurden erzielt.

Nachfolgende Studien zur Kombinationstherapie mit Felbamat zeigten eine größere Wirksamkeit: Bei 20% der Erwachsenen (Li et al., 1996) und 53% der Kinder (Carmant et al., 1994), insgesamt also 36,5% aller Patienten mit fokalen Anfällen, kam es zu einer Anfallsreduzierung von mindestens 50%. Dieser Wert liegt etwas oberhalb unserer

Ergebnisse bezüglich der Anfallsfrequenz (22% aller Patienten erreichten durch die Felbamat-Therapie mindestens eine Anfallshalbierung).

In einer weiteren Studie (Canger et al., 1999) wurden 36 Patienten zwischen 11 und 68 Jahren (durchschnittlich 29,8 Jahre), die Felbamat als Kombinationstherapie erhielten, untersucht. Sie litten alle an einer kryptogenen oder symptomatischen bislang therapierefraktären Epilepsie mit fokalen Anfällen und nahmen Felbamat mit durchschnittlich 1963 mg am Tag ein. Bei 39% dieser Patienten stellte sich eine Minderung der Anfallsfrequenz um mindestens 50% ein. Bei 61% der Patienten blieb die Anfallsfrequenz unverändert. Auch dieses Studienresultat fällt etwas positiver aus als unser Ergebnis. 50% der Patienten in dieser Studie beklagten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Gewichtsabnahme (im Gegensatz zu 31,7% der Patienten in unseren Ergebnissen, die an unerwünschten Wirkungen litten). Nur vereinzelt wurde die Behandlung allerdings auf Grund dieser meist leicht ausgeprägten Effekte beendet.

In zwei weiteren Studien (Faught et al., 1993; Sachdeo et al., 1992) wurde Felbamat als Monotherapie beurteilt. Patienten mit fokal auftretenden Anfällen nahmen entweder 3600 mg Felbamat am Tag ein oder 15 mg/kg/die Valproinsäure, was einer sehr niedrigen Konzentration von Valproinsäure entspricht. Die Studiendauer betrug 112 Tage. Bei den Patienten sollte diese Medikation im genannten Zeitraum bestehen bleiben, es sei denn, die Anfallsfrequenz verdoppelte sich oder andere Gründe für ein Beenden der Behandlung traten ein. 18-40% der Patienten, die Felbamat einnahmen, verglichen mit 78-91% der Patienten mit Valproinsäure-Therapie brachen die Behandlung aufgrund einer erhöhten Anfallsfrequenz oder -schwere ab. Eine Anfallsreduzierung von mindestens 50% wurde bei 29% der mit Felbamat behandelten Patienten und bei 11% der mit niedrig dosierter Valproinsäure behandelten Personen erreicht (Jensen, 1993).

Diese Ergebnisse sind schwerlich vergleichbar mit unser Analyse; die Anfallsreduzierung um 50% bei ca. einem Drittel der Patienten liegen zwar nicht sehr

weit über unseren Ergebnissen, aber alle außer einem unserer Patienten wurden mit Felbamat in Kombinations- und nicht in Monotherapie behandelt.

Felbamat wurde in weiteren Studien auch bei Patienten mit generalisierten Epilepsien, speziell dem Lennox-Gastaut-Syndrom getestet. Die Anfälle der Patienten, die 3600 mg/Tag Felbamat oder ein Placebo erhielten, wurden von Eltern oder Betreuern gezählt. Nachfolgende Daten-Analyse ergab, dass bei 47% der mit Felbamat behandelten Patienten mindestens eine Anfallshalbierung erreicht wurde (Jensen, 1994). Auch diese Ergebnisse liegen oberhalb unserer Daten (50%ige Anfallsreduzierung bei 22,2% der Lennox-Gastaut-Patienten). Allerdings sind unsere Resultate hinsichtlich der Lennox-Gastaut-Patienten nicht repräsentativ, da aus unserer Patientengruppe nur neun Personen an einem Lennox-Gastaut-Syndrom litten.

Aus Studien mit kleineren Patientengruppen wurde berichtet, dass Felbamat auch bei anderen generalisierten Epilepsien von Nutzen sein kann, wenn vorher angewendete AED versagt haben (Theodore et al., 1995). Obwohl diese Ergebnisse mit den Effekten hinsichtlich des Lennox-Gastaut-Syndroms übereinstimmen, wurde dies nicht von kontrollierten Studien bestätigt. Unsere Daten betreffend kann darüber keine Aussage getroffen werden, da alle unsere behandelten Patienten an fokalen (partiellen) Epilepsien litten, die höchstens mit einer sekundären Generalisierung einhergingen.

In keiner aller genannten Studien trat ein Fall von aplastischer Anämie oder Leberversagen auf.

1999 formulierte die American Academy of Neurology (AAN) und die American Epilepsy Society eine Empfehlung, die die Patienten beschreibt, die von Felbamat als Monotherapie oder Kombinationstherapie profitieren können (French et al., 1999). Darunter fallen Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, die älter als 4 Jahre alt sind und nicht auf andere primäre Antiepileptika ansprechen, Patienten, die älter als 18 Jahre alt sind, an refraktären fokalen Anfällen leiden und auch resistent sind gegen Standard-AED und Patienten, die schon länger als 18 Monate mit Felbamat behandelt wurden.

Desweiteren gibt es laut AAN und der American Epilepsy Society eine Gruppe von Patienten, bei denen das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Felbamat zwar unklar ist, eine Therapie mit der Substanz aber trotzdem angebracht wäre (French et al., 1999); dazu gehören Kinder mit refraktären fokalen Epilepsien, insbesondere potentielle Operationskandidaten, Patienten mit generalisierten Epilepsien, die auf primäre AED nicht ansprechen und Patienten, bei denen unter konventioneller AED-Therapie Sedierungen und kognitive Beeinträchtigungen bestehen.

Insgesamt sollte Felbamat also nur bei Patienten angewendet werden, wenn keine alternative Behandlung mehr zur Verfügung steht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse aus unserer untersuchten Patientengruppe nicht genau den vergleichenden Daten aus der Literatur entsprechen, sondern etwas unterhalb der dort vorliegenden Resultate liegen. Ein Grund dafür könnte die von uns eher kleinere Anzahl von 41 untersuchten Patienten sein.

Felbamat scheint ein bei eher wenigen Patienten effektives, aber insgesamt gut verträgliches Antiepileptikum zu sein, das eine mögliche Option zur Behandlung von bislang therapieresistenten fokalen Epilepsien ist. Epileptologen sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Felbamat abschätzen können und es nur bei Patienten einsetzen, die an refraktären Epilepsien leiden und wenig oder gar nicht auf andere Behandlungsalternativen ansprechen. Auch in der Epileptologie der Universitätsklinik Bonn steht Felbamat erst am Ende der Kaskade in der medikamentösen Behandlung von Epilepsien.

Das Antiepileptikum **Tiagabin** hemmt die Wiederaufnahme von GABA (Gamma-Aminobuttersäure) in präsynaptische Neurone und Gliazellen (Reuptake-Inhibitor). In Tierversuchen bei Ratten stellte man fest, dass das Medikament die inhibitorischen postsynaptischen Potenziale verlängert und dadurch die Ausbreitung von neuronalen, epileptiformen Impulsen verhindert (Rekling et al., 1990) Tiagabin selbst wird nicht in neuronale Zellen aufgenommen und hat keinen Effekt auf die Wiederaufnahme von anderen Neurotransmittern (Braestrup et al., 1990).

Tiagabin wird oral schnell resorbiert und über Leber (63%) und Nieren (25%) ausgeschieden. Die Substanz scheint weder hepatische Enzyme zu induzieren noch zu inhibieren, wird aber selbst durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert (Bopp et al., 1995; Gustavson et al., 1995).

Tiagabin liegt im Plasma zu 95% an Proteine gebunden vor, hauptsächlich an Albumin (Bopp et al., 1992).

Die Konzentration von Tiagabin wird durch Leberenzym-induzierende Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin oder Primidon vermindert. Deshalb sollte Tiagabin in Komedikation mit Leberenzym-induzierenden Antikonvulsiva in höheren Konzentrationen verabreicht werden.

Die Substanz kann Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Tremor verursachen. Diese Nebenwirkungen treten allerdings in eher milder oder mittelschwerer Form auf. Gelegentlich wurden non-convulsive Status epileptici unter einer Tiagabin-Therapie beobachtet, meist bei Überschreiten einer Tagesdosis von 30 mg.

