

Lamotrigin bei schwierig zu behandelnden Epilepsien – eine offene Studie an 437 Patienten

■ B. J. Steinhoff^{a,b}, S. R. G. Stodieck^{b,c}

^a Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Georg-August-Universität, Göttingen, Deutschland

^b Neurologische Universitätsklinik, Ludwig-Maximilians Universität, München, Deutschland

^c Neurologische Universitätsklinik, Westfälische Universität, Münster, Deutschland

Summary

Steinhoff BJ, Stodieck SRG. [Lamotrigin in intractable epilepsies – an open multicenter trial in 437 patients.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1998;149:82–8.

This open multicenter study investigated the effects of add-on lamotrigine in 437 patients with intractable epilepsies. Main outcome variable was the tolerability under outpatient treatment conditions. Seizure frequency was the secondary outcome variable.

In 70% of all patients at least one adverse event was documented, 29.5% of which were interpreted as being associated with the study drug. None of these were sustained if lamotrigine was reduced or discontinued. Tiredness was the most frequent adverse event with a rate of 15% followed by vertigo, diplopia, nausea, headache, ataxia, vomiting, leukopenia, blurred vision, tremor and exanthema. We suggest that the high incidence of tiredness may have resulted from the frequent combination of lamotrigine and carbamazepine (63%) reflecting a specific interaction. The comparison between the baseline seizure frequency and at the last study visit revealed that 51 patients (12%) became seizure-free and that the seizure frequency was reduced by at least 75% and 50% in additional 50 (11%) and 60 (14%) patients, respectively.

Keywords: epilepsy, lamotrigine, tolerability, efficacy

von Lamotrigin bei 437 Patienten mit schwierig behandelbaren Epilepsien. Zielvariable war die Beurteilung der Verträglichkeit unter den alltäglichen Bedingungen ambulanter epileptologischer Therapie und Betreuung. Daneben wurde die antiepileptische Wirksamkeit untersucht.

Mindestens ein unerwünschtes Ereignis wurde bei 70% der Patienten registriert, von denen 29,5% als mit Lamotrigin in Zusammenhang stehend eingestuft wurden. Kein unerwünschtes Ereignis war anhaltend, wenn Lamotrigin reduziert oder abgesetzt wurde. Müdigkeit trat am häufigsten auf (15%), gefolgt von Schwindel, Diplopie, Übelkeit, Kopfschmerzen, Ataxie, Erbrechen, Leukopenie, Verschwommensehen, Tremor und Exanthenen. Die hohe Inzidenz von Müdigkeit mag mit der besonders häufigen Kombination mit Carbamazepin (63%) als Ausdruck einer entsprechenden Interaktion assoziiert gewesen sein. Der Vergleich der monatlichen Anfallsfrequenz vor Therapiebeginn und zum Zeitpunkt der jeweils letzten Visite ergab, dass 51 Patienten (12%) anfallsfrei wurden und weitere 50 (11%) bzw. 60 (14%) eine Anfallsreduktion über 75% bzw. 50% erfuhren.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass Lamotrigin bei Patienten, deren Epilepsie vor der Zugabe von Lamotrigin schwer beherrschbar ist, mit vielversprechenden Aussichten eingesetzt werden kann.

Schlüsselwörter: Lamotrigin, Epilepsie, Verträglichkeit, Wirksamkeit

Zusammenfassung

Die vorliegende offene, multizentrische Studie untersuchte die Auswirkungen der Zusatzgabe

Einleitung

Plazebokontrollierte Studien haben überzeugend die gute Wirksamkeit von Lamotrigin bei lokalisationsbezogenen Epilepsiesyndromen belegt, wenn Lamotrigin zu einer vorbestehenden Basismedikation etablierter Antiepileptika hinzugegeben wird [1–5]. Dies führte zur weltweiten Einführung für diese Indikation unter dem Präparatenamen Lamictal®. Ferner zeigten kürzlich veröffentlichte

Korrespondenz:

Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff,
Abteilung Klinische Neurophysiologie,
Robert-Koch-Strasse 40,
D-37075 Göttingen

Studien, dass Lamotrigin in Monotherapie ähnlich wirksam und möglicherweise besser verträglich als Carbamazepin und Phenytoin ist [6, 7]. Schliesslich deuteten klinische Untersuchungen vielversprechende Therapieeffekte bei symptomatischen [8] und idiopathischen [9–11] generalisierten Epilepsien, beim Lennox-Gastaut-Syndrom [12] und verschiedenen kindlichen Epilepsiesyndromen [13, 14] an. Kontrollierte Studien, die diese Beobachtungen untersuchen, werden derzeit durchgeführt. Allerdings reflektieren kontrollierte Studien nicht die Umstände üblicher Behandlungsbedingungen, da begrenzte Möglichkeiten bestehen, auf individuelle Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofile angemessen zu reagieren. Offene Behandlungsstudien in grossen Patientengruppen können daher wichtige Zusatzinformationen über die Chancen liefern, befriedigende Anfallskontrolle zu erreichen, und könnten ferner unter Umständen seltene, schwerwiegende idiosynkratische Reaktionen offenbaren.

Patienten und Methodik

Zwischen 1989 und 1994 wurden 438 Patienten mit schwer beherrschbaren Epilepsiesyndromen in diese offene multizentrische Studie aufgenommen. 437 Patienten (195 weiblichen Geschlechts, 242 männlichen Geschlechts, mittleres Alter 31 ± 14 Jahre) traten in die Behandlungsphase ein, da ein Patient sein Einverständnis zurückzog. 81 Prüfzentren waren aktiv an der Studie beteiligt, die zuvor unter anderem von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians Universität München geprüft und gebilligt worden war.

293 Patienten (67%) hatten einfach oder komplex fokale Anfälle. Insgesamt 282 Patienten (65%) hatten generalisierte tonisch-klonische Anfälle, die bei 29 Patienten die einzige Anfallsform ausmachten. Die retrospektive Datenanalyse erlaubte leider nicht mehr die eindeutige Aussage darüber, wie viele von ihnen an sekundär bzw. primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen litten, da die Datenerhebung eine eindeutige Syndromklassifizierung unterliess. Mit derselben methodischen Einschränkung liessen sich die Häufigkeiten von Patienten mit kleinen generalisierten Anfällen wie folgt erfassen: 47 Patienten (11%) hatten typische ($n = 33$) oder atypische ($n = 14$) Absencen, die bei 9 Patienten die einzige Anfallsform waren. 18 (4%) Patienten hatten myoklonische, 5 (1%) klonische und 48 Patienten (11%) tonische Anfälle. Die einzige Anfallsform machten dabei Myoklonien bei 2 Patienten aus, während klonische und tonische Anfälle stets mit anderen Anfällen kombiniert waren.

Die mittlere monatliche Frequenz aller Anfälle betrug 40 ± 124 , der Median 12 Anfälle pro Monat.

99% aller Patienten wurden vor Beginn der Lamotrigin-Therapie ($n = 432$) antiepileptisch behandelt, wobei die häufigsten Therapien Carbamazepin ($n = 275$; 63%), Valproat ($n = 140$; 32%), Phenytoin ($n = 112$; 26%), Phenobarbital ($n = 90$; 21%) und Primidon ($n = 76$; 18%) vorsahen. Die meisten Patienten wurden mit zwei Antiepileptika behandelt ($n = 217$; 50%), gefolgt von einem Antiepileptikum ($n = 125$; 29%), 3 ($n = 87$; 20%) und 4 Antiepileptika ($n = 3$; 1%). Fünf weitere Patienten (1%) standen nicht mehr unter chronischer antiepileptischer Medikation, als sie die Studie begannen, da sie sich geweigert hatten, zuvor erfolglos eingesetzte etablierte Pharmakotherapien fortzusetzen. Von diesen litten zwei Patienten ausschliesslich an generalisierten tonisch-klonischen, ein Patient nur an einfach fokalen Anfällen, ein weiterer an der Kombination aus beiden Anfallsformen und der fünfte Patient an typischen Absencen und an die Aufwachphase gebundenen tonisch-klonischen Anfällen.

