

Aus der Klinik für Neurologie
(Prof. Dr. med. M. Bähr)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Wirksamkeitsuntersuchung von Lamotrigin in der Epilepsie-Therapie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Tom Michael Wienhues

aus

Berlin-Steglitz

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: Prof. Dr. med. N. Focke

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. K. Brockmann

Prüfungskommission

Referent/in: Prof. Dr. med. N. Focke

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. K. Brockmann

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 09.05.2023

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Wirksamkeitsuntersuchung von Lamotrigin in der Epilepsie-Therapie" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Epilepsie	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Pathophysiologie	2
1.1.4 Epidemiologie	3
1.1.5 Klassifikation	4
1.1.6 Klinik	5
1.1.7 Diagnostik	6
1.1.8 Therapie	7
1.2 Antiepileptika	8
1.2.1 Übersicht	8
1.2.2 Lamotrigin	9
1.3 Fragestellung der Promotion	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv	13
2.2 Erfassung der Patienten-Daten	13
2.2.1 Syndrom-Details	13
2.2.2 Anamnese	14
2.2.3 Anfallsfrequenz	14
2.2.4 EEG-Befunde	14
2.2.5 Medikamentenerfassung	15
2.2.6 Effektivitätsbeurteilung	15
2.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	16
2.3 Statistische Auswertung	16
3 Ergebnisse	18
3.1 Verteilung von Alter, Geschlecht, Epilepsieart und Ätiologie im Patientenkollektiv	18
3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung	18
3.1.2 Verteilung der Ätiologie und Epilepsiesyndrome	22
3.2 EEG-Befunde in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität	24
3.2.1 Übersicht aller EEG-Befunde	25
3.2.2 Alle Patienten	25
3.2.3 Fokale Epilepsien	27
3.2.4 Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie	29
3.2.5 Läsionelle Fokale Epilepsien	31
3.2.6 Generalisierte Epilepsien	33
3.2.7 Vergleich zwischen Fokalen und Generalisierten Epilepsien	35

3.2.8	Vergleich zwischen Fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie und Läsionellen Fokalen Epilepsien.....	37
3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Lamotrigin	40
3.3.1	„Mögliche Zuordnung“ zu Lamotrigin	40
3.3.2	„Wahrscheinliche Zuordnung“ zu Lamotrigin.....	47
3.4	Effektivität von Lamotrigin.....	53
3.4.1	Gesamteffektivität und häufigste Kombinationen	53
3.4.2	Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin als Monotherapie.....	60
3.4.3	Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin als Kombinationspartner	77
3.4.4	Zusammengefasste Dosierungen und Signifikanztests	90
4	Diskussion	109
4.1	Verteilung von Alter, Geschlecht, Epilepsieart und Ätiologie.....	109
4.2	EEG-Befunde in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität	110
4.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Lamotrigin	114
4.4	Effektivität von Lamotrigin.....	116
4.4.1	Gesamteffektivität der Mono- und Kombinationstherapie.....	116
4.4.2	Dosisabhängige Effektivität der Mono- und Kombinationstherapie	119
4.5	Limitationen.....	122
5	Zusammenfassung.....	123
6	Literaturverzeichnis	125

Abkürzungsverzeichnis

AED	<i>Antiepileptic drug</i>
CBZ	Carbamazepin
CK	Kreatinkinase
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalographie
Eff.	Effekt
ESM	Ethosuximid
ETM	Epilepsietypische Muster
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GBP	Gapapentin
General.	Generalisierte
HWZ	Halbwertszeit
IGE	Idiopathische generalisierte Epilepsie
ILAE	International League Against Epilepsy
KOMET	<i>Keppra® versus older monotherapy in epilepsy trial</i>
LCM	Lacosamid
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
MRT	Magnetresonanztomographie
OXC	Oxcarbazepin
PB	Pregabalin
PHT	Phenytoin
REM	<i>Rapid eye movement</i>
RLSG	Rote Liste Service GmbH
rs	Rangkorrelation nach Spearman
SANAD	<i>Standard and new antiepileptic drugs</i>
Teilw.	Teilweiser
TPM	Topiramat
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Unbek.	Unbekannter
VNS	Vagusnervstimulation
VPA	Valproat
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Epilepsie

1.1.1 Definition

Das neurologische Krankheitsbild Epilepsie ist definiert als anhaltende Prädisposition des Gehirns, epileptische Anfälle zu generieren und setzt mindestens einen stattgehabten, nicht provozierten Anfall voraus (Fisher et al. 2014).

Voraussetzung für die klinische Diagnose einer Epilepsie ist entweder das Auftreten von mindestens zwei, nicht provozierten Anfällen oder Reflexanfällen, die mehr als 24 Stunden auseinander liegen oder das Auftreten eines nicht provozierten Anfalls oder Reflexanfalls und einer damit einhergehenden Wahrscheinlichkeit, in den folgenden zehn Jahren einen weiteren Anfall zu erleiden, die dem allgemeinen Rückfallrisiko nach zwei stattgehabten, nicht provozierten Anfällen entspricht (mindestens 60%) oder die Diagnose eines epileptischen Syndroms (Fisher et al. 2014).

Eine Epilepsie gilt als überwunden, wenn die Patienten an einem altersabhängigen Epilepsie-Syndrom erkrankt waren und das entsprechende Alter überschritten haben oder die Patienten seit mindestens zehn Jahren keinen Anfall mehr erlitten haben und seit mindestens fünf Jahren keine antiepileptische Medikation mehr einnehmen (Fisher et al. 2014).

Ein epileptischer Anfall ist definiert als das temporäre Vorkommen von Anzeichen und/oder Symptomen, deren Ursachen in einer pathologisch erhöhten oder synchronen neuronalen Hirnaktivität liegen (Fisher et al. 2014).

Ein provozierter Anfall (Synonyme: Reaktiver Anfall oder akuter symptomatischer Anfall) wird, bei einer ansonsten normalen Hirnfunktion, durch temporäre und reversible Faktoren ausgelöst und kann nicht zur Diagnose einer Epilepsie herangezogen werden (Fisher et al. 2014).

Ein nicht provoziertes Anfall wird definitionsgemäß bei fehlenden temporären und reversiblen Faktoren oder mindestens sieben Tage nach einer Hirnschädigung ausgelöst, beispielsweise nach einer akuten Verletzung oder einem Schlaganfall (Huff und Murr 2020).

Ein Reflexanfall ist zwar ein provoziertes Anfall, beispielsweise als Reaktion auf Lichtstimuli, kann aber trotzdem zur Diagnosestellung einer Epilepsie herangezogen werden, da hier eine definitionsgemäße, anhaltende Prädisposition für epileptische Anfälle vorliegt (Fisher et al. 2014).

Von einem Epilepsie-Syndrom wird gesprochen, wenn mehrere klinische Charakteristika gemeinsam und dauerhaft vorliegen, wie beispielsweise der Anfallstyp, das Erstmanifes-

tationsalter, die EEG-Befunde, genetische und auslösende Faktoren, das Ansprechen auf Antiepileptika oder die Prognose (Stafstrom und Carmant 2015).

1.1.2 Ätiologie

Epilepsien können verschiedene zugrunde liegende Ursachen haben. Insbesondere genetische Faktoren und/oder chronisch pathologische Hirnprozesse spielen bei der Entstehung eine große Rolle (Huff und Murr 2020).

Lange üblich und nach wie vor verbreitet war und ist eine Einteilung entlang der Ätiologie bzw. deren Diagnostizierbarkeit in symptomatische, idiopathische und kryptogene Epilepsien.