Tiagabin ist ein Antiepileptikum der ferneren Wahl und wird in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn nur bei wenigen Patienten eingesetzt.

Die mit Tiagabin behandelten Patienten litten an einer langjährigen, kryptogenen oder symptomatischen Epilepsie. Bei knapp 13% der Patienten ließen sich positive Effekte bezüglich der Anfallsfrequenz erzielen, wobei diese Effekte bei einigen der Patienten nur einen passageren Charakter hatten. Im Gegensatz dazu blieb die Anfallsituation bei einem Großteil der Patienten (86,8%) gleich oder die Anfallsfrequenz nahm zu. Insgesamt wurden zehn der 53 Patienten (18,9%) zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes weiterhin mit Tiagabin behandelt.

Die Höchstdosis von Tiagabin bei Patienten, die profitierten, lag minimal unter der Dosis der nicht erfolgreich behandelten Patienten (32,9 mg vs. 37,1 mg). Die Dauer der

Tiagabin-Therapie unterschied sich jedoch merklich; die Patienten mit positiven Effekten auf die Anfallsfrequenz wurde im Mittel 28 Monate mit der Substanz behandelt, die nicht erfolgreich therapierten Patienten nur zehn Monate. Die Gruppe der Patienten mit positiven Effekten erhielt eine ähnliche Anzahl von zusätzlichen Antiepileptika (2,3 im Gegensatz zu 2,6 verschiedene AED).

Bei etwa der Hälfte der mit Tiagabin behandelten Patienten traten unerwünschte Nebenwirkungen auf, die sich als meist zentral-nervöse Störungen manifestierten. Drei dieser 28 Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes weiterhin mit Tiagabin behandelt. Unterschiede in der Höchstdosis der Patienten mit und ohne Nebenwirkungen ließen sich nicht erkennen (36,6 mg zu 36,5 mg). Unerwünschte Wirkungen traten erst ab einer Dosis von 10 mg auf. Die Hälfte der Patienten mit Nebenwirkungen nahm zusätzlich zu Tiagabin Levetiracetam ein.

Unsere Ergebnisse verglichen wir mit den Resultaten aus internationalen Studien zur Behandlung mit Tiagabin.

Im Jahre 2002 wurde eine Tiagabin-Kombinations-Studie bei 574 Patienten durchgeführt (Bauer et al., 2002). Die Patientenmerkmale entsprachen denen unserer Untersuchung. Beobachtet wurde die Anfallsentwicklung unter Tiagabin-Therapie in einem Zeitraum von 95 Tagen. 12,3% der Patienten entwickelten eine komplette Anfallsfreiheit. Die Anfallsfrequenz fiel bei allen untersuchten Patienten im Mittel von 16 auf 14 Anfälle pro Monat ab. Dieses Studienresultat fällt etwas besser aus als die Ergebnisse unserer Studie. Zwar kam es auch bei ca. 13% unserer Patienten zu positiven Effekten, jedoch wurde nur ein Patient völlig anfallsfrei. Die mittlere Anfallsfrequenz-Reduktion aller Patienten wurde in unserer Studie nicht betrachtet. Kritisch zu sehen ist die kurze Studienzeit von 95 Tagen. Einige unserer Patienten entwickelten auch zunächst eine Anfallsfreiheit, die sich aber nach Monaten wieder revidierte. Nebenwirkungen traten in der Studie bei 13,6% der Patienten auf. In unserer Studie entwickelten die Hälfte aller Patienten unerwünschte Wirkungen. Dass sich der Großteil der Nebenwirkungen als zentral-nervöse Störungen manifestierte, war in beiden Studien identisch.

In einer weiteren Kombinationstherapie-Studie (Lassen, 1994) wurden 36 Patienten über einen Zeitraum von 19 Wochen (inklusive Aufdosierung) mit einer mittleren Tiagabin-Dosis von 46 mg/Tag behandelt. Bei 46% dieser Patienten stellte sich eine >50%ige Anfallsreduzierung ein. Dieses Ergebnis fällt weit positiver aus als unsere Untersuchungen, wobei auch hier wieder auf die kurze Behandlungsdauer hingewiesen werden soll.

Eine andere Studie (Rowan et al., 1994) verglich die Wirksamkeit von Tiagabin (16 mg, 32 mg, 56 mg) mit der eines Placebos in einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen bei Patienten mit einfach-fokalen, komplex-fokalen oder sekundär generalisierten Anfällen. Bei 24% der Patienten, die Tiagabin in einer Dosierung von 32 mg oder 56 mg erhielten, stellte sich eine mehr als 50%ige Anfallsreduktion ein, verglichen mit nur 4% der Patienten, die ein Placebo einnahmen. 32 mg schien in dieser Studie die minimal effektive Dosierung von Tiagabin zu sein. Bei mindestens 10% der Patienten in der Studie traten Nebenwirkungen auf, von denen aber nur Schwindel, Konzentrationsstörungen und Tremor in der Tiagabin-Gruppe signifikant häufiger vorkamen als in der Placebo-Gruppe. Wieder fallen die Ergebnisse bezüglich der Effizienz und des Nebenwirkungsprofils besser aus als in unserer Studie.

In einer polnischen Studie (Jedrzejczak, 2005) ließen sich noch bessere Ergebnisse erzielen. Untersucht wurden 330 Patienten, die an therapieresistenten fokalen Epilepsien litten. Die Patienten erhielten zusätzlich zur ihrer vorherigen AED-Therapie über einen Zeitraum von 16 Wochen eine Tiagabin-Dosis von 30-50 mg am Tag. Nach den 16 Wochen kam es bei 74% der Patienten zur einer mehr als 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz. Die Chance auf eine effektive Behandlung war bei den Patienten, die an einer einfach- oder komplex-fokalen Epilepsie ohne sekundäre Generalisierung litten, höher. Desweiteren wurde festgestellt, dass Patienten, die zusätzlich Valproinsäure einnahmen, eine höhere Chance auf Anfallsreduktion hatten als Patienten mit einer Carbamazepin-Komedikation, bei denen sich die Chance auf Anfallsreduktion verringerte. Dieser Aspekt konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden; nur ein erfolgreich behandelte Patient nahm gleichzeitig Valproinsäure ein.

In einer anderen Kombinations-Studie (Arroyo et al., 2005) wurde die Wirksamkeit von Tiagabin analysiert, abhängig davon, ob die Substanz zweimal oder dreimal am Tag verabreicht wurde. 243 Patienten wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen (12 Wochen Aufdosierungsphase) mit einer Dosis von 30-70 mg Tiagabin am Tag behandelt. Etwa die Hälfte der Patienten erhielt das Medikament zweimal am Tag, die anderen Patienten dreimal am Tag. Es zeigte sich, dass in der Aufdosierungsphase die dreimalige Gabe von Tiagabin besser toleriert wurde, dann aber beide Dosierungsschemata ähnliche Ergebnisse brachten, nämlich eine mindestens 50%ige Besserung der Anfallsfrequenz bei knapp 30% der Patienten.

Zu Nebenwirkungen kam es bei 25,2% der Patienten, die Tiagabin zweimal am Tag erhielten und bei 30% der Patienten, die das Medikament dreimal am Tag einnahmen (Arroyo et al., 2005). Alle von uns untersuchten Patienten erhielten Tiagabin dreimal am Tag. Bei mehr als doppelt so vielen Patienten als in unserer Studie kam es zu einer mehr als 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz, Nebenwirkungen traten seltener auf.

In einer weiteren Studie (Äikiä et al., 2006) wurden die Auswirkungen einer Monotherapie mit Tiagabin auf Wahrnehmung und Stimmung von Patienten untersucht. 18 Patienten wurden 48 Wochen lang mit einer durchschnittlichen Dosis von 19,7 mg am Tag behandelt. In neuropsychologischen Untersuchungen wurden Gedächtnis, Aufmerksamkeit, mentale Geschwindigkeit und Reaktionsvermögen im Vergleich zur Leistung vor Tiagabin getestet. Es zeigte sich, dass die Tiagabin-Monotherapie die Wahrnehmungsfähigkeit der Patienten nicht negativ beeinflusst, in drei Messungen verbesserte sie sich im Vergleich zu vorher. Stimmungsänderungen ließen sich nicht feststellen. Diese Studie ist schwerlich vergleichbar mit unserer, da die von uns untersuchten Patienten mit Tiagabin in Kombinations- und nicht in Monotherapie behandelt wurden.