Der Prüfplan schloss eine Visite drei bis 14 Tage vor Initiation von Lamotrigin ein, um die Einschluss- und Ausschlusskriterien überprüfen zu können. Die Einschlusskriterien umfassten ein Lebensalter unter 70 Jahren, die sichere Diagnose einer Epilepsie ohne zusätzliche nichtepileptische Anfälle, Anfälle, die der Internationalen Klassifikation epileptischer Anfälle folgend eingeordnet werden konnten, mindestens 6 Anfälle in 3 Monaten oder 2 Anfälle in dem Monat, der dem Studienbeginn unmittelbar vorausging, nachgewiesene Resistenz gegen die bei dem jeweiligen Epilepsiesyndrom anerkannten Antiepileptika der ersten Wahl, stabile antiepileptische Medikation während des vorhergehenden Monats und die schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten selbst oder seines legalen Vertreters, wenn Patienten noch nicht volljährig waren. Darüber hinaus konnten Patienten eingeschlossen werden, die alle oben genannten Kriterien erfüllten, aber nicht unter antiepileptischer Dauertherapie standen. Patienten mit schweren organischen oder psychischen Erkrankungen, abgesehen von einer Epilepsie, oder mit progredienten neurologischen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren abnorme Laborwerte, die von dem verantwortlichen Prüfarzt als klinisch relevant eingestuft wurden, die Vorgeschichte mindestens eines Status epilepticus innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn oder mehr als eines Status epilepticus innerhalb der dem Studienbeginn vorausgehenden zwei Jahre, neue Antiepileptika mit der Ausnahme von Vigabatrin,

Tabelle 1 Eindosierungsschema

Komedikation	Lamotrigin-Dosis Woche 1 und 2	Lamotrigin-Dosis Woche 3 und 4	Lamotrigin-Dosis Woche 5 und 6
Enzyminduzierende Antiepileptika	25 mg zweimal tgl.	50 mg zweimal tgl.	100 mg zweimal tgl.
Valproat (unabhängig davon, ob zusätzliche enzyminduzierende Antiepileptika eingesetzt wurden)	25 mg jeden zweiten Tag	25 mg einmal tgl.	100 mg einmal tgl.

Tabelle 2 Häufigste unerwünschte Ereignisse

Unerwünschtes Ereignis	Patienten (n)	Patienten (%)
Müdigkeit	67	15,3
Schwindel	62	14,2
Diplopie	47	10,8
Übelkeit	44	10,1
Kopfschmerzen	38	8,7
Ataxie	32	7,3
Erbrechen	30	6,9
Leukopenie	24	5,5
Verschwommensehen	18	4,1
Tremor	17	3,9
Exanthem	15	3,4
Nystagmus	13	3,0

Abhängigkeit von Alkohol oder anderen Suchtmitteln, eindeutige Hinweise für mangelnde Compliance, Schwangerschaft, Laktation oder ein Graviditätsrisiko.

Nach der Eingangsvisite wurde Lamotrigin eindosiert. Lamotrigin stand in Tablettenform à 25 mg, 50 mg und 100 mg zur Verfügung. Aufgrund der bekannten Interaktionen mit anderen Antiepileptika wurde die Dosierung wie in Tabelle 1 aufgeführt angepasst.

Der Prüfarzt hatte die Möglichkeit, die Lamotrigin-Dosis nach einem festgelegten Dosierungsplan für die ersten sechs Wochen bis auf 600 mg pro Tag zu steigern. Bei klinisch relevanten Nebenwirkungen zu Beginn wurde die Initialdosis zunächst nicht gesteigert. Wurde Lamotrigin abgesetzt, reduzierte man die Tagesdosis für zwei Wochen auf die Hälfte, halbierte dann nochmals für weitere zwei Wochen und setzte Lamotrigin dann ganz ab.

