

**Evaluation der Kombinationstherapie fokaler Epilepsien unter besonderer
Berücksichtigung von Levetiracetam.
Ein innerklinischer Vergleich unterschiedlicher Behandlungsoptionen**

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

Caroline Catherine Marie-Louise Hildegard Kronisch
aus Bonn

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Bauer
2. Gutachter: PD Dr. med. Kai-Uwe Kühn

Tag der Mündlichen Prüfung: 07.01.2010

Aus der Klinik für Epileptologie
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Elger FRCP

Meinen Großeltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Patienten und Methoden	8
3	Ergebnisse	11
4	Diskussion.....	35
5	Zusammenfassung.....	49
6	Literaturverzeichnis	51
7	Danksagung	57

1 Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit fokalen Epilepsien lässt sich vereinfacht in zwei Phasen einteilen. Die erste Phase entspricht dem ersten bis dritten Behandlungsschritt und geht von der ersten medikamentösen Monotherapie bis zur ersten Kombinationstherapie. Innerhalb dieser Phase besteht für die Patienten eine realistische Chance auf Anfallsfreiheit. Diese Chance wird im ersten und zweiten Therapieschritt mit 50,4% beziehungsweise 10,7% angegeben (Mohanraj und Brodie, 2006). Sollte damit Anfallsfreiheit nicht erreicht werden, spricht man von einer pharmakotherapie refraktären Epilepsie für das Behandlungsziel Anfallsfreiheit. Für diese Patienten ist das *realistische* Behandlungsziel nicht mehr die Anfallsfreiheit, sondern eine Reduktion der Anfallsfrequenz oder -intensität bei möglichst guter Verträglichkeit der Medikation.

Konnte das Ziel der Anfallsfreiheit in der ersten Therapiephase nicht erreicht werden, sollte stets auch die Möglichkeit der operativen Therapie überprüft werden, da dies die dann verbleibende Chance auf Anfallsfreiheit darstellt (Bauer, 2007).

Die Anzahl der Medikamente zur Epilepsiebehandlung hat sich in den letzten zwanzig Jahren mehr als verdoppelt. Hiervon profitieren vor allem Patienten in der ersten Behandlungsphase, denn bei nahezu identischem Behandlungserfolg in der Prophylaxe weiterer Anfälle, kann die Auswahl nun auch anhand des Verträglichkeitsprofils der Mittel individualisiert erfolgen.

Zur Bewertung der Antiepileptika in der zweiten Phase mit dem Ziel der Minderung der Anfallsfrequenz hat sich hingegen keine ganz eindeutige Positionierung in der Bewertung der Antiepileptika herausgestellt. Die Rolle der Akzeptanz der Antiepileptika wird entscheidend durch die spezifischen Nebenwirkungen und möglichen Interaktionen beeinflusst.

Uns interessierte die Bewertung verschiedener Antiepileptika, die zur Behandlung von Patienten mit fokaler, bislang therapierefraktärer Epilepsie eingesetzt werden.

Unser besonderes Augenmerk lag dabei auf der Bewertung von Levetiracetam, da dies aus klinischer Erfahrung als das wirksamste Antiepileptikum in der Kombinationstherapie fokaler Epilepsien gilt. Diese Annahme formulierten wir als Ausgangshypothese unserer Analyse.

Einen Vergleich der Behandlungsergebnisse der Therapie mit Levetiracetam ermöglichten bereits verfügbare Daten der Behandlung mit anderen Antiepileptika, die im Rahmen früherer Promotionsschriften an der Klinik für Epileptologie durchgeführt worden waren (Beerlage und Bauer, 2007; Bauer und Ruocco, 2006; Wellmer et al., 2008; Chahem und Bauer, 2007). Die Einschlusskriterien sowie Zielparameter der Ergebnisanalyse entsprachen unserer Evaluation der Therapie mit Levetiracetam.

Die Fragestellung dieser Untersuchung lautete also: Welchen antikonvulsiven Effekt und welche Verträglichkeit zeigt eine Kombinationstherapie mit Levetiracetam in der klinischen Anwendung? Wie lassen sich diese Ergebnisse im Vergleich zu anderen, ähnlich konzipierten Untersuchungen derselben Patientengruppe beurteilen? Erweist sich Levetiracetam dabei als besser wirksam, wie aus klinischer Erfahrung anzunehmen?

2 Patienten und Methoden

Untersucht wurden Patienten der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, die mit Levetiracetam als Komedikation behandelt wurden. Die Datensammlung erfolgte retrospektiv anhand der Krankenakten, die mittels des digitalen Arztbriefsystems der Klinik erfasst wurden. Im digitalen Arztbriefsystem wurden Patienten unter Eingabe der Suchkriterien „Keppra“ (Handelsname von Levetiracetam) in der Volltextsuche und „2004“ als Erstelldatum auffindig gemacht. Das Jahr 2004 wurde gewählt, um eine mindestens zweijährige Verlaufskontrolle zu ermöglichen.

Als Einschlusskriterien galten:

- Patientenalter von mindestens 18 Jahren bei Beginn der Levetiracetam-Medikation
- Levetiracetam als Kombinationstherapie
- Kryptogene oder symptomatische Epilepsieform
- Im Verlauf mindestens ein Mal wieder vorstellig
- Therapiebeginn mit Levetiracetam spätestens im Jahre 2004
- Patienten, die Levetiracetam bereits vor 2004 einnahmen, wenn der Verlauf rückwirkend bis zum Therapiebeginn dokumentiert war
- Dokumentation der Anfallsfrequenz vor der Levetiracetam-Einnahme
- Keine zusätzliche antikonvulsive Therapie zeitgleich mit der Levetiracetam-Medikation (inklusive Vagus-Nerv-Stimulator)

Die in Frage kommenden Patienten wurden im digitalen System alphabetisch geordnet und bei „A“ beginnend analysiert. Für die Auswertung galt ein Einschluss von mindestens 120 Patienten.

Zur weiteren Analyse erfasst wurden:

- Alter zu Beginn der Levetiracetam-Behandlung
- Geschlecht
- Epilepsieform (Unterscheidung zwischen kryptogen und symptomatisch)

- Krankheitsdauer bis zur Levetiracetam-Medikation
- Anfallsfrequenz vor Beginn der Levetiracetam-Therapie
- Anzahl weiterer Antiepileptika bei Beginn der Levetiracetam-Therapie
- Jede Wiedervorstellung mit Anfallsfrequenz, eventuellen angegebenen Nebenwirkungen, eingenommene Levetiracetam-Tagesdosis in mg und Anzahl der antikonvulsiven Komedikamente
- Grund des Beendens der Beobachtung

Der Endpunkt der Analyse wurde fest gelegt bei zusätzlicher Gabe eines weiteren Antiepileptikums, einer epilepsiechirurgischen Behandlung, dem Abdosieren von Levetiracetam oder dem Fehlen einer Wiedervorstellung.

Auswerteparameter der antikonvulsiven Wirksamkeit:

- Effekt der Medikation durch das Bestimmen der Anfallsfrequenz aller Anfallsformen gemeinsam vor der Levetiracetam-Einnahme und zu jeder weiteren Wiedervorstellung, so dass die Wirksamkeit bei jeder Vorstellung und insbesondere am Ende der individuellen Beobachtungszeit in Bezug auf die Anfallsfrequenz vor der Levetiracetam-Einnahme steht. Es gelten folgende fünf Wirksamkeitsgruppen:
 - Anfallsfrei: Patienten sind anfallsfrei, wenn sie am Ende der Beobachtungszeit mindestens sechs Monate lang keine Anfälle hatten
 - Anfallsreduktion: die Anfallsfrequenz muss um mindestens 50% reduziert sein oder es liegt eine Anfallsfreiheit für einen Zeitraum kürzer als sechs Monate vor
 - Anfallszunahme: jede Form der Anfallszunahme
 - Kein Effekt: die Anfallsfrequenz ändert sich nicht
 - Nicht beurteilbar: die Anfallsfrequenz ist nicht genügend dokumentiert
- Dauer der Anfallsfreiheit

Der Begriff „Responderrate“ ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer Anfallsminderung um mindestens 50%.

Auswerteparameter der Verträglichkeit:

- Angegebene Nebenwirkungen
- Prozentualer Verbleib aller behandelten Patienten unter der Kombinationstherapie mit Levetiracetam nach 12, 24, 36 oder 48 Monaten, definiert als „Retentionsrate“. Patienten, deren Behandlungsverlauf innerhalb der ersten 12, 24, 36, oder 48 Monate nicht zu ermitteln war wurden hierfür nicht berücksichtigt.

Weitere Auswerteparameter :

- Dauer des Beobachtungszeitraumes
- Maximale Tages-Dosis von Levetiracetam

Für den Vergleich der Behandlungsergebnisse mit anderen Antiepileptika wurden frühere Analysen an der hiesigen Klinik heran gezogen. Diese Untersuchungen erfolgten ebenfalls im Rahmen einer Promotionsschrift und liegen als Publikationen vor (Beerlage und Bauer, 2007; Bauer und Ruocco, 2006; Wellmer et al., 2008; Chahem und Bauer, 2007). Zum Vergleich der Patientengruppen und Behandlungsergebnisse wurden aus den Publikationen die folgenden Parameter extrahiert:

- Anzahl und Alter der Patienten
- Erkrankungsdauer
- Anzahl zusätzlicher Antiepileptika
- Therapiedauer
- Anzahl der Patienten mit einer Anfallszunahme, keiner Änderung der Anfallsfrequenz, mit einer Anfallsreduktion um mindestens 50% oder einer Anfallsfreiheit von mindestens sechs Monaten
- Anzahl aller Patienten, die Nebenwirkungen angaben
- Anzahl der Patienten, bei denen die Nebenwirkungen einen Grund für das Beenden der Therapie darstellten
- Retentionsrate nach 12 Monaten

3 Ergebnisse

Unter Eingabe der genannten Suchbegriffe und unter Beachtung der verschiedenen Kriterien konnten 139 Patienten in die Analyse integriert werden. Hierbei handelte es sich um 62 Frauen und 77 Männer im Alter von 18-71 Jahren (Durchschnittsalter 39,5 Jahre, Standardabweichung 13 Jahre, Median 39 Jahre). Bei 49 Patienten lag eine kryptogene, bei 90 Patienten eine symptomatische Epilepsie vor.

Bei 101 Patienten war die Krankheitsdauer bis zum Einsatz von Levetiracetam bekannt und lag im Mittel bei 18,5 Jahren (Standardabweichung 13,6 Jahre; Range: 0-53 Jahre). Die Anzahl der antikonvulsiven Komedikamente der einzelnen Patienten lag zwischen eins bis vier (Mittelwert: 1,9). 47 Patienten nahmen nur ein weiteres Antiepileptikum ein, 60 Patienten nahmen zwei, 27 Patienten drei und fünf Patienten vier weitere Antiepileptika ein. Der Beobachtungszeitraum, d.h. der Zeitraum, in dem das Medikament eingenommen wurde und keine relevante Änderung der Begleitmedikation stattfand, lag im Mittel bei 23 Monaten (Standardabweichung 20 Monate; Range: 1-87 Monate).

Von den 139 Patienten waren in Bezug auf die Wirksamkeit am Ende der Beobachtung drei Patienten (2,2%) nicht beurteilbar (Anfallsfrequenz nicht ausreichend dokumentiert). Nach dem individuellen Beobachtungszeitraum von im Mittel 23 Monaten zeigten 37 der 136 beurteilbaren Patienten (27,2%) keine Änderung der Anfallsfrequenz, 19 Patienten (14%) eine Anfallszunahme, während sich bei insgesamt 80 Patienten (58,8%) eine antikonvulsive Wirkung der Medikation zeigte. Hierbei handelte es sich bei 49 Patienten (36%) um eine Anfallsreduktion um mindestens 50%, und bei 31 Patienten (22,8%) um eine mindestens seit sechs Monaten vorliegende Anfallsfreiheit.

In den folgenden Abschnitten werden die Effekte der Medikation auf die einzelnen Patienten genauer untersucht und analysiert.

Verbleib und Wirksamkeit

12-Monats-Übersicht: Verbleib und Wirksamkeit

Von 139 Patienten lag für 11 Patienten kein 12-Monats-Follow-up vor, so dass diese nicht eingeschlossen wurden.

Analyse der 11 Patienten:

Im Mittel lag der Behandlungszeitraum bei diesen 11 Patienten bei 6,4 Monaten (zwischen 3-12 Monaten). Drei dieser Patienten zeigten zu ihrem letzten Vorstellungstermin eine Anfallsfreiheit, bei den anderen acht lag eine Anfallsreduktion vor.

Analyse der ersten 12 Monate (N=128):

Bei 48 von 128 Patienten (37,5%) endete der Beobachtungszeitraum innerhalb dieses ersten Jahres, 17 von diesen 48 Patienten (35,4%) setzten die Medikation ab (11 Patienten wegen Nebenwirkungen - sechs davon hatten zusätzlich eine geringe Effektivität- , die anderen sechs allein wegen mangelnder Effektivität). Bei den anderen 31 von 48 Patienten (64,6%) wurde die Therapie durch ein weiteres Antiepileptikum ergänzt (hiervon erfuhr ein Patient eine epilepsie-chirurgische Behandlung). Bei einem Patienten ist der Grund für den Einsatz des neuen Antiepileptikum nicht eruierbar. Bei den verbleibenden 29 Patienten wurde bei 23 von ihnen (79,3%) das zusätzliche Antiepileptikum zur Therapieoptimierung eingesetzt, die restlichen sechs der 29 Patienten (20,7%) erhielten dies auf Grund des für den Patienten günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation.

Folgende Abbildung zeigt im zeitlichen Verlauf die Retentionsrate der ersten 12 Monate bezogen auf die 128 Patienten. Am Ende der 12 Monate verblieben nach Abzug der 48 Patienten, die entweder die Levetiracetam-Medikation beendeten oder ein zusätzliches Antiepileptikum bekamen, noch 80 Patienten bei der Levetiracetam-Medikation.