Das Ziel einer weiteren Studie (Koepp et al., 2005) war es, herauszufinden, ob die Behandlung mit Tiagabin mit einer erhöhten Frequenz von non-convulsiven Status epileptici assoziiert ist. Dazu wurden retrospektiv Patienten untersucht, die zwischen Januar 1997 und Dezember 2000 mit einer mittleren Dosis von 29 mg und einer

durchschnittlichen Dauer von 14 Monaten mit Tiagabin behandelt wurden. 7,8% der Patienten entwickelten in dieser Zeit elektroklinisch bestätigte Status epileptici, die nach der Beendigung der Tiagabin-Therapie sistierten. Im selben Zeitraum wurden Patienten untersucht, die nie mit Tiagabin behandelt worden waren. Bei nur 2,7% dieser Patienten traten non-convulsive Status epileptici auf. Die Studie legt also nahe, dass es unter Tiagabin-Therapie zu einer Zunahme von non-convulsiven Status epileptici kommt. In unserer Studie erlitten 9,4% der Patienten mit einer durchschnittlichen Dosis von 39 mg am Tag einen non-convulsiven Status epilepticus. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Resultat der benannten Studie.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in allen Studien weit bessere Ergebnisse bezüglich Anfallsreduktion und Nebenwirkungen von Tiagabin erzielt wurden als in unseren Untersuchungen. Kritisch zu sehen ist in den meisten Fällen der kurze Behandlungszeitraum.

Tiagabin ist ein bei nur wenigen Patienten effektives tertiäres Antiepileptikum, was ein nicht zu vernachlässigendes Nebenwirkungsprofil aufweist und wie Felbamat nur eine Behandlungsoption bei Patienten darstellt, die bereits mit allen gängigen Antiepileptika nicht erfolgreich behandelt werden konnten.

Das Antiepileptikum **Sultiam** ist ein Sulfonamid-Derivat und wirkt über die Inhibition der zentralen Carboanhydrase. Es wurde in den Sechziger Jahren in Europa als AED zugelassen und erwies sich als effektiv gegen fokale und generalisierte Anfälle (Gordon, 1964; Ingram et al., 1963).

Belastungsdyspnoe und Atembeschwerden sind als Nebenwirkungen von Sultiam bekannt, desweiteren kann es vor allem bei zu hoher Dosierung zu Schwindelgefühl, Parästhesien, Kopfschmerzen, Magenbeschwerden und Gewichtsabnahme kommen (Green et al., 1974)

Als Enzyminhibitor kann Sultiam zu einer Erhöhung der Serumkonzentration anderer Antiepileptika wie zum Beispiel Phenytoin führen. Dies warf Zweifel auf, ob Sultiam eine

unabhängige antiepileptische Wirksamkeit hat oder ob der Grund für seine Effizienz die Folge des erhöhten Phenytoin-Blutspiegels ist (Hansen et al., 1968; Houghton and Richens, 1974; Olesen and Jensen, 1969; Patsalos and Lascelles, 1977)

Sultiam wird überwiegend in der Behandlung von benignen Partialepilepsien im Kindesalter angewendet (z.B. Rolando-Epilepsie). Bei fokalen Epilepsien des Erwachsenenalters kann es als Reservepräparat eingesetzt werden.

Sultiam wurde in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn bei einer großen Anzahl an Kindern mit benigner Partialepilepsie angewendet, diese Befunde wurden von uns nicht evaluiert.

Epilepsien des Erwachsenenalters wurden insgesamt nur selten mit Sultiam behandelt.

Die untersuchten Patienten wiesen alle eine langjährige kryptogene oder symptomatische Epilepsie auf und konnten mit Antiepileptika der ersten oder zweiten Wahl nicht zufriedenstellend therapiert werden.

Bei knapp 18% unserer Patienten ließen sich positive Effekte bezüglich der Anfallsfrequenz feststellen. Bei 79% der Patienten blieb die Anfallssituation unverändert oder verschlechterte sich, ein Patient wurde nicht berücksichtigt.

Diejenigen Patienten ohne positive Effekte wurden mit einer höheren Dosis am Tag behandelt als diejenigen Patienten, die von Sultiam profitierten (275 mg vs. 402,3 mg), möglicherweise, weil man versuchte, durch die Dosissteigerung einen verbesserten Effekt zu erzielen. Der Behandlungszeitraum war bei den erfolgreich therapierten Patienten länger (92,3 Monate im Gegensatz zu 16,3 Monaten). Die Gruppe der Patienten mit positiven Effekten erhielten zusätzlich im Durchschnitt 1,2 weitere Antiepileptika, die Komedikation der nicht erfolgreich behandelten Patienten bestand im Mittel aus 2,6 verschiedenen AED.

Unerwünschte Nebenwirkungen, zumeist Atembeschwerden, traten bei 14,3% der Patienten auf. Die Höchstdosis dieser Patienten unterschied sich nicht von der Höchstdosis der Patienten ohne Nebenwirkungen (387,5 vs. 386,5 mg). Nebenwirkungen traten ab einer Dosierung von 250 mg am Tag auf. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist zu relativieren, da es nur bei insgesamt vier Patienten zu unerwünschten Wirkungen kam.

42,9% unserer Patienten wurden zum Zeitpunkt des letzten einsehbaren Arztbriefes weiterhin mit Sultiam behandelt.

Der Vergleich mit internationalen Studien stellte sich als schwierig heraus, da Sultiam überwiegend in der Behandlung von kindlichen Epilepsien angewendet und evaluiert wird und nur wenig Studien existieren, die Sultiam als Therapieoption bei erwachsenen Patienten untersuchen.

Im Jahre 2002 wurde eine Studie zur Wirksamkeit von Sultiam bei benignen kindlichen Epilepsien durchgeführt, bei der 66,7% der behandelten Patienten anfallsfrei wurden (Kramer et al., 2002). 14, 8% der Patienten brachen die Sultiam-Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In einer weiteren Studie (Ben-Zeev et al., 2004) wurde die Effizienz von Sultiam als Mono- oder Kombinationstherapie bei Kindern untersucht. Die Substanz erwies sich als äußerst wirksam bei Patienten mit benignen Partialepilepsien und juvenilen myoklonischen Epilepsien (mindestens 50%ige Anfallsreduktion bei jeweils 90% der Patienten). Hyperventilation war die häufigste Nebenwirkung.

Sultiam stellt in der Behandlung von kindlichen Epilepsien ein effizientes Antiepileptikum dar, sowohl als Therapieoption der ersten Wahl, als auch als Alternative bei Versagen anderer AED.

Zur Wirksamkeit von Sultiam bei Patienten im Erwachsenenalter wurde eine Studie durchgeführt, die 52 Patienten mit refraktärer kryptogener oder symptomatischer

Epilepsie und zusätzlicher Lernbehinderung untersuchte (Koepp et al., 2002). Alle Patienten hatten einen verbalen IQ von unter 80. Die Maximaldosis von Sultiam betrug 600 mg am Tag, der Behandlungszeitraum umfasste 14 Wochen. Bei 22 der untersuchten Patienten (42%) wurde ein >50%ige Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht, darunter erreichten drei Patienten eine Anfallsfreiheit. Nebenwirkungen traten bei 75% der Patienten auf. Hyperventilation manifestierte sich als häufigste unerwünschte Wirkung, desweiteren kam es unter anderem zu Neutropenie, Ataxie, Müdigkeit und Übelkeit. Nur wenige Patienten brachen die Behandlung aufgrund der Nebenwirkungen ab.

Insgesamt lässt sich sagen, dass in der vorgestellten Studie über die Sultiam-Therapie von Patienten im Erwachsenenalter bessere Ergebnisse bezüglich der Anfallskontrolle erzielt wurden als in unseren Untersuchungen. Nebenwirkungen traten häufiger auf. Kritisch zu sehen ist die relativ kleine Anzahl von Patienten in unserer Analyse.

Sultiam stellt in der Behandlung von benignen Paritalepilepsien des Kindesalters ein Antiepileptikum der ersten Wahl dar, durch das sich eine gute Anfallskontrolle erreichen lässt (Kramer et al., 2002; Ben-Zeev et. al., 2004). In der Behandlung von Erwachsenen ist seine Wirksamkeit allerdings eingeschränkt. Hier kann es eine letzte Therapieoption sein, wenn die gängigen AED nicht zum erwünschten Erfolg geführt haben.