Nach der Initiationsvisite wurden weitere Visiten nach einem Monat sowie nach 2, 3, 6 und 9 Monaten durchgeführt. Erfolgreich behandelte Patienten bekamen Lamotrigin bis zu dessen Markteinführung weiter. Bei jeder Visite wurde

eine körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Nebenwirkungen und die Anfallsfrequenz vermerkt und Laboruntersuchungen der Plasmaspiegel der Begleitantiepileptika sowie hämatologischer und biochemischer Parameter veranlasst.

Das primäre Studienziel war die Dokumentation der Verträglichkeit von Lamotrigin anhand der klinischen unerwünschten Ereignisse, der Laboruntersuchungen und der klinischen Untersuchungsbefunde. Darüber hinaus wurde die Wirkung auf die Anfallsfrequenz untersucht.

Resultate

203 Patienten (46,5%) beendeten die Studie vorzeitig. Die häufigsten Gründe hierfür waren mangelnde Wirksamkeit von Lamotrigin (25%) und unerwünschte Ereignisse (14%). Die tägliche Dosis von Lamotrigin stieg mit der Studiendauer kontinuierlich an. Zwischen der Inzidenz unerwünschter Ereignisse und der Lamotrigin-Tagesdosis fand sich kein Zusammenhang.

Bei 70% aller Patienten trat zumindest ein unerwünschtes Ereignis auf, von denen 86% als nicht schwerwiegend eingestuft und 29,5% (n = 362) als mit Lamotrigin assoziiert angesehen wurden. Unter Reduktion oder nach Absetzen von Lamotrigin waren alle diese Ereignisse reversibel. Tabelle 2 zeigt die häufigsten unerwünschten Ereignisse.

Relevante Veränderungen der gemittelten Werte für rotes und weisses Blutbild, Hämoglobin, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten, Quick, PTT, GOT, GPT, γ -GT, Serumkreatinin, Protein, Kalium, Natrium und Kalzium fanden sich nicht. Die mittlere AP fiel von 165 ± 124 U/l zu Beginn (n = 73) auf 140 ± 60 U/l (n = 36) nach neun Monaten Lamotrigin.

Um die antiepileptische Wirksamkeit von Lamotrigin zu untersuchen, wurde die monatliche Anfallsfrequenz unmittelbar vor Studienbeginn und während des letzten Monats der Studie bzw. bei vorherigem Abbruch während des diesem

Tabelle 3 Detaillierte Aufstellung der Wirksamkeit von Lamotrigin

	Patienten (n)	(%)
<i>Alle Anfälle</i>	437	100
Anfallsfrei	51	11,7
>75% Anfallsreduktion nicht anfallsfrei	50	11,4
>50% <75% Anfallsreduktion	60	13,7
Anfallsreduktion >50% gesamt	161	36,8
<i>Fokale Anfälle</i>	293	100
Anfallsfrei	36	12,2
<75% Anfallsreduktion nicht anfallsfrei	26	8,8
>50% <75% Anfallsreduktion	35	11,9
Anfallsreduktion >50% gesamt	97	33,1
<i>Generalisierte tonisch-klonische Anfälle</i>	282	100
Anfallsfrei	103	36,5
>75% Anfallsreduktion nicht anfallsfrei	10	3,5
>50% <75% Anfallsreduktion	13	4,6
Anfallsreduktion >50% gesamt	126	44,6
<i>Generalisierte tonische Anfälle</i>	52	100
Anfallsfrei	8	15,3
>75% Anfallsreduktion nicht anfallsfrei	4	7,6
>50% <75% Anfallsreduktion	2	3,8
Anfallsreduktion >50% gesamt	14	26,9

Abbruch vorausgehenden Monats verglichen. 12% aller Patienten (n = 51) wurden unter Lamotrigin anfallsfrei. Bei 110 zusätzlichen Patienten konnte die Anfallsfrequenz um mindestens 50% gesenkt werden. Somit konnte man bei 161 Patienten oder 37% aller Patienten konstatieren, dass die Gesamtzahl ihrer Anfälle um mindestens 50% gesenkt wurde, was man üblicherweise als Kriterium für den Nachweis einer therapeutisch relevanten Wirksamkeit interpretiert. Tabelle 3 gibt die Resultate für die wichtigsten Anfallsformen detailliert wieder.

