

Universitätsklinikum Marburg
Fachbereich Medizin
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Lars Timmermann

**Anwendungsbeobachtung von Lacosamid als
Monotherapie in der Epilepsiebehandlung**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

Elena Kromholz

aus Essen

2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
13.07.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referentin: Prof. Dr. med. Katja Menzler

Korreferent: PD Dr. Ludwig Benes

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	4
TABELLENVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	6
1.1 EPIDEMIOLOGIE	6
1.2 HISTORISCHES AUS DER EPILEPSIEBEHANDLUNG.....	9
1.3 ALLGEMEINE RICHTLINIEN IN DER PHARMAKOTHERAPIE	10
1.4 ANFALLSFREIHEIT UND PHARMAKORESISTENZ.....	11
1.5 LACOSAMID	13
1.5.1 WIRKMECHANISMUS UND PHARMAKOKINETIK	13
1.5.2 WIRKUNG IN DER ADD-ON THERAPIE	15
1.5.3 ZULASSUNG ALS MONOTHERAPIE.....	16
2 FRAGESTELLUNG	18
3 METHODEN UND PATIENTEN.....	19
3.1 PATIENTEN	19
3.2 ERHEBUNG DES DATENSATZES	19
3.3 AUSWERTUNG	20
4 ERGEBNISSE	23
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN UND BEGINN DER THERAPIE	23
4.2 ANFALLSKONTROLLE.....	26
4.3 NEBENWIRKUNGEN UNTER THERAPIE MIT LACOSAMID.....	28
4.4 THERAPIEABBRUCH	31
5 DISKUSSION	34
5.1 WIRKUNG UND ANFALLSFREQUENZ.....	34
5.2 NEBENWIRKUNGEN	39

5.3	ABBRUCH DER MONOTHERAPIE	43
5.4	KRITISCHE WÜRDIGUNG	46
5.5	SCHLUSSFOLGERUNG	48
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	50
7	SUMMARY	52
8	LITERATURVERZEICHNIS	54
9	ANHANG	63
9.1	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	63
9.2	DANKSAGUNG	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AE	Adverse Event
ASD	Antiseizure drug
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
EEG	Elektroenzephalographie
EMA	European Medicines Agency
FDA	US Food and Drug Administration
ILAE	International League Against Epilepsy
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
CRMP-2	Collapsin Response Mediator Protein-2
M	Mittelwert
SD	Standardabweichung

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: DIE BASISVERSION DER 2017ER-ILAE-KLASSIFIKATION DER ANFALLSFORMEN (MODIFIZIERT NACH FISHER ET AL. 2018)	7
ABBILDUNG 2: DEFINITION UND KLASSIFIKATION DER EPILEPSIE (MODIFIZIERT NACH SCHEFFER ET AL. 2017)	8
ABBILDUNG 3: METHODISCHES VORGEHEN IN DER STUDIE	22
ABBILDUNG 4: VERTEILUNG TAGESHÖCHSTDOSEN VON LACOSAMID IN MG (N=50)..	26
ABBILDUNG 5: ANFALLSFREQUENZVERÄNDERUNG UNTER LACOSAMID (N=48)	28
ABBILDUNG 6: LACOSAMID-TAGESDOSEN BEIM AUFTRETEN VON NEBENWIRKUNGEN (N=13)	29

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: MERKMALE BASELINE-DATENSATZ (N=50) VOR BEGINN DER MONOTHERAPIE	24
TABELLE 2: START DER MONOTHERAPIE (N=50).....	25
TABELLE 3: NEBENWIRKUNGEN UNTER LACOSAMID (N=13)	29
TABELLE 4: VERGLEICH DEMOGRAPHISCHE DATEN GRUPPE NEBENWIRKUNGEN (N=13) MIT DER GESAMTGRUPPE (N=50)	30
TABELLE 5: MERKMALE BEI THERAPIEABBRUCH (N=14).....	33

1 Einleitung

1.1 EPIDEMIOLOGIE

Ein epileptischer Anfall äußert sich durch eine in der Regel vorübergehende Dysfunktion des zentralen Nervensystems durch eine abnorme neuronale Aktivität des Gehirns (Fisher et al. 2014). Einen epileptischen Anfall erleiden etwa 10 % der Bevölkerung einmal in ihrem Leben (Perucca and Tomson 2011). An Epilepsie als chronische Erkrankung leiden etwa 50 Millionen Menschen weltweit mit einer Prävalenz von 0,5 %-1 % (Hermann 1999). In Deutschland spricht man von ca. 30.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Inzidenz liegt damit bei 0,04 %, dabei sind ein Drittel der Betroffenen über 60 Jahre alt und ein Drittel sind Kinder (Brandt 2016). Fokale Epilepsien überwiegen mit 62 % gegenüber den generalisierten Epilepsien mit 38 %, abhängig vom Ersterkrankungsalter (Hermann 1999). Grundsätzlich werden Epilepsien nach der *International League Against Epilepsy* (ILAE) in fokale, generalisierte und unbekannte Epilepsien eingeteilt, welches für die Wahl der Behandlung eine wichtige Rolle spielt (Fisher et al. 2017).

Bei fokalen Epilepsien kann die Entladung der Neurone in jedem Teil des Gehirns auftreten (Elger and Berkenfeld et al. 2017).

Die ILAE publizierte 2014 Kriterien, wovon mindestens eins erfüllt sein muss, damit per Definition eine Epilepsie besteht:

1. Mindestens zwei nicht provozierte Anfälle oder Reflexanfälle, zwischen denen mindestens 24 Stunden liegen.
2. Ein nicht provoziertes Anfall oder Reflexanfall verbunden mit einer Wahrscheinlichkeit, während der nächsten 10 Jahre weitere Anfälle zu erleiden, die vergleichbar ist mit dem allgemeinen Rückfallrisiko (mindestens 60 %) nach zwei nicht provozierten Anfällen.
3. Diagnose eines Epilepsie-Syndroms (Fisher et al. 2014, eigene Übersetzung).

Zur weiteren Diagnostik wird nach einem ersten epileptischen Anfall eine ausführliche Anamnese, Untersuchung, Labordiagnostik, Elektroenzephalographie (EEG), cranielle Magnetresonanztomographie (cMRT) und ggf. eine Lumbalpunktion durchgeführt.

Die beiden Abbildungen 1 und 2 zeigen einen Überblick über das mögliche Vorgehen zur Anfallsklassifikation bzw. generell zur Klassifikation der Epilepsie bei Diagnosestellung.

Basisversion der 2017er-ILAE-Anfallsklassifikation

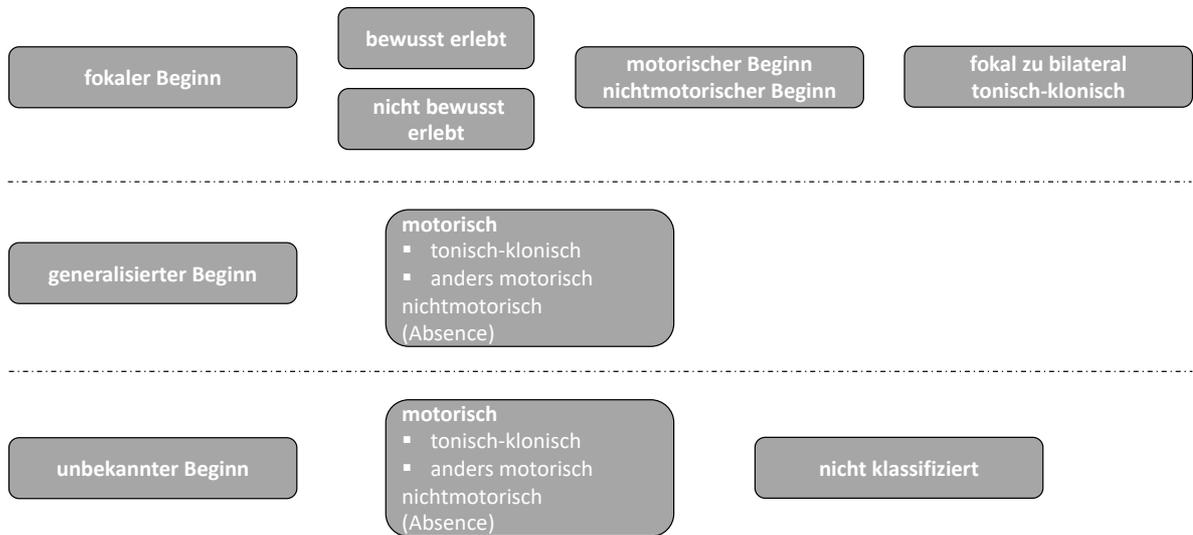


Abbildung 1: Die Basisversion der 2017er-ILAE-Klassifikation der Anfallsformen (modifiziert nach Fisher et al. 2018)

Abbildung 1 zeigt die etwas einfachere Version zur ersten Klassifikation der Anfallsform, auch genannt Basisversion. In dieser Basisversion wird das Auftreten der Epilepsie in generalisiert, fokal und unbekannt aufgeteilt. Zusätzlich wird klassifiziert, ob ein Bewusstseinsverlust auftritt und welche motorische Ausprägung der Anfall aufweist (Fisher et al. 2017). Je nach gewünschter Detailgenauigkeit kann auch die erweiterte Anfallsklassifikation nach ILAE benutzt werden, welche eine genauere Unterteilung in motorische und non-motorische Ausprägungen beinhaltet (Fisher et al. 2017; 2018).

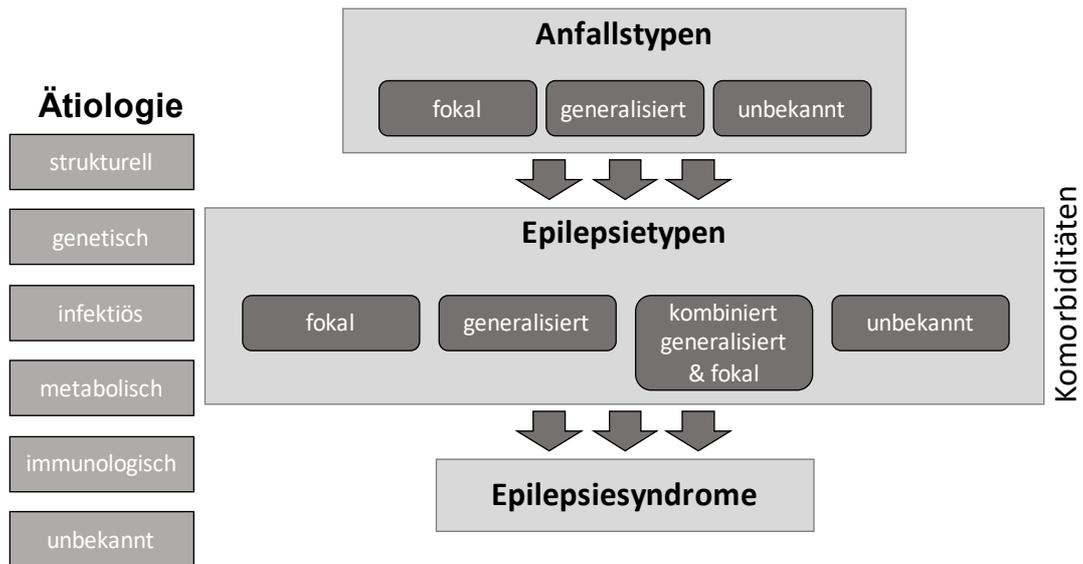


Abbildung 2: Definition und Klassifikation der Epilepsie (modifiziert nach Scheffer et al. 2017)

Abbildung 2 zeigt das Vorgehen zur Klassifikation der Epilepsie zusammengefasst in Scheffer et al. 2017. Dabei wird zuerst der Anfallstyp bei Diagnosestellung bestimmt. Anschließend wird unter Berücksichtigung der EEG-Ableitungen zusätzlich zur klinischen Beurteilung die Art der Epilepsie, also der Epilepsietyp bestimmt. In einem dritten Schritt wird geschaut, ob bei dem Patienten ein Epilepsiesyndrom vorliegt, also ein Cluster an Merkmalen aus Zusammenschau der Befunde. Zusätzlich zu diesem Vorgehen ist es wichtig mithilfe von einer diagnostischen cMRT bereits frühzeitig eine passende Ätiologie der Epilepsie zuzuordnen. Man unterteilt Epilepsien ätiologisch in genetisch, strukturell, infektiös, metabolisch, immunologisch und unbekannt. Auch die Betrachtung von neurologischen und psychiatrischen Komorbiditäten ist besonders bei schweren Verläufen der Epilepsie von großer Relevanz (Scheffer et al. 2017).

Eine genaue Klassifikation ist von großer Bedeutung, da für generalisierte Epilepsien weitaus weniger gut wirksame Medikamente zur Verfügung stehen und vereinzelt sogar durch bestimmte Medikamente ein Anfall ausgelöst werden kann (Elger and Berkenfeld et al. 2017). Zudem ist die Klassifikation mit der richtigen Diagnose entscheidend für die

Prognose und das therapeutische Vorgehen (Brandhoff and Mayer 2019), da die Erkrankung außerdem mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität (Fahrverbot, Berufsunfähigkeit, Medikamenteneinnahme) und einem erhöhten Risiko für anfallsabhängige Verletzungen einhergeht (Perucca and Tomson 2011).

1.2 HISTORISCHES AUS DER EPILEPSIEBEHANDLUNG

Auch wenn die Epilepsie zu den am längsten bekannten Erkrankungen zählt, konnte bis zum 19. Jahrhundert in der Schulmedizin keine zuverlässige Therapie gefunden werden. Im 19. Jahrhundert erkannte man, dass Brom einen positiven Effekt in der Behandlung der Epilepsie erzielte (Gross 1992).

Im Jahre 1912 wurde neben der schlaffördernden Wirkung von Phenobarbital auch über eine Wirkung dieses Medikaments gegen Epilepsie berichtet (Gruber-Gerardy and Merz 2008).

Über zwanzig Jahre später (1937) entdeckten Putnam und Merritt die antikonvulsive Wirkung von Phenytoin. Im Jahre 1945 wurden Oxazolidine entdeckt, die auch bei Absencen, Myoklonien und astatischen Anfällen, Wirkung zeigten (Gross 1992).

Primidon wurde 1954 eingeführt, 1957 Carbamazepin und 1963 die Valproinsäure.

Mit Beginn der 90er Jahre kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Anzahl von Antikonvulsiva und heute existieren über 20 verschiedene *antiseizure drugs* (ASDs), die in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden können (Gruber-Gerardy and Merz 2008).

In Tierversuchen zeigte sich in den 80er Jahren, dass N-acetyl-D-L-alanine-benzylamide das Auftreten von Anfällen verhindern kann (Cortes et al. 1985).

Mehrere Studien belegten die Wirkweise von *amino acids* und im Jahre 1996 wurde dann erstmals das N-benzyl-3-methoxypropanamide, also Lacosamid hergestellt (Choi, Stables, and Kohn 1996).

Eine besondere Bedeutung in der Behandlung der symptomatischen fokalen Epilepsie kommt der Epilepsiechirurgie zu. Besonders bei bestehender Pharmakoresistenz tritt diese Therapieoption in den Vordergrund (Engel 1996).

Der wichtigste Grundbaustein einer erfolgreichen Epilepsiebehandlung bleibt jedoch immer noch eine wirksame Medikation (Elger and Berkenfeld et al. 2017).

1.3 ALLGEMEINE RICHTLINIEN IN DER PHARMAKOTHERAPIE

Schon der erste epileptische Anfall kann bei Hinweisen auf eine Epilepsie im EEG oder cMRT und damit verbundener erhöhter Rezidivneigung eine Indikation zur Therapie darstellen (Perucca and Tomson 2011). Das Rezidivrisiko nach dem ersten epileptischen Anfall liegt bei 42 % im ersten Jahr, ist allerdings abhängig von den Risikofaktoren und der Ätiologie (Brandt 2016).

Das Ziel einer antiepileptischen Pharmakotherapie ist es, die Anfallsfrequenz zu senken und im besten Fall eine Anfallsfreiheit zu erlangen.

Generell kann man zwei verschiedene Wirkungsweisen von Antikonvulsiva unterscheiden:

„1. Blockierung der epileptischen Impulse

2. Verhinderung der Ausbreitung elektrischer Impulse“ (Mayer 2001, Seite 3).

Wenn man eine Epilepsie neu diagnostiziert, sollte ein Medikament für die *first-line* Therapie auf Basis der Diagnose einer fokalen oder generalisierten Epilepsie und individuell abhängig vom Risikoprofil (Komorbiditäten, Komedikation, Kinderwunsch, Schwangerschaft, etc.) des Patienten ausgewählt werden, damit eine gute Effektivität und ausreichende Verträglichkeit mit einem guten Sicherheitsprofil gewährleistet werden kann (Perucca and Tomson 2011).