Zurückblickend auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen lässt sich sagen, dass mit den drei von uns evaluierten AED (mit wenigen Ausnahmen) keine Anfallsfreiheit erreicht werden konnte. Wie oben bereits erwähnt entsprach dies jedoch hinsichtlich der betrachteten Patientengruppen unseren Erwartungen vor Untersuchungsbeginn.

Für viele Patienten, die sich wie unsere Patienten in der Erkrankungsphase einer refraktären Epilepsie befinden, ist die operative Behandlung (sofern möglich) die realistischste Chance um anfallsfrei zu werden. Pharmakologisch betrachtet besteht die höchste Chance auf Anfallsfreiheit durch Behandlung mit einer initialen Monotherapie. Es zeigte sich, dass die Rate der AED-Responder in der Kombinationstherapie als gering einzuschätzen ist (erste Monotherapie 50,4%, zweite Monotherapie 10,7%,

weitere Therapien <2,6%) (Bauer, 2007). Trotzdem ließ sich mit der Kombinationstherapie der von uns untersuchten Antiepileptika Felbamat, Tiagabin und Sultiam ein gewisser Behandlungserfolg erzielen.

Die mit Felbamat, Tiagabin oder Sultiam behandelten Patienten waren bezüglich Alter und Krankheitsdauer im Wesentlichen miteinander vergleichbar. Das Durchschnittsalter der mit Felbamat behandelten Patienten lag bei etwa 29 Jahren, das der mit Tiagabin behandelten Patienten bei 38 Jahren und das der mit Sultiam behandelten Patienten bei 33 Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer war bei allen Patientengruppen nahezu gleich und lag in etwa bei 25 Jahren. Die Felbamat-Patienten wurden im Schnitt 18 Monate lang mit der Substanz behandelt, die Tiagabin-Patienten 12 Monate und die Sultiam-Patienten 31 Monate. Bezüglich der Effizienz der drei untersuchten AED war Felbamat das am besten wirksamste Mittel mit einer mindestens 50%igen Anfallsreduktion bei knapp einem Viertel der Patienten. Mit Sultiam konnte bei 18% der Patienten eine >50ige Anfallsreduktion erzielt werden, mit Tiagabin nur bei 13% der behandelten Patienten. Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils litten gut die Hälfte der mit Tiagabin behandelten Patienten unter unerwünschten Wirkungen (etwa 53%), gefolgt von Felbamat (32%). Am seltensten Nebenwirkungen verursachend war Sultiam mit nur 14%.

Die Chancen einer signifikanten Anfallsminderung durch ein AED der dritten Wahl in der Behandlung von Menschen mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen sind nach den Ergebnissen unserer Analyse zu urteilen relativ gering. Felbamat erwies sich als das Wirksamste der drei evaluierten AED, doch auch der Behandlung mit Sultiam wohnen gewisse Chancen inne. Insgesamt war die Verträglichkeit der AED gut, auch dies favorisiert den Einsatz bei Patienten, denen andere Behandlungsoptionen nicht mehr zur Verfügung stehen. Die Behandlung mit Tiagabin erscheint hingegen wegen seiner geringen Wirksamkeit und hohen Nebenwirkungsrate insgesamt verzichtbar.

5 Zusammenfassung

Für etwa die Hälfte der an einer Epilepsie erkrankten Patienten führt eine medikamentöse Monotherapie zu einer substantiellen Anfallsfreiheit. Kann mit einer Monotherapie keine Anfallskontrolle erzielt werden, bleibt die Therapieoption verschiedene Antiepileptika (AED) zu kombinieren. Die Chance auf Anfallsfreiheit sinkt in dieser Behandlungsphase jedoch erheblich.

Uns interessierte, welchen Erfolg die Therapie mit seltenen eingesetzten AED hat und ob ihr Einsatz in der Epilepsiebehandlung empfohlen werden kann. Wir wählten die drei Substanzen Felbamat, Tiagabin und Sultiam, die in der Klinik für Epileptologie in Bonn eingesetzt werden. Der Grund des eher seltenen Zurückgreifens auf diese Substanzen liegt in ihrer geringeren antikonvulsiven Effizienz und/oder ihres Nebenwirkungsprofils.

Zur Evaluation durchsuchten wir das digitale Arztbriefsystem der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn nach Arztbriefen von Patienten, bei denen ein Behandlungsverlauf der drei oben genannten Substanzen nachzuvollziehen war. Für die behandelten Patienten wurden Diagnose, Krankheitsdauer, Effekte und Nebenwirkungen erfasst.

Die Suchbegriffe Felbamat und Taloxa^R fanden sich in den Arztbriefen von 65 Patienten, von 41 Patienten war ein Behandlungsverlauf bekannt. 61% der Patienten waren Männer, 39% Frauen, das durchschnittliche Alter betrug 29 Jahre und die Komedikation bestand im Mittel aus 2,4 verschiedenen AED.

Die Suchbegriffe Tiagabin und Gabitril^R ließen sich in den Arztbriefen von 114 Patienten nachweisen. De facto wurden 53 Patienten mit der Substanz behandelt, davon 49% Männer und 51% Frauen. Die Patienten waren im Mittel 38 Jahre alt und nahmen zusätzlich durchschnittlich 2,6 verschiedene AED ein.

Die Suchbegriff Sultiam und Ospolot^R fanden sich insgesamt in 298 Arztbriefen, davon waren 215 Kinder, die von uns nicht evaluiert wurden. Von 28 erwachsenen Patienten war ein Behandlungsverlauf bekannt. 50% dieser Patienten waren Männer, 50% Frauen,

das durchschnittliche Alter lag bei 33 Jahren und die Komedikation bestand im Mittel aus 2,5 AED.

Alle drei Substanzen konnten bei einigen der behandelten Patienten die Anfallsfrequenz um mindestens 50% mindern. Am häufigsten gelang dies mit Felbamat (22%), gefolgt von Sultiam (18%) und Tiagabin (13%). Nebenwirkungen traten am ehesten bei der Therapie mit Tiagabin auf (53%), gefolgt von Felbamat (32%) und Sultiam (14%).

Unsere Ergebnisse bezüglich der Anfallsminderung korrelieren mit den Resultaten aus diversen internationalen Studien zur Therapie mit Felbamat, Tiagabin und Sultiam, wobei deren Erfolgsraten jeweils etwas oberhalb unserer Resultate liegen.

Die Chancen einer signifikanten Anfallsminderung durch ein AED der dritten Wahl in der Behandlung von Menschen mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen sind als gering einzuschätzen. Felbamat erwies sich als das Wirksamste der drei evaluierten AED, auch Sultiam bietet gewisse Chancen auf Anfallsminderung. Insgesamt war die Verträglichkeit der AED gut, auch dies favorisiert den Einsatz bei Patienten, denen andere Behandlungsoptionen nicht mehr zur Verfügung stehen. Die Behandlung mit Tiagabin hingegen erscheint wegen seiner geringen Wirksamkeit und hohen Nebenwirkungsrate als verzichtbar.

6 Appendix

Im Folgenden werden die gesammelten klinischen Daten und Untersuchungsergebnisse der Patienten tabellarisch für die einzelnen Antiepileptika getrennt dargestellt.