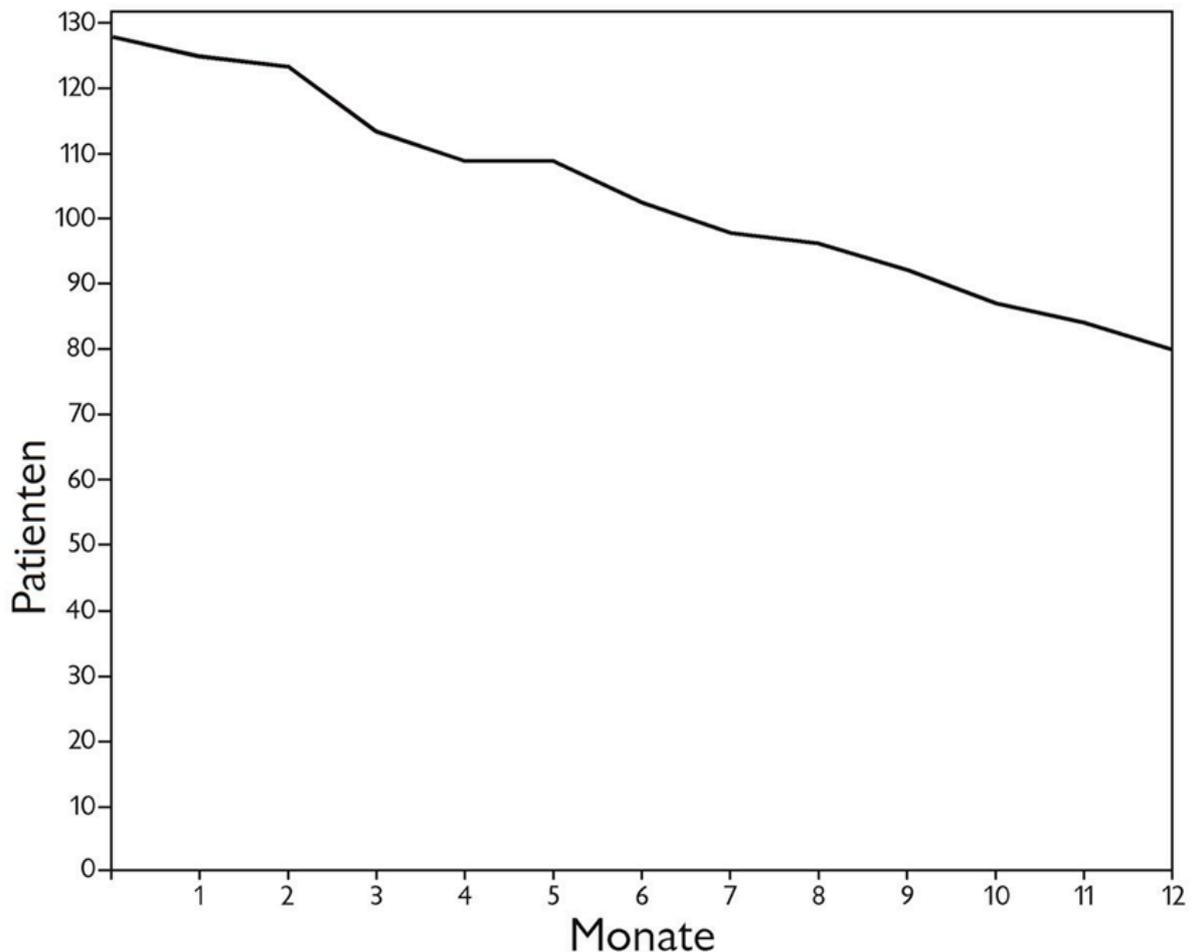


Abbildung 1.: Retentionsrate für das 12-Monats-Follow-up (N=128)

Effektivität bei den Patienten, deren Beobachtung im ersten Jahr endete (N=48):

Anfallsfreiheit (N=2): Zwei von 48 Patienten (4,2%) waren anfallsfrei und bekamen dennoch auf Grund des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation ein neues Medikament hinzudosiert, so dass die Beobachtung endete.

Anfallsreduktion (N=13): Bei 13 von 48 Patienten (27,1%) mit einer Anfallsreduktion endete die Beobachtungsdauer vor Ablauf des ersten Jahres. Davon setzten vier das Medikament wegen Nebenwirkungen ab, neun bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum (vier wegen des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation, vier zur weiteren Therapieoptimierung und ein Patient war diesbezüglich nicht ausreichend dokumentiert).

Anfallszunahme (N=12): 12 Patienten (25%) mit einer Anfallszunahme schieden im ersten Jahr aus. Sechs von ihnen setzten LEV ab, drei wegen der Anfallszunahme, die drei anderen hatten zusätzlich Nebenwirkungen. Bei fünf Patienten wurde ein zusätzliches Antiepileptikum eidosiert (einer bekam dies auch auf Grund des Nebenwirkungsprofils) und ein Patient wurde epilepsie-chirurgisch behandelt.

Kein Effekt (N=19): Dies betraf 19 Patienten (39,6%). Sechs setzten LEV ab, drei davon auch wegen Nebenwirkungen. Die anderen 13 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum, drei davon auch wegen möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation.

Nicht beurteilbar (N=2): Zwei Patienten (4,2%) waren bezüglich der Anfallsfrequenz nicht beurteilbar. Hiervon bekam ein Patient ein neues Medikament. Ein weiterer setzte die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen ab.

Effektivität der Levetiracetam-Medikation bei den Verbliebenen nach einem Jahr (N=80):

80 von 128 Patienten (62,5%) nahmen die Medikation länger als 12 Monate ein.

Anfallsfreiheit (N=18): 18 von 80 Patienten (22,5%) waren anfallsfrei und nahmen die Medikation noch ein.

Anfallsreduktion (N=29): 29 Patienten (36,3%) hatten eine Anfallsreduktion und nahmen die Medikation noch ein.

Anfallszunahme (N=1): Es gab einen Patienten (1,3%) mit einer Anfallszunahme, der Levetiracetam noch weiter einnahm.

Kein Effekt (N=17): 17 Patienten (21,3%), die Levetiracetam noch einnahmen, blieben in der Anfallsfrequenz konstant.

Nicht beurteilbar (N=2): Zwei Patienten (2,6%), die Levetiracetam noch einnahmen, waren nicht beurteilbar.

Unbekannt (N=13): 13 Patienten (16,3%) nahmen die Medikation noch ein, konnten aber bezüglich der Anfallsfrequenz am Ende des ersten Jahres nicht beurteilt werden, da sie erst später wieder vorstellig waren.

Zieht man die 13 Patienten, die erst nach Ablauf des ersten Jahres wieder vorstellig waren von den 128 Patienten ab, so verbleiben 115 Patienten, die unsere Analyseziele erreichen konnten. Von diesen 115 Patienten hatten nach einjähriger Levetiracetam-Medikation 18 Patienten keine Anfälle (15,7%). 29 von 115 Patienten (25,2%) hatten eine Anfallsreduktion, ein Patient von 115 (0,9%) hatte eine Anfallszunahme, 17 von 115 Patienten (14,8%) zeigten kein Effekt und bei weiteren zwei von 115 Patienten (1,7%) war der Effekt nicht beurteilbar.

24-Monats-Übersicht: Verbleib und Wirksamkeit

Von 139 Patienten lag für 16 Patienten kein 24-Monats-Follow-up vor, so dass diese nicht eingeschlossen wurden.

Analyse der 16 Patienten:

Im Mittel lag der Behandlungszeitraum bei diesen 16 Patienten bei 9,9 Monaten (zwischen 3-23 Monaten). Fünf dieser Patienten zeigten zu ihrem letzten Vorstellungstermin eine Anfallsfreiheit, bei zehn lag eine Anfallsreduktion vor und nur einer hatte eine Anfallszunahme.

Analyse der ersten 24 Monate (N=123):

Bei 70 von 123 Patienten (56,9%) endete der Beobachtungszeitraum innerhalb der ersten zwei Jahre, 22 von ihnen setzten die Medikation ab (16 Patienten wegen Nebenwirkungen - neun davon hatten zusätzlich eine geringe Effektivität - , die anderen

sechs allein wegen mangelnder Effektivität). Bei den anderen 48 Patienten wurde die Therapie durch ein weiteres Antiepileptikum ergänzt (hiervon erfuhr ein Patient eine epilepsie-chirurgische Behandlung).

Folgende Abbildung zeigt im zeitlichen Verlauf die Retentionsrate der ersten 24 Monate bezogen auf die 123 Patienten. Am Ende der 24 Monate verblieben nach Abzug der 70 Patienten, die entweder die Levetiracetam-Medikation beendeten oder ein zusätzliches Antiepileptikum bekamen, noch 80 Patienten bei der Levetiracetam-Medikation.

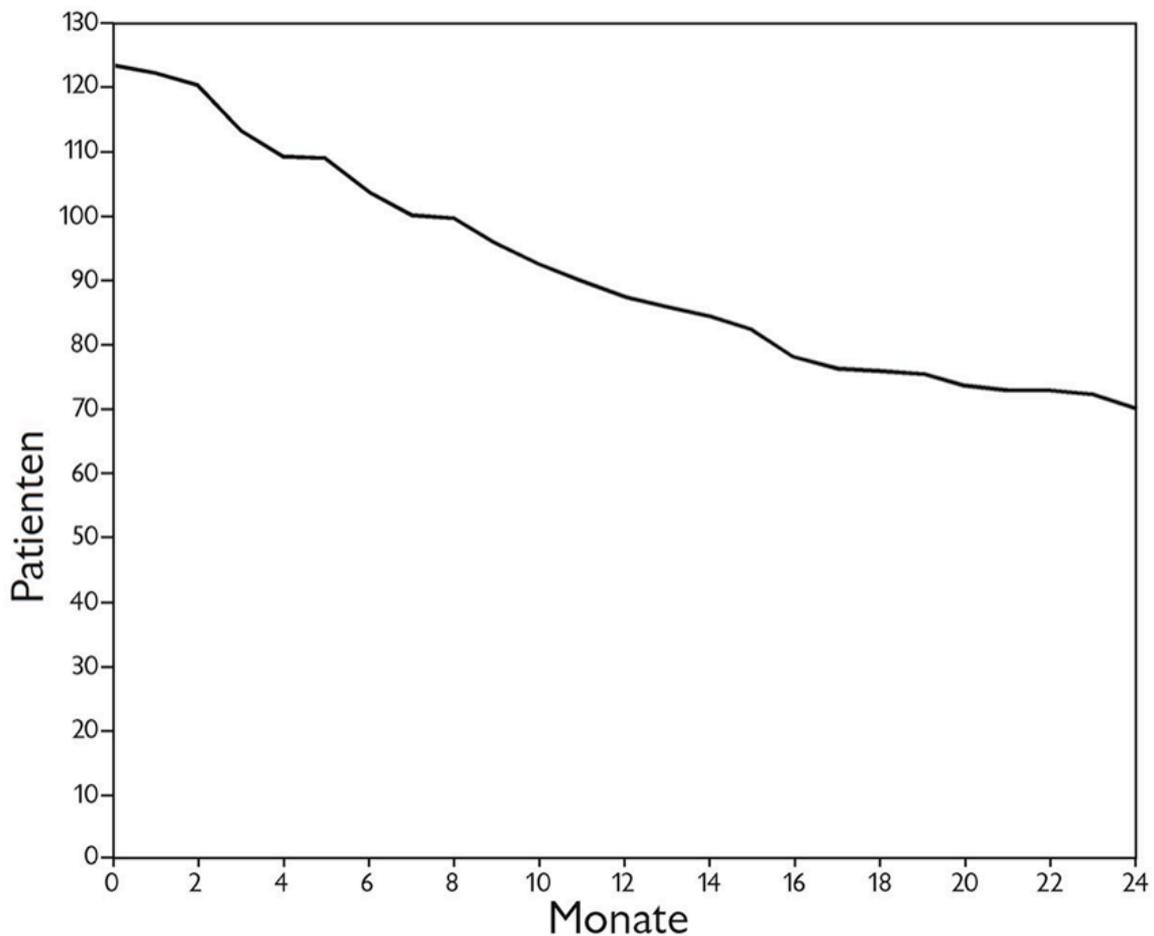


Abbildung 2.: Retentionsrate für das 24-Monats-Follow-up (N=123)

Effektivität bei den Patienten, deren Beobachtung in den ersten zwei Jahren endete (N=70):

Anfallsfreiheit (N=5): Fünf von 70 Patienten (7,1%) waren anfallsfrei und bekamen dennoch auf Grund des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation ein neues Medikament hinzudosiert, so dass die Beobachtung endete.

Anfallsreduktion (N=20): Bei 20 Patienten (28,6%) mit einer Anfallsreduktion endete die Beobachtungsdauer vor Ablauf des zweiten Jahres. Davon setzten sechs das Medikament wegen Nebenwirkungen ab, 14 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum (fünf wegen des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation, acht zur weiteren Therapieoptimierung und ein Patient war diesbezüglich nicht ausreichend dokumentiert).

Anfallszunahme (N=15): 15 Patienten (21,4%) mit einer Anfallszunahme schieden in den ersten zwei Jahren aus. Sechs von ihnen setzten Levetiracetam ab, drei wegen der Anfallszunahme, die drei anderen hatten zusätzlich Nebenwirkungen. Bei acht Patienten wurde ein zusätzliches Antiepileptikum eindosiert (einer bekam dies auch auf Grund des Nebenwirkungsprofils) und ein Patient wurde epilepsie-chirurgisch behandelt.

Kein Effekt (N=27): Dies betraf 27 Patienten (38,6%). Neun setzten Levetiracetam ab, sechs davon auch wegen Nebenwirkungen. Die anderen 18 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum, fünf davon auch wegen des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation.