Die Analyse einzelner Anfallsformen zeigte, dass fokale Anfälle (also einfache und/oder komplex fokale Anfälle) als häufigste in dieser Studie diagnostizierte Anfallsformen bei 12% von 293 Patienten (n = 36) völlig unterdrückt wurden. Bei insgesamt 97 Patienten (33%) wurden sie um

mindestens 50% reduziert. Generalisierte tonisch-klonische Anfälle, bei denen sich – wie oben bereits gesagt – nicht mehr eindeutig reproduzieren liess, ob sie auf einer fokalen oder generalisierten Pathophysiologie beruhten, traten bei 103 Patienten (37% von 282 Patienten mit diesen Anfällen) unter Lamotrigin nicht mehr auf und wurden um mehr als 50% bei insgesamt 126 (45%) dieser Patienten vermindert (Tab. 3).

Von den 51 Patienten, die unter Lamotrigin ganz anfallsfrei wurden, litten 26 nur unter einer Anfallsform, nämlich unter einfach fokalen (n = 1), komplex fokalen (n = 8) und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (n = 15) sowie in zwei Fällen unter isolierten Absencen. Bei den übrigen 7 Patienten mit isolierten Absencen wurde ebenso wenig Anfallsfreiheit erzielt wie bei den beiden Patienten mit isolierten Myoklonien. Diese Patienten werden in Tabelle 4 aufgelistet. Die weiteren Patienten hatten vor Lamotrigin mindestens zwei verschiedene Anfallsformen. In diesen in Tabelle 5 detailliert aufgeführten Fällen konnte komplette Anfallsfreiheit für alle Anfallsformen

Tabelle 4 Vollständig anfallsfreie Patienten mit nur einem Anfallstyp unter Lamotrigin

Anfallstyp	n
Einfach fokal	1
Komplex fokal	8
Generalisiert tonisch-klonisch	15
Absencen	2
Gesamt	26

Tabelle 5 Unter Lamotrigin vollständig anfallsfreie Patienten mit mehreren Anfallstypen

Anfallskombinationen	n
Einfach und komplex fokal	3
Einfach fokal und generalisiert tonisch-klonisch	4
Komplex fokal und generalisiert tonisch-klonisch	9
Einfach fokal, komplex fokal und generalisiert tonisch-klonisch	3
Absencen und generalisiert tonisch-klonisch	4
Absencen, tonisch und generalisiert tonisch-klonisch	1
Myoklonien und generalisiert tonisch-klonisch	1
Gesamt	25

erreicht werden. Auch in dieser Gruppe waren Patienten mit generalisierten Anfällen überproportional vertreten. Bei den 19 Patienten mit Absencen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurde in vier Fällen (21%) komplette Anfallsfreiheit und in weiteren sechs Fällen (29%) zumindest eine komplette Unterdrückung generalisierter tonisch-klonischer Anfälle erreicht. Der einzige Patient mit Myoklonien und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurde ebenfalls vollständig anfallsfrei.

Die einzige untersuchte Variable, die mit einem etwas geringeren Therapieeffekt korrelierte, war eine Lamotrigin-Plasmakonzentration unter 1 mg/l. Insgesamt lagen Lamotrigin-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Visite bei 372 Patienten vor. Von den 33 Patienten, die dabei eine Lamotrigin-Konzentration unter 1 mg/l im Plasma aufwiesen, waren 9% (n = 3) anfallsfrei. Bei 7 Patienten (21%) hatte sich die Gesamtanfallszahl um mindestens 50% reduzieren lassen. Von 339 Patienten mit einer höheren Plasmakonzentration von Lamotrigin betrug die entsprechenden Quoten 13% (n = 45) bzw. 42% (n = 142). Diese Unterschiede waren im nach Yates korrigierten χ^2 -Test allerdings nicht signifikant.