Felbamat

Pat.	Alter/ Geschlecht	Diagnose	KH-Dauer	Anfallsfrequenz	Medikation	Taloxa-Status	Behandlungsdauer	Höchstdosis	Effekte	NW	Eindosierung	Beginn der Therapie
1	17/m	Lennox-Gastaut	13 Jahre	8/Monat	LEV, PHT, TPM	aktuell noch	2 Jahre	800 mg	keine	keine		2004
2	8/w	symptomat. Epi.	5 Jahre	mehrere/Tag	LTG, CZM	aktuell noch	4 Monate	1200 mg	kurze Zeit anfallsfrei, dann wie vorher	keine		2005
3	32/m	Epi. mit kfA	20 Jahre	mehrere/Tag	LTG	abgesetzt	1 Jahr, 7 Monate	2400 mg	keine	Vigilanz- störung		?
4	47/w	kryptogene Epi.	?	3-4/Nacht	LTG, PB	aktuell noch	2 Jahre	1500 mg	keine	keine		?
5	28/m	Epi. mit kfA + sekGen	17 Jahre	1-4/Nacht	CBZ	aktuell noch	2 Monate	1500 mg	keine	keine		2005
6	24/m	kryptogene Epi mit fA, Lennox-Gastaut	20 Jahre	mehrere/Tag+Nacht	LEV, PHT, TPM, PRG, PB, ZON	abgesetzt	4 Jahre, 11 Monate	3200 mg	keine	keine		?
7	33/m	kryptogene Epi.	32 Jahre	8-10/Monat	LTG, PRG	aktuell noch	2 Jahre	3600 mg	4-8 Anfälle/Monat, Anfallszunahme nach Reduktion v. Taloxa	GPT, yGT erhöht		?
8	36/w	kryptogene Epi.	24 Jahre	1-2/Monat	LEV, CBZ, LTG, CLZ	abgesetzt	5 Monate	2400 mg	Zunahme d. Anfalls- frequenz	keine	je 300 mg	2003
9	21/w	Epi. mit kfA + sekGen	20 Jahre	1-2/Woche	OXC	aktuell noch	2 Jahre, 5 Monate	2400 mg	keine	keine	je 300 mg	2004
10	15/m	symptomatische Epi.	13 Jahre	1/Tag	PHT, CZM	aktuell noch	1 Monat	1200 mg	keine	keine		2004
11	22/m	Epi. mit gen. Anfällen	?	2-3/Woche	VPA, LEV, CZM	aktuell noch	2 Jahre, 3 Monate	400 mg	keine	keine		?
12	31/w	Epi. Mit sekGen	?	mehrere/Tag	VPA	abgesetzt	4 Monate	2400 mg	keine	keine		2004
13	31/m	symptomat. Epi. mit kfA	15 Jahre	6-10/Monat	PB, GBP, OXC	abgesetzt	1 Jahr, 7 Monate	3600 mg	keine	keine	je 200 mg	2004
14	31/w	Epi. mit kfA + sekGen	31 Jahre	2-3/Monat	LTG, LEV	abgesetzt	wenige Monate	1800 mg	keine	starke Müdigk.	je 600 mg	2004
15	21/m	Epi. Mit kfA + sekGen	?	1-2/Tag	VPA, LEV	aktuell noch	3 Jahre	2800 mg	keine	keine		?
16	17/m	Lennox-Gastaut	?	?	VPA, LTG, TPM	abgesetzt	1 Jahr, 6 Monate	2000 mg	kurze Zeit Rückgang der Anfallsfrequenz, dann wie vorher	Appetits- verlust		?
17	23/m	symptomat. Epi.	20 Jahre	20/Tag	PHT, LTG, VPA	abgesetzt	3 Monate	1200 mg	keine	keine	je 400 mg	2004

18	20/w	Lennox-Gastaut	17 Jahre	mehrere/Tag	LTG, VPA, CBZ, PB	aktuell noch	?	2400 mg	keine	keine	?
19	40/w	symptom. Epi. Mit fA	39 Jahre	?	keine	aktuell noch	6 Jahre	2100 mg	anfallsfrei	keine	?
20	18/m	kryptog. Epi mit kfA + sekGen	?	2/Tag	PB	aktuell noch	1 Jahr, 6 Monate	2000 mg	keine	Gangunsicherheit, Gewichtsabnahme	2004
21	54/m	Epi. mit efA, kfA + sekGen	37 Jahre	1/Woche	LTG	abgesetzt	1 Jahr, 6 Monate	3600 mg	keine	keine	?
22	44/w	Epi. Mit fA + sekGen V.a. Lennox-Gastaut	?	10/Tag	CZM, LTG, TPM	aktuell noch	1 Jahr, 7 Monate	3600 mg	1 Anfall/3 Wochen	Schlaflosigkeit	je 800 mg 2005
23	20/m	Epi. mit kfA + sekGen	17 Jahre	1-3/Nacht	TGB, GBP, OXC	aktuell noch	9 Monate	3600 mg	keine	keine	?
24	31/w	Epi. mit kfA + Gen	27 Jahre	mehrere/Tag+Nacht	LEV, TPM	aktuell noch	2 Jahre, 7 Monate	3600 mg	teilweise 6 Wochen anfallsfrei, teilweise bis 3 Anfälle/Tag	GIT-Beschwerden	2004
25	29/m	kryptog. Epi. mit efA, kfA, sekGen	25 Jahre	70/Monat	LTG, PB	aktuell noch	3 Monate	1200 mg	keine	keine	2005
26	36/w	Epi. mit efA, kfA + sekG	20 Jahre	0-10/Monat	LTG, CZM, PB	abgesetzt	3 Monate	3200 mg	keine	keine	2005
27	22/m	symptom. Epi.	10 Jahre	mehrere/Tag	CBZ, TPM, LEV	abgesetzt	2 Monate	2400 mg	keine	Müdigkeit, Konz.-stör., Schwindel	je 600 mg 2005
28	44/w	kryptog. Epi. mit efA, kfA, sekGen	39 Jahre	bis 5/Monat	LEV, LTG, CZM, PHT	aktuell noch	2 Monate	2400 mg	keine	Schwindel	2006
29	19/m	Epi. mit kfA + sekGen	?	90/Monat	LTG, VPA	aktuell noch	1 Jahr, 9 Monate	4000 mg	2 Anfälle/Tag	keine	2004
30	15/m	Lennox-Gastaut	15 Jahre	mehrere/Tag	LEV	aktuell noch	1 Jahr, 6 Monate	1600 mg	kurze Zeit Besserung, dann wie vorher	Gewichtsabnahme	2005
31	44/m	Epi. mit kfA + sekGen	40 Jahre	1-2/Monat	LTG, OXC, ZON	abgesetzt	4 Monate	3600 mg	9-11 Anfälle/Monat	keine	je 300 mg 2005
32	18/w	kryptog. Epi. mit kfA, sekGen + Lennox-Gastaut	16 Jahre	mehrere/Tag	OXC, LTG, CZM	aktuell noch	4 Monate	2100 mg	Anfallsreduktion	keine	je 300 mg 2006
33	48/m	symptom. Epi. mit fA	37 Jahre	mehrere/Tag	LTG, CZM, PB	aktuell noch	3 Jahre, 6 Monate	3600 mg	vorübergehen anfallsfrei, dann 2/Woche	keine	2003
34	34/m	Epi. mit kfA + Gen	?	mehrere/Woche	LEV, TPM, LTG, CZM	abgesetzt	1 Monat	?	schlechtere Anfalls-situation	Cephalgien	je 300 mg 2004

35	49/m	Epi. mit kfA + sekGen	39 Jahre	1-4/Woche	LTG, CZM	aktuell noch	3 Jahre, 2 Monate	2400 mg	max. 2 Anfälle/Monat, auch anfallsfreie Mon.	keine		2003
36	34/m	symptomat. Epi. mit fA und Gen	?	?	LTG, LEV, CZM	abgesetzt	?	1800 mg	keine	keine		?
37	10/m	kryptog. Epi. mit kfA und sekGen	?	mehrere/Monat	PB	aktuell noch	7 Monate	1200 mg	keine	keine		?
38	44/w	symptomat. Epi. mit efA und sekGen	11 Jahre	10/Tag	CZM, LEV, PHT	aktuell noch	3 Jahre, 4 Monate	3600 mg	3-7 Anfälle/Tag	keine		2002
39	25/w	Epi. mit myoklon. Anfällen und Grandmal	7 Jahre	25/Tag	LTG, TPM, CZM	abgesetzt	10 Monate	2000 mg	keine	keine	je 400 mg	2004
40	34/w	Lennox-Gastaut	21 Jahre	1-2/Tag	LEV, CZM	aktuell noch	1 Jahr, 5 Monate	3600 mg	erst Anfallsfreiheit, dann wie vorher	Dysphagie		2003
41	17/m	Lennox-Gastaut	?	10/Monat	LTG, LEV	aktuell noch	1 Jahr, 5 Monate	2400 mg	1-7 Anfälle/Monat	Zittrigkeit, Sprach- probleme		?