Nicht beurteilbar (N=3): Drei Patienten (4,3%) waren bezüglich der Anfallsfrequenz nicht beurteilbar. Hiervon bekamen zwei Patienten ein neues Medikament. Ein weiterer setzte die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen ab.

Effektivität der Levetiracetam-Medikation bei den Verbliebenen nach zwei Jahren (N=53):

53 von 123 Patienten (43,1%) nahmen die Medikation länger als 24 Monate ein.

Anfallsfreiheit (N=20): 20 von 53 Patienten (37,7%) waren anfallsfrei und nahmen die Medikation noch ein.

Anfallsreduktion (N=10): 10 Patienten (18,9%) hatten eine Anfallsreduktion und nahmen die Medikation noch ein.

Anfallszunahme (N=1): Es gab einen Patienten (1,9%) mit einer Anfallszunahme, der die Levetiracetam noch weiter einnahm.

Kein Effekt (N=13): 13 Patienten (24,5%), die Levetiracetam noch einnahmen, blieben in der Anfallsfrequenz konstant.

Unbekannt (N=9): Neun Patienten (17%) nahmen die Medikation noch ein, konnten aber bezüglich der Anfallsfrequenz am Ende des zweiten Jahres nicht beurteilt werden, da sie erst später wieder vorstellig wurden.

Zieht man die neun Patienten, die erst nach Ablauf des zweiten Jahres wieder vorstellig waren von den 123 Patienten ab, so verbleiben 114 Patienten, die unsere Analyseziele am Ende des zweiten Jahres erreichen konnten. Von diesen 114 Patienten hatten nach zweijähriger Levetiracetam-Medikation 20 Patienten keine Anfälle (17,5%). Zehn von 114 Patienten (8,8%) hatten eine Anfallsreduktion, ein Patient von 114 (0,9%) hatte eine Anfallszunahme und 13 von 114 Patienten (11,4%) zeigten kein Effekt.

36-Monats-Übersicht: Verbleib und Wirksamkeit

Von 139 Patienten lag für 24 Patienten kein 36-Monats-Follow-up vor, so dass diese nicht eingeschlossen wurden. Hiervon waren 22 Patienten im Verlauf nicht wiedervorstellig. Bei zwei Patienten endete der Beobachtungszeitraum vor dem Ende der 36 Monate. Es verblieben also 115 Patienten.

Analyse der 22 Patienten:

Im Mittel lag der Behandlungszeitraum bei diesen 22 Patienten bei 15,9 Monaten (zwischen 3-35 Monaten). 11 dieser Patienten zeigten zu ihrem letzten Vorstellungstermin eine Anfallsfreiheit, bei zehn lag eine Anfallsreduktion vor und nur einer hatte eine Anfallszunahme.

Analyse der ersten 36 Monate (N=115):

Bei 79 von 115 Patienten (68,7%) endete der Beobachtungszeitraum innerhalb der ersten drei Jahre, 25 von ihnen setzten die Medikation ab (17 Patienten wegen Nebenwirkungen - neun davon hatten zusätzlich eine geringe Effektivität - , die anderen acht allein wegen mangelnder Effektivität). Bei den anderen 54 Patienten wurde die Therapie durch ein weiteres Antiepileptika ergänzt (hiervon erfuhr ein Patient eine epilepsie-chirurgische Behandlung).

Folgende Abbildung zeigt im zeitlichen Verlauf die Retentionsrate der ersten 36 Monate bezogen auf die 115 Patienten. Am Ende der 36 Monate verblieben nach Abzug der 79 Patienten, die entweder die Levetiracetam-Medikation beendeten oder ein zusätzliches Antiepileptikum bekamen, noch 36 Patienten bei der Levetiracetam-Medikation.

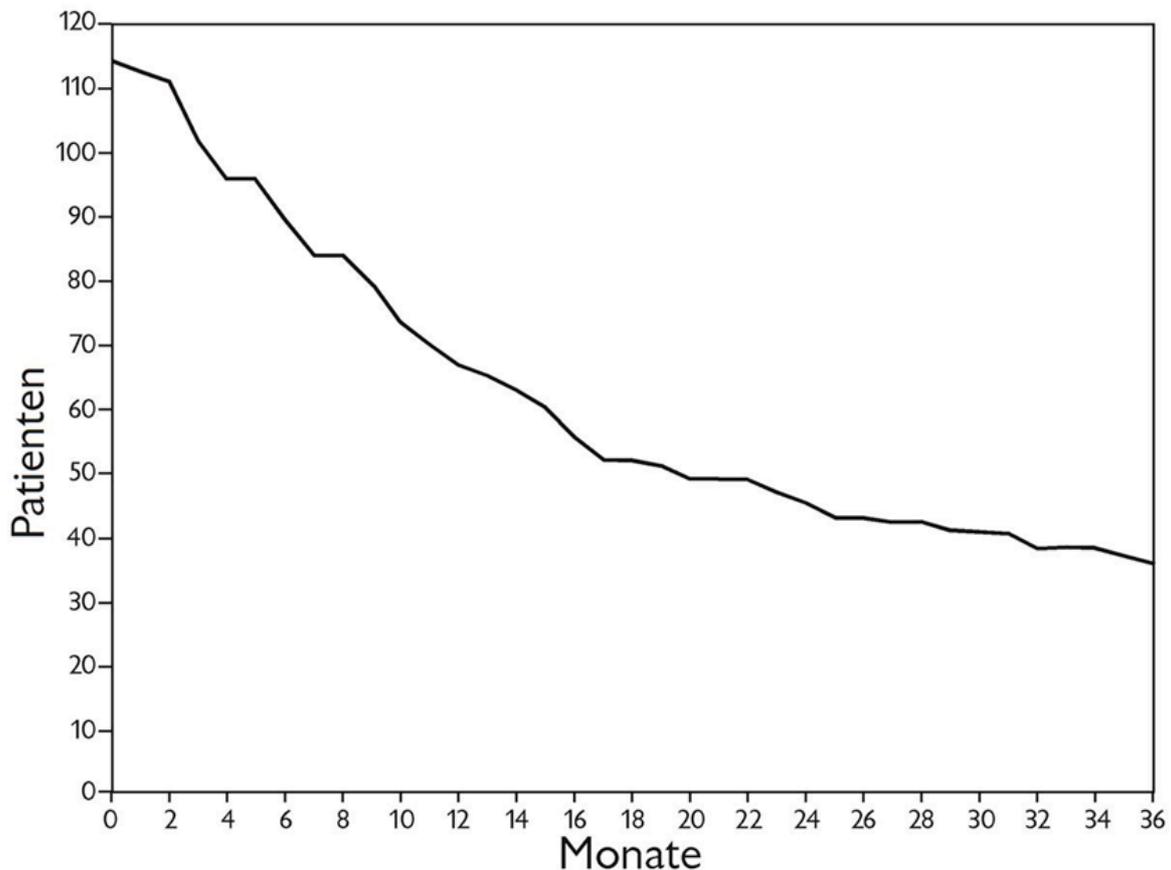


Abbildung 3.: Retentionsrate für das 36-Monats-Follow-up (N=115)

Effektivität bei den Patienten, deren Beobachtung in den ersten drei Jahren endete

(N=79):

Anfallsfreiheit (N=6): Sechs von 79 Patienten (7,6%) waren anfallsfrei. Fünf bekamen dennoch auf Grund des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation ein neues Medikament hinzudosiert, so dass die Beobachtung endete. Ein Patient setzte die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen selbstständig ab.

Anfallsreduktion (N=21): Bei 21 Patienten (26,6%) mit einer Anfallsreduktion endete die Beobachtungsdauer vor Ablauf des dritten Jahres. Davon setzten sechs das Medikament wegen Nebenwirkungen ab, 15 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum (fünf wegen des für sie günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation, neun zur

weiteren Therapieoptimierung und ein Patient war diesbezüglich nicht ausreichend dokumentiert).

Anfallszunahme (N=16): 16 Patienten (20,3%) mit einer Anfallszunahme schieden in den ersten drei Jahren aus. Sechs von ihnen setzten Levetiracetam ab, drei wegen der Anfallszunahme, die drei andern hatten zusätzlich Nebenwirkungen. Bei neun Patienten wurde ein zusätzliches Antiepileptikum eindosiert (einer bekam dies auch auf Grund des Nebenwirkungsprofils) und ein Patient wurde epilepsie-chirurgisch behandelt.

Kein Effekt (N=33): Dies betraf 33 Patienten (41,8%). 11 setzten Levetiracetam ab, sechs davon auch wegen Nebenwirkungen. Die anderen 22 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum, fünf davon auch wegen des für sie günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation.

Nicht beurteilbar (N=3): Drei Patienten (3,8%) waren bezüglich der Anfallsfrequenz nicht beurteilbar. Hiervon bekamen zwei Patienten ein neues Medikament. Ein weiterer setzte die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen ab.

Effektivität der Levetiracetam-Medikation bei den Verbliebenen nach drei Jahren (N=36):

36 von 115 Patienten (31,3%) nahmen die Medikation länger als 36 Monate ein.

Anfallsfreiheit (N=12): 12 von 36 Patienten (33,3%) waren anfallsfrei und nahmen die Medikation noch ein.

Anfallsreduktion (N=12): 12 Patienten (33,3%) hatten eine Anfallsreduktion und nahmen die Medikation noch ein.

Kein Effekt (N=4): Vier Patienten (11,1%), die Levetiracetam noch einnahmen, blieben in der Anfallsfrequenz konstant.

Nicht beurteilbar (N=1): Ein Patient (2,8%), der Levetiracetam noch einnahm, war nicht beurteilbar.

Unbekannt (N=7): Sieben Patienten (19,4%) nahmen die Medikation noch ein, konnten aber bezüglich der Anfallsfrequenz am Ende des dritten Jahres nicht beurteilt werden, da sie erst später wieder vorstellig wurden.

Zieht man die sieben Patienten, die erst nach Ablauf des dritten Jahres wieder vorstellig waren von den 115 Patienten ab, so verbleiben 108 Patienten, die unsere Analyseziele am Ende des dritten Jahres erreichen konnten. Von diesen 108 Patienten hatten nach dreijähriger Levetiracetam-Medikation 12 Patienten keine Anfälle (11,1%). 12 von 108 Patienten (11,1%) hatten eine Anfallsreduktion, vier von 108 Patienten (3,7%) zeigten kein Effekt und bei einem weiteren Patienten (0,9%) war der Effekt nicht beurteilbar.

48-Monats-Übersicht: Verbleib und Wirksamkeit

Innerhalb des vierten Jahres endete bei vielen Patienten die Beobachtung, da die meisten Patienten die Medikation ab 2004 einnahmen und die Datenerhebung im April/Mai 2008 statt fand. Deshalb ist das vierte Jahr, das letzte, welches ausführlich analysiert wurde.

Von 139 Patienten lag für 34 Patienten kein 48-Monats-Follow-up vor, so dass diese nicht eingeschlossen wurden. Davon waren 22 Patienten im Verlauf nicht wieder vorstellig. Bei den weiteren 12 Patienten endete die Beobachtungsdauer innerhalb des Jahres. Es verblieben also 105 Patienten.

Analyse der 22 Patienten:

Im Mittel lag der Behandlungszeitraum bei diesen 22 Patienten bei 15,9 Monaten (zwischen 3-35 Monaten). 11 dieser Patienten zeigten zu ihrem letzten Vorstellungstermin eine Anfallsfreiheit, bei zehn lag eine Anfallsreduktion vor und nur einer hatte eine Anfallszunahme.

Analyse der ersten 48 Monate (N=105):

Bei 92 Patienten endete der Beobachtungszeitraum innerhalb der ersten vier Jahre, 25 von ihnen setzten die Medikation ab (17 Patienten wegen Nebenwirkungen - neun davon hatten zusätzlich eine geringe Effektivität - , die anderen acht allein wegen mangelnder Effektivität). Bei den anderen 67 Patienten wurde die Therapie durch ein weiteres Antiepileptikum ergänzt (hiervon erfuhr ein Patient eine epilepsie-chirurgische Behandlung).

Folgende Abbildung zeigt im zeitlichen Verlauf die Retentionsrate der ersten 48 Monate bezogen auf die 105 Patienten. Am Ende der 48 Monate verblieben nach Abzug der 92 Patienten, die entweder die Levetiracetam-Medikation beendeten oder noch ein zusätzliches Antiepileptikum bekamen, noch 13 Patienten bei der Levetiracetam-Medikation.