Diskussion

Zahlreiche plazebokontrollierte Studien haben überzeugende Hinweise darauf ergeben, dass die Zusatzgabe von Lamotrigin eine wirksame und gut verträgliche Möglichkeit zur Behandlung fokaler Epilepsien darstellt, die unter konventioneller Therapie nicht befriedigend verlaufen [1–5]. Daher benötigt man sicherlich offene Studien wie diese nicht, um die antiepileptische Effizienz weiter zu untermauern. Andererseits braucht man zusätzliche Daten aus offenen Studien, um eine neue Therapiemöglichkeit unter Alltagsbedingungen zu beurteilen, die es notwendig machen, bei mangelndem Effekt die Dosis des zu untersuchenden Medikaments zu steigern oder bei Nebenwirkungen zu reduzieren. Darüber hinaus wird durch die ergänzende Information aus offenen Studien an grossen Patientengruppen die Wahrscheinlichkeit erhöht, seltene und möglicherweise bedrohliche idiosynkratische Effekte aufzudecken. Seltene schwerwiegende Nebenwirkungen von Lamotrigin wie die toxische epidermale Nekrolyse [15], das fulminante Leberversagen [16], multisystemische unerwünschte Reaktionen [17] oder die Lamotrigin-Enzephalopathie [18] wurden anekdotisch nach der Marktzulassung von Lamo-

trigin berichtet und waren zuvor in kontrollierten Studien nicht aufgefallen.

Vergleichbar ernste Nebenwirkungen oder permanente Gesundheitsschäden durch Lamotrigin traten in unserer Studie erfreulicherweise nicht auf. Insgesamt wurden 362 ausschliesslich vorübergehende unerwünschte Ereignisse berichtet, die man als mit Lamotrigin assoziiert ansah. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Schwindel, Diplopie, Übelkeit, Kopfschmerz, Ataxie, Erbrechen, Leukopenie, Verschwommensehen, Tremor, Exantheme und Nystagmus. Unspezifische neurotoxische Symptome wurden auch von anderen Studien als typische Nebenwirkungen erfasst [19]. Ihre Inzidenz mag mit der hohen Zahl hochdosierter Carbamazepin-Behandlungen in dieser Studie korreliert haben. Schliesslich wurden neurotoxische Symptome wiederholt unter der Kombination von Lamotrigin und hochdosiertem Carbamazepin beschrieben und wurden primär durch pharmakodynamische Interaktionen erklärt [20–22]. Zu der dennoch noch kontroversen Diskussion, ob auch ein Anstieg des Carbamazepin-Epoxids neurotoxische Symptome verursachen könnte [22], kann diese Studie nichts Klärendes beitragen, da systematische Spiegelbestimmungen dieses Carbamazepin-Metaboliten nicht durchgeführt wurden. Normalerweise lassen neurotoxische Symptome unter der Kombination aus Lamotrigin und Carbamazepin nach einer leichten Dosisreduktion des letzteren verlässlich nach [21]. Exantheme wurden als die Nebenwirkung beschrieben, die am häufigsten ein Absetzen von Lamotrigin erforderlich macht [19, 22]. In der hier vorliegenden Studie traten Exantheme bei 3,4% der Patienten auf. Diese Quote ist niedriger, als man dies von zusammengefassten Daten bei erwachsenen [19, 22] und pädiatrischen [23] Patienten erwarten musste. Sie könnte auf der vorsichtigen Eindosierung von Lamotrigin in der Kombination mit Valproat beruhen, da die häufigsten und schwerwiegendsten dermatologischen Komplikationen dann auftreten, wenn Lamotrigin zu Valproat in rasch aufsteigender Dosis hinzugegeben wird [22]. Die Exantheme verschwanden wenige Tage nach Absetzen von Lamotrigin. Den hier vorliegenden Daten zufolge korrelierte die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Effekte nicht mit der Lamotrigin-Tagesdosis. Dies unterstreicht, dass die interindividuelle Tolerabilitätsspanne weit ist und eine eindeutig toxische Plasmakonzentration bislang noch nicht definiert werden konnte [24].