*alle Daten zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes

Legende am Ende des Appendix (S.49)

Tiagabin

Pat.	Alter/ Geschlecht	Diagnose	KH-Dauer	Anfallsfrequenz	Medikation	Gabitril-Status	Behandlungsdauer	Höchstdosis	Effekte	NW	Eindosierung	Beginn der Therapie
1	45/m	symptom. Epi. mit kfA	?	8/Monat	OXC, LEV	abgesetzt	1 Jahr, 11 Monate	15 mg	keine	non-convulsiver Status	je 5 mg	2003
2	35/m	kryptogene Epi. mit fA	17 Jahre	4-5/Monat	GBP, OXC	abgesetzt	1 Jahr	45 mg	Anfallszunahme	leichter Schwindel	je 5 mg	2003
3	52/w	symptom. Epi.	46 Jahre	mehrere/Tag	TPM, CZM, PB LTG	abgesetzt	4 Monate	60 mg	keine	Schwindel, Tremor	je 5 mg	2003
4	24/m	Epi. mit efA + kfA	9 Jahre	1-7/Monat	VPA	abgesetzt	6 Monate	40 mg	keine	non-convulsiver Status	?	2003
5	42/m	fokale Epi. unklarer Genese	17 Jahre	14/Monat	CBZ, OXC	aktuell noch	1 Jahr, 9 Monate	40 mg	passagere leichte Anfalls- reduktion	Kälte, Müdigkeit	?	2002
6	36/w	kryptogene Epi. mit kfA und sekGen	24 Jahre	3/Monat	LTG, CZM	abgesetzt	4 Monate	30 mg	keine	keine	je 5 mg	2004
7	32/w	kryptogene Epi. mit fA	14 Jahre	?	TPM	abgesetzt	2 Monate	30 mg	keine	Konz.-Störungen, Unwohlsein, Schwindel, Tiagabin-Enzephalopathie	je 5 mg	2003
8	26/m	kryptogene Epi. mit kfA und sekGen	11 Jahre	0-2/Tag	OXC, ZON, PHT	abgesetzt	2 Jahre, 3 Monate	35 mg	>50%ige Anfallsred. für ca. 1 1/2 J., dann wie vorher	Schwindel, Verschwommen- sehen	je 5 mg	2003
9	22/w	symptom. Epi. mit fA	?	1/Monat	PRM, LEV	abgesetzt	1 Jahr, 5 Monate	60 mg	keine	Kopfschmerzen	?	?
10	50/m	symptom. Epi. mit fA	?	5-7/Monat	LEV, OXC, CZM	abgesetzt	4 Monate	40 mg	keine	Vigilanzstörung, non-convulsiver Status	je 5 mg	2003
11	31/w	symptom. Epi. mit fA	13 Jahre	mehrere/Tag	CZM, TPM, GBP, STM	abgesetzt	2 Monate	10 mg	keine	starke Kopfschmerzen, Müdigkeit	je 5 mg	2003
12	36/w	symptom. Epi. mit kfA	35 Jahre	5/Monat	LTG, CZM, ZON	aktuell noch	2 Monate	45 mg	keine	keine	je 5 mg	2006
13	40/m	symptom. Epi. mit kfA und sekGen	32 Jahre	13/Monat	OXC, TPM	abgesetzt	5 Monate	30 mg	Anfallszunahme (20- 30/Monat)	keine	je 5 mg	2003
14	29/m	symptom. Epi. mit kfA	13 Jahre	6-10/Monat	OXC, PB, TPM	abgesetzt	6 Monate	45 mg	passagere leichte Anfalls- reduktion	keine	?	2003
15	34/m	pharmakoresistente Epi.	?	2-3/Monat	PHT, OXC, LEV	abgesetzt	1 Jahr	50 mg	keine	keine	?	2003
16	42/w	symptom. Epi. mit kfA und sekGen	41 Jahre	einige Auren (?)	CBZ	abgesetzt	2 Monate	?	keine	Schwindel, Hautrötung	je 5 mg	2003

17	31/m	Epi. mit efA, kfA, sekGen	21 Jahre	1-2/Monat	CBZ, LEV	abgesetzt	2 Jahre	20 mg	Anfallszunahme	keine	?	2001
18	38/w	symptomat. Epi. mit kfA und sekGen	36 Jahre	mehrere/Tag	VPA, CBZ, CZM, PRG	aktuell noch	10 Monate	35 mg	keine	keine	?	2004
19	30/w	posttraumat. Epi. mit kfA	23 Jahre	2/Monat	LEV, GBP	abgesetzt	1 Monat	30 mg	Anfallszunahme	Kopfschmerzen	je 5 mg	2003
20	45/w	symptomat. Epi. mit kfA	42 Jahre	1-7/Monat	CBZ, PRG, CZM, ZON	abgesetzt	1 Jahr, 2 Monate	45 mg	Anfallszunahme	keine	je 5 mg	2005
21	52/w	symptomat. Epi. mit fA	?	8/Monat	TPM, OXC	abgesetzt	1 Monat	30 mg	keine	nicht vertragen (?)	je 5 mg	2003
22	22/w	Epi. mit kfA	19 Jahre	2-10/Woche	LTG, LEV, PRG	abgesetzt	1 Jahr, 10 Monate	55 mg	keine	keine	je 5 mg	2004
23	34/m	Epi. mit kfA	?	?	LTG, PB, DZP	abgesetzt	1 Monat	15 mg	Anfallszunahme	keine	je 5 mg	2004
24	55/m	Epi. mit efA, kfA, sekGen	28 Jahre	6/Monat	PHT, CZM	aktuell noch	2 Jahre	30 mg	keine	keine	?	2003
25	32/m	Epi. mit efA, kfA, sekGen	30 Jahre	1-3/Tag	PB, CZM	aktuell noch	2 Monate	45 mg	1 Anfall/Woche	keine	je 5 mg	2003
26	37/w	symptomat. Epi. mit fA	?	?	LEV, OXC	abgesetzt	2 Jahre, 1 Monat	30 mg	Anfallsfreiheit für ca. 2 Jahre, dann wie vorher	Müdigkeit, Antriebslosigkeit	?	2001
27	37/w	kryptogene Epi. mit kfA	?	7/Monat	OXC	abgesetzt	5 Monate	40 mg	keine	Sprachstörungen, Schwindel, non-konvulsiver Status	?	2003
28	27/m	symptomat. Epi. mit fA	1 Jahr	6-8/Monat	LEV, TPM, CBZ	aktuell noch	3 Monate	40 mg	keine	Umdämmerung	je 5 mg	2003
29	32/m	symptomat. Epi. mit kfA und sekGen	28 Jahre	20-40/Monat	VPA, OXC, LTG	abgesetzt	1 Jahr, 4 Monate	30 mg	keine	keine	?	?
30	39/m	kryptogene Epi. mit kfA	10 Jahre	20-30/Monat	TPM, OXC	abgesetzt	1 Monat	20 mg	keine	Magenbeschwerden, Aufstoßen	je 5 mg	2004
31	42/w	symptomat. Epi. mit fA	34 Jahre	7-9/Monat	CBZ, TPM, DZP, LEV	abgesetzt	3 Jahre, 3 Monate	60 mg	keine	Müdigkeit, non-konvulsiver Status (bei 60 mg)	?	2000
32	24/w	Epi. mit efA, kfA, sekGen	16 Jahre	2-3/Monat	LEV, CZM	abgesetzt	1 Monat	10 mg	Anfallszunahme	keine	je 5 mg	2003
33	43/w	Epi. mit efA, kfA, sekGen	39 Jahre	mehrere/Tag	LEV, LTG, PRG, CBZ	aktuell noch	9 Monate	22,5 mg	1/Tag	keine	?	?
34	57/m	symptomat. Epi mit gen. tonisch-klon. Anfällen	20 Jahre	?	PHT, CLZ	aktuell noch	6 Jahre	30 mg	anfallsfrei	Müdigkeit, Unkonzentriertheit	?	?
35	68/w	Epi. Mit efA, kfA, sekGen	57 Jahre	8/Monat	TPM, CZM, LEV	abgesetzt	3 Monate	30 mg	Anfallszunahme (6/Monat)	Ohnmacht (bei 30 mg), Schwindel	je 5 mg	2006
36	28/m	Epi. mit kfA und sekGen	8 Jahre	1-2/Monat	LEV, GBP, LTG	abgesetzt	3 Monate	45 mg	keine	Schwindel, Benommenheit	je 5 mg	2005