Die Monotherapie ist dabei der Goldstandard (Baulac et al. 2017) und bietet die Vorteile weniger toxischer Nebenwirkungen, einer besseren *Compliance*, fehlender Interaktionen mit anderen Medikamenten, weniger Kosten und im Falle von Nebenwirkungen einer eindeutigen Zuordnung zum Medikament (Wechsler et al. 2014).

Bei einer fokalen Epilepsie sind derzeit folgenden ASDs für eine Monotherapie zugelassen: Lamotrigin, Levetiracetam, Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Topiramate, Valproat, Zonisamid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Lacosamid und Esclicarbazepin (Medikamentöse Behandlung 2020). Die Zulassung weiterer Monotherapeutika in der Epilepsiebehandlung gestaltet sich schwierig, da Placebo-kontrollierte Studien in diesem Bereich aufgrund des *Nichtbehandelns* einer behandlungsbedürftigen Erkrankung aus ethischer Sicht nicht vertretbar sind (Perucca 2012; Mintzer et al. 2015).

Daher werden die meisten Medikamente erst in Kombinationstherapie zugelassen, um dann später durch Vergleichsstudien mit der Standardmedikation auch die Zulassung als Monotherapeutikum zu bekommen.

Die getrennte Zulassung der Mono- und Kombinationstherapie ist durch die FDA (*the US Food and Drug Administration*) und die EMA (*the European Medicines Agency*) vorgegeben (Baulac et al. 2017).

Bei erfolgloser Ersttherapie wird entweder ein Therapiewechsel vorgenommen oder ein zweites Medikament hinzugefügt, welches das Risiko für Interaktionen, Nebenwirkungen und eine erhöhte Toxizität steigert (St Louis, Rosenfeld, and Bramley 2009).

Eine Polytherapie von mehr als zwei Medikamenten sollte grundsätzlich vermieden werden (French and Faught 2009), muss jedoch in schweren therapieresistenten Fällen unter Umständen eingesetzt werden.

1.4 ANFALLSFREIHEIT UND PHARMAKORESISTENZ

Bis zu 70 % der Patienten haben bei erfolgreicher Therapie die Möglichkeit anfallsfrei zu werden (Nolan et al. 2016). Ein wichtiges Ziel, wenn man sich die gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Folgen rezidivierender Anfälle anschaut.

Epilepsiepatienten sind in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt (Berufswahl, sportliche Aktivitäten, Freizeitgestaltung, Fahrtauglichkeit) und weisen ein erhöhtes Verletzungsrisiko auf (Mahler et al. 2018). Außerdem ist bei Patienten mit Epilepsie die Mortalitätsrate im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht (Devinsky et al. 2016; Fazel et al. 2013; Neligan et al. 2011). Ursachen, die zum Tod führen können, sind unter anderem: Status Epilepticus und iatrogene Ursachen durch z. B. Medikamente, Selbstmord, tödliche Unfälle (Tod durch Ertrinken, Schädel-Hirn-Traumata) und auch mögliche Ursachen für die Entwicklung einer Epilepsie wie z.B. neoplastische Erkrankungen (Neligan et al. 2019; Bell et al. 2008).

Die häufigste Epilepsie-assoziierte Todesursache ist der SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), der vermutlich durch eine anfalls-assoziierte vegetative Begleitreaktion verursacht wird. Er kann mit oder unabhängig von einem akuten Anfall auftreten. Post mortem wird keine spezifische Todesursache gefunden (Surges et al.

2009; Hesdorffer et al. 2011). Das Risiko für einen SUDEP ist besonders bei nicht kontrollierter Epilepsie erhöht. Ein SUDEP tritt häufiger in Zusammenhang mit einem frühen Erkrankungsalter bzw. einer langen Krankheitsdauer auf. Die Risikominimierung eines SUDEPs durch ein schnelles, sicheres Therapieregime und generell die Verbesserung der Lebensqualität (Chung et al. 2010) sind demnach wichtige Gründe für eine erfolgreiche Pharmakotherapie. Durch die richtige Therapie kann das gehäufte Auftreten von Anfällen und die Mortalitätsrate gesenkt werden. Dieses ist jedoch auch abhängig von der *Compliance* der Patienten (Neligan et al. 2019).

Es ist davon auszugehen, dass mit dem ersten, neu verordneten ASD eine Anfallsfreiheit von 61,8 % erreicht werden kann. Diese sinkt bei dem zweiten Medikament auf 41,7 %, bei dem dritten bis fünften auf 16,6 % und ab dem sechsten Medikament auf 0,0 % (Schiller and Najjar 2008).

Eine komplette Anfallsfreiheit besteht, wenn über 10 Jahre keine Anfälle aufgetreten sind und davon bereits fünf Jahre kein Antikonvulsivum eingenommen wurde (Fisher et al. 2014).

Als pharmakoresistent ist eine Epilepsie einzustufen, wenn bei mehr als zwei verschiedenen Präparaten, sei es in Mono- oder Kombinationstherapie, keine Anfallsfreiheit erlangt wurde. Die Pharmakoresistenz liegt aktuell noch bei 20-40 % (Rocamora et al. 2018; Fröscher and May 2012) und tritt häufiger bei Patienten auf, die zusätzlich unter psychiatrischen Begleiterkrankungen leiden (Fröscher and May 2012). Pharmakoresistenz ist häufig auf krankheitsbezogene, medikamentenbezogene und pharmakogenetische sowie pharmakokinetische Mechanismen als Ursache zurückzuführen und ist also abhängig von der Komedikation, von Komorbiditäten und der spezifischen Wirkung bei jedem individuellen Patienten (Fröscher and May 2012).

Die Prävalenz von psychiatrischen Begleiterkrankungen bei Patienten mit anhaltenden Anfällen liegt bei 20 %-55 %. Die Anfallsfrequenz bei einem depressiven Patienten kann um das bis zu 6-fache erhöht sein (Rocamora et al. 2018).

Eine vermehrt auftretende Pharmakoresistenz bei den an Epilepsie erkrankten Patienten hat zudem Auswirkungen auf die Lebensqualität und Mortalität (Shor 2009). Auch wenn grundsätzlich eine Polytherapie aufgrund der sinkenden Chance auf Anfallsfreiheit vermieden werden sollte, besteht immer noch eine Restchance bei einem

pharmakoresistenten Patienten durch Hinzunahme eines weiteren Medikaments eine Anfallsfreiheit zu erlangen (Brodie et al. 2012).

1.5 LACOSAMID

Lacosamid (Vimpat) ist ein *third generation ASD* und ist seit 2008 als *add-on* Therapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab dem 16. Lebensjahr zugelassen (Baulac et al. 2017). Anfang 2017 bekam das Medikament die Zulassung als Monotherapeutikum. In mehreren Studien konnte eine Reduktion der Anfallsfrequenz durch Lacosamid nachgewiesen werden (Chung et al. 2010; Ben-Menachem et al. 2007; Halász et al. 2009). Es darf bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung eingesetzt werden.

1.5.1 WIRKMECHANISMUS UND PHARMAKOKINETIK

Derzeit gibt es das Medikament in oraler und parenteraler Darreichungsform.

Als Filmtablette gibt es Lacosamid in Dosierungen von 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg. Es liegt als R-Enantiomer aus 2-Acetoamido-N-Benzyl-3-Methoxypropionamid vor (Halász et al. 2009). Pharmakodynamisch wirkt das Medikament über die Verstärkung der langsamen Inaktivierung neuronaler Natriumkanäle. Dieses bewirkt eine selektive Verringerung der überschießenden neuronalen Aktivität, wobei die normale Kommunikation der Nervenzellen nicht beeinträchtigt wird (Errington et al. 2008).

Im Gegensatz hierzu kommt es bei den klassischen Antikonvulsiva, wie zum Beispiel Carbamazepin, Phenytoin und Lamotrigin zur Inaktivierung der schnellen Natriumkanäle (Baulac et al. 2017).

Lacosamid ist also das einzige Medikament, dass selektiv die langsame Inaktivierung beeinflusst. Durch diesen Mechanismus konnte bei Lacosamid auch eine positive Wirkung auf Angstsymptome und Depression bei Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie nachgewiesen werden (Rocamora et al. 2018). Dieses ist eine positive Entwicklung, wenn man den oben genannten Effekt einer Depression auf den Verlauf einer Epilepsie betrachtet.

Insgesamt geht man jedoch generell bei Natrium-Kanal-Blockern davon aus, dass diese einen positiveren Effekt auf psychiatrische Begleitsymptome haben, als Medikamente mit anderen Wirkmechanismen (Stephen, Wishart, and Brodie 2017).

Ein zweiter Mechanismus bei Lacosamid ist die Bindung an das CRMP-2 (*Collapsin Response Mediator Protein-2*), welches unter anderem bei Epilepsien fehlreguliert ist (Beyreuther et al. 2007). Welchen Effekt diese Wirkung auf die Epilepsitherapie hat, ist jedoch noch nicht bekannt. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Mechanismus die Entwicklung von abnormalen Zellverbindungen im Gehirn verhindern kann (Shor 2009). Nach oraler Gabe wird Lacosamid vollständig resorbiert und die orale Bioverfügbarkeit liegt bei nahezu 100 %. Die höchste Konzentration erreicht es nach 0,5-4 Stunden und die Plasmahalbwertszeit beträgt ca. 13 Stunden. Dadurch wird Lacosamid in der Regel zweimal täglich verabreicht (Chung et al. 2010). Man startet meist mit 50 mg bis maximal 300 mg zweimal täglich, Kinder ab 4 Jahren oder Patienten unter 50 kg starten mit 2 mg/kg/Tag (Summary of Product Characteristics 2020). Bei Absetzen der Medikation sollte darauf geachtet werden, dass das Medikament ausgeschlichen wird, um das Auftreten eines Anfalls nicht zu provozieren.

Lacosamid hat mit weniger als 15 % eine geringe Plasmaproteinbindung und so gut wie keine Beeinflussung der Cytochrom-P450-Systeme und somit wenig Potenzial für Arzneimittelinteraktionen (Chung et al. 2010).

Lacosamid wird hauptsächlich renal und über die Biotransformation in der Leber eliminiert (Summary of Product Characteristics 2020). Bei Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion muss die Dosis eventuell angepasst werden bzw. die Indikation überprüft werden. Vorsicht ist bei Patienten mit suizidalen Gedanken, Herzrhythmusstörungen (wie z. B. AV-Block) sowie bei der Einnahme von auf die Erregungsleitung des Herzens wirkenden Medikamente geboten, da dort ein verstärkender Effekt entstehen kann (Summary of Product Characteristics 2020).

Als klinisch relevante Nebenwirkungen sind mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von mehr als 10 % Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Diplopie zu nennen, welche in den durchgeführten Studien meist dosisabhängig auftraten und als leicht bis mäßig eingestuft wurden (Summary of Product Characteristics 2020).

Mehrere Studien bei Kindern, welche mit Lacosamid therapiert wurden, zeigten, dass sich die Nebenwirkungen gegenüber Erwachsenen nicht wesentlich unterscheiden (Gavatha, Ioannou, and Papavasiliou 2011; Yorns et al. 2012; Verrotti et al. 2013).

Ein durch Nebenwirkungen bedingter Abbruch der Therapie zeigte sich in einer Vergleichsstudie mit Carbamazepin bei 10,6 % unter Lacosamid im Vergleich zu 15,6 % bei Carbamazepin (Baulac et al. 2017).

Derzeit darf Lacosamid nicht in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit angewendet werden, auch wenn in tierexperimentellen Studien keine teratogene Wirkung nachgewiesen werden konnte (Summary of Product Characteristics 2020).

Kontraindikationen für eine Therapie sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels und ein AV-Block 2. und 3. Grades (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft and KBV 2014).

1.5.2 WIRKUNG IN DER ADD-ON THERAPIE

In drei doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien (SP667, SP755, SP754) wurde die Wirkung von Lacosamid als *add-on* Therapie bereits bewiesen (Chung et al. 2010; Ben-Menachem et al. 2007; Halász et al. 2009). Es zeigte sich eine Verringerung der Anfallsfrequenz von im Schnitt 20 % gegenüber den Placebo-kontrollierten Studiengruppen. Dabei wurde Lacosamid zu der bereits bestehenden Medikation von meist ein bis drei Medikamenten hinzugefügt.

Die erste Studie zeigte besonders in den Gruppen mit 400 mg und 600 mg Lacosamid pro Tag eine deutliche Anfallsreduktion, 39 % in der Gruppe mit 400 mg und 40 % in der Gruppe mit 600 mg. Mit eingeschlossen in diese Gruppen waren 50 %, die per Definition pharmakoresistent waren (>2 Therapieregimes) und meist schon mehr als sieben Therapien durchlaufen hatten (Ben-Menachem et al. 2007).

In der zweiten Studie zeigte sich in einem direkten Vergleich bei einer Dosis von 400 mg pro Tag mit einer Anfallsreduktion von 44,9 % eine bessere Wirkung als bei 200 mg pro Tag mit 35,3 %. Es zeigte sich eine bessere 50 %-responder-rate von 46,3 % bei 400 mg im Vergleich zu 27,5 % bei 200 mg pro Tag (Patienten, die mindestens eine 50 %ige Verbesserung der Anfallsfrequenz aufweisen) (Halász et al. 2009).

In der dritten Studie wurde die Medikation mit 400 mg und 600 mg Lacosamid pro Tag verglichen. Auch wenn sich in der Gruppe mit 600 mg ein leicht positiver Effekt auf die

Anfallsreduktion und die Anfallsfreiheit nachweisen ließ, war das Auftreten von *adverse events* (AE) in dieser Gruppe deutlich höher als bei 400 mg. Adverse events traten vor allem in der Anfangsphase auf. Daher sollte in der Titrationsphase individuell die Dosis, abhängig von der Verträglichkeit und Effektivität, angepasst werden (Chung et al. 2010). Relevante Nebenwirkungen waren mit dem Nervensystem oder mit dem Gastrointestinaltrakt assoziiert. Besonders häufig traten dosisabhängig Schwindel und Übelkeit auf. Bei manchen Patienten zeigte sich eine Verlängerung des PR-Intervalls im EKG, welches klinisch jedoch keine Relevanz hatte (Chung et al. 2010).

Die Abbruchrate durch AEs lag im Schnitt bei ca. 13 %, welche jeweils wieder dosisabhängig war (durchschnittliches Ergebnis aus: Ben-Menachem et al. 2007; Halász et al. 2009; Chung et al. 2010).

Insgesamt gilt Lacosamid in der *add-on* Therapie als gut verträglich und sicher (Steinhoff et al. 2016). Auch bei Kindern zwischen 4 und 17 Jahren wurde in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien die Wirkung von Lacosamid als *add-on* Medikation nachgewiesen (Farkas et al. 2019; Rastogi and Ng 2012). Farkas et al. zeigte eine *50 %-responder-rate* von 52,9 % und zeigte ähnliche AEs wie bei den Erwachsenen. Auch dort zeigte sich die Verträglichkeit als insgesamt sehr gut. Im Vergleich zu der Erwachsenenstudie fiel auf, dass die *responder-rate* bei der Placebogruppe leicht erhöht war, welches jedoch nicht untypisch für Kinder ist, da diese unterschiedlich auf Medikamente reagieren können. In der Studie von Rastogi et al. zeigten sich zusätzlich zu den bereits beschriebenen Nebenwirkungen bei Erwachsenen auch andere Ausprägungen in Form von Ödemen im Gesicht (Rastogi and Ng 2012).

1.5.3 ZULASSUNG ALS MONOTHERAPIE

Die Zulassung eines Antikonvulsivums in Monotherapie gestaltet sich wie in Kapitel 1.3 beschrieben als Herausforderung, da eine angemessene Behandlung aus ethischer Sicht gewährleistet sein muss (Perucca 2012; Mintzer et al. 2015).

Die EMA empfiehlt daher Studien, in denen Therapien mit einer bereits bestehenden Standardtherapie verglichen werden und für eine Zulassung mindestens ein vergleichbares oder sogar besseres Nutzen-Risiko-Verhältnis zeigen (Baulac et al. 2017). Aus Sicht der FDA könnten beide dieser Medikamente ineffektiv sein. Daher reicht bei der FDA dieses Vorgehen nicht aus, um ein Medikament für eine Therapie zuzulassen.

Sie empfiehlt daher Studien, in denen der Wechsel auf eine Monotherapie untersucht wird und diese Ergebnisse mit historischen Werten anderer Studien verglichen werden (Wechsler et al. 2014).

Der Nutzen und die Risiken einer Therapie werden zusätzlich in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen untersucht, da diese die eigentliche Praxis und die Umsetzung im klinischen Alltag untersuchen und schließlich eine generelle Aussage über die Effektivität und Verträglichkeit der Therapie im klinischen Alltag erlauben (Glauser et al. 2013).

