

## M e r k s ä t z e

- Das Antiepileptikum Lamotrigin erwies sich in einer Studie bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen als Zusatzmedikation im Vergleich zu Placebo als effektiv hinsichtlich Anfallsreduktion und als gut verträglich.

# Lamotrigin bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

Eine doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie hat die Effektivität von Lamotrigin als Zusatzmedikation bei primär generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen untersucht.

## NEUROLOGY

Das Ausmass, in dem sekundär und primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle phänomenologisch und physiologisch voneinander abweichen, ist noch nicht geklärt. Deshalb kann nicht ohne Weiteres davon ausgegangen werden, dass ein Antiepileptikum, das für einen dieser Anfallstypen gut wirkt, auch beim anderen effektiv ist. Auf der Basis bisheriger Daten zeigt das Antiepileptikum Lamotrigin (Lamictal® und Generika) ein gutes Behandlungspotenzial bei einem Spektrum von neu diagnostizierten primär oder sekundär generalisierten sowie partiellen Anfällen. Die vorliegende plazebokontrollierte Studie wollte gezielt die Wirkung bei primär generalisierten Anfällen untersuchen und dabei eine gute Abgrenzung zu sekundär generalisierten Anfällen vornehmen.

### Methodik

Für die internationale Studie an 38 Zentren kamen Patienten ab zwei Jahren in Betracht, bei denen eine Epilepsie mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen diagnostiziert worden war und die trotz Therapie mit einem oder zwei Antiepileptika in einer achtwöchigen Ba-

sisperiode mindestens drei Anfälle erlitten hatten. Aufgrund von Anamnese und EEG-Befunden wurden Patienten mit partiellen Anfällen oder interiktalen partiellen EEG-Entladungen ausgeschlossen. Bei Aufnahme in die Studie erfolgte zunächst eine Titrationsphase bis zur Lamotriginzieldosis und anschliessend eine zwölfwöchige Erhaltungsphase für das Prüfmedikament beziehungsweise Placebo (zusätzlich zur vorbestehenden antiepileptischen Medikation).

Die Anfallshäufigkeit während der Studie wurde anhand von Anfallstagebüchern der Patienten oder Pflegepersonen erfasst.

### Resultate

Von 184 initial gescreenten Patienten erfüllten 121 die Einschlusskriterien und wurden zu Placebo oder Lamotrigin randomisiert. 117 Teilnehmende traten in die Titrationsphase ein (58 erhielten Lamotrigin und 59 Placebo). Von diesen 117 Patienten beendeten 87 die Studie (42 in der Lamotrigin- und 45 in der Placebogruppe).

Hinsichtlich der relevanten Patientencharakteristika erwiesen sich die Patienten in den beiden Studienarmen als gut vergleichbar. Bei Aufnahme in die Studie war jeweils etwa die eine Hälfte der Teilnehmenden mit einem Antiepileptikum eingestellt, die andere mit zwei.

Die mediane Anfallsanzahl während der Basisphase unterschied sich in der Lamotrigin- und Placebogruppe nicht. Signifikant grössere mediane prozentuale Reduktionen in der Anfallshäufigkeit traten in der Lamotrigingruppe im Vergleich zur Placebogruppe während der Titrationsphase, während der Erhaltungsphase und über den gesamten Zeitraum

der Titrations- und Erhaltungsphase betrachtet auf. Dies gilt sowohl für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle als auch für alle generalisierten Anfälle. Während der kombinierten Titrations- und Erhaltungsphase betrug die mediane Reduktion der Häufigkeit primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle unter Lamotrigin 66,5 Prozent und unter Placebo 34,2 Prozent ( $p = 0,006$ ). Die entsprechenden Zahlen für die Titrationsphase waren 60,6 Prozent und 32,8 Prozent ( $p = 0,038$ ) sowie für die Erhaltungsphase 81,9 Prozent unter Lamotrigin und 43,0 Prozent unter Placebo ( $p = 0,006$ ). Während der Erhaltungsphase erfuhren in der Lamotrigingruppe 72 Prozent und in der Placebogruppe nur 49 Prozent eine mindestens 50-prozentige Reduktion der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ( $p = 0,014$ ). Ein ähnliches Muster zugunsten von Lamotrigin wurde auch für alle generalisierten Anfälle beobachtet. Während der kombinierten Titrations- und Erhaltungsphase kombiniert profitierten signifikant mehr Patienten unter Lamotrigin von einer ausgeprägteren (mindestens 75-%igen) Reduktion sämtlicher Anfälle. Nebenwirkungen, die die Prüfarzte während der doppelblinden Phase in Verbindung mit der Medikation brachten, wurden in der Lamotrigingruppe bei 22 Prozent der Patienten und in der Placebogruppe bei 10 Prozent notiert. Häufigste medikamentöse Nebenwirkungen waren Benommenheit (Lamotrigin: 5 %, Placebo: 2 %), Somnolenz (5 % vs. 2 %) und Nausea (5 % vs. 3 %).

Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten, waren unter Lamotrigin je einmal Status epilepticus, Desorientiertheit, Benommenheit, Überdosierung/reduzierter Bewusstseinszustand und generalisierte, nicht schwerwiegende Urtikaria. In der Plazebogruppe kam es zu zwei Therapieabbrüchen, je einmal wegen Apnoe/Krampfgeschehen und Kopfschmerz. Weder schwere Hautauschläge noch eine Gewichtszunahme wurden unter Lamotrigin beobachtet.

### Diskussion

Die Besonderheit dieser Studie lag sicher in der sehr sorgfältigen Erfassung der Anfallstypen mit einem Screening-EEG und allfälligen Wiederholungs-EEG zum Ausschluss interiktaler partieller Krampfentladungen als Hinweis auf ein sekundär generalisiertes Krampfgeschehen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Lamotrigin bei der Kontrolle der primär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle und sämtlicher generalisierter Anfälle effektiver ist als Plazebo. Die Plazeboansprechrate liegt in ähnlicher Höhe wie bei früheren kontrollierten Studien zu primär generalisierten grossen Anfällen. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, Lamotrigineffekte auf andere Anfallstypen (Absenzen, myoklonische Anfälle) zu evaluieren, es ergaben sich aber keine Hinweise, dass sich die Anfallskontrolle hinsichtlich solcher epileptischer Erscheinungen unter Lamotrigin verschlechtert hätte.

Die vorliegende doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie weitet die Kenntnisse über Lamotrigin bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen aus. Das Wirksamkeitsprofil von Lamo-

trigin lässt es als angemessene therapeutische Option erscheinen, wenn es nicht möglich ist, mit letzter Sicherheit zu bestimmen, ob ein Patient eine idiopathische generalisierte Epilepsie oder eine fokale Epilepsie hat. ■

V. Biton et al.: Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005; 65: 1737-1743.

Interessenlage: Die Studie wurde von der Firma GlaxoSmithKline (GSK) finanziert. Einige Koautoren sind Mitarbeiter dieser Firma. Die Hauptautoren haben auch an anderen von GSK gesponserten Studien teilgenommen.

*Halid Bas*