37	44/w	kryptogene Epi. mit kfA	?	2-5/Monat	TPM, CBZ	abgesetzt	3 Monate	35 mg	Anfallszunahme (6-11/Monat)	Schwindel, Schluckstörungen, Asthenie, Angst	je 5 mg	2003
38	39/w	symptomat. Epi. mit fA	?	12/Monat	PB, LEV, CZM	abgesetzt	2 Monate	40 mg	keine	Bewusstseinsstörungen	je 5 mg	2004
39	38/w	symptomat. Epi. mit fA	?	20/Monat	LTG, VPA, PRM	abgesetzt	4 Monate	60 mg	nur leichte Anfallsreduktion	keine	?	2003
40	48/w	symptomat. Epi. mit fA	?	15/Monat	LEV, CBZ, GBP, CZM	abgesetzt	3 Monate	40 mg	keine	Verwirrtheit	je 5 mg	2003
41	21/m	symptomat. Epi. mit fA	?	15-30/Monat	CZM, LEV, CBZ, VPA	abgesetzt	2 Monate	15 mg	keine	Verhaltensstörung	je 5 mg	2003
42	38/m	symptomat. Epi. mit fA und Grandmal	24 Jahre	1/Monat	CBZ	aktuell noch	1 Jahr, 8 Monate	35 mg	anfallsfrei	keine	?	2002
43	49/w	Epi. mit fA und sekGen	?	?	VPA, LEV	abgesetzt	3 Jahre, 8 Monate	32,5 mg	Anfallsfreiheit für ca. 1 Jahr, 9 Monate, dann wie vorher	Gewichtszunahme	?	?
44	32/w	Epi. mit kfA und sekGen	9 Jahre	3-4/Monat	LTG	abgesetzt	8 Monate	50 mg	keine	keine	je 5 mg	2004
45	37/m	symptomat. Epi. mit efa, kfA	28 Jahre	mehrere/Woche	LTG, CZM, LEV, PRG	abgesetzt	4 Monate	50 mg	nur leichte Anfallsreduktion	ausgeprägte Sprachstörungen	je 5 mg	2005
46	48/w	symptomat. Epi. mit fA	9 Jahre	mehrere/Tag	PB, CZM, LTG, GBP	abgesetzt	1 Jahr, 3 Monate	50 mg	keine	keine	je 5 mg	2003
47	34/m	fokale Epi.	?	10/Monat	LEV, LTG, CBZ	aktuell noch	2 Jahre, 8 Monate	60 mg	keine	keine	?	?
48	42/m	symptomat. Epi. mit kfA	33 Jahre	2-3/Monat	TPM, LTG, CZM	abgesetzt	8 Monate	30 mg	keine	keine	?	2003
49	42/w	symptomat. Epi mit myoklonischen Anfällen	?	?	TPM, PHT, CLZ	abgesetzt	11 Monate	60 mg	keine	keine	?	?
50	49/m	Epi. mit kfA und sekGen	37 Jahre	3-4/Monat	LTG, CZM, LEV	abgesetzt	4 Jahre	30 mg	keine	keine	?	?
51	42/m	kryptogene Epi. mit kfA und sekGen	20 Jahre	mehrere/Tag	LEV, OXC	abgesetzt	3 Monate	15 mg	keine	keine	je 5 mg	2005
52	28/m	Epi mit fA	18 Jahre	12/Monat	LEV, OXC	abgesetzt	5 Monate	15 mg	keine	keine	?	2005
53	19/w	symptomat. Epi. mit fA und sekGen	18 Jahre	10-15/Monat	CZM, LTG	abgesetzt	2 Monate	45 mg	Anfallszunahme	Verwirrtheit	je 5 mg	2004

*alle Daten zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes

Legende am Ende des Appendix (S.49)

Sultiam

Pat.	Alter/ Geschlecht	Diagnose	KH-Dauer	Anfallsfrequenz	Medikation	Sultiam-Status	Behandlungsdauer	Höchstdosis	Effekte	NW	Eindosierung	Beginn der Therapie
1	28/m	Epi. mit kfA + Grandmal	20 Jahre	?	VPA, OXC, LTG, CZM	aktuell noch	7 Jahre	600 mg	Anfallsreduktion	keine	?	1997
2	52/m	symptom. Epi. mit kfA	48 Jahre	6-8/Monat	CBZ, LEV	abgesetzt	7 Monate	500 mg	keine	keine	?	2005
3	18/w	syptomat. Epi. mit efA, kfA + sekGen	16 Jahre	8-10/Monat	LTG	aktuell noch	2 Jahre, 4 Monate	400 mg	keine	keine	?	2004
4	25/w	Epi. mit Myklonien, Absencen, Stürzen	?	mehrere/Tag	OXC, LTG, CZM	abgesetzt	2 Monate	400 mg	keine	keine	?	2004
5	35/m	Epi. mit efA	31 Jahre	?	CBZ, VGB	aktuell noch	> 12 Jahre	100 mg	anfallsfrei	keine	?	?
6	33/m	fokale Epi.	?	?	LTG, CBZ	abgesetzt	6 Jahre	500 mg	kurze Anfallsfreiheit, dann wie vorher	keine	?	?
7	21/w	kryptogene Epi. mit fA + sekGen	20 Jahre	1-4/Monat	CZM, LTG, PRM	abgesetzt	5 Monate	200 mg	keine	keine	?	2004
8	33/w	kryptogene Epi. mit kfA	14 Jahre	15/Monat	TPM, GBP, CZM, TGB, PRG	aktuell noch	2 Jahre, 10 Monate	500 mg	kurze Anfallsfreiheit dann wie vorher	Belastungs-dyspnoe	je 50 mg	2003
9	34/w	kryptogene Epi. mit fA + sekGen	33 Jahre	mehrere/täglich	LTG, CBZ, CZM, PRG	abgesetzt	1 Jahr	600 mg	keine	keine	je 50 mg	2004
10	22/m	kryptogene Epi. mit Grandmal	17 Jahre	?	keine	aktuell noch	viele Jahre	600 mg	anfallsfrei	keine	?	?
11	40/m	kryptogene Epi. mit fA	?	7/Monat	TPM, OXC	abgesetzt	4 Monate	300 mg	keine	keine	je 50 mg	2004
12	19/m	symptom. Epi. mit fA + sekGen	?	15/Monat	CBZ, LEV, GBP, PRG	aktuell noch	10 Monate	150 mg	keine	keine	?	2004
13	18/m	symptom. Epi. mit fA	17 Jahre	15/Monat	OXC, LEV, CBZ	aktuell noch	4 Jahre, 6 Monate	500 mg	keine	keine	?	2002
14	20/w	kryptogene Epi. mit kfA + sekGen	9 Jahre	8/Monat	ESM, PHT	abgesetzt	5 Jahre	200 mg	Anfallsfreiheit für 3 Jahre, dann wie vorher	keine	?	2001
15	23/w	Epi. mit kfA	22 Jahre	8-10/Monat	LEV	abgesetzt	?	400 mg	keine	keine	?	?
16	47/m	symptom. Epi. mit efA	?	4/Monat	VPA, LEV	abgesetzt	1 Monat	250 mg	keine	Sprach-störungen	je 50 mg	2004
17	42/m	symptom. Epi. mit fA	40 Jahre	5/Monat	PHT	aktuell noch	9 Monate	175 mg	anfallsfrei	keine	?	2005

18	38/w	sympmat. Epi. mit fA	?	15-20/Monat	LTG, PRM	abgesetzt	4 Monate	400 mg	keine	keine	je 50 mg	2003
19	24/w	Epi. mit kfA + Grandmal	13 Jahre	4-5/Monat	LEV, CBZ	abgesetzt	2 Jahre, 8 Monate	500 mg	keine	keine	?	2004
20	48/w	Epi. mit aton. Sturzanfällen	?	15/Monat	LEV, CBZ, CZM	abgesetzt	3 Monate	400 mg	keine	Weinattacken, Gangstörungen	je 50 mg	2003
21	35/m	kryptogene Epi. mit fA	?	1-2/Tag	LEV, OXC	abgesetzt	1 Jahr	400 mg	passagere leichte Anfallsreduktion	Atembeschwerden	je 50 mg	2003
22	39/m	symptomat. Epi. mit kfA	38 Jahre	mehrere/Tag	VPA, GBP, LTG	aktuell noch	2 Jahre, 3 Monate	300 mg	keine	keine	je 50 mg	2003
23	45/w	Epi. mit kfA	44 Jahre	1/Monat	PRG, CBZ	abgesetzt	5 Monate	400 mg	Anfallszunahme (1/Woche)	keine	je 50 mg	2005
24	36/w	Epi. mit fA	26 Jahre	?	CBZ	aktuell noch	13 Jahre	300 mg	anfallsfrei	keine	?	1993
25	26/w	kryptogene Epi. mit fA	17 Jahre	20/Monat	PHT, CZM, PRG	abgesetzt	6 Monate	400 mg	keine	keine	je 50 mg	2005
26	27/m	symptomat. Epi. mit kfA	24 Jahre	mehrere/Tag+Nacht	PRG, LTG, PB, ZON, PHT	aktuell noch	2 Monate	400 mg	keine	keine	je 50 mg	2006
27	57/w	Epi. mit kfA	?	9/Monat	CBZ, PB, TPM	abgesetzt	3 Monate	350 mg	keine	keine	je 50 mg	2003
28	27/m	symptomat. Epi. mit fA + sekGen	?	6/Monat	PRG, LEV, CBZ, ZON	aktuell noch	1 Jahr, 8 Monate	600 mg	passagere leichte Anfallsreduktion	keine	je 50 mg	2005