Patienten, die mit Lacosamid als *add-on* Therapie behandelt wurden und das Medikament über einen längeren Zeitraum eingenommen hatten, zeigten auch nach mehreren Jahren eine gute Verträglichkeit der Medikation mit einer konstanten Anfallsreduktion (Rosenow et al. 2016). Dieser Erfolg ließ sich auch in der klinischen Praxis bestätigen (Runge et al. 2015). In einer direkten randomisierten, doppelblinden Vergleichsstudie mit Carbamazepin zeigte Lacosamid in Monotherapie eine als gleichwertig angesehene Wirkung (Baulac et al. 2017). Die Studie wurde nach den Richtlinien der EMA und der ILAE durchgeführt. Gründe für den Abbruch der Therapie in dieser Studie waren in der Lacosamid-Gruppe hauptsächlich Nebenwirkungen wie Schwindel und Rötungsneigung und in der Carbamazepin-Gruppe Rötungsneigung, erhöhte Leberwerte (γ GT und/oder ALT) und eine vermehrte Schläfrigkeit. Die Anzahl der Arzneimittelinteraktionen bei Patienten über 65 Jahren in der Lacosamid-Gruppe war mit 35 % deutlich geringer als in der Carbamazepin-Gruppe mit 53 % (Baulac et al. 2017). Besonders die Gruppe von Patienten über 65 Jahren profitiert generell von einer Monotherapie, da diese Altersgruppe prädestiniert dafür ist, AEs zu entwickeln. Dieses steht unter anderem in Zusammenhang mit der Einnahme von vielen anderen Medikamenten und dem damit verbundenen Risiko einer erhöhten Toxizität bzw. Interaktionen (Deutsche Epilepsievereinigung 2019).

Die durch die FDA empfohlene historisch-kontrollierte Multicenterstudie von Wechsler im Juni 2014 zeigte, dass Lacosamid effektiv in seiner Wirkung ist und ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Dabei wurde die Umstellung auf die Monotherapie mit Lacosamid untersucht (Wechsler et al. 2014).

Die genannten Studien führten am Ende zur Zulassung von Lacosamid in Monotherapie zu Beginn des Jahres 2017.

2 Fragestellung

Das Ziel dieser Studie war es, erste Erfahrungen in der klinischen Praxis mit Lacosamid als Monotherapeutikum zu sammeln.

Die Umstellung einer Kombinationstherapie mit Lacosamid auf eine reine Monotherapie und Ersteinstellungen auf Lacosamid wurden klinisch untersucht. Es wurde analysiert, ob sich Lacosamid durch eine Effektivität und eine gute Verträglichkeit langfristig etabliert.

Für die Studie wurden Daten von Patienten, die Lacosamid in Monotherapie erhielten, retrospektiv untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag dabei auf der Veränderung der Anfallsfrequenz, den Therapieabbrüchen und den aufgetretenen Nebenwirkungen.

3 Methoden und Patienten

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Anwendungsbeobachtung über das Antikonvulsivum Lacosamid am Epilepsiezentrum Hessen in der Neurologischen Universitätsklinik Marburg (Leitung Prof. Dr. Susanne Knake).

3.1 PATIENTEN

Alle in der Epilepsieambulanz behandelten Patienten, die zwischen Januar 2017 und November 2018 Lacosamid in Monotherapie erhielten, wurden berücksichtigt. Es wurden insgesamt 50 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren ein nicht stattgefundener *Follow-Up* Termin nach begonnener Therapie und eine nicht-bestätigte Diagnose der Epilepsie.

3.2 ERHEBUNG DES DATENSATZES

Die Patientensuche erfolgte über das Krankenhausinformationssystem des Universitätsklinikums Marburg *ORBIS* (©Agfa HealthCare GmbH). Bei allen Patienten wurden für den *Baseline*-Datensatz (Tag der Einstellung auf Lacosamid) demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Ätiologie, Art der Epilepsie, familiäres Risiko und die bisherige Behandlung sowie die Indikation für die Therapie mit Lacosamid betrachtet.

Berechnet und dokumentiert wurden die durchschnittliche Anzahl der bisher eingenommenen Antikonvulsiva, die direkt vor der Umstellung auf Lacosamid eingenommene antikonvulsive Medikation und der Umstellungsgrund. Patienten, die mehr als ein Medikament vor Lacosamid eingenommen hatten, waren schon vor Beginn der Monotherapie medikamentenrefraktär. Es lag also per Definition eine Pharmakoresistenz vor.

Das *Follow-Up* wurde nach ca. 6 Monaten und, falls vorhanden, nach 12 Monaten beurteilt. Für diesen Datensatz wurden die aufgetretenen Anfälle seit Beginn der Lacosamid-Therapie, aufgetretene Nebenwirkungen sowie Therapieabbrüche und ihre

Ursachen erhoben. Darüber hinaus wurde im Falle eines Therapieabbruchs erfasst, auf welche Therapie umgestellt wurde.

Die einzelnen Dosen zu Beginn und im Verlauf der Therapie wurden dokumentiert, um später einen eventuellen Zusammenhang zwischen Dosis und Nebenwirkung bzw. Dosis und Anfallsfrequenz herstellen zu können. Es wurde dort immer die Tageshöchstdosis insgesamt betrachtet. Die Daten wurden aus den Arztbriefen und Gesprächsdokumentationen der behandelnden Ärzte gewonnen. Die Verlaufskontrollen im Rahmen der klinischen Versorgung fanden nach drei bis sechs Monaten statt und bei einem Teil der Patienten lag auch ein *Follow-Up* nach einem Jahr vor.

Abbildung 3 (s. Seite 22) gibt einen Überblick über das praktische Vorgehen in der Studie. In einem *Flow Chart* Diagramm wird die Aufteilung der Patienten in die verschiedenen Untersuchungsgruppen veranschaulicht.

3.3 AUSWERTUNG

Für die statistische Auswertung wurden das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel für Mac (Version 16.43) und die Statistik- und Analysesoftware IBM SPSS *Statistics* (Version 27) verwendet.

Die Beschreibung der demographischen Patientendaten (s. o.), der Nebenwirkungen, der Therapieabbrucher und der Rückumstellung auf ein alternatives Antikonvulsivum fand mittels deskriptiver Statistik statt. Es wurden absolute sowie relative Häufigkeiten, Mittelwert und Standardabweichungen berechnet und beschrieben.

Die Entwicklung der Anfallsfrequenz zwischen *Baseline* und *Follow-Up* Datensatz wurde statistisch mithilfe des Chi²-Tests der Statistik- und Analysesoftware SPSS ausgewertet.

Es wurde folgendermaßen vorgegangen:

Zu Beginn (*Baseline*) wurde die Anfallsfrequenz deskriptiv erhoben. Im Verlauf (*Follow-Up*) wurden die Patienten dann in vier Gruppen eingeteilt:

1. Anfallsfrei (alle Patienten, die schon vor der Therapie mit Lacosamid anfallsfrei waren und es auch geblieben sind)
2. Verbesserung und Anfallsfreiheit (Patienten, die durch Lacosamid anfallsfrei wurden)

3. Verbesserung ohne Anfallsfreiheit (Patienten, bei denen weniger Anfälle auftraten, jedoch ohne komplette Anfallsfreiheit)

4. Keine Verbesserung der Anfallsfrequenz.

Je nach Start der Therapie konnten die Daten bei den Patienten entweder an einem Zeitpunkt nach ca. 6 Monaten oder zu einem zweiten Zeitpunkt nach 12 Monaten erhoben werden.

Zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Dosis, Anfallsfreiheit und Verbesserung der Anfallsfrequenz nach 6 Monaten wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient herangezogen. Nach 12 Monaten wurde aufgrund einer mangelnden Datenlage keine erneute statistische Berechnung durchgeführt.

Die Liste der Nebenwirkungen ergab sich aus den häufig aufgetretenen AEs in bereits durchgeführten Studien, den in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen und den von den Patienten in den *Follow-Up*-Gesprächen berichteten und durch die behandelnden Ärzte als relevant eingeschätzten und notierten Nebenwirkungen.

Die Häufigkeit der einzelnen Nebenwirkungen in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Therapieabbrecher wurde ebenfalls mittels deskriptiver Statistik beschrieben und analysiert. Für den Zusammenhang zwischen Höhe der Dosis und aufgetretener Nebenwirkung wurde ebenfalls die Spearman'sche Rangkorrelation verwendet.

In der Gruppe der Therapieabbrecher wurde untersucht, wie lange das Medikament eingenommen wurde (*retention-rate*) und die einzelnen Ursachen, die zum Abbruch führten, im Zusammenhang untersucht. Um besondere Merkmale dieser Gruppe herauszufiltern, wurden demographische Daten wie das Alter, Geschlecht, die mediane Krankheitsdauer, die Ätiologie, die Epilepsieart, familiäres Risiko und die Anzahl der Vormedikation bzw. eine Pharmakoresistenz im Vergleich zur Gruppe der Patienten, die die Therapie fortführten, hier erneut aufgeführt und analysiert.

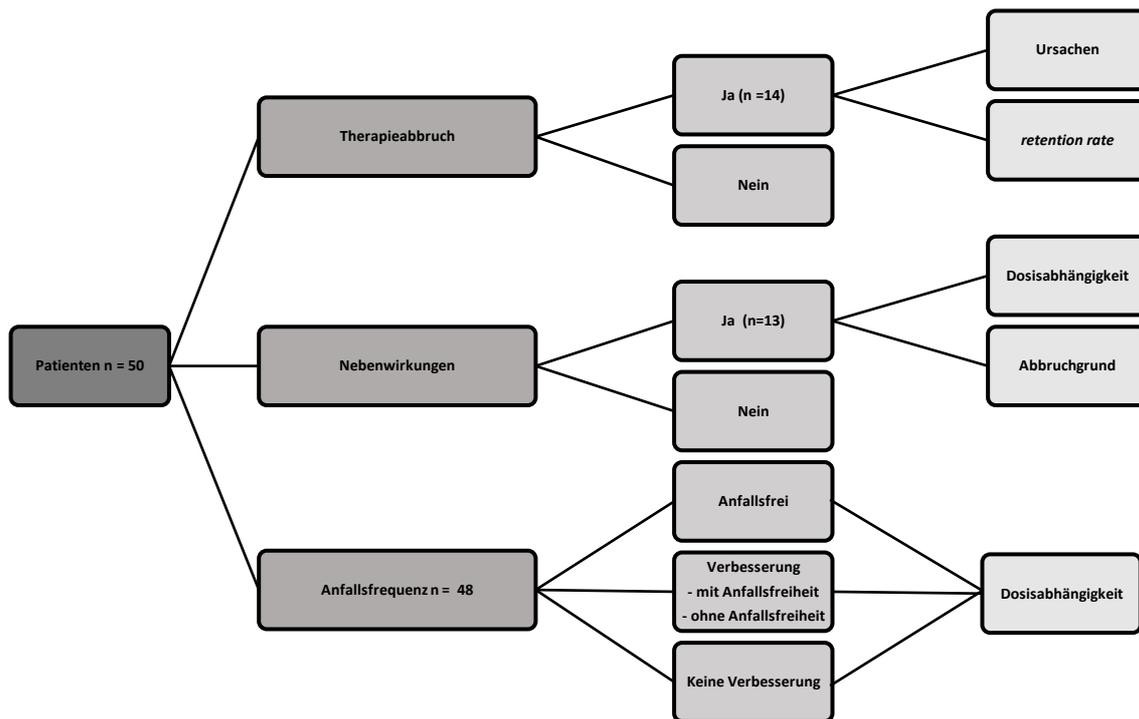


Abbildung 3: Methodisches Vorgehen in der Studie

4 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 50 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Ein Patient ist nach Einschluss in die Studie verstorben, bei einem anderen wurde die Diagnose revidiert, weswegen nur bei 48 Patienten die vollständigen Daten, inklusive *Follow-Up*, erhoben werden konnten. Die Ursache des Todes und ein damit verbundener möglicher Zusammenhang zur Erkrankung oder Medikation konnte aufgrund der retrospektiven Datenauswertung nicht weiter eruiert werden.

Bei 11 Patienten (22 %) konnte in dem oben angegebenen Zeitraum nur ein *Follow-Up* berücksichtigt werden. Die restlichen Patienten kamen mindestens zweimal zu einem *Follow-Up*-Gespräch in die Epilepsieambulanz des Epilepsiezentrum der Universitätsklinik Marburg oder es wurden telefonische Verlaufsgespräche durchgeführt.

4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN UND BEGINN DER THERAPIE

Die demographischen Daten vor Beginn der Monotherapie mit Lacosamid sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei der Erhebung dieser Daten wurden alle 50 Patienten inklusive des im Verlauf verstorbenen Patienten eingeschlossen.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug im Mittel (M) 45,4 Jahre (Standardabweichung, SD 17,92). Es wurden insgesamt mehr Frauen n=28 auf das Medikament eingestellt und die mittlere Krankheitsdauer der Patienten bei Therapiebeginn lag bei 8,31 Jahren (SD 8,65). Die durchschnittliche Anzahl der zuvor eingenommenen Antikonvulsiva lag bei 2,37 (SD 2,34). Bei Start der Therapie wurden 29 Patienten (58 %) als medikamentenrefraktär eingestuft.

Bei 10 Patienten (20 %) wurde Lacosamid zuvor schon als Kombinationstherapie eingesetzt (Tabelle 2) und 5 Patienten (10 %) bekamen Lacosamid als *first-line* Therapie. Die häufigsten Antikonvulsiva, von denen auf Lacosamid umgestellt wurde, waren Levetiracetam (34 %) und Lamotrigin (16 %).

Ein *offlabel*-Einsatz bei generalisierter Therapie kam bei 3 Patienten vor.

Gründe für die Umstellung auf Lacosamid waren überwiegend fehlende Wirkung der Vormedikation mit fehlender Anfallsfreiheit (14 Patienten), aufgetretene Nebenwirkungen (24 Patienten) oder die Kombination aus beidem (5 Patienten).

Demographische Merkmale

Alter, M (SD)	45,4 (17,92)
Geschlecht n (%)	
<i>weiblich</i>	28 (56)
<i>männlich</i>	22 (44)
Mittlere Krankheitsdauer (Jahre) M (SD)	8,31 (8,65)
Ätiologie n (%)	
<i>genetisch</i>	0
<i>strukturell</i>	20 (40)
<i>infektiös</i>	4 (8)
<i>metabolisch</i>	0
<i>immunologisch</i>	1 (2)
<i>unbekannt</i>	25 (50)
Epilepsieart n	
<i>generalisiert</i>	3
<i>fokal</i>	42 (<i>frontal n=5, temporal n=23, unklar n=8, parietotemporal n=1, parietal n=1, frontotemporal n=1, insular n=1, bihemisphärisch n=1, parietooccipital n=1</i>)
<i>generalisiert und fokal kombiniert</i>	2
<i>unklar</i>	3
Familiäres Risiko n (%)	6 (12 %)
Anzahl der Vormedikation M (SD)	2,37 (2,34)
<i>refraktär n (%)</i>	29 (58)

Tabelle 1: Merkmale Baseline-Datensatz (n=50) vor Beginn der Monotherapie

Alle Patienten, die neu auf Lacosamid eingestellt wurden, bekamen einen Eindosierungsplan für eine langsame Aufsättigung der Medikation. Dabei wurde bei einem Großteil (n=27) mit 50-0-50 mg/Tag gestartet und klinisch die Dosiserhöhung je nach Verträglichkeit angepasst, diese wurde bis maximal 250-0-250 mg/Tag gesteigert. Die Tageshöchstdosen, die im Verlauf erreicht wurden, werden in Abbildung 4 wiedergegeben.

Bei den Patienten, die Lacosamid vorher bereits in Kombination erhielten, konnte die Zieldosis meist schneller erreicht werden. Entweder wurde die bereits vorhandene Dosis aufdosiert oder die Dosis war bereits als alleinige Therapie ausreichend und wurde nach Absetzen der Kombinationstherapie so fortgeführt.