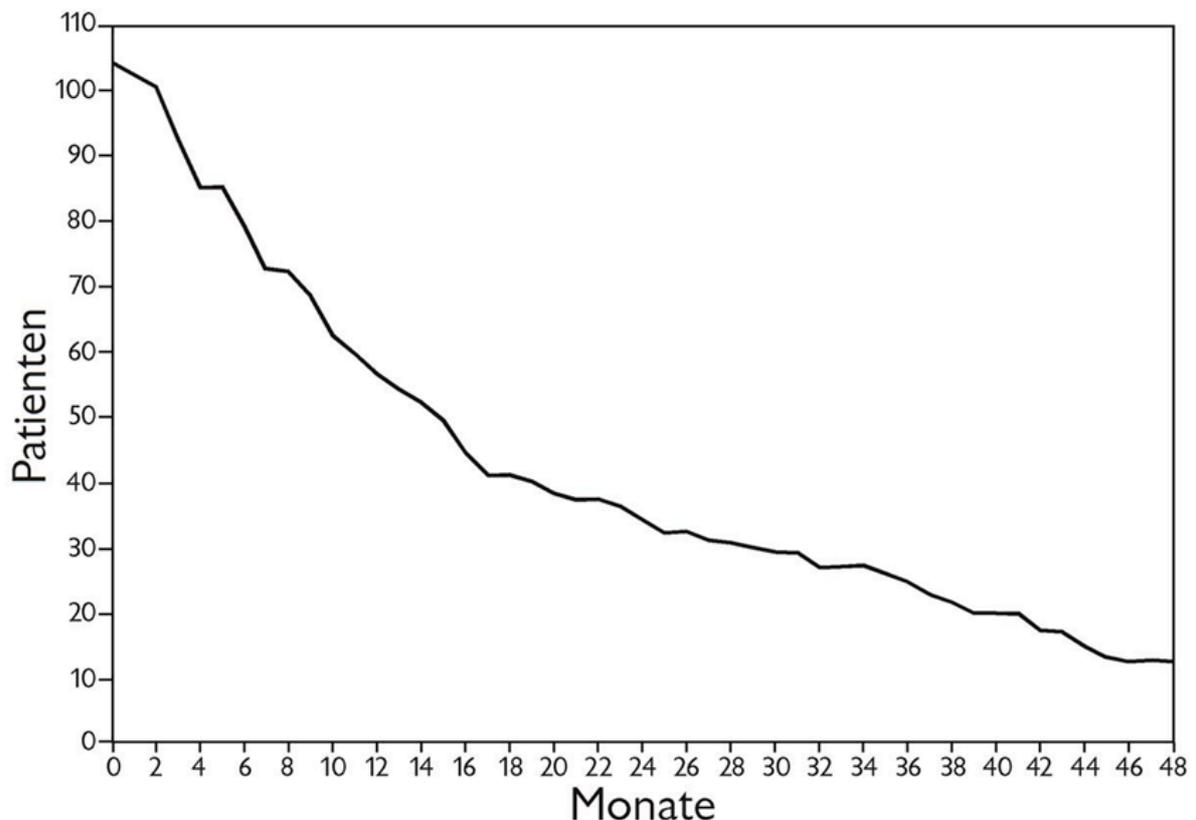


Abbildung 4.: Retentionsrate für das 48-Monats-Follow-up (N=105)

Effektivität bei den Patienten, deren Beobachtung in den ersten vier Jahren endete (N=92):

Anfallsfreiheit (N=6): Sechs von 92 Patienten (6,5%) waren anfallsfrei. Fünf bekamen dennoch auf Grund des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation ein neues Medikament hinzudosiert, so dass die Beobachtung endete. Ein Patient setzte die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen selbstständig ab.

Anfallsreduktion (N=30): Bei 30 Patienten (32,6%) mit einer Anfallsreduktion endete die Beobachtungsdauer vor Ablauf des vierten Jahres. Davon setzten sechs das Medikament wegen Nebenwirkungen ab, 24 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum (sieben wegen des möglicherweise günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation, 16 zur weiteren Therapieoptimierung und ein Patient war diesbezüglich nicht ausreichend dokumentiert).

Anfallszunahme (N=18): 18 Patienten (19,6%) mit einer Anfallszunahme schieden in den ersten vier Jahren aus. Sechs von ihnen setzten Levetiracetam ab, drei wegen der Anfallszunahme, die drei andern hatten zusätzlich Nebenwirkungen. Bei 11 Patienten wurde ein zusätzliches Antiepileptikum eindosiert (einer bekam dies auch auf Grund des Nebenwirkungsprofils) und ein Patient wurde epilepsie-chirurgisch behandelt.

Kein Effekt (N=35): Dies betraf 35 Patienten (38%). 11 setzten Levetiracetam ab, sechs davon auch wegen Nebenwirkungen. Die anderen 24 bekamen ein zusätzliches Antiepileptikum, fünf davon auch wegen des für sie günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation.

Nicht beurteilbar (N=3): Drei Patienten (3,3%) sind bezüglich der Anfallsfrequenz nicht beurteilbar. Hiervon bekamen zwei Patienten ein neues Medikament. Ein weiterer setzte die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen ab.

Effektivität der Levetiracetam-Medikation bei den Verbliebenen nach vier Jahren (N=13):

13 von 105 Patienten (12,4%) nahmen die Medikation länger als 48 Monate.

Anfallsfreiheit (N=5): Fünf von 13 Patienten (38,5%) waren anfallsfrei und nahmen die Medikation noch ein.

Anfallsreduktion (N=4): Vier Patienten (30,8%) hatten eine Anfallsreduktion und nahmen die Medikation noch ein.

Kein Effekt (N=1): Ein Patient (7,7%), der Levetiracetam noch einnahm, blieb in der Anfallsfrequenz konstant.

Nicht beurteilbar (N=2): Zwei Patienten (15,4%), die Levetiracetam noch einnahmen, waren nicht beurteilbar.

Unbekannt (N=1): Ein Patient (7,7%) nahm die Medikation noch ein, konnte aber bezüglich der Anfallsfrequenz am Ende des vierten Jahres nicht beurteilt werden, da er erst später wieder vorstellig wurde.

Diese 13 Patienten nahmen die Medikation zwischen 49 Monaten und 87 Monaten ein, im Mittel 66,8 Monate. Da es sich nur um so wenige Patienten handelt, wurden keine weiteren Jahresanalysen vorgenommen.

Zieht man den einen Patienten, der erst nach Ablauf des vierten Jahres wieder vorstellig war von den 105 Patienten ab, so verbleiben 104 Patienten, die unsere Analyseziele am Ende des vierten Jahres erreichen konnten. Von diesen 104 Patienten hatten nach vierjähriger Levetiracetam-Medikation fünf Patienten keine Anfälle (4,8%). Vier von 104 Patienten (3,8%) hatten eine Anfallsreduktion, einer von 108 Patienten (1%) zeigte kein Effekt und bei zwei weiteren Patienten (1,9%) war der Effekt nicht beurteilbar.

Gründe für das Absetzen der Levetiracetam-Medikation (N=25)

Insgesamt beendeten 25 der 139 Patienten (18%) vor Ablauf der Beobachtungszeit die Levetiracetam-Medikation. Der Zeitraum von der Eindosierung bis zum Absetzen betrug 1-36 Monate, im Mittel wurde die Medikation nach 11,1 Monaten mit einer Standardabweichung von 19,8 Monaten abgesetzt.

Bei 21 dieser Patienten war die Maximale Tagesdosis bekannt und lag bei 2131mg/d \pm 885mg/d mit einer Verteilung zwischen 500-3000mg/d. Die Vergleichswerte für die 23 Patienten, die Levetiracetam zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch einnahmen, waren im Mittel 3076mg/d \pm 806mg mit einer Verteilung zwischen 2000-4000mg/d und lagen somit im Mittel um deutlich höher. Dieser Unterschied von fast 1000mg/d wirft die Frage nach Nebenwirkungen auf. Die folgende Tabelle gliedert die Patienten in drei mögliche Gruppen: Entweder die Patienten beendeten die Medikation wegen mangelnder Wirksamkeit, wegen Nebenwirkungen oder auf Grund von beidem.

Tabelle 1: Gründe für das Beenden der Levetiracetam-Komedikation (N=25)

Levetiracetam abgesetzt wegen	N	% der „Absetzer“ (N=25)	% von allen (N=139)
Keine Wirksamkeit	8	32 %	5,8 %
Nebenwirkungen und keine Wirksamkeit	10	40 %	7,2 %
Nebenwirkungen	7	28 %	5 %
Summe	25	100 %	18 %

Die Nebenwirkungen spielten eine entscheidende Rolle. Im einzelnen wurden von den Patienten angegeben (Mehrfachnennung für einen Patienten möglich): Hautausschlag, Schwindel, Kopfschmerz, Ataxie (jeweils ein Mal), Schlafstörung (vier Mal), Übelkeit (zwei Mal), Aggressivität (neun Mal), Allgemeines Unwohlsein (zwei Mal) und Müdigkeit (zwei Mal).

Versucht man einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Absetzen und den spezifischen Nebenwirkungen zu finden, so kann man lediglich feststellen, dass die Schlafstörungen bei allen vier Patienten eher spät auftraten (nach 11, 17, 20 und 27 Monaten), ebenso die Aggressivität (nach 3, 4, 7, 11, 16, 17, 20 und 27 Monaten). Allerdings fällt auf, dass alle vier Patienten mit Schlafstörungen auch unter Aggressivität litten.

Vergleicht man die Anzahl der Komedikamente zwischen den 25 der 139 Patienten, die die Levetiracetam-Medikation vor Ablauf der Beobachtungszeit beendeten und den 23 Verbliebenen, die Levetiracetam zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch einnahmen so ergibt sich, dass die Absetzer im Vergleich zu den Verbliebenen zum Zeitpunkt des Absetzen 0,4 Antiepileptika mehr einnahmen. Im einzelnen nahmen die Absetzer zu Beginn der Medikation $2 \pm 0,8$ (Range: 1-4) weitere Antiepileptika ein, während die Verbliebenen $1,8 \pm 0,8$ (Range: 1-3) weitere Antiepileptika einnahmen. Die Ausgangsvoraussetzungen sind also in beiden Gruppen nahezu identisch. Am Ende lag die Anzahl der weiteren Antiepileptika bei den Absetzern bei $1,5 \pm 0,6$ Antiepileptika (Range:1-4) und bei den Verbliebenen bei $1,1 \pm 0,7$ Antiepileptika (Range: 0-2).

Vergleich der Wirksamkeitsgruppen

Der folgende Abschnitt analysiert die vier Wirksamkeits-Gruppen (N=139) am Ende der Beobachtung, um Unterschiede deutlich zu machen und um z.B. für Anfallsfreiheit prädisponierende Faktoren heraus zuarbeiten.

Anfallsfreiheit:

31 Patienten (22,3%) waren am Ende der individuellen Beobachtungszeit anfallsfrei. Nach Beachtung der verschiedenen Auswerteparameter kann die Gruppe wie folgt charakterisiert werden:

- 20 Männer (64,5%), 11 Frauen (35,5%)
- Krankheitsdauer bis zur Levetiracetam-Medikation (N=24): 17,1 Jahre \pm 13,8; Range: 1-41 Jahre
- Alter zum Zeitpunkt der Einführung: 40,6 \pm 12,9; Range: 18-69 Jahre
- Anzahl der Komedikamente zu Anfang: 1,7 Antiepileptika \pm 0,8; Range: 1-3
- Anzahl der Komedikamente am Ende: 1,2 Antiepileptika \pm 0,7; Range: 0-3
- Behandlungsdauer: 34,9 Monate \pm 19,7; Range: 7-77
- Maximale Tagesdosis: 2734mg \pm 831mg; Range: 1750-4500

Die Dauer der Anfallsfreiheit betrug am Ende der Beobachtung im Mittel 21 Monate \pm 14,5 mit einer Verteilung zwischen 6-51 Monaten. Die Angaben bezüglich der Dauer der Anfallsfreiheit stellen ein Minimum dar. Es handelt sich immer um Mindestwerte, d.h., eventuell sind manche Patienten noch länger anfallsfrei.

Anfallsreduktion:

49 Patienten (35,3%) erlangten am Ende der individuellen Beobachtungszeit eine Anfallsreduktion. Nach Beachtung der verschiedenen Auswerteparameter kann die Gruppe wie folgt charakterisiert werden:

- 24 Männer (49%), 25 Frauen (51%)
- Krankheitsdauer bis zur Levetiracetam-Medikation (N=37): 18,4 Jahre \pm 13,6; Range: 0-51 Jahre
- Alter zum Zeitpunkt der Einführung: 40 \pm 13,1; Range: 18-71 Jahre
- Anzahl der Komedikamente zu Anfang: 2 Antiepileptika \pm 0,8; Range: 1-4
- Anzahl der Komedikamente am Ende: 1,3 Antiepileptika \pm 0,6; Range: 0-3
- Behandlungsdauer: 24,7 Monate \pm 20; Range: 2-82
- Maximale Tagesdosis (N=48): 2844mg \pm 869mg; Range: 500-5000

Anfallszunahme:

19 Patienten (13,7%) litten am Ende ihrer individuellen Beobachtungszeit unter einer Anfallszunahme. Nach Beachtung der verschiedenen Auswerteparameter kann die Gruppe wie folgt charakterisiert werden:

- 9 Männer (47,4%), 10 Frauen (52,6%)
- Krankheitsdauer bis zur Levetiracetam-Medikation (N=15): 19,1 Jahre \pm 14; Range: 4-49 Jahre
- Alter zum Zeitpunkt der Einführung: 39,9 \pm 12,6; Range: 20-69 Jahre
- Anzahl der Komedikamente zu Anfang: 2,3 Antiepileptika \pm 0,8; Range: 1-4
- Anzahl der Komedikamente am Ende: 1,7 Antiepileptika \pm 0,6; Range: 1-4
- Behandlungsdauer: 13,1 Monate \pm 20,1; Range: 1-39
- Maximale Tagesdosis (N=18): 2972mg \pm 900mg; Range: 1000-4500

Versucht man die Anfallszunahme in Prozent im Vergleich zu Anfallsfrequenz vor Levetiracetam-Einführung zu quantifizieren, so kommt man auf Werte zwischen 25% und 1000%, wobei diese Angaben relativ ungenau sind.

Kein Effekt:

Bei 37 Patienten (26,6%) zeigte sich am Ende der individuellen Beobachtungszeit keinerlei Änderung der Anfallsfrequenz. Nach Beachtung der verschiedenen Auswerteparameter kann die Gruppe wie folgt charakterisiert werden:

- 22 Männer (59,5%), 15 Frauen (40,5%)
- Krankheitsdauer bis zur Levetiracetam-Medikation (N=26): 18,9 Jahre \pm 13,7; Range: 0-53 Jahre
- Alter zum Zeitpunkt der Einführung: 38,3 \pm 13; Range: 18-68 Jahre
- Anzahl der Komedikamente zu Anfang: 1,8 Antiepileptika \pm 0,8; Range: 1-4
- Anzahl der Komedikamente am Ende: 1,3 Antiepileptika \pm 0,6; Range: 0-3
- Behandlungsdauer: 18 Monate \pm 19,4; Range: 2-87
- Maximale Tagesdosis (N=35): 2929mg \pm 873mg; Range: 1000-4000

Drei der 139 Patienten (2,2%) sind nicht in der Auswertung enthalten, weil sie bezüglich der Anfallsfrequenz am Ende ihrer Beobachtung nicht beurteilbar waren.