Bei den symptomatischen Epilepsien lassen sich diagnostisch strukturelle Hirnläsionen oder eine auslösende Grunderkrankung nachweisen. Häufige Befunde sind Hippokampussklerosen, Tumore, Fehlbildungen, Glianarben, vaskuläre Läsionen oder Enzephalitiden (Blümcke und Hamer 2012).

Bei den idiopathischen Epilepsien kann kein diagnostischer Nachweis einer Ursache erbracht werden, es finden sich jedoch oft entweder familiäre Häufungen oder andere Faktoren, die auf eine genetische Prädisposition hinweisen (Shorvon 2011).

Bei den kryptogenen Epilepsien kann diagnostisch ebenfalls keine Ursache nachgewiesen werden, es wird jedoch eine fokale Epilepsieform bzw. zerebrale Schädigung vermutet. Es ist zu erwarten, dass diese Untergruppe durch die präziseren Möglichkeiten der Diagnostik immer weiter abnimmt (Shorvon 2011).

2010 schlug die *International-League-Against-Epilepsy*(ILAE)-Kommission für Klassifikation und Terminologie vor, die Begriffe symptomatisch durch strukturell/metabolisch, idiopathisch durch genetisch und kryptogen durch unbekannt zu ersetzen (Berg et al. 2010).

2017 wurde darauf aufbauend eine neue ILAE-Klassifikation veröffentlicht, die strukturelle, genetische, infektiöse, immunvermittelte, metabolische und unbekannte Ursachen unterscheidet. Die Zuordnung in mehrere Kategorien ist möglich, beispielsweise weist die häufig vorkommende tuberöse Sklerose sowohl eine strukturelle als auch eine genetische Ätiologie auf (Scheffer et al. 2018).

1.1.3 Pathophysiologie

Für das Auslösen eines epileptischen Anfalls muss eine bestimmte neuronale Anfallschwelle überschritten werden. Genetische Faktoren, aber auch beispielsweise Medikamente, Elektrolytstörungen, Infektionen oder Schlafentzug können diese Schwelle beeinflussen und herabsetzen (Huff und Murr 2020).

Der folgende Absatz bezieht sich im Wesentlichen auf Huff und Murr (2020). Zu Beginn eines Anfalls werden auf zellulärer Ebene zunächst einzelne, empfindliche Neuronen er-

regt, was kaskadenartig zur synchronen Entladung größerer Zellverbände führt. Hierbei spielt ein Ungleichgewicht zwischen der Inhibition und Exzitation der Neuronen und der in diesem Zusammenhang wichtigsten Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glutamat eine große Rolle. Diese Prozesse führen zu paroxysmalen Depolarisationsverschiebungen (PDS) und damit zu einer erhöhten epileptiformen Aktivität, aus der epileptische Anfälle resultieren können. Diese übermäßige Erregung kann lokal auf ein bestimmtes Hirnareal begrenzt bleiben und entsprechende neurologische Symptome zur Folge haben oder sich auf das ganze Gehirn ausbreiten. Ein länger andauernder Anfall, ein Status epilepticus, kann zu schwerwiegenden systemischen Veränderungen wie Lactatazidosen, erhöhten Katecholaminspiegeln oder Hyperthermien führen und eine Hirnschädigung zur Folge haben (Huff und Murr 2020).

1.1.4 Epidemiologie

Epilepsien zählen zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern. Die Prävalenz behandelter Epilepsien wird in der Epidemiologie-der-Epilepsien-in-Deutschland (EPIDEG)-Studie von 2010 auf 5,5 pro 1000 Einwohner geschätzt, was einer Gesamtzahl von 448.079 Patienten entspräche (Stand 31.12.2009, Statistisches Bundesamt) und mit den Ergebnissen ähnlicher Studien vergleichbar ist (Pfäfflin et al. 2020). Eine Übersicht aus dem Jahr 2015 ergab eine Prävalenz aktiver Epilepsien in den nördlichen Ländern zwischen 3,7 und 7,6 pro 1000 Einwohner (Syvertsen et al. 2015).

Die jährliche Inzidenz in Europa wird von Forsgren et al. (2005) auf 50 – 55 pro 100 000 Einwohner geschätzt und ist in hohem Maße altersabhängig. Die jährliche Inzidenz von Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahre wird dabei auf 70, diejenige von Erwachsenen bis 64 Jahre auf 30 und diejenige von älteren Erwachsenen auf 100 pro 100 000 Einwohner geschätzt. Es gibt folglich eine zweigipflige Verteilung bezüglich der Zahl der Neuerkrankungen, die insbesondere bei jungen Menschen (vor allem im 1. Lebensjahr) und bei alten Menschen (vor allem ab dem 70. Lebensjahr) hoch und bei jüngeren Erwachsenen (vor allem zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr) am niedrigsten ist (Forsgren et al. 2005).

Das männliche Geschlecht scheint in den meisten Studien eine etwas höhere Inzidenz als das weibliche aufzuweisen (Beghi 2020).

Die weltweite Lebenszeitprävalenz liegt bei 7,6 pro 1000 Einwohner (Fiest et al. 2017). Aufgrund der demografischen Entwicklung kann von einer ansteigenden Tendenz ausgegangen werden.

Unter Patienten aller Altersgruppen liegt der Anteil fokaler Anfälle je nach Studie bei 33 – 65%, der Anteil generalisierter Anfälle bei 17 – 60% und derjenige unklassifizierter Anfälle bei 2 – 8% (Forsgren et al. 2005).

1.1.5 Klassifikation

Trotz einiger in der Zwischenzeit hinzugekommener Ansätze sind die ILAE-Klassifikationen der Epilepsieanfälle und -syndrome von 1981 und 1989 nach wie vor weitverbreitet und klinisch gebräuchlich. Eine daran angelehnte, überarbeitete Klassifikation wurde 2017 veröffentlicht und soll im Folgenden herangezogen werden. Es wird ein dreistufiger Ansatz unternommen, um Epilepsien über die Anfallsart, den Epilepsietyp und schließlich das Epilepsiesyndrom zu klassifizieren (Scheffer et al. 2018).

Die Einteilung epileptischer Anfälle nach der ILAE-Klassifikation von 2017 wird in den folgenden Absätzen in Anlehnung an Fisher et al. (2018) dargestellt.

Entscheidend für die Einteilung epileptischer Anfälle ist ihr Ursprung. Anfälle mit fokalem Beginn entspringen einem Neuronen-Verband, der auf eine Hemisphäre des Gehirns begrenzt ist. Anfälle mit generalisiertem Beginn haben hingegen einen bilateralen Ursprung, von dem sich die Erregung auf beide Hemisphären ausbreitet. Bei Anfällen mit unbekanntem Beginn kann der Ursprungsort nicht detektiert werden (Fisher et al. 2018).

Zudem können Anfälle anhand des dabei vorliegenden Bewusstseinsgrads differenziert werden. Bei bewusst erlebten fokalen Anfällen, früher als einfach-partiell bezeichnet, ist die Bewusstseinslage intakt. Bei nicht bewusst erlebten fokalen Anfällen, früher als komplex-partiell bezeichnet, ist das Bewusstsein teilweise oder gänzlich gestört. Diese Unterscheidung wird bei generalisierten Anfällen nicht vorgenommen, da die große Mehrheit dieser Anfälle mit einer Form der Bewusstseins Einschränkung einhergeht (Fisher et al. 2018).