Monotherapie

Vormedikation

<i>Erstmedikation n (%)</i>	5 (10)
<i>Umstellung von vorheriger Kombinationstherapie mit Lacosamid n (%)</i>	10 (20)
<i>Umstellung von anderer Monotherapie (%)</i>	35 (70)

Indikation n (%) für Einstellung auf Lacosamid

<i>Nebenwirkungen</i>	24 (48)
<i>fehlende Wirksamkeit Vormedikation</i>	14 (28)
<i>Ersteinstellung</i>	5 (10)
<i>Reduktion der Polytherapie/Kombinationstherapie (1 = anfallsfrei nach Epilepsiechirurgie, 1 = anfallsfrei)</i>	2 (4)
 <i>Nebenwirkungen + fehlende Wirksamkeit</i>	 5 (10)

Tabelle 2: Start der Monotherapie (n=50)

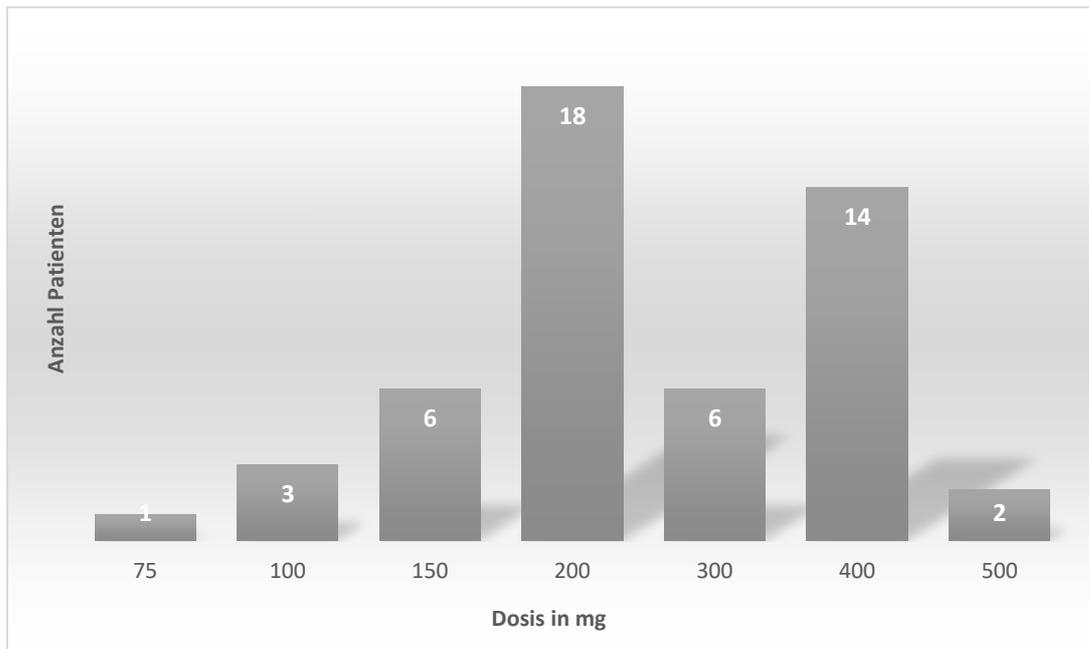


Abbildung 4: Verteilung Tageshöchstdosen von Lacosamid in mg (n=50)

4.2 ANFALLSKONTROLLE

Die Anfallskontrolle wurde an den *Follow-Up*-Terminen (nach 6 oder 12 Monaten) mithilfe des Chi-Quadrat-Tests statistisch ausgewertet. Bei 11 Patienten lag nur ein einziger *Follow-Up*-Termin vor, da diese in unserem Untersuchungszeitraum noch nicht länger mit Lacosamid behandelt wurden. Bei den restlichen Patienten fand ein zweiter *Follow-Up*-Termin nach durchschnittlich einem Jahr statt. Für die Analyse der Anfallskontrolle im letzten *Follow-Up* konnten nur 48 der 50 Patienten aufgrund des Ausschlusses von zwei Patienten berücksichtigt werden. Bei einem Patienten wurde die Diagnose *Epilepsie* nach einem Erstereignis revidiert, da kein morphologisches Äquivalent in der Bildgebung gefunden wurde und kein erneuter Anfall auftrat. Ein anderer verstarb, ohne einen Zusammenhang zur Epilepsie nachweisen zu können. Dieser fiel ebenfalls aus der Berechnung heraus.

Daher wird auch die Anfallsfrequenz im *Baseline-Datensatz* für einen besseren Vergleich nur bei 48 Patienten beschrieben. In dem *Baseline-Datensatz* vor Beginn der Therapie mit Lacosamid waren 12 (25 %) der 48 Patienten anfallsfrei. Bei 3 (6,3 %) Epilepsiepatienten lag bisher nur ein Anfall als Erstereignis vor. Bei 20 (41,7 %) Patienten

traten im Schnitt ein oder mehr als ein Anfall im Monat auf. Durchschnittlich einmal pro Jahr trat ein Anfall bei 6 (12,5 %) Patienten auf und durchschnittlich zweimal pro Jahr bei 7 Patienten (14,6 %).

In der Berechnung beim letzten vorliegenden *Follow-Up* zeigten sich hinsichtlich der Anfallsfrequenz unter Lacosamid signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich zur *Baseline* ($\chi^2=9.50$, $p=.023$, $n=48$) mit 12 (25 % der Gesamtgruppe) weiterhin anfallsfreien Patienten, 19 (40 %) Patienten, welche im Verlauf unter der Therapie eine Anfallsfreiheit erlangten, 4 (8 %) Patienten mit einer Verbesserung der Anfallsfrequenz ohne abschließende Anfallsfreiheit und 13 (27 %) Patienten mit unveränderter Anfallsfrequenz, also keiner Verbesserung (s. Abbildung 4). Die 12 Patienten, die weiterhin unter der Therapie mit Lacosamid anfallsfrei waren, waren dies demnach auch schon unter der vorherigen Therapie. Dort zeigte sich keine Veränderung.

In der Gruppe der 19 Patienten mit neu erreichter Anfallsfreiheit waren 10 Patienten (53 %) weiblich und 9 (47 %) männlich. Die mittlere Krankheitsdauer in der Gruppe der Patienten, die eine Anfallsfreiheit erlangten, betrug 3,39 Jahre (SD 2,22). Unter den im Verlauf anfallsfreien Patienten befanden sich 8 Patienten, die zuvor als medikamentenrefraktär eingestuft wurden, also schon mehr als 2 erfolglose Therapieregimes durchlaufen hatten. Unter den 4 Patienten, bei denen sich eine Verbesserung ohne abschließende Anfallsfreiheit zeigte, waren 3 Patienten zuvor pharmakoresistent. In der Gruppe ohne Verbesserung, also mit unveränderter Anfallsfrequenz waren 10 von 13 Patienten pharmakoresistent.

In der Analyse der aufgeführten Tageshöchst-dosis und Anfallsfreiheit (komplett frei von Anfällen) zum ersten vorliegenden *Follow-Up* zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang: $r=-.38$ $n=48$, $p=.008$.

Zwischen der Dosis und der Verbesserung der Anfallsfrequenz (keine abschließende Anfallsfreiheit) konnte kein Zusammenhang beobachtet werden.

Bei vorliegendem zweiten *Follow-Up* wurde der Zusammenhang aufgrund mangelnder Daten nicht erneut berechnet, da es entweder zu keiner Veränderung zum ersten *Follow-Up* kam oder die Therapie bereits abgebrochen wurde. Für eine statistische Berechnung reichte die Datenlage daher nur beim ersten *Follow-Up* aus.

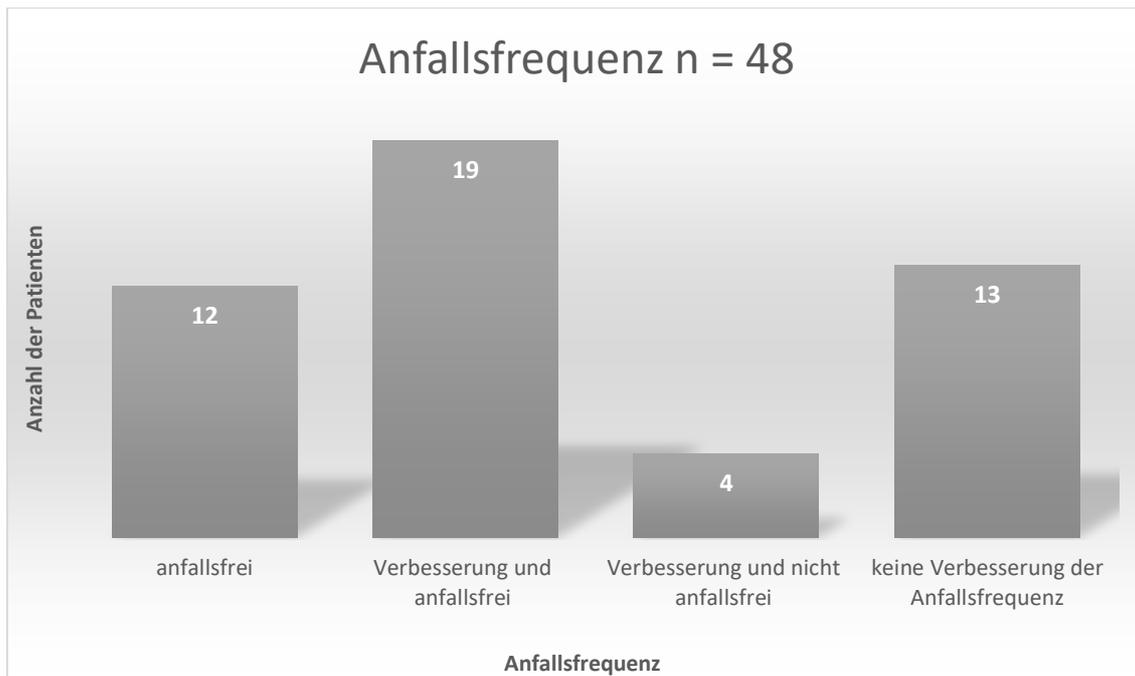


Abbildung 5: Anfallsfrequenzveränderung unter Lacosamid (n=48)

4.3 NEBENWIRKUNGEN UNTER THERAPIE MIT LACOSAMID

Insgesamt traten bei 13 Patienten (27 %) nachweisbare und in Zusammenhang mit Lacosamid stehende Nebenwirkungen auf.

Tabelle 4 zeigt die Auflistung der Nebenwirkungen, die allgemein bei Lacosamid nachgewiesen wurden und die Anzahl der Patienten, bei denen in der durchgeführten Studie Nebenwirkungen auftraten. Nebenwirkungen, die als Abbruchgrund angegeben wurden, waren Stimmungsschwankungen (n=1), Schwellungen im Gesicht (n=1) und Haarausfall (n=2).

Ein Zusammenhang zwischen einer zu hohen Dosis und aufgetretener Nebenwirkung konnte nicht hergestellt werden. Die Korrelation zwischen Nebenwirkungen und Dosis war nicht signifikant $r = -.23$ $n = 48$, $p = .12$. Hier wurden nur 48 Patienten aufgrund der oben genannten Gründe berücksichtigt.

Bei drei Patienten (6 %) traten mehrere Symptome in Zusammenhang mit der Lacosamideinnahme auf. Ein Patient berichtete, unter Kopfschmerzen, Schwindel und Konzentrationsstörungen zu leiden. Ein weiterer Patient berichtete über Diplopie und psychische Begleiterscheinungen (Stimmungsschwankungen). Der dritte Patient litt

ebenfalls vermehrt unter vegetativen Nebenwirkungen, wie Schwindel und Konzentrationsstörungen.

Nebenwirkungen (27%)

Kopfschmerzen	0
Schwindel	1
Diplopie	0
Übelkeit	0
Koordinationsstörungen, Nystagmus, Tremor	0
Haarausfall	3
geschwollene Augen	1
psychische Nebenwirkungen	0
Konzentrationsstörung	3
Juckreiz	1
Wortfindungsstörung	1
Mehrere Nebenwirkungen (s. Text)	3

Tabelle 3: Nebenwirkungen unter Lacosamid (n=13)

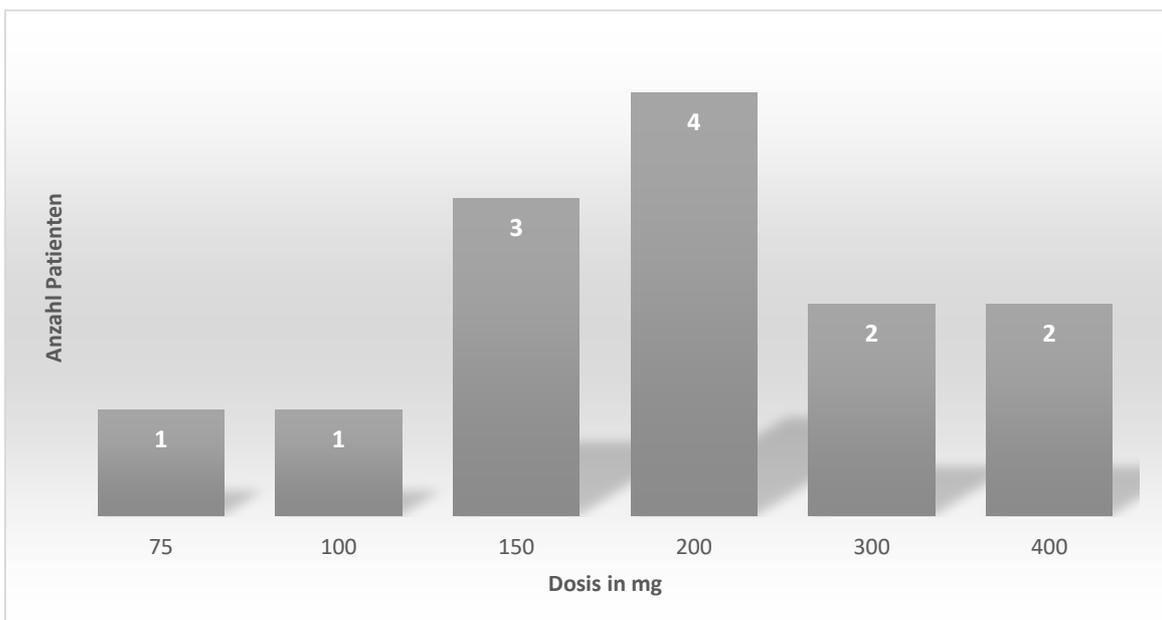


Abbildung 6: Lacosamid-Tagesdosen beim Auftreten von Nebenwirkungen (n=13)

Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten, die Nebenwirkungen angegeben hatten (7 P, 54 %) war die Ätiologie der Epilepsie unbekannt. In fünf Fällen (5 P, 38 %) zeigte sich eine strukturelle und einmal (8 %) eine infektiöse Ätiologie. Eine statistische Analyse über einen potenziellen Zusammenhang zwischen Ätiologie und Nebenwirkungen war aufgrund der geringen Fallreihe mit insgesamt nur 13 Patienten mit Nebenwirkungen nicht möglich. Alle Patienten in dieser Gruppe litten unter einer fokalen Epilepsie, für welche das Medikament in Monotherapie zugelassen ist. Davon waren 8 Patienten (62 %) weiblich und 38 %, also 5 Patienten männlich, wobei insgesamt auch eine Mehrzahl weiblicher Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden. Bei insgesamt 28 weiblichen Patienten in der Gesamtgruppe traten demnach in 29 % der Fälle Nebenwirkungen auf und bei insgesamt 22 männlichen Patienten, in 23 % der Fälle.

Bei insgesamt 24 der 50 Patienten war der Umstellungsgrund auf die Therapie mit Lacosamid aufgetretene Nebenwirkungen unter den zuvor eingenommen ASDs. Bei 7 dieser 24 Patienten traten auch unter der Therapie mit Lacosamid Nebenwirkungen auf. Dabei handelte es sich jedoch um in Verbindung mit Lacosamid neu aufgetretene AEs wie Juckreiz, Schwindel, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen und Wortfindungsstörungen. Die Umstellung auf Lacosamid erfolgte aufgrund anderer Begleiterscheinungen unter den vorherigen ASDs.

In Tabelle 4 wird die Gruppe der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, mit der Gesamtgruppe verglichen. Dort zeigte sich kein nennenswerter Unterschied.

Bei den *off-label*-Behandlungen (generalisierte Epilepsie) traten keine Nebenwirkungen auf.

Merkmal	Gruppe	Anzahl
	Nebenwirkungen	Gesamtgruppe
	n=13	n=50
Alter M (SD)	43,38 (16,93)	45,4 (17,92)
Medikamentenrefraktär (%)	8 (62)	29 (58)
Mittlere Krankheitsdauer M (SD)	7,77 (9,49)	8,31 (8,65)

Tabelle 4: Vergleich Demographische Daten Gruppe Nebenwirkungen (n=13) mit der Gesamtgruppe (n=50)

4.4 THERAPIEABBRUCH

Bei 14 Patienten (29 %) wurde die Therapie mit Lacosamid in Monotherapie in der hier durchgeführten Studie im Verlauf abgebrochen. Zur Analyse des Therapieabbruchs wurden 49 der 50 Patienten mit einbezogen. Der Patient mit revidierter Diagnose wurde nicht berücksichtigt. Im Schnitt wurde die Therapie nach 4,8 Monaten (Rechnung mit 30 Tagen pro Monat) abgebrochen. Es ging in der Gruppe der „Therapieabbrecher“ lediglich um die Beendigung der Monotherapie. Die Erweiterung auf eine Kombinationstherapie mit Fortsetzen der Lacosamidtherapie wurde hier auch als Abbruch mitberücksichtigt.

Gründe für den Abbruch und die einzelnen Merkmale bzw. die demographischen Zusammenhänge können aus Tabelle 5 entnommen werden. Ursachen waren bei 7 Patienten (50 %) eine nicht ausreichende Wirkung (keine Anfallsfreiheit) unter der neuen Medikation und bei 4 Patienten (29 %) aufgetretene Nebenwirkungen, wie bei zwei Patienten Haarausfall, einmal geschwollene Augen und psychische Nebenwirkungen wie Stimmungsschwankungen. Ein Patient setzte die Medikation aus unbekanntem Grunde selbst ab und ein anderer ist nach Beginn der Therapie verstorben. Eine Nachverfolgung der Todesursache konnte, wie in Kapitel 4 beschrieben, nicht durchgeführt werden. Dieser Patient gehörte jedoch formal auch in die Abbruchgruppe und wurde hier mitberücksichtigt.