Leukopenien waren die einzigen nennenswerten Laborauffälligkeiten in Einzelfällen (5,5%). Zusätzliche Risikofaktoren für Leukopenien bei diesen Patienten durch die Kombinationstherapie

oder beispielsweise interkurrente virale Infektionen können nicht ausgeschlossen werden. Sicherlich weist aber der Nachweis eindeutig leukopenischer Tendenzen bei manchen Patienten darauf hin, dass hieraus in Einzelfällen unter Lamotrigin eine klinisch relevante Komplikation erwachsen könnte [25].

Die Resultate bei Patienten mit zuvor pharmakoresistenten Epilepsien bestätigen die hohe therapeutische Wirksamkeit von Lamotrigin gegen ein breites Spektrum verschiedener Anfälle. 37% aller Patienten erfuhren eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50%. Dies liegt über der Quote vergleichbar erfolgreich behandelter Patienten plazebokontrollierter Studien [22, 23, 26] und stimmt mit den Ergebnissen früher publizierter offener Studien überein [26–28]. Generalisierte tonisch-klonische Anfälle wurden in Übereinstimmung mit anderen Studien [5, 26, 28] häufiger effizient behandelt als fokale Anfälle ohne iktuale Propagation. Leider liess die Datenerfassung eine eindeutige Trennung in primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle nicht zu. Dennoch ist die Quote von 37% kompletter Unterdrückung dieser Anfälle erstaunlich, zumal sich mit Sicherheit in dieser Zahl eine beträchtliche Quote sekundär generalisierter Anfälle verbirgt. Diesbezüglich decken sich unsere Ergebnisse unter anderem mit den Erfahrungen der Schweizer Lamotrigin-Studie [28]. Trotz der erwähnten methodisch eingeschränkten Beurteilbarkeit, die letztlich auf der Inhomogenität der Datenerfassung bei einer multizentrischen Studie mit 81 Prüfarzten beruhte und in Zukunft praxisrelevante offene Studien mit weniger Zentren und höheren Rekrutierungszahlen geboten erscheinen lässt, deuten die hier vorliegenden Daten ferner die bemerkenswerte therapeutische Bedeutung von Lamotrigin bei generalisierten Epilepsiesyndromen an. Trotz der verhältnismässig niedrigen Patientenzahl mit klassischen generalisierten Anfällen im Rahmen idiopathischer generalisierter Epilepsiesyndrome wie Absencen oder Aufwachmyoklonien sollten auch diese Anfallsformen erfolgreich zu therapieren gewesen sein, nimmt man die Literatur als Massstab [9–11].

Einen eindeutigen therapeutischen Bereich der Plasmakonzentration von Lamotrigin vermochte man wiederum in Übereinstimmung mit der Literatur [22] nicht festzulegen. Allerdings scheint ein therapeutischer Effekt bei einem Lamotrigin-Spiegel unter 1 mg/l entsprechend der Erfahrungen von Wolf [21] eindeutig weniger wahrscheinlich zu sein, auch wenn einzelne Patienten in unserer Studie auch mit solchen Niedrigstspiegeln anfallsfrei wurden.

Zusammenfassend trägt diese Studie weitere Indizien dafür bei, dass Lamotrigin eines der vielversprechendsten neuen Antiepileptika ist. Sein breites Wirkspektrum und vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil lassen vermuten, dass Lamotrigin in der antiepileptischen Pharmakotherapie der nahen Zukunft eine führende Rolle einnehmen wird.