Schließlich können Anfallsformen anhand ihrer anfänglichen Symptomatik in Anfälle mit motorischem und nicht-motorischem Beginn eingeteilt werden. Motorische Symptome können sich beispielsweise atonisch, tonisch, klonisch, tonisch-klonisch, myoklonisch, hyperkinetisch oder in Form von Automatismen äußern. Nicht-motorische Symptome zeigen sich in autonomer, kognitiver, emotionaler, sensibler oder sensorischer Form oder als Innehalten (Fisher et al. 2018).

Generalisierte nicht-motorische Anfälle werden auch als Absencen bezeichnet und zeichnen sich durch eine plötzliche Handlungsunterbrechung und Beeinträchtigung der Kognition aus (Fisher et al. 2018).

Anfälle, die als fokal (mit Übergang) zu bilateral tonisch-klonisch bezeichnet werden, früher sekundär-generalisiert genannt, stellen aufgrund ihrer Häufigkeit eine eigenständige Anfallskategorie dar, obwohl hiermit eher eine Ausbreitungsform beschrieben wird. Anfälle mit fokalem Beginn greifen dabei im Verlauf auf beide Hirn-Hemisphären über (Fisher et al. 2018).

Die Einteilung der Epilepsiearten und -syndrome nach der ILAE-Klassifikation von 2017 wird in den folgenden zwei Absätzen in Anlehnung an Scheffer et al. (2018) dargestellt.

Es werden fokale, generalisierte, kombinierte generalisierte und fokale sowie unklassifizierte Epilepsien unterschieden. Fokale Epilepsien können einen (unifokalen) Bereich oder mehrere (multifokale) Bereiche einer Hirnhemisphäre oder diese in ihrer Gesamtheit betreffen. Typische Lokalisation sind der Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappen. Selbstlimitierte fokale Epilepsien sind idiopathische Epilepsiesyndrome, deren Beginn überwiegend in der Kindheit oder Adoleszenz liegt, wie beispielsweise die Rolando-Epilepsie (Scheffer et al. 2018).

Die größte Gruppe der generalisierten Epilepsien stellt diejenige der idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE) dar, zu der die vier Epilepsiesyndrome juvenile myoklonische Epilepsie, generalisierte Epilepsie mit ausschließlich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, Absenceepilepsie des Kindesalters und juvenile Absenceepilepsie zählen. Unklassifizierte Epilepsien können weder einer fokalen noch einer generalisierten Epilepsie zugeordnet werden (Scheffer et al. 2018).

1.1.6 Klinik

Der folgende Abschnitt 1.1.6 beruht im Wesentlichen auf Schneble (2017).

Das Spektrum der durch epileptische Anfälle verursachten Symptome ist groß, da nahezu jede Hirnfunktion beeinträchtigt sein kann. Bei fokalen Anfällen können je nach betroffener Hirnregion sensible Symptome wie Kribbeln oder Taubheitsgefühle sowie sensorische Beeinträchtigungen der gustatorischen, olfaktorischen, auditiven oder visuellen Sinneswahrnehmung auftreten. Es kann auch zu vegetativen Symptomen kommen, wie Schwitzen, Herzklopfen oder Hypersalivation. Psychische Beeinträchtigungen können sich beispielsweise affektiv oder in Form von Erinnerungsstörungen, Illusionen oder Halluzinationen äußern. Motorische Anfälle betreffen eine einseitig lokalisierte Körperstelle und weisen beispielsweise tonische, klonische oder myoklonische Bewegungsmuster auf. Tonische Anfälle gehen mit einem erhöhten Muskeltonus, klonische mit regelmäßigen und myoklonische mit eher unregelmäßigen Zuckungen einher. Fokale Anfälle können auf eine Region beschränkt bleiben oder als *march of convulsion* auf weitere motorische Hirnareale übergreifen und schließlich sekundär generalisieren. Bei komplex-fokalen Anfällen kommt eine Form der Bewusstseins Einschränkung hinzu. Meistens tritt im Voraus ein einfach-fokaler Anfall mit vegetativen, psychischen oder sensorischen Symptomen auf, der als Aura bezeichnet wird. Oft treten während eines komplex-fokalen Anfalls Automatismen in Erscheinung, beispielsweise in Form von unwillkürlichen oralen Bewegungen, von Nesteln oder verbalen Äußerungen. Fokale Anfälle dauern gewöhnlich einige Sekunden bis wenige Minuten an (Schneble 2017).

Bei generalisierten Anfällen sind von Beginn an beide Hemisphären des Gehirns betroffen. Motorische Anfälle betreffen dementsprechend seitengleich-symmetrisch beide Körperhälften. Bei einem tonisch-klonischen Anfall, auch Grand-mal-Anfall genannt, tritt zu Beginn ein plötzlicher Tonusverlust auf, häufig begleitet von einem Initialschrei. Die bis zu

30 Sekunden andauernde tonische Phase wird von einer längeren, klonischen Phase abgelöst, die oft mit vegetativen Reaktionen einhergeht. Nach Anfallsende setzt eine komatöse Phase ein, mit anschließendem Erschöpfungsschlaf oder Dämmerzustand. Es besteht eine Amnesie für die Dauer des Anfalls. Gelegentlich gehen ihm kurz vorher eine Aura oder Stunden, manchmal Tage vorher auftretende Prodromi voraus, z. B. in Form einer erhöhten Reizbarkeit. Ein solcher Anfall dauert meist zwei bis vier Minuten und stellt wegen der Verletzungsgefahr und möglicher Komplikationen wie einer Aspiration, eines Hirnödems oder Atemstillstands prinzipiell ein lebensbedrohliches Ereignis dar (Schneble 2017).

Weitere generalisierte Anfälle sind atonische Anfälle und Absencen. Bei Letzteren handelt es sich um ca. 5 – 20 Sekunden andauernde Bewusstseinsunterbrechungen, die insbesondere bei Klein- und Schulkindern auftreten. Häufig fallen die Patienten durch Abwesenheit, eine Unterbrechung der Tätigkeit und fehlende Ansprechbarkeit auf. Absencen können isoliert auftreten oder mit atonischen, tonischen, klonischen oder myoklonischen Symptomen einhergehen (Schneble 2017).

Prinzipiell kann sich jede Anfallsform in einen prolongierten Anfall bis hin zum Status Epilepticus entwickeln, der Stunden oder sogar Tage anhalten kann (Schneble 2017).

1.1.7 Diagnostik

Der folgende Absatz bezieht sich auf DGN (2017). Voraussetzung für die Diagnose einer Epilepsie ist das Vorliegen eines epileptischen Anfalls. Es existieren klinische Hinweise, die den Verdacht erhärten und gegen andere Differentialdiagnosen, wie Synkopen, psychogene Anfälle oder (Non)-*Rapid-Eye-Movement*(REM)-Schlaf-Verhaltensstörungen abgrenzen können. Zu diesen gehören geöffnete Augen während des Anfalls, eine Anfallsdauer unter zwei Minuten, eine postiktale Reorientierungsphase oder konsekutiver Muskelkater. Eine ausführliche Eigen- und/oder Fremd-Anamnese sowie klinisch-neurologische Untersuchung sind hierbei unerlässlich. Ist ein epileptischer Anfall wahrscheinlich, sollte eine zerebrale Bildgebung in Form einer Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden, um Rückschlüsse auf die Ätiologie des Anfalls ziehen zu können. Eine Elektroenzephalografie (EEG) kann zusätzliche Hinweise auf strukturelle Läsionen und die Epilepsieart erbringen. Durch einen unauffälligen Befund wird eine Epilepsie jedoch nicht ausgeschlossen. Erneute oder speziellere Ableitungen, wie Schlaf-EEG, Video-EEG oder Langzeit-EEG, erhöhen die Wahrscheinlichkeit, Auffälligkeiten zu erkennen (DGN 2017).