Nur 3 Patienten aus dieser Gruppe nahmen das Medikament über den ersten *Follow-Up*-Termin von 6 Monaten hinaus ein. Bei den restlichen Patienten kam kein *Follow-Up*-Termin nach 12 Monaten zustande und die Therapie wurde bereits zuvor abgebrochen. Unter diesen 3 Patienten befand sich ein Patient, der die Therapie trotz Anfallsfreiheit im Verlauf selbst beendete. Ein Patient zeigte auch nach 12 Monaten keine Verbesserung und ein anderer zeigte eine Verschlechterung der Anfallsfrequenz im Laufe der Behandlung.

In dem Patientenkollektiv der *Therapieabbrecher* waren schon vor Beginn der Therapie mit Lacosamid 10 von 14 Patienten (71 %) pharmakoresistent, wurden also zuvor bereits mit mehr als einem erfolglosen Therapieregime behandelt. Unter den Patienten, die die Therapie mit Lacosamid in Monotherapie fortführten, waren vor Therapiebeginn 18 Patienten pharmakoresistent, dies entspricht 51 %.

Bei 3 Patienten, bei denen der Indikationsgrund für die Einstellung auf Lacosamid AEs waren, waren auch diese im Verlauf der Abbruchgrund. Nur bei einem Patienten war die Ursache des Abbruchs neu aufgetretene Nebenwirkungen unter der Therapie mit Lacosamid.

Nach Abbruch der Therapie mit Lacosamid wurden 4 Patienten auf Brivaracetam umgestellt. Bei 6 Patienten wurde eine Kombinationstherapie mit Lacosamid initiiert, wovon 2 dieser 6 Patienten bereits in der Vergangenheit mit Lacosamid als *add-on* Therapie behandelt wurden. Es wurde demnach bei fast der Hälfte der Abbrüche der Monotherapie die Therapie mit Lacosamid nicht vollständig eingestellt, sondern als Kombinationstherapie erweitert.

Bei 4 Patienten wurde die medikamentöse Behandlung komplett eingestellt.

Therapieabbruch Monotherapie

Anzahl n von 49 (%)	14 (29)
Retention Rate in Monaten (d)	4,8 (144)
Alter in Jahren M (SD)	41,36 (15,58)
Geschlecht n (%)	
<i>weiblich</i>	9 (64)
<i>männlich</i>	5 (36)
Mediane Krankheitsdauer in Jahren M (SD)	13,29 (11,38)
Ätiologie n (%)	
<i>genetisch</i>	0
<i>strukturell</i>	7 (50)
<i>infektiös</i>	2 (14)
<i>metabolisch</i>	0
<i>immunologisch</i>	0
<i>unbekannt</i>	5 (36)

Epilepsieart n	
<i>generalisiert</i>	0
<i>fokal</i>	14
<i>generalisiert und fokal kombiniert</i>	0
<i>unklar</i>	0
Familiäres Risiko n (%)	3 (21)
Vormedikation M (Median)(SD)	3,86 (3) (3,32)
<i>refraktär n (%)</i>	10 (71)
<i>Erstmedikation n</i>	0
Abbruchgrund n (%)	
<i>Keine ausreichende Wirkung</i>	7 (50)
<i>Nebenwirkungen</i>	4 (29)
<i>Selbständiges Absetzen</i>	1 (7)
<i>Verstorben</i>	1 (7)
<i>Mehrfachursache</i>	1 (7)
Medikation nach Abbruch	
<i>Brivaracetam</i>	4
<i>Kombinationstherapie mit Lacosamid</i>	6
- <i>Brivaracetam</i>	
- <i>Eslicarbazepin</i>	
- <i>Studienmedikament</i>	
- <i>Zonisamid</i>	
- <i>Topiramamat</i>	
- <i>Levetiracetam</i>	
<i>Keine Medikation</i>	4

Tabelle 5: Merkmale bei Therapieabbruch (n=14)

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirksamkeit und die Ansprechrate von Lacosamid in Monotherapie an 50 Patienten in einem tertiären Epilepsiezentrum untersucht.

Es zeigte sich insgesamt ein guter Effekt auf die Anfallsfrequenz mit entweder kompletter Anfallsfreiheit oder einer Reduktion der Anfallsfrequenz.

Bei 13 Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Konzentrationsstörungen, Juckreiz, Haarausfall, Wortfindungsstörungen, Schwindel oder einer Schwellung im Gesicht auf.

In der durchgeführten Studie kam es zu 14 Abbrüchen der Monotherapie, hauptsächlich aufgrund von nicht ausreichender Wirksamkeit oder Nebenwirkungen.

5.1 WIRKUNG UND ANFALLSFREQUENZ

Durch Lacosamid in Monotherapie erlangten in der vorliegenden Studie insgesamt 19 Patienten im Verlauf eine Anfallsfreiheit, 4 Patienten zeigten eine Verbesserung und insgesamt 13 Patienten zeigten keine Veränderung bzw. Verbesserung der Anfallsfrequenz, hatten also unter der Therapie mit Lacosamid genauso viele Anfälle wie vorher unter anderen ASDs.

In den Zulassungsstudien im Jahre 2008, die Lacosamid als *add-on* Therapie auf den Markt brachten, wies das Medikament eine Anfallsreduktion von im Schnitt 20 % auf (Chung et al. 2010; Ben-Menachem et al. 2007; Halász et al. 2009).

Die einzelnen Studien zeigten, dass Lacosamid besonders bei einer *add-on* Dosis von 400 mg pro Tag eine Verbesserung der 50 % *responder-rate* von 41,1 % aufwies (Chung et al. 2010; Wong and Fountain 2010).

In diesen Studien über Lacosamid als *add-on* Therapie kam es zu einer medianen Anfallsreduktion von 35,2 % bei 200 mg pro Tag, 36,4-39 % bei 400 mg pro Tag und 37,8-40 % bei 600 mg pro Tag. Die 50 % *responder rate* lag bei 38,3-41,1 % bei 400 mg pro Tag und 38,1-41,2 % bei 600 mg pro Tag (Bauer et al. 2016). Auch auf lange Sicht gesehen, bei einer Monotherapie von mindestens einem Jahr, lagen die *responder-rates* in anderen Studien zu Lacosamid im Schnitt bei 62,7-74,2 % mit ≥ 50 % und 39,2–57,3 % mit ≥ 75 % Reduktion der Anfallsfrequenz (Vossler et al. 2016).

In einer Studie von Maloney, welche sowohl die Kombinationstherapie als auch die Monotherapie mit Lacosamid untersucht hat, zeigte sich in der Gruppe der reinen Monotherapie bei 23 Patienten eine 50 % *responder-rate* von 78 % und die Anzahl der anfallsfreien Patienten lag bei 69,5 % nach einer Mindesttherapie von einem Jahr (Maloney, McGinty, and Costello 2018).

Eine andere Studie von Giráldez untersuchte ebenfalls die Therapie mit Lacosamid in Monotherapie. Es zeigten sich bei 63,6 % eine vollständige Anfallsfreiheit in den *Follow-Ups* nach 6 und 12 Monaten (Giráldez et al. 2015).

Die hier durchgeführte Studie bestätigt die effektive Wirkung von Lacosamid im klinischen Alltag und zeigt, dass Lacosamid auch in Monotherapie bei 19 Patienten (40 %) eine Anfallsfreiheit im Verlauf erwirkte. Unter diesen 19 Patienten befanden sich dabei 8 Patienten, die zuvor als medikamentenrefraktär eingestuft wurden. Wie schon in Kapitel 1.4 beschrieben, sinkt die Chance auf Anfallsfreiheit bereits mit dem zweiten verschrieben ASD auf 41,7 %, ab dem dritten Medikament sogar auf 16,6 % (Schiller and Najjar 2008).

Bezogen auf die Gesamtgruppe lag die durchschnittliche Anzahl der Vormedikation bei den 50 Patienten bei 2,37. Damit waren insgesamt 29 Patienten (58 %) vor Beginn der Therapie mit Lacosamid medikamentenrefraktär. Daher ist die beobachtete Effektivität in der durchgeführten Studie als gut einzustufen. Auch bei Giráldez waren bereits 50 % der Patienten, die bereits andere ASDs zuvor bekommen hatten, medikamentenrefraktär. Dennoch konnte Lacosamid am Ende auch in der Gruppe mit Vormedikation eine Anfallsfreiheit von 60,4 % (n=29) erreichen.

In der von uns durchgeführten Studie wurde zusätzlich zur vollständigen Anfallsfreiheit auch die Reduktion der Anfallsfrequenz mitberücksichtigt. Wenn man diese Gruppen zusammenschließt, kommt man auf einen Gesamterfolg von insgesamt 48 % positiver Verläufe unter der Therapie mit Lacosamid.

Trotz der auf der einen Seite nachgewiesenen guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lacosamid wurde auf der anderen Seite die Therapie mit Lacosamid in Monotherapie bei 14 Patienten aufgrund von meist fehlender Wirkung oder Nebenwirkungen beendet (Kapitel 4.4). Darunter befanden sich 6 Patienten, die Lacosamid im weiteren Verlauf als Kombinationstherapie erhielten, also die

Lacosamidtherapie nicht vollständig eingestellt wurde, sondern nur die Monotherapie beendet wurde.

In einer Studie, durchgeführt bei Kindern und jungen Erwachsenen, die laut Definition pharmakoresistent waren, wiesen 50,7 % eine Verbesserung der Anfallsfrequenz auf (>50 % Reduktion) und 23,62 % wurden anfallsfrei (Ortiz de la Rosa et al. 2018).

In dieser Patientengruppe mit einem deutlich jüngeren Durchschnittsalter zeigte sich insgesamt ein etwas besserer Therapieerfolg, verglichen mit der hier vorliegenden Studie. In der von uns durchgeführten Studie lag der Altersdurchschnitt bei 45,4 Jahren und es wurde kein Patient unter 18 Jahren eingeschlossen. Das jüngere Patientenkontinuum ist ein möglicher Grund für eine erfolgreichere Therapie. Wenn Patienten frühzeitig und effektiv nach einer kurzen Krankheitsdauer auf ein passendes Medikament eingestellt werden, erhöht dieses die Chance auf eine Anfallsfreiheit. Dabei ist jedoch der Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht zwingend ausschlaggebend für den Therapieerfolg, denn auch im höheren Lebensalter kann mit der richtigen Auswahl des ersten Therapieregimes in bis zu 80 % eine Anfallsfreiheit erreicht werden (Deutsche Epilepsievereinigung 2019). Zu beachten sind jedoch gewisse Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bei häufig vorliegender Polypharmazie im höherem Lebensalter (Deutsche Epilepsievereinigung 2019).

Unabhängig vom Lebensalter sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Anfallsfreiheit bei jeder zusätzlichen Medikation, im Sinne einer Mehrfachtherapie (Schiller and Najjar 2008). Eine effektive Monotherapie hat daher in der Epilepsiebehandlung eine große Bedeutung.

Wenn man sich die Tageshöchst Dosen in Bezug auf die Anfallsfrequenz und Nebenwirkungen anschaut, zeigte sich bei den Zulassungsstudien das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis bei 400 mg pro Tag. Eine etwas bessere Anfallsreduktion lag jedoch bei 600 mg pro Tag vor (Bauer et al. 2016).

In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen Tageshöchst Dosis und Anfallsfreiheit nach dem ersten vorliegenden *Follow-Up*. Es konnte also bei Patienten mit einer Dosis von über 400 mg pro Tag keine vermehrte Anfallsfreiheit verzeichnet werden. Dieses widerspricht der oben angeführten Studie von Bauer, die bei 600 mg pro Tag eine höhere

responder-rate aufwies. Dennoch war das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bauer bezogen auf die Nebenwirkungen bei 400 mg pro Tag höher.

In unserer Studie wurde die Höhe der Dosis aus klinischer Sicht entschieden. In den Zulassungsstudien, die Bauer beschreibt, wurden die Dosen randomisiert festgelegt. Daher ist ein direkter Vergleich nicht möglich.

Ein potenzieller Grund der höheren Anfallsfreiheit bei einer geringeren Dosis in unserer Studie könnte darauf zurückzuführen sein, dass es sich hierbei um die Patienten mit einer kürzeren Krankheitsdauer handelte. Die mittlere Krankheitsdauer betrug bei diesen Patienten 3,39 Jahre, während sie in der Gesamtgruppe bei 8,31 Jahren lag. Daher konnte man bei diesen Patienten vermutlich nach einer langsamen Aufdosierung mit einer geringen Dosis schneller das Ziel der Anfallsfreiheit erreichen.

In der Studie von Giráldez wurden 66 Patienten untersucht, die Lacosamid in Monotherapie erhielten, entweder als *first-line* Therapie oder nach Umstellung von einem anderen Antikonvulsivum. Die Patienten erhielten im Schnitt eine Erhaltungsdosis von 252,7 mg pro Tag. Dabei zeigte sich eine höhere Dosis in der Gruppe der Patienten, die bereits zuvor schon ASDs erhalten hatten (270,8 mg/Tag), im Vergleich zur *first-line* Gruppe (204,2 mg/Tag). In dieser Studie wurde ebenfalls klinisch die Anpassung der Dosis entschieden, langsam gesteigert und nicht randomisiert festgelegt. Giráldez erzielte demnach auch mit einer Dosis deutlich unter 400 mg pro Tag einen sehr positiven Effekt mit einer vollständigen Anfallsfreiheit in 63,6 % der Fälle (Giráldez et al. 2015).

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass bei schwierig einzustellender Epilepsie einerseits die Möglichkeit der Dosiserhöhung und andererseits die Hinzunahme eines zweiten Medikaments und somit der Start einer Kombinationstherapie besteht, um einen besseren Effekt zu erzielen (Elger and Berkenfeld et al. 2017).

In einer direkten Vergleichsstudie mit Carbamazepin, welche zur Zulassung von Lacosamid als Monotherapeutikum führte, zeigte Lacosamid eine ähnlich gute Wirkung wie in unserer Studie. Es wurden jedoch nur Patienten mit der Erstdiagnose einer Epilepsie eingeschlossen, sie bekamen demnach Lacosamid oder Carbamazepin als erstes Therapieregime. Schwierig einstellbare Epilepsien mit z. B. einer Pharmakoresistenz wurden hier gar nicht berücksichtigt (Baulac et al. 2017).

In unserer Studie wurden sowohl Neueinstellungen (10 %), Umstellungen von einer *add-on*-Therapie mit Lacosamid (20 %) oder Umstellungen von einer anderen Medikation (70 %) eingeschlossen. Lacosamid zeigte in beiden Studien eine mehrheitlich gute Verträglichkeit und einen positiven Effekt auf die Anfallsreduktion.

Unterschiedliche Ergebnisse bei Studien in Bezug auf die Anfallsfrequenz können auch in Zusammenhang mit der Dokumentation stehen, die variable Zeiträume betrachtet und von den häufig unzuverlässigen Angaben der Patienten abhängt. Auch in der hier durchgeführten Studie lag nicht bei jedem Patienten ein Anfallskalender vor, so dass die Anzahl der Anfälle aus den anamnestischen Angaben erfasst werden musste.

Ein Vergleich mit anderen Studien, besonders mit prospektiven Studien, wo jeder Anfall in einem vorgegebenen *Setting* erfasst wird, ist daher erschwert.

In unserer retrospektiven Studie, wie auch in den Studien von Maloney und Giráldez, die ebenfalls Lacosamid als Monotherapeutikum untersucht haben, wurden alle Patienten unter Lacosamid unabhängig von der vorherigen Anfallsfrequenz eingeschlossen. Hingegen sind in prospektiven Studien eine bestimmte Anzahl von Anfällen pro Monat die Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie. Im Falle der Zulassungsstudien wurden bei der Vorgabe von 4 Anfällen pro Monat bereits zu Beginn schon viele Patienten ausgeschlossen. Daher sind unsere Studie, die Studie von Maloney und die Studie von Giráldez deutlich repräsentativer für den klinischen Alltag, da sie keine vorgegebene Studienlage mit sehr strikten Ein- und Ausschlusskriterien wiedergeben.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Lacosamid in allen bisher erhobenen Studien, einschließlich der von uns durchgeführten, eine positive Wirkung auf die Anfallskontrolle zeigte.

Als Monotherapeutikum liegen bis dato noch nicht genügend Daten vor, um den hier durchaus nachgewiesenen, positiven Effekt über einen längeren Zeitraum und daher eine langfristige Wirkung allgemein bestätigen zu können.