Analyse der anfallsfreien Patienten (N=31) mit der Frage nach einer Toleranzentwicklung

Die 31 Patienten, die am Ende anfallsfrei waren, sind zwischen der Eindosierung und dem 37. Monat anfallsfrei geworden. Im Mittel wurde die Anfallsfreiheit nach 4,8 Monaten \pm 8,3 erreicht. 20 Patienten erreichten die Anfallsfreiheit gleich bei der Eindosierung, die anderen 11 nach 6, 8, 9, 10 (zwei Patienten), 11 (zwei Patienten), 12, 15, 20 und 37 Monaten. Untersucht man zum einen die Dosis bei den von Anfang an anfallsfreien Patienten im Vergleich zu den später anfallsfrei gewordenen Patienten so ergibt sich:

Dosis der Patienten (N=20) mit sofortiger Anfallsfreiheit:

- 2338mg/d \pm 636 mg; Range 1750 – 3000mg

Dosis der Patienten (N=11) mit verzögerter Anfallsfreiheit:

- vor der Anfallsfreiheit: 2545mg/d \pm 688mg; Range 2000-4000mg
- zum Zeitpunkt des Eintretens: 2795mg/d \pm 694mg; Range 1250 – 4000mg

Betrachtet man, ob die Dosis zum Zeitpunkt der eintretenden Anfallsfreiheit verändert wurde, so zeigt sich, dass fünf Patienten eine Dosissteigerung erhalten hatten. Im einzelnen : zwei Mal um 500mg/d von 2000mg auf 2500mg, bzw. 3000mg auf 3500mg, zwei Mal um 1000mg/d von 2000 auf 3000mg, bzw. von 3000 auf 4000mg und einmal von 2000mg/d auf 3500mg/d. Bei zwei Patienten trat die Anfallsfreiheit aber auch nach einer Verringerung der Tagesdosis auf, nämlich von 2000mg auf 1250mg und von 4000mg auf 3000mg. Ein Patient war nicht ausreichend dokumentiert, drei weitere erreichten eine Anfallsfreiheit ohne Dosisänderung nach 8, 10 und 11 Monaten.

Die 11 Patienten, die länger brauchten, um anfallsfrei zu werden, nahmen also von Anfang an im Durchschnitt eine höhere Dosis ein als diejenigen, die sofort anfallsfrei wurden. Auch lag die später erreichte Anfallsfreiheit nur in 45% (bei fünf von 11 Patienten) an einer Dosissteigerung. In 18% (bei zwei von 11 Patienten) wurde die

Dosis sogar erniedrigt, während bei 27%, also bei drei von 11 Patienten gar keine Änderung vorgenommen wurde.

Analyse der Patienten mit Anfallsrezidiven (N=8):

Insgesamt hatten acht Patienten nach einer Anfallsfreiheit wieder Anfallsrezidive.

Hierbei handelte es sich zur einen Hälfte um Patienten, die sofort mit der Eindosierung anfallsfrei wurden und zum anderen um Patienten, die nach 9, 11 (zwei Mal) und 12 Monaten anfallsfrei wurden. Die vorübergehende anfallsfreie Dauer lag bei diesen acht Patienten zwischen 6 – 55 Monaten, im Mittel bei 17,6 Monaten mit einer Standardabweichung von 13,9 Monaten. Die Gründe für das Wiederauftreten von Anfällen sind nicht eindeutig. Eine Dosis-Reduktion lag lediglich um 500mg bei einem einzigen Patienten vor. Es handelte sich bei den Rückfällen dieser Patienten drei Mal um einen einmaligen Anfall, jeweils einmal um zwei, drei und vier Anfälle und lediglich bei zwei Patienten um mehrere, über einen längeren Zeitraum andauernde Anfälle. Fünf der acht Patienten wurden ohne Dosisänderung wieder anfallsfrei, drei erhielten eine Dosissteigerung (zwei Mal 500mg, einmal 2000mg).

Maximale Tagesdosis

Die maximale Tagesdosis war bei 134 Patienten bekannt und betrug im Mittel $2873\text{mg} \pm 873\text{mg}$ mit einer Verteilung zwischen 500 und 5000mg. Die Verteilung ist in Abbildung 5 dargestellt.

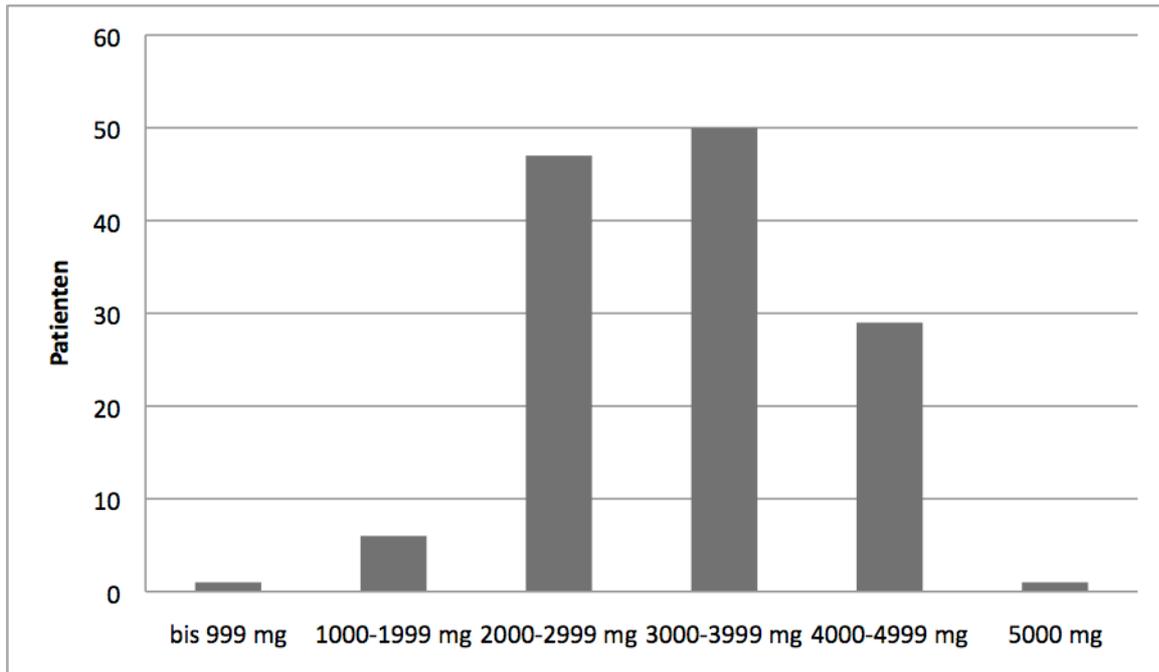


Abbildung 5: Maximale Tagesdosierungen von Levetiracetam (N=134)

Die maximale Tagesdosis erwies sich bei 38 Patienten höher als die empfohlene Tageshöchstdosis von 3000mg, wobei 50% einen positiven Levetiracetam-Effekt (also entweder eine Anfallsreduktion oder eine Anfallsfreiheit) zeigten. Im einzelnen nahmen sieben Patienten 3500mg/d ein, sechs von ihnen mit positiver Wirkung. Ein Patient mit 3750mg/d ist bezüglich der Wirkung nicht beurteilbar. 25 Patienten nahmen eine Dosis von 4000mg/d, davon neun mit positivem Effekt. Vier Patienten nahmen 4500mg/d ein, davon zwei mit positivem Effekt. Ein Patient nahm 5000mg/d ein und hatte bei dieser hohen Dosierung eine Anfallsreduktion.

Vergleichende Analyse

Tabelle 2 vergleicht die für Levetiracetam erhobenen Daten mit den Daten sechs anderer an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn evaluierten Antiepileptika. Die Daten sind folgenden Publikationen entnommen: Beerlage und Bauer (2007) für Topiramate, Bauer und Ruocco (2006) für Pregabalin, Wellmer et al. (2008) für Zonisamid und Chahem und Bauer (2007) für Felbamat, Tiagabin und Sultiam. Die Grundstruktur der Patienten bezüglich Alter, Krankheitsdauer und Epilepsieform ist nahezu identisch, so dass ein Vergleich von Studien der gleichen Klinik repräsentativer ist als ein Vergleich mit anderen Studien.

Festzustellen ist, dass Levetiracetam sowohl die höchste Wirksamkeit, sowie die niedrigste Anzahl an Nebenwirkungen, als auch die höchste Retentionsrate zeigte. Tiagabin hingegen hatte bei einer niedrigen Responderrate auch eine höhere Anzahl an Nebenwirkungen hervorgerufen.

Tabelle 2.: Vergleich von sieben Antiepileptika an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn

	Topiramate	Pregabalin	Felbamate	Tiagabine	Sultiam	Zonisamid	Levetiracetam
Anzahl der Patienten (Männer/Frauen)	98 (42/56)	98 (55/43)	41 (25/16)	53 (26/27)	28 (14/14)	74 (38/36)	139 (77/62)
Alter in Jahren (Mittelwert)	3-70,6 (33,6)	15-70 (37)	8-54 (29)	19-68 (38)	18-57 (32,6)	17-61 (35)	18-71 (39,5)
Erkrankungsdauer in Jahren (Mittelwert)	1-55,5 (16,2)	Keine Angabe	5-40 (25)	1-57 (24)	9-48 (24,9)	2-50 (23,3)	0-53 (18,5)
Zusätzliche Antiepileptika (Mittelwert)	0 – 5 (1,8)	1 – 5 (2,7)	0-6 (2,4)	1-4 (2,6)	0-5 (2,5)	2-5 (2,7)	1-4 (1,9)
Therapiedauer (Mittelwert in Monaten)	0,5-24 Monate (13,7)	1-12 Monate (ca. 7,5)	1-72 Monate (18)	1-72 Monate (12)	1-156 Monate (30,6)	1-24 Monate (9,4)	1-87 Monate (23)
Anfallszunahme	16/86* (18,6%)	23/98 (23,5%)	3/40** (7,5%)	10/53 (18,9%)	1/27*** (3,7%)	11/50**** (22%)	19/136***** (14%)
Keine Änderung	42/86 (48,8%)	47/98 (48%)	28/40 (70%)	36/53 (67,9%)	21/27 (77,8%)	28/50 (56%)	37/136 (27,2%)
Minderung der Anfälle um mindestens 50%	14/86 (16,3%)	28/98 (28,6%)	8/40 (20%)	6/53 (11,3%)	5/27 (18,5%)	11/50 (22%)	49/136 (36%)
Anfallsfreiheit (>6 Monate am Ende der Evaluation)	14/86 (16,3%)	-	1/40 (2,5%)	1/53 (1,9%)	-	-	31/136 (22,8%)
Alle angegebenen Nebenwirkungen	Keine Angabe	61/98 (62,2%)	13/41 (31,7%)	28/53 (52,8%)	4/28 (14,3%)	45/70 (60,8%)	Keine Angabe
Nebenwirkungen als Grund für das Beenden der Therapie	34/98 (34,7%)	19/98 (19,4%)	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	24/70 (34,3%)	17/139 (12,2%)
Retentionsrate nach 12 Monaten	55/98 (56,1%)	32/98 (32,7%)	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	34/70 (48,5%)	80/128 (62,5%)

* Outcome nur bei 86/98 bekannt

** Outcome nur bei 40/41 bekannt

*** Outcome nur bei 27/28 bekannt

**** Outcome nur bei 50/74 bekannt

***** Outcome nur bei 136/139 bekannt

4 Diskussion

Wir analysierten die Behandlungsoptionen für Patienten mit fokalen Epilepsien, deren Therapie sich als schwierig und bislang unzureichend erwies.

In den letzten Jahren waren Untersuchungsergebnisse publiziert worden, die andeuteten, dass Patienten, bei denen die erste Monotherapie versagt hatte, kaum mehr eine Chance auf Anfallsfreiheit hatten (Brodie und Kwan, 2002). Neueste Untersuchungen relativierten diese Einschätzung jedoch (Luciano und Shorvon, 2007). Dies bestätigen auch die Ergebnisse unserer Studie. Insbesondere Levetiracetam als Antiepileptikum der neuen Generation zeigt klinische Behandlungserfolge, die zu einem Wandel in der Bewertung der Chancen für diese Patienten beigetragen haben. Andere der neuen Antiepileptika sind zum Beispiel Topiramat, Pregabalin und Zonisamid.

Bevor wir die Effizienz dieser Antiepileptika anhand unserer Ergebnisse miteinander vergleichen wollen, folgt zunächst eine kritische Eingliederung unserer Daten der Analyse der Levetiracetam-Wirkung in die bislang publizierten Ergebnisse. Dies geschieht primär in Bezug auf die Kriterien Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Retentionsrate (Anzahl der Patienten, die bei der Levetiracetam-Medikation verbleiben).

Wirksamkeit von Levetiracetam

Nach unseren Ergebnissen profitierten bei einer mittleren Therapiedauer von 23 Monaten 80 der 136 beurteilbaren Patienten (58,8%) von der Levetiracetam-Medikation. 36% erreichten eine Anfallsminderung um mindestens 50%, weitere 22,8% waren am Ende der Beobachtung mindestens sechs Monate anfallsfrei.

Die Vergleichsliteratur zu Levetiracetam-Behandlung lässt sich aufteilen in Studien zur Kurzzeitbehandlung, welche meist 16 Wochen dauerten, und Langzeitstudien, die den langfristigen Erfolg von Levetiracetam überprüften.

Kurzzeitstudien

Bei Abou-Khalil et al. (2003 a) profitierten am Ende der Evaluationsphase in einer offenen, 10 bis 16-wöchigen Studie 65,9% der Patienten von Levetiracetam. Für die Patienten mit fokalem Ursprung lag die Responderrate (soweit nicht anders gekennzeichnet, handelt es sich im Folgenden bei der Responderrate um eine Anfallsminderung um mindestens 50%) bei 49,4%. Eine Anfallsfreiheit wurde während der Evaluationsphase bei 16,5% der Patienten erreicht, nach sechs Monaten waren dies noch 10,5% und nach einem Jahr 6,4%.