Bestimmte epilepsietypische Muster in der EEG-Untersuchung können Hinweise auf Epilepsiesyndrome ergeben, wie beispielsweise 3/s *Spike-and-Slow-Wave*-Komplexe auf die kindliche Absence (Kane et al. 2017). Mithilfe der Labor- und Liquordiagnostik können in erster Linie infektiöse oder autoimmune Ursachen detektiert und der Verdacht auf einen epileptischen Anfall durch hinweisgebende Parameter, insbesondere eine erhöhte Kreatinkinase (CK), erhärtet werden (DGN 2017).

1.1.8 Therapie

Die folgenden zwei Absätze beruhen im Wesentlichen auf DGN (2017).

Nach mehreren epileptischen Anfällen sollte eine Therapie mit einem Antiepileptikum begonnen werden. Auch nach lediglich einem stattgehabten Anfall kann auf Wunsch des Patienten eine medikamentöse Behandlung eingeleitet werden. Bei einer geringen Beeinträchtigung des Patienten und/oder seltenen, in mehrjährigen Intervallen auftretenden Anfällen, einer sogenannten Oligo-Epilepsie, kann individuell nach Abwägung von Nutzen und Risiko der Medikation entschieden werden. Zu beachten ist, dass Antiepileptika eine symptomatische und keine kurative Therapieoption darstellen, indem sie die Anfallsschwelle erhöhen und damit die Wahrscheinlichkeit verringern, epileptische Anfälle zu erleiden. Eine treffendere Bezeichnung wäre daher der Begriff Antikonvulsiva. Die Wahl des Medikamentes richtet sich einerseits nach der Epilepsieart bzw. dem Epilepsiesyndrom und andererseits nach dem Nebenwirkungsprofil und den individuellen Bedürfnissen des Patienten. Primär anzustreben ist eine Monotherapie, bei unzureichender Wirkung ist aber auch eine Kombinationstherapie möglich (siehe 1.2) (DGN 2017).

Beim Vorliegen einer Pharmakoresistenz, d. h. bei fehlender Wirksamkeit eines zweiten einzelnen oder kombinierten Medikamentes oder nach erfolgloser Therapie über 5 Jahre, sollte eine Vorstellung in einem Spezialzentrum erfolgen, um eskalierende Therapieoptionen zu erörtern. Zu diesen zählen Stimulationsverfahren und operative Verfahren. Bei ersteren werden die Vagusnerv-Stimulation (VNS) und die tiefe Hirnstimulation unterschieden, die durch kontinuierliche oder gezielte Stimulation unmittelbar nach dem Beginn eines Anfalls die Anfallsaktivität verringern sollen (DGN 2017).

Es handelt sich hierbei überwiegend um palliative Verfahren, da zwar meist keine Anfallsfreiheit, aber bei der VNS je nach Studie bei 20 – 50% der Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um ca. 50% erreicht werden kann (Englot et al. 2016; González et al. 2019). Die seltener durchgeführte tiefe Hirnstimulation, meist im Bereich des Thalamus, erreicht in Studien bei über der Hälfte der Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50% (Fisher et al. 2010).

Epilepsiechirurgische Verfahren können in resektive, potenziell Anfallsfreiheit erreichende Verfahren und nicht-resektive, palliative Verfahren unterteilt werden. Ein solcher Eingriff muss gegen mögliche neurologische Folgeschäden abgewogen und eine ausführliche prä-chirurgische Epilepsiediagnostik durchgeführt werden, beispielsweise durch eine Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) oder eine intrazerebrale Elektrodenimplantation (DGN 2017).

Die meisten resektiven Eingriffe erfolgen im Temporallappen und erreichen bei ca. 60% der Patienten eine Anfallsfreiheit nach einem Jahr (Wiebe et al. 2001). Zu den nicht-resektiven Verfahren, deren Ziel eine Anfallsverbesserung ist, gehören die isolierte

Lobektomie und die Kallosotomie. Aufgrund der beeinträchtigenden Langzeitfolgen werden diese Eingriffe jedoch als ultima ratio angesehen (DGN 2017).

Insbesondere bei Sturzanfällen konnte für die Kallosotomie eine Erfolgsrate von ca. 60% nachgewiesen werden (Cukiert et al. 2013).

1.2 Antiepileptika

1.2.1 Übersicht

Im Folgenden sollen die wichtigsten antiepileptischen Medikamente (AED) näher beleuchtet und ein besonderes Augenmerk auf das AED Lamotrigin gelegt werden.

Seit vor mehr als 160 Jahren erstmals Kaliumbromid gegen Anfallsleiden eingesetzt wurde, stellen Medikamente in den meisten Fällen die primäre Option zur Behandlung der Epilepsie dar (Glauser et al. 2006). Die Wahl des Antiepileptikums richtet sich nach dem Epilepsietyp und der individuellen Situation des Patienten sowie dem Nebenwirkungsprofil und der Pharmakokinetik des Medikamentes (DGN 2017). Durch eine primär anzustrebende Monotherapie kann bei 50 – 70% der Patienten eine Anfallsremission erreicht werden, bei 15 – 25% ist eine Kombinationstherapie nötig und bei 5 – 35% kann keine Anfallsremission erzielt werden (Groth et al. 2017).

Die individuelle Patientensituation ist insbesondere bei der Behandlung fokaler Epilepsien entscheidend, da sich viele zugelassene Antiepileptika hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ähneln. Lamotrigin (LTG) und Levetiracetam (LEV) sind bevorzugte Medikamente der ersten Wahl (DGN 2017; Gambardella et al. 2008; Marson et al. 2007b).

Zugelassene Alternativen für die Behandlung fokaler Epilepsien sind Lacosamid (LCM), Oxcarbazepin (OXC), Valproat (VPA), Topiramamat (TPM), Gabapentin (GBP), Carbamazepin (CBZ) und Zonisamid (ZNS) (DGN 2017).

Bei generalisierten und unklassifizierten Epilepsien stellt VPA die empfohlene Erstlinien-Medikation dar (DGN 2017). In Studien konnte eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber LTG und LEV und eine bessere Verträglichkeit gegenüber TPM nachgewiesen werden (Marson et al. 2007a; Trinka et al. 2013). LEV hat bei idiopathisch-generalisierten Epilepsien lediglich eine eingeschränkte Zulassung als *Add-on*-Therapie, scheint aber vor allem bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie auch als Monotherapie eine gute Wirksamkeit zu zeigen (DGN 2017; Specchio et al. 2008). LTG weist insbesondere in Kombination mit VPA eine gute Wirkung auf (Brodie und Yuen 1997). Bei Absence-Epilepsien des Kindesalters weist ESM eine höhere Wirksamkeit als LTG und eine bessere Verträglichkeit als VPA auf (Glauser et al. 2010).

Generell häufige Nebenwirkungen von AEDs sind Müdigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden und Hautausschläge (Nevitt et al. 2017). Zu beachten ist

außerdem die Teratogenität vieler AEDs. Insbesondere VPA weist eine hohe Missbildungsrate auf und sollte daher möglichst nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden (Tomson et al. 2015).