5.2 NEBENWIRKUNGEN

Bei der Therapie mit Lacosamid in Monotherapie traten bei 13 Patienten Nebenwirkungen auf, hauptsächlich Haarausfall, Konzentrationsstörungen, Juckreiz und Schwindel. Da es sich um eine retrospektive Anwendungsbeobachtung handelt, konnten nur die von den Patienten berichteten und von ärztlicher Seite aus als relevant eingeschätzten Nebenwirkungen, die in den Arztbriefen oder Freitextangaben dokumentiert wurden, berücksichtigt werden.

Verglichen mit bereits durchgeführten Studien zeigte Lacosamid im klinischen *Setting* ein etwas anderes Spektrum an Nebenwirkungen. In Vergleichsstudien kam es vermutlich aufgrund des zentralen Effekts der Natriumkanalblockade vermehrt zu vegetativen Symptomen, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Übelkeit und Erbrechen. In der Fachinformation werden als häufig gemeldete Nebenwirkungen unter der Therapie mit Lacosamid Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit und Diplopie genannt (Fachinformation Vimpat 2014).

Auch in Studien mit Kindern zwischen 12 Monaten und 16 Jahren traten hauptsächlich die in den Vergleichsstudien mit vegetativen Symptomen verbundenen Nebenwirkungen auf. Zusätzlich kam es bei Kindern zu Ödemen im Gesicht, welche so als Nebenwirkung zuvor noch nicht benannt wurden (Rastogi and Ng 2012).

Eine Schwellung des Gesichts in Form von geschwollenen Augen kam auch in der durchgeführten Studie bei einer Patientin vor und führte sogar zum Abbruch der Therapie.

Das deutlich andere Spektrum an Nebenwirkungen in unserer Studie zeigt also, dass größere Studien notwendig sind, um Nebenwirkungen im klinischen Alltag weiter zu untersuchen und in Zusammenhang mit dem Medikament Lacosamid in Monotherapie als relevant einzuschätzen.

Unterschiede zwischen den bei uns beobachteten Nebenwirkungen und denen in den prospektiven Studien beobachteten Nebenwirkungen können jedoch auch durch die strengen Ein- und Ausschlusskriterien in diesen Studien bedingt sein. Für den Einschluss in die Zulassungsstudien für Lacosamid (Halász et al. 2009; Ben-Menachem et al. 2007; Chung et al. 2010) mussten z. B. mindestens 4 Anfälle pro Monat vorliegen, die Leber-, Nieren- und Herzfunktion musste ein bestimmtes Niveau haben und verschiedene Komorbiditäten (besonders psychische Begleiterscheinungen) führten zum Ausschluss

aus der Studie. Dieses hatte zur Folge, dass bestimmte Interaktionen und damit verbundene Nebenwirkungen, bzw. Wechselwirkungen durch bestimmte Begleitmedikationen schon vor Beginn der Studie ausgeschlossen werden konnten.

In der von uns durchgeführten Studie wurden mit 62 % mehr Nebenwirkungen bei Frauen dokumentiert. Dass Frauen besonders bei neu eingesetzten Medikamenten mit 60 % häufiger Nebenwirkungen zeigen, ist in anderen Studien gezeigt worden (Martin et al. 1998).

In der direkten Vergleichsstudie mit Carbamazepin wurde die Auswirkung der Medikation auf die Kognition anhand des *EpiTracks* verglichen (Liguori et al. 2018).

EpiTrack ist ein speziell konfigurierter Screeningtest zur Erfassung kognitiver Veränderungen, verursacht durch eine antiepileptische Medikation (Epilepsie-Gut-Behandeln 2021). Es zeigten sich unter Lacosamid insgesamt weniger negative Auswirkungen auf die Kognition bei einer fokalen Epilepsie als bei Carbamazepin.

In der hier durchgeführten Studie wurde ein Patient aufgrund von psychischen Symptomen unter dem vorherigen Antikonvulsivum auf Lacosamid eingestellt, zeigte jedoch auch im Verlauf keine wesentlichen Veränderungen der Symptomatik. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Ursache der psychischen Begleiterscheinungen nicht unbedingt auf die Medikation mit ASDs zurückzuführen ist.

Grundsätzlich wurde Lacosamid insgesamt jedoch gut vertragen, was sich auch in weiteren Studien zeigte, in denen die praktische Umsetzung der Therapie mit Lacosamid in der Klinik untersucht wurde.

In der Studie von Maloney mit 45 Patienten unter Therapie mit Lacosamid, die sowohl die Kombinations- als auch die Monotherapie mit Lacosamid untersucht hat, wurde bei insgesamt fünf Patienten (11 %) über Nebenwirkungen berichtet, wobei es zu keiner folgenschweren Komplikation kam (Maloney, McGinty, and Costello 2018).

Bei 5 der 45 Patienten kam es zu keinem adäquaten *Follow-Up* und 3 Patienten erhielten die Therapie weniger als 12 Monate. Diese 8 Patienten wurden im Verlauf in den einzelnen untersuchten Gruppen nicht mit betrachtet.

Zu einem Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Depression kam es bei nur 2 Patienten. Bei den Patienten, die die Therapie mit Lacosamid fortsetzten, zeigten sich bei zwei Patienten ebenfalls eine vermehrte Müdigkeit und bei einem Patienten eine Depression (Maloney, McGinty, and Costello

2018). Da bei Maloney bezogen auf die Nebenwirkungen nicht zwischen Kombinations- und Monotherapie unterschieden wurde, kann ein eindeutiger Bezug zu Lacosamid nicht hergestellt werden. Anzumerken ist außerdem, dass sich die 11 %, bei denen Nebenwirkungen auftraten auf die Gesamtgruppe von 45 Patienten bezieht. Ohne die oben benannten 8 Patienten, bei denen es kein ausreichendes *Follow-Up* gab, käme man bei 5 von 37 Patienten auf einen Gesamtwert von 13,5 % mit Nebenwirkungen in dieser Studie (Maloney, McGinty, and Costello 2018).

In der Studie von Giráldez zur reinen Monotherapie mit Lacosamid zeigten sich bei 22,7 % Nebenwirkungen, also bei 15 von 66 Patienten. Zu einem Abbruch aufgrund der Nebenwirkungen kam es nur bei 3 Patienten, also 4,5 %. (Giráldez et al. 2015). Insgesamt brachen bei Giráldez 10 Patienten die Therapie ab, also 15 %.

Die demnach gute Verträglichkeit steht womöglich in Zusammenhang mit der geringen Dosis. Es wurde sehr langsam die Dosis abhängig von der klinischen Verträglichkeit gesteigert und eine Erhaltungsdosis von durchschnittlich 252,7 mg pro Tag nicht überschritten (Giráldez et al. 2015).

Alle drei hier aufgeführten Studien wurden an einem *Singlecenter* durchgeführt und beziehen sich daher auf eine kleine Analysegruppe. Außerdem ist die retrospektive Sichtweise immer abhängig von der Dokumentation der Ärzte und den Berichten der Patienten. Daher gibt es dort häufig *Bias*, also eine Verzerrung der Ergebnisse durch falsche oder nicht vollständige Angaben, die *Compliance* der Patienten bzw. unterschiedliche Untersuchungsmethoden, die die Validität der Daten beeinflussen können.

Wechsler et al. hat im Jahre 2015 425 Patienten untersucht, die auf Lacosamid umgestellt wurden. Dort berichteten weitaus mehr Patienten über AEs und bei 16 % kam es aufgrund der AEs zum Therapieabbruch.

Ein Grund für häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen in prospektiven Studien, wie z. B. bei Wechsler et al., liegt häufig an dem sehr standardisierten und detaillierten Nachfragen in den *Follow-Up*-Gesprächen. Ein Patient wird vermutlich deutlich häufiger Schwindel, Kopfschmerzen oder Ähnliches angeben, wenn er explizit nach Nebenwirkungen befragt wird, als wenn der Patient selbst von möglichen AEs erzählt. Daher kann man durch eine retrospektive Anwendungsbeobachtung ergänzend

untersuchen, wann eine Nebenwirkung für den Patienten wirklich relevant ist und ggf. ausschlaggebend für den Abbruch der Behandlung ist.

Studien mit Lacosamid in Kombinationstherapie zeigten, dass die Inzidenz der Nebenwirkungen mit der Dosis steigen kann und dass diese besonders in der Titrationsphase, also zu Beginn der Therapie auftreten. Die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen nahm dort meist mit der Dauer der Therapie ab (Chung et al. 2010; Halász et al. 2009; Ben-Menachem et al. 2007; Steinhoff et al. 2016).

Berichtet wurde über ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen ab einer Dosis von 600 mg pro Tag im Vergleich zu 400 mg pro Tag (Chung et al. 2010; Halász et al. 2009; Steinhoff et al. 2016). Bei Wechsler et al. berichteten mit 84,5 % deutlich mehr Patienten über Nebenwirkungen. Hier wurde jedoch mit einer festen Dosis von 200 mg pro Tag gestartet und ebenfalls hauptsächlich über Nebenwirkungen in der Titrationsphase berichtet, in der zusätzlich noch andere ASDs weiter gegeben wurden (Wechsler et al. 2014). Dies erklärt die deutlich höhere Rate an AEs in der Studie von Wechsler.

Eine Korrelation zwischen steigender Dosis und vermehrt aufgetretenen Nebenwirkungen konnte in der hier durchgeführten Studie nicht gezeigt werden.

In der Gruppe von Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, lag die maximale Tageshöchstdosis bei lediglich einem Patienten bei 500 mg pro Tag, die meisten Patienten erhielten Lacosamid in 400 mg verteilt auf zwei Dosen und weniger pro Tag. Aufgrund der geringen Fallzahl kann daher keine statistische Aussage über Nebenwirkungen bei Dosen über 400 mg pro Tag gemacht werden.

Wenn man sich das Alter in Bezug auf die Nebenwirkungen anschaut, zeigte sich in der direkten Vergleichsstudie mit Carbamazepin, in der die Monotherapie der beiden Medikamente direkt verglichen wurde, ein häufigeres Auftreten von AEs in der Patientengruppe über 65 Jahre (Baulac et al. 2017). Dieses ist vermutlich auf den veränderten Metabolismus im Körper und einer damit verbundenen höheren Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Wirkstoffen zurückzuführen. Medikamente werden langsamer abgebaut und das Risiko von Nebenwirkungen steigt. (Deutsche Epilepsievereinigung 2019). Auch die Multimedikation und Multimorbidität in diesem Alter spielen dabei eine wichtige Rolle (Baulac et al. 2017).

Das Durchschnittsalter von den 13 Patienten in der vorliegenden Studie, die von Nebenwirkungen betroffen waren, lag bei 43,38 Jahren, also deutlich unterhalb der

65-Jahres-Grenze. Auch das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei 45,4 Jahren, dabei waren nur 9 Patienten 65 Jahre oder älter. Nur ein Patient, bei dem Nebenwirkungen auftraten war älter als 65 Jahre und 3 Patienten älter als 60 Jahre.

Das ältere Patientenkollektiv wurde also in der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Patienten mit Nebenwirkungen in der hier durchgeführten Studie nicht ausreichend abgebildet, um einen Zusammenhang zwischen höherem Alter und Nebenwirkung feststellen zu können.

Die Zusammenhänge der Multimedikation und Multimorbidität wären gerade in höherem Alter in weiterführenden Studien ein wichtiger Faktor, der zusätzlich berücksichtigt werden könnte. In Verbindung mit Lacosamid sind Interaktionen hauptsächlich bei renal eliminierten und durch die hepatische Biotransformation metabolisierten Medikamente zu erwarten (Summary of Product Characteristics 2020).

5.3 ABRUCH DER MONOTHERAPIE

Bei 14 Patienten (29 %) kam es im Verlauf der Therapie mit Lacosamid zum Therapieabbruch.

Verglichen mit einer Studie, die ebenfalls retrospektiv die Umstellung auf Lacosamid in Monotherapie untersuchte, zeigten sich ähnliche *retention-rates* mit 60,2 % zu hier 71 % der Patienten (Villanueva et al. 2018).

Hauptgründe für die Beendigung der Monotherapie in der hier durchgeführten Studie waren bei 50 % der Patienten keine ausreichende Wirkung und bei 29 % der Patienten aufgetretene Nebenwirkungen.

Schmitz et al. zeigten, dass dort ebenfalls Nebenwirkungen und fehlende Wirksamkeit der Hauptabbruchgrund für die Therapie waren. In dieser Studie wurde zusätzlich zu Lacosamid auch das Antikonvulsivum Carbamazepin untersucht, welches ein ähnliches Wirkspektrum und eine ähnliche Verträglichkeit zeigte (Schmitz et al. 2017).

In der Studie von Giráldez zeigte sich nur eine Abbruchrate von 15 % (n=10) meist aufgrund von Nebenwirkungen (3 Patienten) oder fehlender Wirkung (6 Patienten). Dagegen erscheint die Abbruchrate in unserer Studie mit 29 % (n=14) sehr hoch.

Ein möglicher Grund ist, dass bei Giráldez mit 18 Patienten bezogen auf die Gesamtgruppe ein deutlich höherer Anteil an *first-line* Therapien eingeschlossen waren, bei uns waren es nur 5 Ersteinstellungen.

In dieser Arbeit wurde ausgiebig diskutiert, dass die Voraussetzung für eine effektive Epilepsiebehandlung eine frühe und schnelle Therapie ist und daher bei Ersteinstellungen wahrscheinlicher ist als bei Patienten, die zuvor bereits einige Therapieregimes durchlaufen haben.

Zudem ist zu beachten, dass bei 6 der Patienten in unserer Studie, bei denen die Monotherapie aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen wurde, eine Kombinationstherapie mit Lacosamid im Anschluss initiiert wurde und bei 4 dieser Patienten die Therapie komplett eingestellt werden konnte.

Wenn man die hier durchgeführte Studie mit der Studie von Maloney versucht zu vergleichen, zeigt sich bezogen auf die Abbruchraten folgendes Bild:

Bei Maloney wurden insgesamt 45 Patienten untersucht, wovon jedoch nur 37 Patienten vollständig eingeschlossen werden konnten, da es bei 5 Patienten kein adäquates *Follow-Up* gab und 3 Patienten noch nicht länger als 12 Monate mit Lacosamid therapiert wurden. In dieser Studie wurde der Abbruch der Lacosamidtherapie nur bei 7 Patienten beschrieben, dies entspräche einer deutlich geringeren Abbruchrate von nur 15,6 %. Die Monotherapie wurde jedoch nur bei 23 Patienten fortgesetzt und 7 Patienten erhielten im Verlauf eine Kombinationstherapie mit einem zweiten ASD, was in unserer Studie als Beendigung der Monotherapie gewertet wurde. Es zeigte sich also eine Beendigung der Monotherapie bei 14 Patienten, bezogen auf die vollständig eingeschlossenen 37 Patienten entspräche dies einer Abbruchrate von mehr als 37 % in Monotherapie. Wenn man davon ausgehen würde, dass die 8 zuvor benannten Patienten die Monotherapie mit Lacosamid fortgesetzt hätten, käme es zu einer ähnlichen Abbruchrate der Monotherapie wie in unserer Studie, mit 31 %. Ein richtiger Vergleich der beiden Studien kann jedoch aufgrund der unterschiedlichen Ansätze nicht durchgeführt werden.

In der Gruppe der Therapieabbrecher in der hier durchgeführten Studie waren keine Patienten, die Lacosamid als erste Medikation, also als *first-line* Therapie, verschrieben bekommen haben, 71 % waren bereits medikamentenrefraktär und die Krankheitsdauer lag im Schnitt bei 13,29 Jahren. Es handelte sich also um

Epilepsiepatienten, die nicht die besten Voraussetzungen für eine effektive Therapie mit sich brachten und bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Erfolgs durch Lacosamid in Monotherapie dadurch bereits zu Beginn der Therapie nicht besonders groß war. Besonders die pharmakoresistente Situation bei 71 % der Patienten in dieser Gruppe wird vermutlich eine der Hauptursache für die hohe Abbruchrate bei fehlender Wirkung in der kleinen Analysegruppe sein. Die Etablierung einer Kombinationstherapie in 6 Fällen ist dabei, trotz sinkender Wahrscheinlichkeit einer Anfallskontrolle (Schiller and Najjar 2008), eine Möglichkeit bei nicht ausreichender Wirkung das Ziel der Anfallsfreiheit dennoch zu erreichen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass mit zunehmender Anzahl an Patienten, die Lacosamid in Monotherapie verschrieben bekommen, zukünftige Studien die *retention rate*, die Wirksamkeit und Gründe für den Therapieabbruch weiter untersuchen sollten.

In der Zulassungsstudie, die Lacosamid als Monotherapeutikum auf den Markt brachte, wurde das Medikament direkt mit dem Antikonvulsivum Carbamazepin verglichen (Baulac et al. 2017). Dort zeigte sich nach 6 Monaten bei 74 % der Patienten unter Lacosamid eine Anfallsfreiheit und daher eine erfolgreiche Fortführung der Therapie.