Weitere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse. Beran et al. (2005) berichteten bei ihren Patienten eine Responderrate von 60,8%, Lambrechts et al. (2006) bei Patienten mit fokal-generierten Anfällen 56,6%, während weitere 19,3% anfallsfrei wurden. Morrell et al. (2003) fanden in ihrer Studie, die 1030 Patienten umfasste, in 61,9% der Fälle eine Anfallsreduktion um mindestens 50%. In der SKATE-Studie (Steinhoff et al. 2005) wurden 16,7% der Patienten mit fokalen Epilepsien anfallsfrei, die Responderrate lag bei 46,6%. Bei der 1541 Patienten umfassenden zweiten SKATE-Studie (Steinhoff et al. 2007) hatten 50,1% eine um mindestens 50% reduzierte Anfallsfrequenz. Weitere 15,8% erreichten Anfallsfreiheit. In den genannten Studien profitierten somit zwischen 60% und 75% der Patienten von der Medikation und erreichten eine Anfallsminderung oder Anfallsfreiheit.

Mit 58,8% fiel unser diesbezügliches Ergebnis nach einem Jahr geringfügig ungünstiger aus. Der Hauptgrund hierfür könnte darin liegen, dass unser mittlerer Beobachtungszeitraum mit 23 Monaten deutlich länger war, als in den genannten Kurzzeitstudien. Auch bleibt anzumerken, dass die nachträgliche Evaluation der Patienten, für die nur einmalige Verlaufsdaten vorlagen, die Ergebnisse unserer Analyse verbessert. Alle Patienten waren zu ihrem letzten Vorstellungstermin entweder anfallsfrei oder anfallsgemindert, was der Grund für ihr Nichtwiedererscheinen sein könnte. Addiert man diese Ergebnisse hinzu, so profitierten am Ende des ersten Jahres nicht mehr 22,5% anfallsfreie und 36,3% anfallsgeminderte Patienten, sondern 23,1% und 40,7%

der Patienten von der Levetiracetam-Therapie, womit auch unsere Ergebnisse in dem Bereich der Ergebnisse der Kurzzeitstudien liegen dürften.

Chaisewikul et al. (2001) zeigten bei ihrem Vergleich vier verschiedener doppelblinder, randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Levetiracetam in Komedikation (insgesamt 1023 Patienten, Studiendauer meist zwischen 16 und 24 Wochen) bezüglich der *Effektivität eine Dosisabhängigkeit*. Die Responderraten lagen für die 1000mg/d-Gruppe bei 28,4%, für die 2000mg/d-Gruppe bei 34,9% und für die 3000mg/d-Gruppe bei 39,4%. Dies zeigt, dass hier die Resultate besser sind, je höher die Dosis ist. Zum Vergleich lag die mittlere Tagesdosis unserer Patienten mit einer 50%igen Anfallsreduktion bei $2844\text{mg} \pm 869\text{mg}$ (Range: 500-5000).

Langzeitstudien

Da wir die Patienten über mehrere Jahre evaluierten, eignen sich die Langzeitstudien der Vergleichsliteratur besser, um unsere Ergebnisse kritisch zu diskutieren.

Eine vergleichbare Langzeitstudie stellt die Arbeit von Schulze-Bonhage et al. (2004) dar. Auch hier handelte es sich um therapie-refraktäre Patienten eines tertiären Epilepsiezentrums. Untersucht wurden 80 Patienten, die Levetiracetam in Komedikation erhielten und unter einer fokalen Epilepsie litten (Durchschnittsalter von $38,4 \pm 12,7$ Jahren). Das mittlere Follow-up betrug 12,3 Monate (3-37 Monate). Im Durchschnitt wurden zu Anfang 1,7 (1-3) weitere Antiepileptika eingenommen. Die Wirksamkeit wurde gemessen bei einer Anfallsreduktion um mindestens 50 bzw. 75% oder einer Anfallsfreiheit für einen Zeitraum von drei Monaten (im Gegensatz zu sechs Monaten in unserer Studie). Zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes waren 18,8% der Patienten anfallsfrei, 15% hatten eine Reduktion um mindestens 75% und weitere 3,8% eine Reduktion um mindestens 50% erreicht. Es profitierten also fast 40% von der Medikation. Insgesamt 10% zeigten eine Anfallszunahme um mindestens 100%. Im Gegensatz dazu lag der Anteil der Patienten, die am Ende der Beobachtung von der Medikation profitierten, bei uns bei 57,6% - der Unterschied ist noch größer, wenn man bedenkt, dass es sich in der zitierten Arbeit um Effektivitätsangaben für nur drei Monate handelte. Doch auch der Anteil an Patienten mit einer Anfallszunahme war bei uns mit 13,6% etwas höher.

Andere Ergebnisse bezüglich der Levetiracetam-Wirksamkeit liegen im Mittel jedoch höher als unsere: Bei Betts et al. (2003) waren am Ende des ersten Jahres 26% der Patienten anfallsfrei, bei Abou-Khalil et al. (2003 b) hatten 58,6% eine Anfallsminderung von mindestens 50%, 12,9% zeigten eine Anfallsfreiheit von mindestens sechs Monaten, während eine Untergruppe von 215 Patienten noch bessere Ergebnisse zeigte: am Ende des Follow-ups waren 53% der Patienten um mindestens 50% anfallsgemindert, 24,7% zeigten eine Anfallsminderung um mindestens 90%, anfallsfrei waren 15,3%.

Ben-Menachem et al. (2003 b) untersuchten 98 Patienten mit geistiger Behinderung oder psychiatrischen Erkrankungen über einen Zeitraum von 12 Monaten. Sie stellten fest, dass sich die Wirksamkeit bei diesen Patienten mit einer Responderrate von 58,2% und 14,3% anfallsfreien Patienten nicht wesentlich unterschied.

Diese Zusammenschau der Levetiracetam-Wirksamkeit in verschiedenen Studien zeigt, dass unsere Ergebnisse im Mittel meist ungünstiger ausfielen, als in anderen Studien. Dies könnte als Zeichen der schwereren Behandelbarkeit unserer Patienten interpretiert werden.

Bei Schulze-Bonhage et al. (2004) wurde unter einer weiteren *Dosissteigerung* auf 4000mg/d kein weiterer Patient anfallsfrei. Dies kontrastiert zu unseren Ergebnissen, da sich hier die maximale Tagesdosis bei 36 Patienten höher als die empfohlene Tageshöchstdosis von 3000mg erwies, wobei 50% der Patienten davon profitierten, da 6 Patienten anfallsfrei waren und 12 Patienten eine mindestens 50%ige Anfallsminderung hatten. Dies spricht für eine individuelle Dosierung auch auf Tagesdosen bis 4000 mg.

Wichtig für den langfristigen Nutzen eines Medikamentes ist seine konstante Wirksamkeit. Diese wurde bereits von Krakow et al. (2001) in frühen Zulassungsstudien in den USA bei insgesamt 1422 Patienten auf Grund der Retentionsanalyse vermutet. Hier wurde vor allem in den ersten Jahren die Levetiracetam-Therapie abgebrochen, während in den folgenden Jahren die Anzahl der Patienten nahezu konstant blieb, was als fehlende Toleranzentwicklung gedeutet wurde. Folgende Studien scheinen das zu

bestätigen. Abou-Khalil et al. (2005) zeigten, dass sich die mittlere Anfallsfrequenz von 0,7 Anfällen pro Woche innerhalb des Beobachtungszeitraumes von vier Jahren kaum änderte, der Levetiracetam-Effekt blieb also langfristig auf dem Anfangsniveau erhalten. Ähnliche Ergebnisse präsentierten Bauer et al. (2006) in ihrer Langzeitstudie, in der 505 Patienten eingeschlossen wurden, die bereits von Levetiracetam in Zulassungsstudien profitiert hatten. Hier blieb die Anfallsfrequenz ebenfalls konstant niedrig. Patienten, die länger als 12 Monate behandelt waren, zeigten keinen Wirkverlust. Auch unsere Untersuchungen bezüglich der *Toleranzentwicklung* zeigten, dass nur acht anfallsfreie Patienten wieder Rezidive erlitten, wobei sechs von ihnen wenige, vereinzelte Anfälle hatten. Da fünf von ihnen auch ohne Dosiserhöhung wieder anfallsfrei wurden, kommt die Vermutung auf, es könne sich eventuell um mangelnde Compliance handeln. Auch bei Abou-Khalil et al. (2003 b) hatten lediglich fünf Patienten, die in den ersten drei Monaten anfallsfrei waren, in den letzten drei Monaten wieder Anfälle. Bei vier von ihnen lag aber immer noch eine Anfallsreduktion um mindestens 90% vor. Insgesamt kann bei diesen Ergebnissen für Levetiracetam also nicht von einer Toleranzentwicklung ausgegangen werden.

Nebenwirkungen von Levetiracetam

Bei der Evaluation eines Antiepileptikums spielen die Nebenwirkungen eine wichtige Rolle. Eine niedrige Nebenwirkungsrate und ein günstiges Nebenwirkungsprofil begünstigen die Akzeptanz des Medikamentes bei den Patienten. Sowohl die klinische Erfahrung als auch das pharmakologische Profil von Levetiracetam deuten auf eine gute Verträglichkeit hin.

Das pharmakologische Profil von Levetiracetam zeichnet sich durch eine hohe orale systemisch verfügbare Fraktion (> 95%) aus, zeigt eine geringe Proteinbindung und wird kaum hepatisch metabolisiert (keine relevante CYP 450 Inhibition oder Induktion). Der metabolisierte Anteil, etwa 34%, wird hauptsächlich im Blut hydrolysiert. Die Elimination erfolgt zu 66% unverändert renal, so dass im Falle einer Nierendysfunktion eine Dosisanpassung stattfinden muss. Durch diese pharmakologischen Eigenschaften zeigt Levetiracetam geringe Arzneimittelinteraktionen, so dass es mit den anderen Antiepileptika meist problemlos kombinierbar ist (Patsalos, 2000; Patsalos 2004).

Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider. Nur bei 17 Patienten waren die Nebenwirkungen ein entscheidender Grund für das Absetzen der Medikation. Der Grund für das Beobachtungsende war meist nicht das Beenden der Medikation (im ersten Jahr 35,4%), sondern die Eindosierung eines weiteren Antiepileptikums (64,6%). In den meisten Fällen (79,3%) wurde das zusätzliche Antiepileptikum zur Therapieoptimierung eingesetzt, in 20,7% der Fälle geschah dies auf Grund des für den Patienten günstigeren Nebenwirkungsprofils der Komedikation.

Die maximale Tagesdosis unserer Patienten, die die Medikation absetzten, war um 945 mg/d niedriger als bei denen, die Levetiracetam zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch einnahmen. Dies zeigt, dass die Nebenwirkungen schon bei niedriger Dosierung auftraten. Auch nahmen diejenigen, die die Medikation abgesetzt hatten, im Mittel 0,4 Antiepileptika mehr ein. Dies war wahrscheinlich ebenfalls ein Grund für das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen.

Chaisewikul et al. (2001) fanden bei insgesamt 672 Patienten als *häufigste Nebenwirkungen* Schläfrigkeit mit 14,9%, Asthenie mit 14%, Infektionen mit 13,5%, Kopfschmerzen mit 12,6%, Schwindel mit 9,2%, Übelkeit mit 4% und Ataxie mit 2,4%. Bei Schulze-Bonhage et al. (2004) (N=80) waren die häufigsten Nebenwirkungen Müdigkeit (28%), Schwindel (13%), psychische Gereiztheit und Aggressivität (15%).

Auch andere Arbeiten gaben meist Schwindel, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und Asthenie an (Bootsma et al., 2007; Abou-Khalil et al., 2003 b; Ben-Menachem et al., 2003 a; Abou-Khalil et al., 2005). Stimmungsschwankungen sowie Reizbarkeit und Aggressivität sind ebenfalls für Levetiracetam bekannt, doch Ben-Menachem et al. (2003 b) zeigten, dass vier von fünf ihrer Patienten, die die Therapie auf Grund von Reizbarkeit beendeten, auch vorher schon Verhaltensprobleme gezeigt hatten. Auch zwei der drei Patienten von Schulze-Bonhage et al. (2004), die behandlungsbedürftige Psychosen entwickelten, hatten in ihrer Vorgeschichte bereits ähnliche Beschwerden gezeigt.

Bei unseren 139 Patienten spielten weder Psychosen noch Depressionen eine entscheidende Rolle beim Beenden der Medikation. Lediglich Aggressivität trat vermehrt auf. Insgesamt spricht die Zusammenschau all dieser Ergebnisse für eine gute Verträglichkeit von Levetiracetam, die Nebenwirkungen waren milde bis moderat.

Bootsma et al. (2007) fanden bezogen auf 301 Patienten folgende *Gründe für das Beenden der Medikation*: 15,9% beendeten die Medikation wegen mangelnder Wirksamkeit, 6% auf Grund von Nebenwirkungen und 16,3% auf Grund von beidem. Unsere Daten waren im Gegensatz dazu 5,8%, 5% und 7,2%. Bei Betts et al. (2003) waren bei 42,9% der Patienten, die die Levetiracetam-Einnahme beendeten, Nebenwirkungen (Müdigkeit, Ataxie, Aggressivität, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Depression) und bei 57,1% der Patienten mangelnde Wirksamkeit der Grund für das Absetzen.

Retentionsrate von Levetiracetam

Ein Maß zur Beurteilung eines Medikamentes stellt die Retentionsrate dar. Diese beschreibt wie viele Patienten nach einem bestimmten Zeitraum bei der Medikation verbleiben und enthält somit nicht nur eine Aussage über die Wirksamkeit, sondern auch über die Verträglichkeit.