Laut DGN (2017) haben viele Antiepileptika enzyminduktive oder -inhibitorische Eigenschaften und können daher untereinander oder mit anderen Medikamentenklassen interferieren. VPA ist beispielsweise ein wichtiges AED, das Enzyme inhibiert. LEV ist das einzige AED, das weder enzymhemmend oder -induktiv wirkt noch von Enzyminduktoren bzw. -hemmern beeinflusst wird und daher prinzipiell mit allen AEDs kombiniert werden kann. Ansonsten muss bei der Wahl der Kombinationspartner die Pharmakokinetik und -dynamik der Substanzen beachtet werden (DGN 2017).

1.2.2 Lamotrigin

Die Abschnitte 1.2.2.1 bis 1.2.2.3 beziehen sich im Wesentlichen auf Shorvon et al. (2015).

1.2.2.1 Wirkweise

Das 1991 erstmalig in Großbritannien zugelassene AED Lamotrigin wirkt vorrangig über eine Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen und verringert dadurch die Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern, insbesondere von Glutamat und Aspartat. Dieser Effekt wird durch eine zusätzliche Inhibierung von Calciumkanälen verstärkt. Darüber hinaus besitzt LTG einen schwachen inhibitorischen Effekt auf 5HT₃-Serotonin-Rezeptoren. Warum LTG im Gegensatz zu anderen, über Natriumkanäle wirkende AEDs, wie beispielsweise PHT und CBZ, ein breiteres Wirkspektrum aufweist, ist noch weitestgehend unbekannt (Shorvon et al. 2015).

1.2.2.2 Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

LTG weist eine orale Bioverfügbarkeit von 98% auf und erreicht nach 1 – 3 h bei Erwachsenen und 1 – 6 h bei Kindern die höchste Konzentration im Blut. Die Verstoffwechslung erfolgt vor allem durch N-Glucuronidierung in der Leber. Die *Clearance* ist bei Kindern und Schwangeren erhöht und bei Älteren und Patienten mit hepatischer Dysfunktion erniedrigt (Shorvon et al. 2015).

LTG hat eine schwache enzyminduktive Wirkung und beeinflusst andere Medikamente lediglich in geringem Ausmaß. Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva wird zwar reduziert, aber in den allermeisten Fällen nicht aufgehoben. Die Nebenwirkungen von anderen, auf spannungsabhängige Natriumkanäle wirkende AEDs können tendenziell verstärkt werden. Der Einfluss auf die aktiven Metabolite kombinierter AEDs scheint altersabhängig zu sein. Diejenigen von CBZ werden bei Kindern durch LTG erniedrigt, bei Erwachsenen jedoch erhöht. Generell haben andere Substanzen insgesamt einen größeren Effekt auf LTG als umgekehrt. VPA reduziert dessen Metabolisierung und bewirkt eine Verlängerung der Halbwertszeit (HWZ). LTG und VPA verstärken sich gegenseitig hinsichtlich der

Wirkung und Nebenwirkungen. Enzyminhibierende AEDs wie Ethosuximid (ESM), Phenytoin (PHT), Pregabalin (PB) und CBZ erhöhen hingegen die LTG-Clearance und senken die HWZ um 50% oder mehr, insbesondere bei Kindern. Orale Antikonzeptiva reduzieren aufgrund des verstärkten LTG-Metabolismus durch Östrogen ebenfalls die LTG-Konzentration im Blut um durchschnittlich 50%. VPA scheint diesen Effekt zu antagonisieren. Andere Medikamente, die die LTG-Konzentration senken, sind Olanzapin, Rifampicin und einige antiretrovirale Substanzen (Shorvon et al. 2015).

1.2.2.3 Serumkonzentration

Die Dosierung von LTG wird meist individuell je nach klinischem Ansprechen des Patienten angepasst. Es konnte noch keine klare Relation zwischen der Serumkonzentration und der klinischen Wirksamkeit herausgearbeitet werden. Empfehlungen für den Serumspiegel bewegen sich zwischen 1 – 4 und 13 – 15 µg/mL. Die interindividuelle Variabilität zeigt sich auch im Hinblick auf Nebenwirkungen. In Studien hat sich gezeigt, dass ab einer Serumkonzentration von 20 µg/mL bei den meisten Patienten starke UAW auftreten. Die Messung der Serumkonzentration ist insbesondere bei Veränderungen der Pharmakokinetik sinnvoll, also während der Schwangerschaft, der Postpartalphase und bei Multipharmazie (Shorvon et al. 2015).

1.2.2.4 Effektivität

LTG gilt nach aktuellen Leitlinien in Deutschland bei fokalen Epilepsien als Medikament der ersten Wahl (DGN 2017). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Effektivität bei fokalen und sekundär generalisierten Anfällen vergleichbar mit CBZ und PHT ist, sich das Nebenwirkungsprofil von LTG jedoch als günstiger herausstellt, insbesondere bei Kindern und älteren Patienten (Li et al. 2012; Shorvon et al. 2015; Steiner et al. 1999). In den *Standard-and-New-Antiepileptic-Drugs*(SANAD)-Studien wurde eine bessere Wirksamkeit von LTG auf fokale Epilepsien bzw. ein günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu anderen AEDs nachgewiesen (Marson et al. 2021; Marson et al. 2007b). Die Wirksamkeit als *Add-on*-Therapie wurde ebenfalls in Studien belegt, auch wenn eine Anfallsfreiheit scheinbar eher selten mit LTG als Kombinationspartner erreicht wird (Gazzola et al. 2007; Naritoku et al. 2007; Ramaratnam et al. 2016; Shorvon et al. 2015). Vor allem die Kombination mit VPA scheint eine hohe Effektivität aufzuweisen (Moeller et al. 2009; Pisani et al. 1999; Shorvon et al. 2015).

In der Therapie generalisierter und unklassifizierter Epilepsien weist LTG eine geringere Wirksamkeit als VPA auf (Marson et al. 2007a; Shorvon et al. 2015). Sowohl VPA als auch ESM sind bei kindlichen Absence-Epilepsien wirksamer als LTG (Glauser et al. 2013; Glauser et al. 2010). Als Kombinationspartner wurde LTG in Studien eine gute Wirksamkeit auf generalisierte Epilepsien bescheinigt (Biton et al. 2005; Biton et al. 2010; Shorvon et al. 2015; Steinbaugh und Szaflarski 2010), die bei tonisch-klonischen Anfällen höher zu sein scheint als bei Absencen (Matsuo 1999).

Weitere Anwendungsgebiete von LTG außerhalb der Epilepsie-Therapie sind der Einsatz als Phasenprophylaktikum bei bipolar-depressiven Erkrankungen und als Behandlungsoption bei akuten oder chronischen Schmerzzuständen (Shorvon et al. 2015).

1.2.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

LTG scheint im Vergleich zu vielen anderen AEDs besser verträglich zu sein. Es treten weniger kognitive, psychomotorische oder endokrinologische Nebenwirkungen auf als bei traditionellen AEDs wie CBZ, PHT oder VPA und die Abbruchrate der Therapie ist deutlich geringer als beispielsweise unter CBZ (Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von 532 Patienten unter LTG-Monotherapie waren Kopfschmerzen (18%), Schwäche (15%), Hautausschlag (11%), Übelkeit (10%), Schwindel (9%) und Somnolenz (8%) (Li et al. 2012; Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015). Mit LTG als *Add-on*-Therapie traten unter den 334 behandelten Patienten am häufigsten die UAW Schwindel (50%), Doppeltsehen (33%), Ataxie (24%), Verschwommensehen (23%) und Somnolenz (14%) auf. (Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015)

Bei ca. 10% der in einer Studie mit LTG als *Add-on*-Therapie behandelten Patienten musste die Therapie aufgrund von UAW abgebrochen werden, beim Großteil davon (ca. 4%) wegen allergischer Hautreaktionen (Matsuo 1999). Bei Kindern und Patienten mit bereits stattgehabten Hautreaktionen auf andere AEDs, bei einer raschen Eindosierung bzw. hohen Anfangsdosis sowie vermutlich in der Kombination mit VPA ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von allergischen Hautreaktionen erhöht (Hirsch et al. 2006; Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015; Yalçın und Karaduman 2000). Die Hautreaktion tritt meist innerhalb der ersten vier Wochen nach Therapiebeginn auf und kann in seltenen Fällen in ein Steven-Johnson-Syndrom oder eine toxische epidermale Nekrolyse übergehen (Dunn et al. 1999; Messenheimer 1998; Shorvon et al. 2015). In Studien hat sich zudem gezeigt, dass LTG scheinbar das Potential hat, myoklonische Anfälle auszulösen oder zu verschlimmern (Shorvon et al. 2015).