Insgesamt wurden in dieser Studie von Baulac 886 Patienten älter als 16 Jahre untersucht und den zwei Medikamentengruppen zugeordnet. Die Aussagekraft einer Studie mit über 800 Patienten, bzw. um die 400 Patienten in jeder einzelnen Medikamentengruppe ist natürlich deutlich repräsentativer als in der von uns durchgeführten Studie (Baulac et al. 2017). Die langfristige Effektivität, die Wirksamkeit und das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen im Verlauf kann durch beide Studien jedoch nicht belegt werden.

Eine Anschlussstudie zum langfristigen Therapieerfolg nach mehreren Therapiejahren würde die Ansprechrate unserer Studie vielleicht verändern.

5.4 KRITISCHE WÜRDIGUNG

Als retrospektive Anwendungsbeobachtung gibt die Studie realitätsgetreu die klinische Praxis der Therapie eines Antikonvulsivums als Monotherapie wieder. Sowohl in Bezug auf den Therapieerfolg, die aufgetretenen Nebenwirkungen und den Abbruch wurde untersucht und analysiert, was von den Patienten in den *Follow-Up* Gesprächen angegeben wurde und von den behandelnden Ärzten als relevant eingeschätzt und dokumentiert wurde. Diese Studie hat daher den Vorteil, dass gezeigt wird, wie eine neue Monotherapie, in dem Fall mit Lacosamid als Antikonvulsivum, an einer Klinik umgesetzt werden kann.

Dennoch finden sich in der vorliegenden Studie einige Limitationen wieder.

Alle hier erhobenen Daten wurden retrospektiv erhoben. Eine retrospektive Studie gibt im Vergleich zu einer prospektiven Studie keine standardisierten Daten wieder. Die Validität und Objektivität von retrospektiv erhobenen Daten kann immer hinterfragt werden und ist von der Dokumentation der einzelnen Untersucher abhängig.

Aufgrund von sehr spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien können jedoch in den prospektiven, randomisierten Studien nur bestimmte Patientengruppen eingeschlossen werden. Beispielsweise war das *Setting* in Zulassungsstudien durch spezifische Kriterien sehr standardisiert (Halász et al. 2009; Ben-Menachem et al. 2007; Chung et al. 2010). Viele Komorbiditäten, die eine mögliche Interaktion hervorrufen könnten, führen daher schon vorher zum Ausschluss. Dieses ist besonders in Bezug auf die aufgetretenen Nebenwirkungen durch mögliche Interaktionen von Bedeutung.

Bezogen auf unsere Studie hätte der Einschlusszeitraum noch deutlich verlängert werden müssen, um insgesamt mehr Neueinstellungen oder Umstellungen auf Lacosamid in Monotherapie in die Studie einschließen zu können. Eine größere Patientengruppe hätte die allgemeine Aussagekraft und Validität der Studie und die mit sich bringenden Ergebnisse verbessert.

Zur Beurteilung des *Outcomes* wurde in der vorliegenden Studie wegen des retrospektiven Designs das *Outcome* in vier Untergruppen (anfallsfrei, Verbesserung und Anfallsfreiheit, Verbesserung ohne Anfallsfreiheit und keine Verbesserung der Anfallsfrequenz) unterteilt.

In anderen durchgeführten Studien wurde meistens für die Wirksamkeit eines Medikaments die 50 % *responder-rate* (Reduktion der Anfallsfrequenz um 50 % über

12 Monate) berechnet (Chung et al. 2010; Wong and Fountain 2010; Bauer et al. 2016) und die Ergebnisse darüber verglichen. Ein direkter Vergleich mit unserer Studie war daher erschwert. Auch in den Zulassungsstudien (Halász et al. 2009; Ben-Menachem et al. 2007; Chung et al. 2010) wurde die Anfallskontrolle mithilfe der 50 % oder sogar 75 % *responder-rate* beschrieben.

Ein weiterer, kritisch zu betrachtender Aspekt unserer Studie ist die Analyse der aufgetretenen Nebenwirkungen. Um Nebenwirkungen generell einem Medikament zuzuordnen ist eine prospektive Herangehensweise deutlich sinnvoller. Dort kann man das Auftreten und den Verlauf besser beurteilen und einen direkten Zusammenhang zwischen Nebenwirkung und Medikament herstellen.

In prospektiven Studien könnte als Beispiel ein Fragebogen bei den *Follow-Up*-Terminen ausgehändigt werden, indem die Verträglichkeit, Lebensqualität und die genaue Anfallsfrequenz direkt abgefragt werden könnte. Die direkte Zuordnung zu einem Medikament würde damit deutlich erleichtert werden. Ein Nachteil der prospektiven Erfassung ist jedoch, dass durch spezifisches Hinterfragen vermutlich auch mehr Nebenwirkungen geschildert würden. Retrospektiv können die Patienten nicht bewusst auf eine Begleiterscheinung aufmerksam gemacht werden und es werden daher nur die im klinischen Alltag relevanten und dokumentierten Nebenwirkungen erfasst.

Mit einer Studienfallzahl von nur 50 Patienten trotz eines Einschlusszeitraumes von fast 2 Jahren beinhaltet die hier vorliegende Studie nur eine kleine Stichprobe von Patienten, die mit Lacosamid als Monotherapie behandelt wurden. Die Studie bietet dennoch einen Überblick über die klinische Anwendung einer neuen medikamentösen Therapie.

5.5 SCHLUSSFOLGERUNG

Die durchgeführte Studie liefert Ergebnisse zu ersten klinischen Erfahrungen mit Lacosamid in Monotherapie bei 50 Patienten an einem tertiären Epilepsiezentrum in Deutschland. In unserem Einschlusszeitraum, mit begrenzten Ausschlusskriterien, wurde erfasst, wie das Medikament bei allen damit behandelten Patienten wirkte. Durch den Einschluss eines viel heterogeneren Patientenkollektivs im Vergleich zu prospektiven Studien, ist die von uns durchgeführte Studie trotz der geringen Fallzahl anwendbar auf Patienten, die eine Epilepsitherapie in Monotherapie erhalten. In standardisierten prospektiven Studien werden häufig bereits zu Beginn der Studie viele Patienten ausgeschlossen und damit gewisse Interaktionen, die zum Abbruch führen könnten, bereits zu Beginn vermieden.

Wie wichtig die passende Therapie bei einer Epilepsie ist und welche Komplikationen bei schlecht eingestellter Therapie entstehen können, wurde in den ersten Kapiteln dieser Arbeit ausführlich beschrieben. Komplikationen wie starke Einschränkungen der Lebensqualität im Alltag und im schlimmsten Fall der SUDEP sollten durch eine effektive Therapie vermieden werden. Auch das Ziel einer Monotherapie und der damit verbundenen größeren Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit und besseren *Compliance* wurde ausgiebig erläutert, denn jede Hinzunahme eines neuen Medikaments oder der Wechsel der Therapie verringert die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Anfallskontrolle (Schiller and Najjar 2008; Brodie et al. 2012). Dennoch bieten diese nicht immer den gewünschten Erfolg und erzwingen am Ende doch eine Kombinationstherapie.

Auch wenn Lacosamid auf der einen Seite bei insgesamt 48 % im Verlauf eine Anfallsfreiheit oder eine Verbesserung der Anfallsfrequenz erreichte, wurde die Monotherapie bei 29 % aufgrund meist nicht ausreichender Wirkung oder Nebenwirkungen beendet. Bei 6 dieser Patienten wurde die Therapie jedoch nur durch ein zweites ASD erweitert und als Kombinationstherapie fortgesetzt.

Lacosamid in Monotherapie zeigte sich in der durchgeführten Studie ähnlich zu den Studien in Kombinationstherapie als gut verträglich. Trotz einiger aufgetretener Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Therapie kam es bei keinem Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen oder Folgen. Zu einem Abbruch der Therapie durch AEs kam es nur bei 4 Patienten.

Demnach bietet Lacosamid insgesamt eine gute Alternative zu anderen ASDs bei Patienten mit einer fokalen Epilepsie.

Weiterführende Studien mit einer größeren Patientengruppe durch z. B. eine Erweiterung oder einen Zusammenschluss von mehreren Zentren in Deutschland sind notwendig, um validere Ergebnisse über Lacosamid zu erlangen und die Verträglichkeit sowie auch die Abbrüche genauer zu erfassen.

6 Zusammenfassung

Die Diagnose Epilepsie erfordert eine effektive Behandlung, um die Morbidität der Patienten zu verringern und die Lebensqualität zu erhalten.

Mit der richtigen Therapie hat ein Patient in 70 % der Fälle die Chance anfallsfrei zu werden. Besonders hoch ist mit 61,8 % die Wahrscheinlichkeit einer Anfallsfreiheit bei dem erstverordneten Medikament. Diese sinkt mit jedem hinzugenommenen Medikament.

Die Behandlung der Erkrankung mit einem Monotherapeutikum ist von essenzieller Bedeutung, um Wechselwirkungen aufgrund von Begleitmedikationen und damit verbundenen Nebenwirkungen zu vermeiden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, erste klinische Erfahrungen in einer Anwendungsbeobachtung über das Medikament Lacosamid in Monotherapie in der Epilepsiebehandlung an einem klinischen Zentrum zu sammeln.

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden über einen Zeitraum von 6-12 Monaten analysiert. Es wurden insgesamt 50 Patienten eingeschlossen und alle Patienten waren älter als 18 Jahre. Es wurden mehr Frauen als Männer mit Lacosamid behandelt und die mittlere Krankheitsdauer bei Therapiebeginn lag bei 8,31 Jahren. Zu Beginn der Therapie wurden 58 % der Patienten als pharmakoresistent eingestuft.

Es kam sowohl zu Neueinstellungen, Umstellungen von anderen Medikamenten oder einer Umstellung von einer Kombinationstherapie mit Lacosamid auf eine Monotherapie. Bei 11 Patienten wurde nur ein *Follow-Up* nach 4-6 Monaten berücksichtigt, bei allen anderen Patienten konnte auch ein Termin nach ca. einem Jahr miteingeschlossen werden.

Es zeigten sich hinsichtlich der Anfallsfrequenz unter Lacosamid beim letzten vorliegenden *Follow-Up* signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich zur *Baseline* ($\chi^2=9.50$, $p=.023$, $n=48$) mit 12 (25 %) weiterhin anfallsfreien Patienten,

19 (40 %) Patienten, welche nach Einstellung auf Lacosamid eine Anfallsfreiheit erlangten, 4 (8 %) Patienten mit einer Verbesserung der Anfallsfrequenz ohne abschließende Anfallsfreiheit und 13 (24 %) Patienten mit unveränderter Anfallsfrequenz, also ohne Verbesserung.

Dreizehn Patienten (27 %) zeigten im Verlauf nachweisbare Nebenwirkungen unter der Lacosamidtherapie, wovon vier Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen mussten. Dazu zählten Juckreiz, Stimmungsschwankungen, geschwollene Augen und Haarausfall. Insgesamt kam es bei 14 Patienten (29 %) zu einer Beendigung der Monotherapie. Gründe waren meist keine ausreichende Wirkung oder das Auftreten von Nebenwirkungen.

Lacosamid wurde insgesamt gut vertragen, da es sich auch bei den aufgetretenen Nebenwirkungen nicht um folgenreiche Komplikationen handelte, die bei einem Großteil der Patienten nicht zum Abbruch führten. Obwohl bei 19 Patienten eine Anfallsfreiheit erlangt werden konnte, zeigte Lacosamid mit 29 % eine hohe Abbruchrate in der Monotherapie.

Um eine aussagekräftigere Beurteilung über Lacosamid in Monotherapie zu erlangen, empfehlen sich Studien mit größeren Patientengruppen. Ein prospektives Vorgehen ist vor allem zur Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Begleiterscheinungen und Lacosamid und der besseren Zuordnung von Vorteil.

7 Summary

Diagnosis of epilepsy requires effective treatment to reduce patient morbidity and maintain quality of life. With the right therapy patients have the chance to become seizure-free in 70 % of cases. At 61.8 %, the probability of seizure-free treatment with the first prescribed drug is particularly high. This decreases with each additional ASD. The treatment of the disease with a monotherapy is essential to avoid interactions due to many concomitant medications and associated side effects.

The aim of this study was to gain clinical experience with the application of the antiseizure drug lacosamide in monotherapy in epilepsy treatment at a clinical center. Efficacy and tolerability were analyzed over a period of approximately 6 to 12 months. A total of 50 patients were included and all patients were older than 18 years. Overall, more women than men were treated with lacosamide and the mean duration of disease at the start of the therapy was 8.31 years. Initially, 58 % of patients were classified as pharmaco-resistant.

We included patients with a first-line therapy with lacosamide, patients who switched to lacosamide from a previous monotherapy with another ASD and patients who had previously received lacosamide as add-on treatment.

In 11 cases only one follow-up after 4 to 6 months could be taken into account, in all other cases an appointment could be included after about one year.

The outcome compared to the baseline group showed significant group differences ($\chi^2=9.50$, $p=.023$, $n=48$) with 12 (25 %) patients who continued to be seizure-free, 19 (40 %) patients who gained seizure freedom after treatment with lacosamide, 4 (8 %) patients without final seizure freedom and 13 (24 %) patients with unchanged seizure frequency.

Thirteen patients showed side effects under the therapy with lacosamide, four of whom had to stop the monotherapy due to the side effects. The reasons included itching, mood swings, swollen eyes and hair loss. In total 14 patients (29 %) stopped the monotherapy with lacosamide. Reasons were predominantly the occurrence of side effects or no efficiency.

Overall lacosamide was well tolerated, as the side effects that occurred did not lead to major complications or to a discontinuation in the majority of the cases.

Although seizure freedom was achieved in 19 patients, lacosamide in monotherapy showed a high discontinuation rate of 29 %.

In order to obtain a more meaningful assessment of lacosamide in monotherapy, studies with larger groups of patients are recommended. To better assess the relationship between side effects and lacosamide, a prospective approach has certainly an advantage over a retrospective study.

8 Literaturverzeichnis

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft and KBV. 2014. "Wirkstoff Aktuell."
<https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/lacosamid.pdf>.

Bauer, Sebastian, Laurent M. Willems, Esther Paule, Christine Petschow, Johann Philipp Zöllner, Felix Rosenow, and Adam Strzelczyk. 2016. "The Efficacy of Lacosamide as Monotherapy and Adjunctive Therapy in Focal Epilepsy and Its Use in Status Epilepticus: Clinical Trial Evidence and Experience." *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 10 (2): 103–26.

Baulac, Michel, Felix Rosenow, Manuel Toledo, Kiyohito Terada, Ting Li, Marc De Backer, Konrad J Werhahn, and Melissa Brock. 2017. "Efficacy, Safety, and Tolerability of Lacosamide Monotherapy versus Controlled-Release Carbamazepine in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy: A Phase 3, Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial." *The Lancet Neurology* 16 (1): 43–54.

Bell, G. S., A. Gaitatzis, C. L. Bell, A. L. Johnson, and J. W. Sander. 2008. "Drowning in People with Epilepsy." *Neurology* 71 (8): 578.

Ben-Menachem, Elinor, Victor Biton, Dalius Jatuzis, Bassel Abou-Khalil, Pamela Doty, and G. David Rudd. 2007. "Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures." *Epilepsia* 48 (7): 1308–17.

Beyreuther, Bettina K., Joachim Freitag, Cara Heers, Niels Krebsfänger, Ute Scharfenecker, and Thomas Stöhr. 2007. "Lacosamide: A Review of Preclinical Properties." *CNS Drug Reviews* 13 (1): 21–42.

Brandhoff and Mayer. 2019. "Die Neue Einteilung von Epilepsien Und Epileptischen Anfällen: Bedeutung Und Umsetzung in Der Praxis." *Neuro Aktuell*, April.
https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_291.pdf.

Brandt. 2016. "Epilepsien in Zahlen." Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V.

<http://www.dgfe.org/home/showdoc,id,387,aid,217.html>. (22.01.2022)

Brodie, M.J., S.J.E. Barry, G.A. Bamagous, J.D. Norrie, and P. Kwan. 2012. "Patterns of Treatment Response in Newly Diagnosed Epilepsy." *Neurology* 78 (20): 1548.

Choi, Daeock, James P. Stables, and Harold Kohn. 1996. "Synthesis and Anticonvulsant Activities of N-Benzyl-2-Acetamidopropionamide Derivatives." *Journal of Medicinal Chemistry* 39 (9): 1907–16.

Chung, Steve, Michael R. Sperling, Victor Biton, Gregory Krauss, David Hebert, G. David Rudd, Pamela Doty, and on behalf of the SP754 Study Group. 2010. "Lacosamide as Adjunctive Therapy for Partial-Onset Seizures: A Randomized Controlled Trial." *Epilepsia* 51 (6): 958–67.

Cortes, Liao, Watson, and Kohn. 1985. "Effect of Structural Modification of the Hydantoin Ring on Anticonvulsant Activity." *J.Med.Chem*, no. 5 (May): 601–6.