Unsere Vier-Monats-Retentionsrate von 85,2% korrespondiert gut mit den Ergebnissen der vier Monate langen Kurzzeitstudien, denn diese lagen bei Chaisewikul et al. (2001) bei 84,2%, bei Steinhoff et al. (2005) bei 84,8%, bei Steinhoff et al. (2007) bei 87,3%, bei Lambrechts et al. (2006) bei 86,9% und bei Beran et al. (2005) bei 91,9%.

Im Vergleich zu Langzeitstudien waren unsere Ergebnisse weniger günstig, möglicherweise wegen der schwereren Erkrankung unserer Patienten. Die Ein-Jahres-Retentionsrate lag bei Schluz-Bonhage et al. (2004) bei 67%, bei Betts et al. (2003) bei 77% und bei Bootsma et al. (2007) bei 65,6%. Nach zwei Jahren verblieben bei Schluz-Bonhage et al. (2004) noch 35%, bei Bootsma et al. (2007) noch 45,8% der Patienten bei der Levetiracetam-Therapie. Im Vergleich dazu lagen unsere

Retentionsraten nach dem ersten Jahr bei 62,5% und nach dem zweiten Jahr bei 43,1%.

Innerhalb einer großen Metaanalyse verschiedener Langzeitstudien lag die Ein-Jahres-Retentionsrate bei 60%, nach drei Jahren bei 37% und nach fünf Jahren bei 32% (Abou-Khalil et al., 2003 b). Unsere Daten sind auch hier nach dem dritten und vierten Jahr mit jeweils 31,3% und 12,3% ungünstiger.

Vergleich von Levetiracetam mit sechs weiteren Antiepileptika

Laut unseren und anderen Ergebnissen ist Levetiracetam ein wirkungsvolles Antiepileptikum mit einem verhältnismäßig günstigen Nebenwirkungsprofil, was auch durch die hohe Retentionsrate bestätigt wird. Hierdurch konnte es sich in den letzten Jahren erfolgreich etablieren und stellt somit innerhalb der Kombinationstherapie fokaler Epilepsien eine neue, wichtige Option dar.

Neben Levetiracetam gibt es aber auch andere, neuere Antiepileptika, die zur Kombinationstherapie refraktärer Epilepsien in den letzten Jahren entwickelt wurden. Hierzu gehören zum Beispiel Topiramate, Pregabalin und Zonisamid, welche alle drei ebenfalls in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn in retrospektiven Datenerhebungen evaluiert wurden und nachfolgend vorgestellt werden.

Topiramate

Topiramate lässt durch sein geringes Interaktionspotenzial in Kombinationstherapie ebenfalls auf eine gute Verträglichkeit hoffen. Sein Gewicht reduzierender Effekt wird je nach Ausgangsgewicht als positiv oder negativ bewertet. Es kann nur langsam eindosiert werden und führt zu eventuellen kognitiven Beeinträchtigungen.

Topiramate wurde an der Klinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn von Beerlage und Bauer (2007) evaluiert. Es wurden 98 Patienten (42 Männer und 56 Frauen, Durchschnittsalter 33,6 Jahre), die im Mittel 1,8 (0-5) weitere Antiepileptika einnahmen, über einen Zeitraum von zwei Jahren retrospektiv zurückverfolgt. Die mittlere

Behandlungsdauer lag bei 13,7 Monaten. Jeweils 14 Patienten (16,3%) erreichten eine Anfallsreduktion um mindestens 50% beziehungsweise eine Anfallsfreiheit. Bei insgesamt 34,7% führten die Nebenwirkungen zum Abbruch der Therapie. Hierbei handelte es sich meist um kognitive, psychische, zentralnervöse Störungen und Gewichtsreduktionen. Die Ein-Jahres-Retentionsrate lag bei 56,1%, nach zwei Jahren verblieben 35,6% der Patienten bei der Topiramat-Medikation. Bei einigen Patienten musste die Topiramat-Medikation trotz Wirksamkeit auf Grund von Nebenwirkungen beendet werden. Besonders ungünstig erwies sich hier die Kombination von Topiramat mit Zonisamid (Bös und Bauer, 2007) und von Topiramat mit Valproat (Cheung et al., 2005; Hamer et al., 2000). In einer anderen Studie lag die Responderrate bei 27%, während weitere 10% anfallsfrei wurden (Krakow et al., 2007). Hier beendeten nur 5% die Topiramat-Therapie wegen der Nebenwirkungen und auch bei Majkowski et al., (2005) war die Anzahl derer, die die Medikation nicht vertragen haben, geringer.

Pregabalin

Auch Pregabalin ist durch wenig Interaktionen meist gut verträglich. Als Nebenwirkung spielt die Gewichtszunahme eine Rolle.

Die Pregabalin-Studie von Bauer und Ruocco (2006) untersuchte 103 Patienten. Allerdings waren zu Beginn fünf dieser Patienten anfallsfrei, so dass diese in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt werden. Es wurden also 98 Patienten eingeschlossen (55 Männer und 43 Frauen, Durchschnittsalter: 37), die im Mittel 2,7 (1-5) weitere Antiepileptika einnahmen. Die Therapiedauer lag zwischen 1 und 12 Monaten. Die Patienten wurden zunächst nach der Zulassung in einer initialen Behandlungsphase von höchstens fünf Monaten evaluiert. Hierbei ergab sich eine Responderrate von 28,6%. 48% der Patienten zeigten keine Änderung der Anfallsfrequenz und 23,5% der Patienten litten unter einer Anfallszunahme. Am Ende des Beobachtungszeitraumes profitierten jedoch nur noch 8,2% der Patienten von der Pregabalin-Therapie. Nebenwirkungen wurden von 62,2% der Patienten angegeben (meist Gewichtszunahme, Schwindel und Müdigkeit). Sie führten allerdings nur in 19,4% zu einem Abbruch der Therapie. Die Retentionsrate lag am Ende des Jahres bei 32,7%. Die Wirksamkeit entspricht in etwa der anderer Studien. Hier werden zum Beispiel bei

Kerling und Stefan (2006) nach sechs Monaten und bei Pageler et al. (2006) nach Erreichen der Erhaltungsdosis eine Anfallsfreiheit bei 2,6% beziehungsweise 6% der Patienten und eine Anfallsminderung um mindestens 50% bei 7,7% beziehungsweise 45% der Patienten angegeben.

Zonisamid

Zonisamid zeigt ebenfalls eher geringe Interaktionen mit anderen Medikamenten. Die wichtigsten Nebenwirkungen betreffen das zentrale Nervensystem oder beinhalten eine Gewichtsreduktion.

Die Zonisamid-Studie von Wellmer et al. (2008) untersuchte 74 Patienten (38 Männer und 36 Frauen, Durchschnittsalter: 35). Die Patienten nahmen im Mittel 2,7 (2-5) weitere Antiepileptika ein, hatten eine mittlere Erkrankungsdauer von 23,3 Jahren und wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten zurückverfolgt. Die mittlere Therapiedauer lag bei 9,4 Monaten. Eine Anfallsfreiheit erreichte keiner der Patienten, insgesamt 11 von 50 beurteilbaren Patienten waren um mindestens 50% anfallsgemindert. 60,8% der Patienten empfanden Nebenwirkungen, bei 34,3% führten diese zum Abbruch der Therapie. Die Ein-Jahres-Retentionsrate lag bei 48,5%. Die Responderraten in 12 bis 24 wöchigen, randomisierten, doppelblinden Studien lagen dagegen deutlich höher: 42% und 6,1% anfallsfreie Patienten, 52,5% und 5% anfallsfreie Patienten, 29,9% und 6,2% anfallsfreie Patienten sowie 28,2% und keine anfallsfreien Patienten (Faught et al., 2001; Brodie et al., 2005; Schmidt et al. 1993; Sackellares et al., 2004).

Die Nebenwirkungsraten hingegen entsprechen denen in anderen Studien: 59,2% bei Schmidt et al. (1993), 74,3% bei Sackellares et al. (2004) und 75,5% bei der Studie von Brodie et al. (2005). Bei den Nebenwirkungen spielt die Gewichtsreduktion eine besondere Rolle. Hier zeigten noch nicht publizierte Daten an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn eine Gewichtsreduktion von 3,7% des Ausgangsgewichtes und in der Studie von Gadde et al. (2003) lag die Reduktion vom Ausgangsgewicht bei 6%. Dieser Nebeneffekt kann bei Übergewicht den Einsatz von Zonisamid favorisieren.

Antiepileptika der ferneren Wahl: Felbamat, Tiagabin und Sultiam

Weitere zur Kombinationstherapie refraktärer Epilepsien geeignete Antiepileptika der ferneren Wahl sind die Medikamente Felbamat, Tiagabin und Sultiam, welche von

Chahem und Bauer (2007) ebenfalls an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn untersucht wurden.

Für Felbamat lag die Responderrate bei 20%, bei 31,7% der Patienten wurden Nebenwirkungen berichtet. Mit einer Tiagabin-Medikation lag die Responderrate bei 11,3%, Nebenwirkungen berichteten 52,8% der Patienten. Für Sultiam lag die Responderrate bei 18,5%, Nebenwirkungen wurden von 14,3% der Patienten berichtet. Jeweils ein Patient wurde unter Felbamat (2,4% der Patienten) und unter Tiagabin (1,8% der Patienten) für mindestens sechs Jahre anfallsfrei, unter Sultiam erreichte kein Patient eine Anfallsfreiheit.

Das Nebenwirkungsprofil von Felbamat ist vor allem durch die aufgetretene aplastische Anämie bekannt (Pellock et al., 2006). Bezüglich der Responderraten bestätigen andere Studien mit Angaben zwischen 15 und 39% die Ergebnisse von Chahem und Bauer (2007) (Canger et al., 1999; Leppik et al., 1991; Li et al., 1996).

Eine mit Tiagabin in Zusammenhang gebrachte Nebenwirkung ist die Induktion nonkonvulsiver Status epileptici. Dies war bei 9,4% (3/53) der von Chahem und Bauer untersuchten Patienten der Fall, was mit 7,8% ungefähr dem Ergebnis von Koepp et al. (2005) entspricht. Die Responderraten anderer Studien lagen zwischen 33 und 35% (Crawford et al., 2001; McKee, 2004).

In der Sultiam-Studie von Koepp et al. (2002) erreichten 61% der Patienten eine Minderung der Anfälle um 50%, die Responderrate ist somit deutlich höher als bei Chahem und Bauer (2007).

Vergleich der vorgestellten Antiepileptika-Evaluationen der Klinik für Epileptologie in Bonn

Der Vergleich verschiedener Studien ist auf Grund der unterschiedlichen Patientenpopulationen und der wechselnden Untersuchungskriterien meist nicht unproblematisch. Wir sehen daher im Vergleich zwischen identisch konzipierten Datenerhebungen bei Patienten *einer* Klinik die Möglichkeit eine annähernde Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsverläufen herzustellen. Uns ist bewusst,

dass es sich bei einem solchen Vergleich nicht um Ergebnisse einer Cross-over oder doppelarmigen prospektiven Studie handelt. Dennoch gehen in eine solche Analyse Aspekte der allgemeinen klinischen Handhabung von Behandlungsstrategien ein, die für die praktische Aussagekraft der Einschätzung von Antiepileptika von Relevanz sind. Die aus Tabelle 2 zu entnehmenden Daten zeigen, so meinen wir, dass das Profil der Behandlungskriterien der Patientengruppe sehr ähnlich ist und somit durchaus vergleichende Schlussfolgerungen auf einem kritischen Niveau zu lässt.

Der Datenvergleich zeigt, dass die Levetiracetam-Therapie auf allen Ebenen Erfolg versprechender ist, als die Therapie mit den anderen der vorgestellten Medikamente. Sowohl die Responderrate, als auch speziell die Anzahl anfallsfreier Patienten, wie auch die Retentionsrate sprechen für einen hohen Behandlungserfolg mit Levetiracetam bei therapierefraktären Patienten. Trotz aller methodischen Schwächen eines solchen Vergleichs meinen wir, dass die Ergebnisse die klinisch fassbare Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Levetiracetam bei fokalen Epilepsien demonstriert.

Ähnlich Erfolg versprechend ist auch die Therapie mit Topiramate. Hier stellen jedoch die Nebenwirkungen einen limitierenden Faktor dar.

Diese Ergebnisse werden durch eine Langzeit-Studie von Bootsma et al. (2007), die Levetiracetam und Topiramate miteinander verglich, bestätigt. Die Ein-Jahres-Retentionsrate für Levetiracetam lag hier bei 65,6%, für Topiramate bei 51,7%, nach zwei Jahren lag sie für Levetiracetam bei 45,8% und für Topiramate bei 38,3%. Nur 6% der Levetiracetam-Patienten beendeten die Medikation wegen Nebenwirkungen (v.a. Stimmungsprobleme), während es bei Topiramate 21,9% waren (v.a. neurokognitive Störungen). Die Anzahl der Patienten, die die Medikation auf Grund mangelnder Effektivität beendeten, ist in beiden Gruppen gleich. Die Sechs-Monats-Intervallrate anfallsfreier Patienten lag für Topiramate zwischen 11,6% und 20%, für Levetiracetam zwischen 11,1% und 14,3%. Insgesamt zeigte Levetiracetam bei gleicher Wirksamkeit eine bessere Retentionsrate und weniger Nebenwirkungen.

Die Kombinationstherapie mit Pregabalin und Zonisamid erwies sich in unseren Studien als gering effizient. Mit einer Responderrate von zunächst 28,6% und anschließend 8,2% für Pregabalin und 22% für Zonisamid führten etwa gleiche Angaben zur Anzahl der Nebenwirkungen bei 19,4% der Pregabalin-Patienten gegenüber 34,3% der Zonisamid-Patienten zum Abbruch der Therapie. Die Retentionsrate von Zonisamid erwies sich um fast 16% höher als bei Pregabalin. Beide Medikamente liegen somit ungefähr auf dem Niveau von Sultiam und Felbamat. Sie rücken also in die Antiepileptika der ferneren Wahl. Zwar sind die Chancen einer signifikanten Anfallsminderung mit Zonisamid, Pregabalin, Felbamat und Sultiam gering, doch bei Patienten, bei denen bereits alle anderen Antiepileptika in Kombinationstherapie erfolglos blieben, bieten diese immer noch eine realistische Chance auf Anfallsminderung.