Im Vergleich zu den meisten anderen AEDs, darunter VPA, TPM oder PHT, scheint die Teratogenität von LTG eher gering ausgeprägt und vergleichbar mit derjenigen von CBZ zu sein (Hernández-Díaz et al. 2012; Tomson et al. 2011). Die Häufigkeit von fetalen Missbildungen unter einer LTG-Therapie liegt je nach Studie zwischen 1,9% und 4,6% (Shorvon et al. 2015).

1.3 Fragestellung der Promotion

Lamotrigin ist wegen seines breiten Wirkspektrums und günstigen Nebenwirkungsprofils ein häufig eingesetztes Antiepileptikum. Insbesondere für Patientinnen mit Kinderwunsch und für Schwangere ist das Medikament aufgrund der geringen teratogenen Eigenschaften eine wichtige Behandlungsoption. Trotz einiger Studien, die die Wirksamkeit von LTG auf fokale Epilepsieformen belegen, wurde nur selten untersucht, inwieweit diese Wirksamkeit

durch die Ätiologie beeinflusst werden und von der Höhe der Dosierung abhängen könnte. Zudem scheint der Beobachtungszeitraum in vielen Untersuchungen zu kurz zu sein, um die langfristige Wirksamkeit von LTG ausreichend beurteilen zu können (Gamble et al. 2006). Es besteht außerdem ein Bedarf an weiteren Auswertungen, die sich mit der Wirksamkeit von LTG auf generalisierte Epilepsien auseinandersetzen: „*There also exists the need to better define the efficacy of lamotrigine in generalized epilepsies*“ (Shorvon et al. 2015).

Serumkonzentration und Wirksamkeit von LTG können zwar durch andere Medikamente beeinflusst werden, LTG selbst weist allerdings kaum enzyminduktive Eigenschaften auf und wird entsprechend häufig als Kombinationspartner verwendet. Im Hinblick auf die Wahl der effektivsten Kombinationstherapien für unterschiedliche Epilepsiearten und -syndrome sind jedoch weitere Untersuchungen nötig: „Zur optimalen Kombination der Antiepileptika bei einer Kombinationstherapie liegen keine brauchbaren klinischen Studien vor“ (DGN 2017).

Diese Arbeit soll folglich dazu beitragen, die Wirksamkeit von LTG als Monotherapie und als Kombinationspartner auf verschiedene Epilepsiearten und -syndrome besser einschätzen und diese in Relation zur jeweiligen Dosierung setzen zu können. Zudem soll die Effektivität der häufigsten Kombinationstherapien sowie die dosisabhängigen Nebenwirkungen von LTG herausgearbeitet werden. Darüber hinaus soll die Verteilung der Ätiologie, des Geschlechts, des Alters und der Epilepsieart in dem untersuchten Patientenkollektiv dargestellt und der Frage nachgegangen werden, inwieweit anamnestische und diagnostische Parameter Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von LTG erlauben.

Letztendlich soll auf diese Weise untersucht werden, ob mit solchen Informationen eine Einschätzung bzw. Vorhersagbarkeit der Effektivität von LTG bei unterschiedlichen Patientengruppen getroffen werden kann. Ein besonderes Augenmerk wird auf die Auswertung der EEG-Befunde gelegt und es soll herausgefunden werden, ob und inwieweit diese mit der Wirksamkeit von LTG zusammenhängen und eventuell eine prädiktive Aussagekraft für den Therapieerfolg mit LTG aufweisen, insbesondere im Hinblick auf eine potenzielle Anfallsfreiheit oder ein mögliches Therapieversagen.

Bisherige Untersuchungen, die sich mit der Vorhersehbarkeit des Therapieerfolgs durch diagnostische Methoden befassen, beschränken sich zu einem großen Teil auf die bildgebende Diagnostik und legen das Hauptaugenmerk auf eine etwaige Refraktärität der Therapie (Höller et al. 2018). Eine der wenigen, sich in dieser Hinsicht mit EEGs befassenden, Studien wies in einem kleinen Datensatz einen Zusammenhang zwischen der Höhe von *Spike-Wave*-Frequenzen im EEG und dem Therapie-Ansprechen für idiopathisch generalisierte Epilepsien nach (Benjamin et al. 2011). Insbesondere für fokale Epilepsien scheinen diesbezüglich jedoch nur wenige Studien zu existieren. Höller et al. (2018) schreiben zu EEG-Befunden als prognostische Marker für den Therapieerfolg: „*Nevertheless, we have to conclude that although prognosis of treatment response is clinically very important, the level of evidence is still very low.*“

2 Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Die Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen hat die Studie am 20.09.2017 genehmigt (Antragsnummer: 18/7/17).

2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasste 254 Patienten, die innerhalb von zehn Jahren vor dem Stichtag am 30.06.2017 in der klinischen Neurophysiologie des Universitätsklinikums Göttingen aufgrund einer Epilepsie mit dem Antiepileptikum Lamotrigin als Monotherapie oder als Kombinationspartner behandelt worden waren. Die Patienten wurden randomisiert aus einer Liste mit insgesamt 1045 Patienten ausgewählt. Diese Liste wurde automatisiert erstellt und beinhaltete alle Patienten, deren elektronisch in den Datenbank- und Dokumentations-Systemen der klinischen Neurophysiologie erfassten Arztbriefe das Stichwort „Lamotrigin“ aufwiesen. Die Patienten wurden nicht eigens für die Auswertung kontaktiert.

Das ursprüngliche Patientenkollektiv beinhaltete 292 Patienten. 48 Patienten erfüllten das Einschlusskriterium der antiepileptischen Behandlung mit Lamotrigin nicht und wurden deswegen nicht berücksichtigt. Lamotrigin war bei diesen Patienten zwar in den Arztbriefen erwähnt worden, es hatte aber keine antiepileptische Therapie mit dem Medikament stattgefunden. Außer der antiepileptischen Therapie mit Lamotrigin in dem oben genannten Zeitraum lagen keine weiteren Einschlusskriterien vor.

2.2 Erfassung der Patienten-Daten

Die Auswertung des Patientenkollektivs erfolgte auf Grundlage der elektronisch in den Datenbank- und Dokumentations-Systemen der klinischen Neurophysiologie gespeicherten Patientenakten. Die darin enthaltenen, während der Patientenbesuche angefertigten Arztbriefe jedes zum untersuchten Kollektiv gehörenden Patienten wurden gesichtet und in chronologischer Reihenfolge ausgewertet, angefangen mit dem jeweils am weitesten zurückliegenden Patientenbesuch.