Deutsche Epilepsievereinigung. 2019. "Epilepsie Im Höhren Lebensalter." https://www.epilepsie-vereinigung.de/wp-content/uploads/2019/02/Epi_im-hoeheren-Lebensalter_0119-Bundesverband.pdf. (22.01.2022)

Devinsky, Orrin, Tanya Spruill, David Thurman, and Daniel Friedman. 2016. "Recognizing and Preventing Epilepsy-Related Mortality: A Call for Action." *Neurology* 86 (8): 779–86.

Elger and Berkenfeld et al. 2017. "S1-Leitlinie Erster Epileptischer Anfall Und Epilepsien Im Erwachsenenalter." *Deutsche Gesellschaft Für Neurologie*, no. 5. https://dgn.org/wp-content/uploads/2017/04/030041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf. (22.01.2022)

Engel, Jerome. 1996. "Surgery for Seizures." *New England Journal of Medicine* 334 (10): 647–53.

Epilepsie-Gut-Behandeln. 2021. October 18, 2021. <https://www.epilepsie-gut-behandeln.de/leben-mit-epilepsie/untersuchungsmethoden-bei-epilepsie/kognitionstest>. (22.01.2022)

Errington, Adam C., Thomas Stöhr, Cara Heers, and George Lees. 2008. "The Investigational Anticonvulsant Lacosamide Selectively Enhances Slow Inactivation of Voltage-Gated Sodium Channels." *Molecular Pharmacology* 73 (1): 157.

"Fachinformation Vimpat." 2014. https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/71137.pdf. (22.01.2022)

Farkas, Viktor, Barbara Steinborn, J. Robert Flamini, Ying Zhang, Nancy Yuen, Simon Borghs, Ali Bozorg, et al. 2019. "Efficacy and Tolerability of Adjunctive Lacosamide in Pediatric Patients with Focal Seizures." *Neurology* 93 (12): e1212.

Fazel, Seena, Achim Wolf, Niklas Långström, Charles R Newton, and Paul Lichtenstein. 2013. "Premature Mortality in Epilepsy and the Role of Psychiatric Comorbidity: A Total Population Study." *Lancet (London, England)* 382 (9905): 1646–54.

Fisher, Robert S., Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J. Helen Cross, Christian E. Elger, Jerome Engel Jr, et al. 2014. "ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy." *Epilepsia* 55 (4): 475–82.

Fisher, Robert S., J. Helen Cross, Carol D'Souza, Jacqueline A. French, Sheryl R. Haut, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, et al. 2018. "Anleitung („instruction Manual“) Zur Anwendung Der Operationalen Klassifikation von Anfallsformen Der ILAE 2017." *Zeitschrift Für Epileptologie* 31 (4): 282–95.

Fisher, Robert S., J. Helen Cross, Jacqueline A. French, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, Lieven Lagae, et al. 2017. "Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* 58 (4): 522–30.

French, Jacqueline A., and Edward Faught. 2009. "Rational Polytherapy." *Epilepsia* 50 (s8): 63–68.

Fröscher, and May. 2012. "Schwer Behandelbare Epilepsie." Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,431,aid,4371.html>.

Gavatha, M., I. Ioannou, and A.S. Papavasiliou. 2011. "Efficacy and Tolerability of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Pediatric Patients with Pharmacoresistant Focal Epilepsy." *Epilepsy & Behavior* 20 (4): 691–93.

Giráldez, Beatriz G., Rafael Toledano, Irene García-Morales, Antonio Gil-Nagel, Francisco Javier López-González, Diego Tortosa, Joaquín Ojeda, and José M. Serratosa. 2015. "Long-Term Efficacy and Safety of Lacosamide Monotherapy in the Treatment of Partial-Onset Seizures: A Multicenter Evaluation." *Seizure - European Journal of Epilepsy* 29 (July): 119–22.

Glauser, Tracy, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, Carlos Guerreiro, Reetta Kälviäinen, Richard Mattson, et al. 2013. "Updated ILAE Evidence Review of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes." *Epilepsia* 54 (3): 551–63.

Gross, Robert A. 1992. "A Brief History of Epilepsy and Its Therapy in the Western Hemisphere." *Epilepsy Research* 12 (2): 65–74.

Gruber-Gerardy and Merz. 2008. "Highlights Aus 2500 Jahren Epilepsie." UNIVERS GmbH, Mainz.

Halász, Péter, Reetta Kälviäinen, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Felix Rosenow, Pamela Doty, David Hebert, Timothy Sullivan, and on behalf of the SP755 Study Group. 2009. "Adjunctive Lacosamide for Partial-Onset Seizures: Efficacy and Safety Results from a Randomized Controlled Trial." *Epilepsia* 50 (3): 443–53.

Hermann, Stefan. 1999. *Epilepsie Diagnose Und Behandlung*. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag.

Hesdorffer, Dale C., Torbjorn Tomson, Emma Benn, Josemir W. Sander, Lena Nilsson, Yvonne Langan, Thaddeus S. Walczak, et al. 2011. "Combined Analysis of Risk Factors for SUDEP." *Epilepsia* 52 (6): 1150–59.

Liguori, Claudio, Francesca Izzi, Natalia Manfredi, Nicola Biagio Mercuri, and Fabio Placidi. 2018. "Lacosamide May Improve Cognition in Patients with Focal Epilepsy: EpiTrack to Compare Cognitive Side Effects of Lacosamide and Carbamazepine." *Epilepsy & Behavior Case Reports* 10 (January): 35–37.

Mahler, Benno, Sofia Carlsson, Tomas Andersson, and Torbjörn Tomson. 2018. "Risk for Injuries and Accidents in Epilepsy." *Neurology* 90 (9): e779.

Maloney, Eimer, Ronan N. McGinty, and Daniel J. Costello. 2018. "Real World Experience with Lacosamide Monotherapy- a Single Center 1-Year Follow-up Study." *Epilepsy Research* 142 (May): 16–19.

Martin, R M, P N Biswas, S N Freemantle, G L Pearce, and R D Mann. 1998. "Age and Sex Distribution of Suspected Adverse Drug Reactions to Newly Marketed Drugs in General Practice in England: Analysis of 48 Cohort Studies." *British Journal of Clinical Pharmacology* 46 (5): 505–11.

Mayer. 2001. "Wie Antiepileptika Wirken." Informationszentrum Epilepsie (ize) der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e.V. http://www.dgfe.org/cweb2/cgi-bin-noauth/cache/VAL_BLOB/649/649/253/Wie-antiepileptika-wirken-060-2001.pdf. (22.01.2022)

Medikamentöse Behandlung. 2020. <https://www.epilepsie-vereinigung.de/wp-content/uploads/2020/01/Medikamentoese-Behandlung-Vorgehensweise-Stand-1-20.pdf>. (22.01.2022)

Mintzer, Scott, Jacqueline A French, Emilio Perucca, Joyce A Cramer, John A Messenheimer, David E Blum, Michael A Rogawski, and Michel Baulac. 2015. "Is a Separate Monotherapy Indication Warranted for Antiepileptic Drugs?" *The Lancet Neurology* 14 (12): 1229–40.

Neligan, Aidan, Gail S. Bell, Anthony L. Johnson, David M. Goodridge, Simon D. Shorvon, and Josemir W. Sander. 2011. "The Long-Term Risk of Premature Mortality in People with Epilepsy." *Brain* 134 (2): 388–95.

Neligan, Noyce, Walker, Gosavi, Shorvon, and Köhler. 2019. "Change in Mortality of Generalized Convulsive Status Epilepticus in High-Income Countries Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Neurol*, May, 28;76(8):897-905.

Nolan, SJ, A Marson, M Sudell, and C Tudur Smith. 2016. "Topiramate versus Carbamazepine Monotherapy for Epilepsy: An Individual Participant Data Review." *Cochrane Database Syst Rev*, December. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922722>.

Ortiz de la Rosa, Johann Sebastián, Lady Diana Ladino, Paula Juliana Rodríguez, María Camila Rueda, Juan Pablo Polanía, and Angie Catalina Castañeda. 2018. "Efficacy of Lacosamide in Children and Adolescents with Drug-Resistant Epilepsy and Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review." *Seizure* 56 (March): 34–40.

Perucca. 2012. "What Clinical Trial Designs Have Been Used to Test Antiepileptic Drugs and Do We Need to Change Them?" *Epileptic Disord*, June.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22977898/>.

Perucca, Emilio, and Torbjörn Tomson. 2011. "The Pharmacological Treatment of Epilepsy in Adults." *The Lancet Neurology* 10 (5): 446–56.

Rastogi, Reena Gogia, and Yu-Tze Ng. 2012. "Lacosamide in Refractory Mixed Pediatric Epilepsy: A Prospective Add-on Study." *Journal of Child Neurology* 27 (4): 492–95.

Rocamora, Rodrigo, Miguel Ley, Albert Molins, Manuel Toledo, Gemma Sansa, Vicente Bertol, Juan-Luis Becerra, Mar Carreño, and José-Ángel Mauri. 2018. "Effect of Lacosamide on Depression and Anxiety Symptoms in Patients with Focal Refractory Epilepsy: A Prospective Multicenter Study." *Epilepsy & Behavior* 79 (February): 87–92.

Rosenow, F., A. Kelemen, E. Ben-Menachem, C. McShea, J. Isojarvi, P. Doty, and the SP774 study investigators. 2016. "Long-Term Adjunctive Lacosamide Treatment in Patients with Partial-Onset Seizures." *Acta Neurologica Scandinavica* 133 (2): 136–44.

Runge, Uwe, Stephan Arnold, Christian Brandt, Fritjof Reinhardt, Frank Kühn, Kathleen Isensee, Francisco Ramirez, et al. 2015. "A Noninterventional Study Evaluating the Effectiveness and Safety of Lacosamide Added to Monotherapy in Patients with Epilepsy with Partial-Onset Seizures in Daily Clinical Practice: The VITObA Study." *Epilepsia* 56 (12): 1921–30.

Scheffer, Ingrid E., Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, et al. 2017. "ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." *Epilepsia* 58 (4): 512–21.

Schiller, Yitzhak, and Yussef Najjar. 2008. "Quantifying the Response to Antiepileptic Drugs." *Neurology* 70 (1): 54.

Schmitz, Bettina, Mark Robert Newton, Svetlana Dimova, Ying Zhang, Daya Chellun, Marc De Backer, and Teresa Gasalla. 2017. "Tolerability and Efficacy of Lacosamide Monotherapy in Patients with Newly-Diagnosed Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Post Hoc Analysis of a Prospective, Randomized, Double-Blind Trial (P5.229)." *Neurology* 88 (16 Supplement): P5.229.
http://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P5.229.abstract.

Shor. 2009. *The Treatment of Epilepsy*. Third Edition. Wiley-Blackwell Verlag. St Louis, Erik K, William E Rosenfeld, and Thomas Bramley. 2009. "Antiepileptic Drug Monotherapy: The Initial Approach in Epilepsy Management." *Current Neuropharmacology* 7 (2): 77–82.

Steinhoff, Bernhard J., Klaus Eckhardt, Pamela Doty, Marc De Backer, Marcus Brunnert, and Andreas Schulze-Bonhage. 2016. "A Long-Term Noninterventional Safety Study of Adjunctive Lacosamide Therapy in Patients with Epilepsy and Uncontrolled Partial-Onset Seizures." *Epilepsy & Behavior* 58 (May): 35–43.

Stephen, Linda J., Abbie Wishart, and Martin J. Brodie. 2017. "Psychiatric Side Effects and Antiepileptic Drugs: Observations from Prospective Audits." *Epilepsy & Behavior* 71 (June): 73–78.

Summary of Product Characteristics. 2020. January 27, 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimpat-epar-product-information_en.pdf. (22.01.2022)

Surges, Rainer, Roland D. Thijs, Hanno L. Tan, and Josemir W. Sander. 2009. "Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Risk Factors and Potential Pathomechanisms." *Nature Reviews Neurology* 5 (9): 492–504.

Verrotti, Alberto, Giulia Loiacono, Antonella Pizzolorusso, Pasquale Parisi, Oliviero Bruni, Anna Luchetti, Nelia Zamponi, et al. 2013. "Lacosamide in Pediatric and Adult Patients: Comparison of Efficacy and Safety." *Seizure* 22 (3): 210–16.

Villanueva, V, B G Giráldez, M Toledo, G J De Haan, E Cumbo, A Gambardella, M De Backer, et al. 2018. "Lacosamide Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Chart Review." *Acta Neurologica Scandinavica* 138 (3): 186–94.

Vossler, David G., Robert T. Wechsler, Paulette Williams, William Byrnes, Sheila Therriault, and the ALEX-MT study group. 2016. "Long-Term Exposure and Safety of Lacosamide Monotherapy for the Treatment of Partial-Onset (Focal) Seizures: Results from a Multicenter, Open-Label Trial." *Epilepsia* 57 (10): 1625–33.

Wechsler, Robert T., George Li, Jacqueline French, Terence J. O'Brien, O'Neill D'Cruz, Paulette Williams, Robin Goodson, Melissa Brock, and the ALEX-MT Study Group. 2014. "Conversion to Lacosamide Monotherapy in the Treatment of Focal Epilepsy: Results from a Historical-Controlled, Multicenter, Double-Blind Study." *Epilepsia* 55 (7): 1088–98.

Wong, Matthew, and Nathan Fountain. 2010. "Lacosamide for the Treatment of Partial-Onset Seizures." *Therapy* 7 (September): 459–65.

Yorns, William R., Divya S. Khurana, Karen S. Carvalho, H. Huntley Hardison, Agustín Legido, and Ignacio Valencia. 2012. "Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy in Children With Refractory Epilepsy." *Journal of Child Neurology* 29 (1): 23–27.

9 Anhang

9.1 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Adamkiewicz, Ahrens, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Behr, Behrendt, Berger, Bertoune, Best, Bien, Bette, Bliemel, Bösner, Bücking, Burchert, Busch, Braun, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, del Rey, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhardt, Eggert, Eilers, El Zayat, Fendrich, Feuser, Froehlich, Geks, Görg, Greger, Gress, Grimm, Groß, Grundmann, Grzeschik, Halaszovich, Hertl, Hegele, Heverhagen, Heyse, Hildebrand, Hofmann, Höffken, Holzer, Hoyer, Jacob, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kalinowski, Kann, Kanngießer, Kill, Kinscherf, Kircher, Kim-Berger, Kirschbaum, Klein, Klose, Klaus, Knake, Koczulla, Köhler, König, Koolmann, Kubo, Kühnert, Langer, Lechler, Leonhard, Lill, Löffler, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maisch, Maisner, Mand, Mandic, Meier, Mennel, Menzler, Meyer, Metzelder, Mirow, Moll, Moosdorf, Morin, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oliver, Oertel, Opitz, Oppel, Pagenstecher, Pankuweit, Parahuleva, Peterlein, Plant, Preisig-Müller, Printz, Ramaswamy, Reese, Renz, Richter, Ries, Rost, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schierl, Schmidt, Schofer, Schratt, Schöder, Schu, Schulze, Schüttler, Schütz, Schwarting, Schwartz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Schneider, Sharkova, Sommer, Steiniger, Stibane, Stiewe, Strik, Tackenberg, Teymoortash, Thieme, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Waldmann, Werner, Westermann, Wiegand, Wilhelm, Wißniowski, Worzfeld, Wrocklage Wulf, Zemlin, Zwiorek

9.2 DANKSAGUNG

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir in der Zeit meiner Promotion zur Seite standen und mich unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt dabei Frau Prof. Dr. med. Katja Menzler, die mir mit dem Thema die Möglichkeit gab eine Arbeit in der Epilepsitherapie durchzuführen und zu erstellen. Sie hat mich während des gesamten Zeitraums unterstützt und mir mit konstruktiven Ratschlägen das Erstellen der Arbeit deutlich erleichtert. Durch ihre Hilfe wurde ich an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt und konnte das Ziel der Verfassung einer Promotionsmonografie erreichen.

Zudem gilt der Dank auch Frau Prof. Dr. Susanne Knake und Herrn Prof. Dr. Lars Timmermann, die mir eine Promotion in der Klinik für Neurologie in Marburg ermöglicht haben.

Für die Unterstützung in allen statistischen Belangen möchte ich mich bei Peter Michael Mross bedanken, der mir in der statistischen Auswertung meiner Daten eine große Hilfe war und mir jegliche Fragen in Bezug auf die Statistik beantworten konnte.

Dann möchte ich mich noch bei meiner Familie bedanken, die mir während des gesamten Studiums und auch während des Dissertationszeitraums immer zur Seite stand und mir mit ihren Ratschlägen eine große Hilfe war. Ein besonderer Dank gilt meiner Mutter Sylvia, die mich in meinem Studium nicht nur finanziell unterstützt hat, sondern immer eine große Stütze für mich war und mich auch in schweren Zeiten stets aufgebaut hat.

Die letzte Zeit vor Abschluss der Arbeit hat mich besonders mein Freund Thomas motiviert und unterstützt, dafür möchte ich ihm danken.