Einen besonderen Stellenwert bei der Auswahl der Antiepileptika nimmt auch das Nebenwirkungsprofil ein. So kann man zum Beispiel den Einsatz von Topiramat, Felbamat und Zonisamid bei übergewichtigen Patienten bevorzugen. Nur die Behandlung mit Tiagabin zeigte kaum positive Effekte und scheint verzichtbar, um das Ziel der Anfallsminderung zu erreichen.

Vergleich unserer Ergebnisse mit den Leitlinien

Die Leitlinien zur Epilepsiebehandlung im Erwachsenenalter der Deutschen Gesellschaft für Neurologie machen deutlich, dass bei Patienten mit fokaler Epilepsie nach dem Versagen der ersten Monotherapie entweder eine weitere Monotherapie eingesetzt werden kann oder eine Kombinationstherapie angestrebt werden sollte. Ist diese Strategie, die Anfallsfreiheit zu erlangen, wiederum erfolglos, sollte die Operabilität überprüft werden. Zur Kombinationstherapie für symptomatische und kryptogene Epilepsien werden empfohlen: Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Gabapentin, Oxcarbamazepin, Phenytoin, Topiramat, Phenobarbital und Primidon. Zusätzlich werden zur Kombinationstherapie zum Zeitpunkt der Verfassung der Leitlinie Levetiracetam, Tiagabin, Clobazam und Pregabalin empfohlen. Von diesen sollten bevorzugt eingesetzt werden Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin und Topiramat. Lamotrigin zeichnet sich dadurch aus, dass es bei guter Verträglichkeit positiv psychotrop wirkt,

während Gabapentin durch das Fehlen von Interaktionen auch bei älteren Patienten hervorragend geeignet ist.

Für den Einsatz von Levetiracetam, Pregabalin und Topiramate spricht gemäß den Leitlinien zur Epilepsiebehandlung im Erwachsenenalter der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Quelle: Epilepsie im Erwachsenenalter, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008) die gute Verträglichkeit sowie die eventuell gewünschte Gewichtsreduktion von Topiramate. Als Antiepileptikum der ferneren Wahl gelten in den Leitlinien Vigabatrin, Felbamate, Bromid, Benzodiazepine, Sultiam und Azetazolamid. Die Auswahl erfolgt immer nach individuellen Aspekten des jeweiligen Patienten unter Kenntnis der pharmokokinetischen und pharmokodynamischen Eigenschaften, um Nebenwirkungen, die die Lebensqualität beeinträchtigen, möglichst zu vermeiden. Stellt man nun diese Empfehlungen zur chronischen Epilepsie den konkreten Ergebnissen der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn gegenüber, so zeigt sich, dass die Bewertung von Levetiracetam und Topiramate übereinstimmt. Auch Felbamate und Sultiam werden in beiden Fällen als Antiepileptika der ferneren Wahl eingestuft. Bezüglich Tiagabin und Pregabalin scheinen sich jedoch unsere Ergebnisse von den Empfehlungen zu unterscheiden. Durch ihre geringe Effizienz verbunden mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen, rücken diese eher in den Bereich der ferneren Antiepileptika. Zonisamid ist in den Leitlinien nicht enthalten, da es in Deutschland erst seit Mitte 2005 zugelassen ist.

5 Zusammenfassung

Viele Patienten mit fokaler Epilepsie erreichen mit der ersten oder zweiten Monotherapie Anfallsfreiheit. Mit einer dann nötigen Kombinationstherapie mindert sich diese Chance.

Uns interessierte, welche Antiepileptika in Kombinationstherapie bei Patienten, die unter therapierefraktärer, fokaler Epilepsie leiden, die größten Chancen auf Anfallsminderung bergen. Ein besonderer Schwerpunkt lag bei der Behandlung mit dem Antiepileptikum Levetiracetam. Um den Erfolg von Levetiracetam anhand der Patientenakten der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn retrospektiv evaluieren zu können, nutzten wir das digitale Arztbriefsystem. Nach Eingabe der Suchkriterien „Keppra“ (Handelsname von Levetiracetam) und „2004“, wurden alle Patienten, mit kryptogener oder symptomatischer Epilepsie eingeschlossen, die im Verlauf mindestens ein Mal wieder vorstellig waren und deren Anfallsfrequenz vor der Levetiracetam-Therapie ausreichend dokumentiert war. Jede Wiedervorstellung wurde analysiert und nach folgenden Parametern ausgewertet: Effekt der Medikation (Zuordnung zu einer der fünf Wirksamkeitsgruppen: Anfallsfrei \geq 6 Monate, Anfallsreduktion \geq 50%, Anfallszunahme, kein Effekt oder nicht beurteilbar, falls die Anfallsfrequenz nicht ausreichend dokumentiert war.), angegebene Nebenwirkungen, Dauer der Anfallsfreiheit und des Beobachtungszeitraumes.

Insgesamt konnten 139 Patienten, die Levetiracetam in Kombinationstherapie einnahmen, eingeschlossen werden. Im Mittel bekamen sie 1,9 weitere Antiepileptika, die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zur Levetiracetam-Medikation betrug 18,5 Jahre. Der Beobachtungszeitraum, sprich der Zeitraum, in dem das Medikament eingenommen wurde und keine relevante Änderung der Begleitmedikation stattfand, lag im Mittel bei 23 Monaten (Range: 1-87 Monate). Am Ende der Beobachtung profitierten 80 von 136 beurteilbaren Patienten (58,8%) von der Medikation; 36% von ihnen erreichten eine Anfallsminderung um mindestens 50%., weitere 22,8% waren am Ende der Beobachtung mindestens sechs Monate anfallsfrei. Bezüglich der Nebenwirkungen

zeigte sich, dass 17 Patienten (12,2%) die Medikation absetzen mussten. Auch die Ein-Jahres-Retentionsrate, welche ein Maß für die Wirksamkeit und Verträglichkeit darstellt, war mit 62,5% vergleichsweise hoch. Unsere Ergebnisse entsprachen in etwa denen anderer vergleichbarer Studien.

Anschließend verglichen wir anhand vorliegender Untersuchungen Levetiracetam mit anderen in der Klinik für Epileptologie untersuchten Antiepileptika um ein Ranking bezüglich ihrer Effektivität und Wirksamkeit aufstellen zu können. Topiramamat zeigte nach Levetiracetam die besten Erfolge. Jeweils 16,3% der Patienten erreichten eine Anfallsreduktion um mindestens 50 % beziehungsweise eine Anfallsfreiheit. Die Ein-Jahres-Retentionsrate lag bei 56,1%. Hier waren aber die Nebenwirkungen der limitierende Faktor, da einige Patienten trotz Anfallsminderung die Medikation absetzen mussten. Zonisamid und Pregabalin stellten im Vergleich eine weniger günstige Behandlungsoption dar. Die Retentionsraten lagen nach einem Jahr bei 48,5% und 32,7%. Insgesamt waren diese Antiepileptika mit denen, der ferneren Wahl wie Felbamat und Sultiam vergleichbar. Die Responderrate von Felbamat lag bei 20% (ein Patient wurde zusätzlich anfallsfrei), die für Sultiam bei 18,5%. Für Patienten, bei denen alle anderen Behandlungsoptionen bereits erschöpft sind, stellen diese Medikamente also immer noch eine realistische Chance auf Anfallsminderung dar. Als vergleichsweise gering effizient erwies sich die Therapie mit Tiagabin. Bei einer Responderrate von lediglich 11,3% (und einem anfallsfreien Patienten) standen die Nebenwirkungen mit 53% im Vordergrund.

Die Ergebnisse sprechen für eine deutliche Überlegenheit von Levetiracetam in Kombinationstherapie zur Behandlung fokaler Epilepsie. Es sollte somit das primär zu wählende Antiepileptikum sein, wenn die Monotherapieoptionen nicht zur Anfallsfreiheit führten.

6 Literaturverzeichnis

Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD. An open-label study of levetiracetam at individualized doses between 1000 and 3000mg day in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003 a; 12: 141-149.

Abou-Khalil B, Lazenby B. Long-term experience with levetiracetam. *Epileptic Discord.* 2003 b; 5: 33-37.

Abou-Khalil B, Schaich L. Long-term efficacy of Levetiracetam. *Seizure* 2005; 14: 577-585.

Bauer J. Epilepsietherapie. State of the Art. *Psychoneuro* 2007; 33: 63-64.

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

Bauer J, Ruocco A. Pregabalin zur Kombinationsbehandlung von fokalen Epilepsien – Analyse des Behandlungsverlaufs von 103 Patienten. *Akt Neurol* 2006; 33: 1-3.

Beerlage S, Bauer J. Epilepsietherapie mit Topiramate. Eine 12- und 24-monatige Behandlungsanalyse von 98 Patienten. *Akt Neurol* 2007; 34: 555-558.

Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B, Sander JWAS, Schmidt B. Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Res.* 2003 a; 53: 57-64.

Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003 b; 12: 131-135.

Beran RG, Berkovic SF, Blackc AB, Dantad G, Hiersemenzele R, Schapelf GJ, Vajdag FJE. Efficacy and safety of levetiracetam 1000–3000 mg/day in patients with refractory partial-onset seizures: a multicenter, open-label single-arm study. *Epilepsy Res.* 2005; 63: 1-9.

Betts T, Yarrow H, Greenhill L, Barrett M. Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic - a one year follow up study. *Seizure* 2003; 12: 136-140.

Bootsma HPR, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Krom M, Aldenkamp AP. Levetiracetam in clinical practice: Long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 2007; 10: 296-303.

Bootsma HPR, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schellekens A, de Krom M, Aldenkamp AP. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. *Seizure* 2008; 17: 19-26.

Bös M, Bauer J. Antikonvulsive Komedikation von Topiramat und Zonisamid. Eine erste Analyse der Verträglichkeit bei 19 Patienten. *Nervenarzt* 2007; 78: 1425-1429.

Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 31-41.

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

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

Chahem J, Bauer J. Epilepsietherapie mit Antiepileptika der dritten Wahl: Felbamat, Tiagabin und Sultiam. *Nervenarzt* 2007; 78: 1407-1412.

Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001, (1): CD001901.

Cheung E, Wong V, Fung CW. Topiramate-valproate-induced hyperammonemic encephalopathy syndrome: case report. *J Child Neurol* 2005; 20: 157-160.

Crawford P, Meinardi H, Brown S, Rentmeester TW, Pedersen B, Pedersen PC, Lassen LC. Tiagabine: efficacy and safety in adjunctive treatment of partial seizures. *Epilepsia* 2001; 42: 531-538.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008: Epilepsie im Erwachsenenalter. http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/02epilepsieimerwachsenenalter_mittb.pdf. Zugriffsdatum: 02.07.2008.

Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001; 57: 1774-1779.

Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 1820-1825.

Hamer HM, Knake S, Schomburg U, Rosenow F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology* 2000; 54: 230-232.

Kerling F, Stefan H. Pregabalin bei Patienten mit schwer behandelbarer Epilepsie. *Z Epileptol* 2006; 19: 152-153.

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 JW. Sulthiame in adults with refractory epilepsy and learning disability: an open trials. *Epilepsy Res.* 2002; 50: 277-282.

Krakow K, Lengler U, Rettig K, et al. Topiramate in add-on therapy: Results from an open-label, observational study. *Seizure* 2007; 16: 593-600.

Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 1772-1774.

Lambrechts DAJE, Sadzot B, van Paesschen W, van Leusden JA, Carpay J, Bourgeois P, Urbain E, Boon PAJM. Efficacy and safety of levetiracetam in clinical practice: Results of the SKATE trial from Belgium and The Netherlands. *Seizure* 2006; 15: 434-442.

Leppik IE, Dreifuss FE, Pledger GW, Graves NM, Santilli N, Drury I, Tsay JY, Jacobs MP, Bertram E, Cereghino JJ. 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. *Eur Neurol.* 1996; 36: 146-148.

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

Majkowski J, Neto W, Wapenaar R, van Oene J. Time course of adverse events in patients with localization-related epilepsy receiving topiramate added to carbamazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 648-653.

McKee P. Treating refractory epilepsy with tiagabine: clinical experience. *Seizure* 2004; 13: 478-480.

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

Morrell MJ, Leppik I, French J, Ferrendelli J, Han J, Magnus L. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res.* 2003; 54: 153-161.

Pageler L, Scholten A, Hufnagel A. Pregabalin nach der Zulassung. Erste klinische Erfahrungen. *Z Epileptol* 2006; 19: 153.

Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of Levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000; 85: 77-85.

Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43: 707-724.

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

Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 610-617.

Schulze-Bonhage A, Feil B, Fauser S, Homberg V. Levetiracetam in der Kombinationsbehandlung fokaler Epilepsien: Erfahrungen bei 80 Patienten. *Nervenarzt* 2004; 75: 749-754.

Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, Egli M, Bauer G, Stenzel E, Blankenhorn V. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res.* 1993; 15: 67-73.

Steinhoff BJ, Somerville ER, Van Paesschenc W, Ryvlind P, Schelstraetee I. The SKATE study: An open-label community-based study of levetiracetam as add-on therapy for adults with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 76: 6-14.

Steinhoff BJ, Trinkka E, Wieser HG. Levetiracetam in patients with refractory epilepsy: Results of the SKATE trial in Austria, Germany and Switzerland. *Seizure* 2005; 14: 490-496.

Wellmer S, Wellmer J, Bauer J. Zonisamid zur Komedikation fokaler Epilepsien. *Nervenarzt* 2008; 79: 1416-1423.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Jürgen Bauer für die Überlassung des Themas und für die stets engagierte Betreuung meiner Arbeit. Seine fachlichen Ratschläge und seine praktischen Hinweise waren mir eine wertvolle Hilfe.