2.2.1 Syndrom-Details

Während der Auswertung der einzelnen Patientenakten bzw. Arztbriefe wurde zunächst festgestellt, ob eine Epilepsie vorlag und das Datum dieser Einschätzung angegeben. Im Anschluss wurden das vorliegende Syndrom und die Ätiologie der Epilepsie spezifiziert sowie der vermutete lobäre Anfallsursprung und dessen Seite angegeben. Es wurde darüber

hinaus die Wahrscheinlichkeit der jeweiligen Angabe eingeschätzt und in eine der Kategorien „Definitiv“, „Wahrscheinlich“, „Möglich“ oder „Unklar“ eingeordnet. Zudem wurden relevante Begleiterkrankungen und andere Ergänzungen vermerkt. Änderte sich die Informationslage im Verlauf der Auswertung der Arztbriefe und damit beispielsweise die Diagnose, wurde dies berücksichtigt und die Einschätzung auf dem neuesten bzw. wahrscheinlichsten Stand gehalten.

2.2.2 Anamnese

Hinsichtlich der Anamnese wurden das Alter bei Erkrankungsbeginn sowie das Vorliegen von Risiken für die Entwicklung einer Epilepsie vermerkt: Geburtskomplikationen, verzögerte Entwicklung, Fieberkrämpfe, Kopftraumata, Zentrales-Nervensystem(ZNS)-Infektionen oder -Läsionen, Schlaganfälle und Operationen. Außerdem wurden Komorbiditäten, die Familienanamnese sowie die geschätzte Häufigkeit vergessener Medikamenteneinnahmen und die Händigkeit des Patienten festgehalten. Eventuelle Auslöser für Krampfanfälle wurden ebenfalls angegeben, wie beispielsweise Schlafentzug oder Alkoholkonsum. Im Verlauf der Auswertung neu hinzugekommene Informationen wurden ergänzt.

2.2.3 Anfallsfrequenz

Zu jedem Besuchsdatum wurde, soweit möglich, anhand des jeweiligen Arztbriefs die Anfallsfrequenz des Patienten ermittelt. Hierfür wurden Klassifikation und Semiologie des Anfalls bestimmt sowie weitere Fragen zum Anfallsvorgang beantwortet: Ob der Patient bewusstlos gewesen war, es unwillkürliche Bewegungen oder unsinnige Handlungen gegeben hatte, ob Verletzungen, eine Enuresis oder ein Zungenbiss vorgelegen hatten. Außerdem wurde die geschätzte Dauer des Anfalls und die Zählbarkeit der Anfälle aufgeführt. Anschließend wurde, je nach Informationslage, die durchschnittliche oder tatsächliche Häufigkeit der Anfälle pro Monat bzw. die Anfallsfreiheit dokumentiert.

2.2.4 EEG-Befunde

Für jeden Patienten-Besuch wurde überprüft, ob ein EEG-Befund vorlag. War dies der Fall, wurden der EEG-Typ, die diagnostische Verwertbarkeit der Untersuchung und der mutmaßliche epileptogene Fokus anhand der lobären und seitlichen Einordnung angegeben. Zudem wurde geprüft, ob epilepsietypische Muster (ETM), Verlangsamungen oder Anfallsmuster vorhanden waren. Eine Zusammenfassung des Befundes wurde beigelegt.

Der ebenfalls übertragene Gesamtbefund der EEG-Untersuchungen war in den Arztbriefen bei fehlender Abnormalität als „Normal“, bei leichter Abnormalität als „Abnormal-1“ und bei mäßiger Abnormalität als „Abnormal-2“ klassifiziert worden. Die Befunde „Abnormal-1/-2“ wiesen beispielsweise Grundrhythmusverlangsamungen oder intermittierende

Verlangsamungen auf. Bei schwerer Abnormität und generell beim Vorhandensein von *Spikes* bzw. ETM waren die Befunde als „Abnormal-3“ klassifiziert worden.

2.2.5 Medikamentenerfassung

Die in den jeweiligen Arztbriefen aufgeführten Präparate und Dosierungen der antikonvulsiven Therapie wurden dokumentiert und gegebenenfalls im Verlauf der Auswertung aktualisiert. Vergangene Medikamenteneinnahmen wurden ebenfalls berücksichtigt und die Nachweisbarkeit einer medikamentösen Umstellung in eine der Kategorien „Planmäßige Änderung“, „Direkter Nachweis“, „Anamnese“ oder „Unklar“ unterteilt. Ursache und Datum der Medikationsumstellung sowie die tageszeitliche Verteilung der Einnahme wurden erfasst. Es wurde folglich detailreich dargelegt, mit welcher Mono- oder Kombinationstherapie die Patienten zu welchem Zeitpunkt therapiert worden waren.

2.2.6 Effektivitätsbeurteilung

Jede Hinzunahme bzw. Umstellung eines Antiepileptikums sowie jede Änderung der Dosierung wurden erfasst und hinsichtlich ihrer Effektivität beurteilt. Dabei wurde die Wirksamkeit der jeweiligen Mono- oder Kombinationstherapien in eine von fünf unterschiedlichen Kategorien eingeteilt. Die Effektivität „Voller Effekt“ wurde derjenigen Therapie bescheinigt, unter der die Patienten über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr hinweg komplett anfallsfrei gewesen waren. Auch Auren oder provozierte Anfälle durften währenddessen nicht aufgetreten sein. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ lag dann vor, wenn sich die Anfallssituation substanziell und nachvollziehbar verbessert hatte, sich also konkret die Anfallshäufung um mindestens 50% reduziert oder die Intensität der Anfälle deutlich abgenommen hatte bzw. nur noch Auren oder provozierte Anfälle aufgetreten waren. Die Effektivität „Temporärer Effekt“ war dann festzustellen, wenn sich eine merkliche, aber nur vorübergehende Besserung der Anfallssituation gezeigt hatte, also beispielsweise ein Patient zwar länger als ein Jahr anfallsfrei gewesen war, dann aber unter gleichbleibender Medikation einen erneuten Anfall erlitten hatte. „Kein Effekt“ war erzielt worden, wenn die Anfallssituation im Wesentlichen unverändert geblieben war. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde dann vergeben, wenn ein zu kurzer Beobachtungszeitraum von unter drei Monaten vorlag. War es inhaltlich nicht möglich eine Bewertung abzugeben, wurde die Effektivitäts-Kategorie „Keine Informationen“ ausgewählt.

Neben den Effektivitätsbeurteilungen der einzelnen Dosierungen wurde für jede Mono- oder Kombinationstherapie eine Gesamtbeurteilung der Wirksamkeit abgegeben, die sich an der häufigsten oder auch der logischsten Einschätzung der Effektivität orientierte. Beispielsweise waren die in kurzen zeitlichen Abständen vorgenommenen Dosissteigerungen von Lamotrigin bei schwangeren Patientinnen häufig „nicht beurteilbar“. Waren jedoch die Kriterien des „vollen Effekts“ vor und/oder nach der Schwangerschaft erfüllt, wurde als Gesamtbeurteilung dennoch der „volle Effekt“ ausgewählt.

2.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Für jeden Patientenbesuch wurde ermittelt, ob und welche Nebenwirkungen vorgelegen hatten und unter welcher Medikation bzw. Dosierung diese aufgetreten waren. Es wurde zudem der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens festgehalten und die Sicherheit der Informationen eingeschätzt. Die Art und Schwere der UAW wurde ebenfalls herausgearbeitet, ebenso wie die damit assoziierte Medikation. Die Wahrscheinlichkeit dieser Assoziation zu einem Medikament wurde, je nach Informationslage, als eine der Kategorien „Mögliche Zuordnung“, „Wahrscheinliche Zuordnung“ und selten auch „Definitive Zuordnung“ angegeben.