Die Autoren danken dem unbekanntem Gutachter für seine zahlreichen konstruktiven Anmerkungen zur ersten Version dieses Manuskripts, die wesentlich zu einer inhaltlichen Verbesserung beigetragen haben. Ferner danken wir den Ärztinnen und Ärzten der insgesamt 81 beteiligten Prüfzentren für ihren massgeblichen Beitrag zu dieser Studie.

Literatur

- 1 Binnie CD, et al. Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;4:222–9.
- 2 Loiseau P, et al. Randomized double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990;7:136–45.
- 3 Matsuo F, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993;43:2284–91.
- 4 Messenheimer J, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994;35:113–21.
- 5 Smith D, et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:312–22.
- 6 Brodie MJ et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345:476–9.
- 7 Steiner TJ. Comparison of lamotrigine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 1994;35(Suppl. 8):31.
- 8 Sander JWAS, et al. The efficacy and long-term tolerability of lamotrigine in the treatment of severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990;7:226–9.
- 9 Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5:149–51.
- 10 Ferrie CD, et al. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995;91:200–2.
- 11 Manomani V, Wallace SJ. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child* 1994;70:288–90.
- 12 Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992;32:305–7.
- 13 Besag FMC, et al. Lamotrigine for the treatment of epilepsy in childhood. *J Pediatr* 1995;127:991–7.
- 14 Schlumberger E, et al. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:359–67.
- 15 Sterker M, et al. Fatal course of toxic epidermal necrolysis under treatment with lamotrigine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995;33:595–7.
- 16 Makin AJ, et al. Fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Br Med J* 1995;311:292.

- 17 Schaub JE, et al. Multisystem adverse reaction to lamotrigine [letter]. *Lancet* 1994;344:481.
- 18 Hennessy MJ, Wiles CM. Lamotrigine encephalopathy [letter]. *Lancet* 1996;347:974-5.
- 19 Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1994;35 (Suppl. 5):S37-40.
- 20 Warner T, et al. Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide. *Epilepsy Res* 1992;11:147-50.
- 21 Wolf P. Lamotrigine: preliminary clinical observations on pharmacokinetics and interactions with traditional antiepileptic drugs. *J Epilepsy* 1992;5:73-9.
- 22 Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995;50:691-713.
- 23 Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994;44(Suppl. 8):29-35.
- 24 Betts T, et al. Human safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1991;32 (Suppl. 2):17-21.
- 25 Nicholson RJ, et al. Leucopenia associated with lamotrigine [letter]. *Br Med J* 1995;310:504.
- 26 Yuen AWC. Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994;35 (Suppl. 5):33-6.
- 27 Buchanan N. Lamotrigine: clinical experience in 93 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:28-32.
- 28 Wieser HG, Truog B, Vogt H, Honnegger UE. Schweizer Lamotrigin-(Lamictal®)-Studie: Ergebnisse einer offenen, multizentrischen Add-on-Behandlung bei therapieresistenten Epilepsien. *Ars Medici* 1995;6,449-53.

Mitteilungen / Communications / Communications

Varia

Kongresse

Messe «Gesund 98»

15.-18. Oktober 1998, Basel. Erste gesamtschweizerische Gesundheitsmesse, unter dem Patronat des Bundesamtes für Gesundheit. Wissenschaftliches Programm: 15.10.: Ganzheitsmedizin; 16.10.: Herz-Kreislauf-Erkrankungen; 17.10.: Pädiatrie; 18.10.:

Allergologie. Auskunft: Gesund 98, Kommunikation, Frau Suzanne Rouden-Schmidlin, Postfach, 4021 Basel, Tel. 061 686 20 20, Fax 061 686 21 89, e-mail srouden@messebasel.ch, Internet www.messebasel.ch

European Society of Neurology

5.-9. Juni 1999, Mailand.

Frühjahrstagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft

6.-8. Juni 1999, Münsterlingen.

Fortbildungstagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft

4.-6. Juni 1999, Münsterlingen.