*alle Daten zum Zeitpunkt des letzten Arztbriefes

Legende am Ende des Appendix (S.49)

Legende

efA	einfach fokale Anfälle
Epi.	Epilepsie
fA	fokale Anfälle
gen.	generalisiert
kfA	komplex fokale Anfälle
KH-Dauer	Krankheitsdauer
NW	Nebenwirkungen
Pat.	Patient
sekGen	sekundäre Generalisierung
CBZ	Carbamazepin
CLZ	Clonazepam
CZM	Clobazam
DZP	Diazepam
ESM	Ethosuximid
FBM	Felbamat
GBP	Gabapentin
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
OXC	Oxcarbazepin
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
PRG	Pregabalin
PRM	Primidon
STM	Sultiam
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramat
VGB	Vigabatrin
VPA	Valproinsäure
ZON	Zonisamid

7 Literaturverzeichnis

Äikiä M, Jutila L, Salmenperä T, Mervaala E, Kälviäinen R. Long-term effects of tiagabine monotherapy on cognition and mood in adult patients with chronic partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8; 750-755.

Arroyo S, Boothman BR, Brodie MJ, Duncan JS, Duncan R, Nieto M, Pita Calandre E, Forcadas I, Crawford, PM. A randomised open label study of tiagabine given two or three times daily in refractory epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 81-84.

Bauer J. Epilepsie - State of the Art. *Psychoneuro* 2007; 33: 34-39.

Bauer J, Bergmann A, Reuber M, Stodieck SRG, Genton P. Tolerability of tiagabine: a prospective open-label study. *Epileptic Disorders* 2002; 4: 257-260.

Ben-Zeev B, Watemberg N, Lerman P, Barash I, Brand N, Lerman-Sagie T. Sulthiame in childhood epilepsy. *Pediatrics International* 2004; 46: 521-524.

Bopp BA, Gustavson LE, Johnson MK. Disposition and metabolism of orally administered ¹⁴C-tiagabine in humans. *Epilepsia* 1992; 33: 83.

Bopp BA, Nequist GE, Rodrigues AD. Role of the cytochrom P450 3A subfamily in the metabolism of ¹⁴C-tiagabine in human hepatic microsomes. *Epilepsia* 1995; 36: 159.

Braestrup C, Nielsen EB, Sonnewald U, Knutsen LJS, Andersen KE. (R)-N-[4,4-bis(3-methyl-2-thienyl)but-3-en-1-yl]nipecotic acid binds with high affinity to the brain γ-aminobutyric acid uptake carrier. *Journal of Neurochemistry* 1990; 54: 639-647.

Canger R, Vignoli A, Bonardi R, Guidolin L. Felbamate in refractory partial epilepsy. *Epilepsy Research* 1999; 34: 43-48.

Carmant L, Holmes GL, Sawyer S, Rifai N, Anderson J, Mikati MA. Efficacy of felbamate in therapy for partial epilepsy in children. *Journal of Pediatrics* 1994; 125: 481-486.

Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-144.

Fachinformation Taloxa. München: Essex Pharma GmbH, 1996.

Faught E, Sachdeo RC, Remler MP, et al. Felbamate monotherapy for partial-onset seizures: an active control trial. *Neurology* 1993; 43: 688-692.

French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice advisory: the use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999; 52: 1540-1545.

Gordon N. The use of Ospolot in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1964; 5: 68-73.

Green JR, Troupin AS, Halpern LM, Friel P, Kanarek P. Sulthiame: evaluation as an anticonvulsant. *Epilepsia* 1974; 15: 329-349.

Gustavson LE, Mengel HB. Pharmacokinetics of tiagabine, a γ -aminobutyric acid-uptake inhibitor, in healthy subjects after single and multiple doses. *Epilepsia* 1995; 36: 605-611.

Hansen JM, Kristensen M, Skovsted L. Sulthiame (Ospolot) as inhibitor of diphenylhydantoin metabolism. *Epilepsia* 1968; 9: 17-22.

Houghton GW, Richens A. Inhibition of phenytoin metabolism by sulthiame in epileptic patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1974; 1: 59-66.

Ingram TTS, Ratcliffe SG. Clinical trial of Ospolot in epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1963; 5: 313-318.

Jedrzejcack J. Tiagabine as add-on therapy may be more effective with valproic acid-open label, multicentre study of patients with focal epilepsy. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 176-180.

Jensen PK. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1994; 35: 54-57.

Jensen PK. Felbamate in the treatment of refractory partial onset seizures. *Epilepsia* 1993; 34: 25-29.

Koepp MJ, Edwards M, Collins J, Farrel F, Smith S. Status Epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005; 46: 1625-1632.

Koepp MJ, Patsalos PN, Sander JWAS. Sulthiame in adults with refractory epilepsy and learning disability: an open trial. *Epilepsy Research* 2002; 50: 277-282.

Kramer U, Shahar E, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Nevo Yoram, Ben-Zeev B. Carbamazepin vs. sulthiame in treating benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Journal of Child Neurology* 2002; 17: 914-916.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *New England Journal of Medicine* 2000; 342: 314-319.

Lassen LC. Phase II study of of tiagabine: efficacy and safety in adjunctive treatment of partial seizures. *CNS* 1994; 1.

Leppik IE, Dreifuss FE, Pledger GW, et al. Felbamate for partial seizures: results of a controlled clinical trial. *Neurology* 1991; 41: 1785-1789.

Li LM, Nashef L, Moriarty J, Duncan JS, Sander JWAS. Felbamate as add-on therapy. *European Neurology* 1996; 36: 146-148.

Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No 118 and No 264 Group. Prognosis for total control of complex partial and secondary generalised tonic-clonic seizures. *Neurology* 1996; 47: 68-76.

Olesen OV, Jensen ON. Drug interactions between sulthiame (Ospolot) and phenytoin in the treatment of epilepsy. *Danish Medical Bulletin* 1969; 16: 154-158.

Patsalos PN, Lascelles PT. In vitro hydroxylation of diphenylhydantoin and its inhibition by other commonly used anticonvulsants. *Biochemical Pharmacology* 1977; 26: 1929-1933.

Pellock JM, Faught E, Leppik IE, Shinnar S, Zupanc ML. Felbamate: Consensus of current clinical experience. *Epilepsy Research* 2006; 71: 89-101.

Rekling JC, Jahnsen H, Laursen AM. The effect of two lipophilic γ -aminobutyric acid uptake blockers in CA1 of the rat hippocampal slice. *British Journal of Pharmacology* 1990; 99: 103-106.

Rowan AJ, Uthman B, Ahmann P, Wannamaker BB, Schachter SC, Shu V, Chang S, Curry T, Hightower B, Sommerville KW. Safety and efficacy of three dose levels of tiagabine HCl versus placebo as adjunctive treatment for complex partial seizures. *Epilepsia* 1994; 35: 54.

Sachdeo R, Kramer LD, Rosenberg A, Sachdeo S. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Annual of Neurology* 1992; 32: 386-392.

Sankar R, Holmes GL. Mechanisms of action for the commonly-used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *Journal of Child Neurology* 2004; 19: 6-14.

Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 1715-1722.

Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 2001; 42: 357-362.

Theodore WH, Raubertas R, Porter RJ, et al. Felbamate: a clinical trial for complex partial seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 392-397.

Theodore WH, Jensen P, Kwan RM. Felbamate: clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed. New York: Raven Press, 1995.

White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40: 2-10.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Bauer für die Überlassung des Themas und für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Als Doktorvater hat er mir stets mit wichtigen Ratschlägen und Tipps zur Seite gestanden.

Desweiteren danke ich Simon Mayer, der mich während des Schreibens der Arbeit in allen EDV-technischen Belangen engagiert und hilfsbereit unterstützt hat.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mich in meiner gesamten ärztlichen Ausbildung unterstützt haben und mir somit die notwendige Ruhe, den Freiraum und die Sicherheit für die Erstellung dieser Arbeit gaben.