2.3 Statistische Auswertung

Die in den Dokumentations-Systemen der klinischen Neurophysiologie bearbeiteten Angaben konnten in der Datenbank abgefragt und die gewünschten Informationen in Form von Excel-Tabellen ausgelesen werden. In diesen waren die Patienten anonymisiert aufgelistet und die jeweiligen Epilepsiearten, Syndrome, Ätiologien, EEG-Befunde, die verabreichten AEDs und ihre Dosierungen sowie die UAW und Wirksamkeits-Beurteilungen aufgeführt.

Die statistische Auswertung und weitere Bearbeitung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 26.2.0.0 bzw. Version 27.1.0.0 für macOS und mit Microsoft Excel und Microsoft Word. Die zu untersuchenden Variablen wurden umcodiert und die gewünschten Patientengruppen durch Nutzung von Daten-Filtern einzeln ausgewertet und untereinander verglichen. Einige Informationen, wie die Erfassung der während eines Zeitpunkts der Behandlung schwanger gewesen Patientinnen oder die Zusammenfassung der häufigsten Lamotrigin-Kombinationspartner, wurden manuell ergänzt.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in erster Linie in Form von Kreuztabellen sowie mit Stapel-, Kreis- und Liniendiagrammen. Zu Beginn wurde die Verteilung von Alter, Geschlecht, Epilepsieart, Syndrom und Ätiologie innerhalb des Patientenkollektivs herausgearbeitet. Anschließend wurden die EEG-Gesamtbefunde mit den Beurteilungen der Lamotrigin-Gesamteffektivität der jeweiligen Patienten in Relation gesetzt und die Ergebnisse sowohl für alle Patienten als auch für die unterschiedlichen Epilepsiearten dargestellt. Es folgte die Betrachtung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen sowie der Dosierungen ihres Auftretens in den Kategorien „Mögliche Zuordnung“ und „Wahrscheinliche Zuordnung“. Die häufigsten Nebenwirkungen wurden jeweils gesondert ausgewertet.

Den größten Abschnitt dieser Arbeit stellt die Auswertung der Wirksamkeits-Beurteilung von Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner dar. Die Gesamtbeurteilungen der Monotherapie und der häufigsten Kombinationstherapien wurden herausgearbeitet und zwischen den Epilepsiearten verglichen. Die fünf häufigsten Kombinationspartner wurden in einer eigenen Kategorie zusammengefasst und mit der Monotherapie verglichen. Hierfür eingeschlossen wurden die Kombinationen aus

Levetiracetam und Lamotrigin, aus Valproat und Lamotrigin, aus Levetiracetam, Valproat und Lamotrigin, aus Topiramid und Lamotrigin und aus Oxcarbazepin und Lamotrigin.

Die Dosis-Wirkungsbeziehung der unterschiedlichen Effektivitäts-Beurteilungen wurden ebenfalls ausgewertet und untereinander verglichen. Die Dosierungen wurden hierfür in übersichtlichere Kategorien zusammengefasst und die Auswertung jeweils mit Schwangeren und ohne Schwangere vorgenommen, um mögliche Verzerrungen durch die während der Schwangerschaft erhöhten Dosierungen von Lamotrigin zu erfassen. Die Anteile der Effektivitäts-Beurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitäts-Beurteilungen innerhalb der betrachteten Epilepsieart wurden als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierfür nicht berücksichtigt. Um besser nachvollziehen zu können, in welchen Dosierungen der jeweilige Effekt aufgetreten war, wurden außerdem Dosis-Wirkungsplots erstellt. Generell erfolgte die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse jeweils für alle Patienten und für die jeweiligen Epilepsiearten sowie für Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner.

Die Herausarbeitung von Gruppendifferenzen und die Beurteilung der statistischen Signifikanz erfolgte für alle aufgeführten Ergebnisse mit Pearson-Chi-Quadrat-Tests und unter Angabe der erwarteten Häufigkeiten. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test gehört zu den nicht-parametrischen Signifikanztests und kann auf nominal- oder ordinalskalierte Variablen angewandt werden. Er gilt als leistungsstarkes und häufig erprobtes Messinstrument, das eine große Robustheit hinsichtlich der Verteilung von Daten und die Vorteile einer flexiblen Handhabung sowie der Darstellung detaillierter Informationen aufweist (McHugh 2013). Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Wenn möglich, wurden exakte Chi-Quadrat-Tests bzw. exakte Tests nach Fisher durchgeführt, um die zweiseitige Signifikanz zu ermitteln. Selten wurde bei umfangreichen Tabellen bzw. Fallzahlen ein nicht-exakter Pearson-Chi-Quadrat-Test verwendet. Waren in diesem Fall die Freiheitsgrade kleiner eins, wurde die Korrektur nach Yates angewandt. Bei erwarteten Zellhäufigkeiten kleiner fünf wurde stets der exakte Test nach Fisher verwendet.

Um die Effektstärke zu ermitteln, wurde bei nominalskalierten Variablen das Zusammenhangsmaß „Cramérs-V“ verwendet, das Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann und in diesem Kontext häufig verwendet wird (McHugh 2013). Waren alle zu untersuchenden Variablen ordinalskaliert, wurde das Zusammenhangsmaß „Rangkorrelation nach Spearman“ (r_s) angewandt, das Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann (Ellis 2010).

Für die Einschätzung des Ausmaßes eines Zusammenhangs wurde in der vorliegenden Arbeit die Interpretation nach Cohen angewandt: „Kleiner Effekt“: $V = 0,1$; „Mittlerer Effekt“: $V = 0,3$; „Großer Effekt“: $V = 0,5$ (Ellis 2010).

Soweit möglich, wurde zudem die Odds-Ratio bzw. das Chancenverhältnis für die Stärke eines Zusammenhangs berechnet und aufgrund der meist anschaulicheren Interpretierbarkeit zusätzlich das relative Risiko angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Verteilung von Alter, Geschlecht, Epilepsieart und Ätiologie im Patientenkollektiv

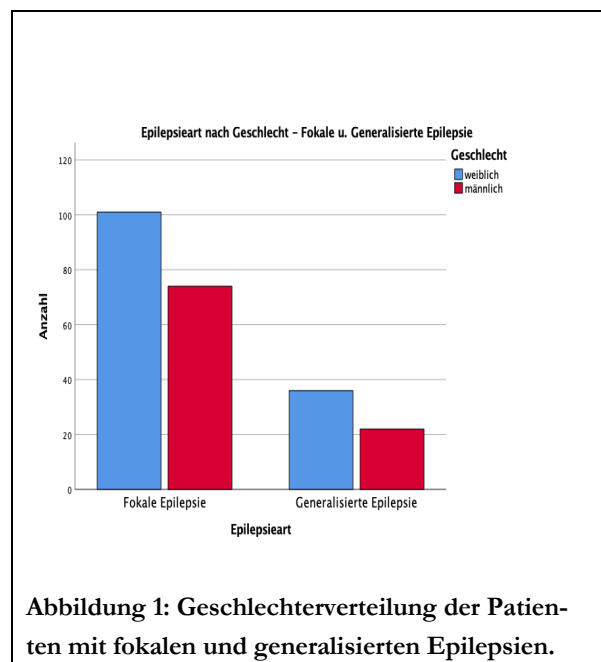
3.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Unter den 254 Patienten waren 153 Frauen und 101 Männer. 175 Patienten wurde eine fokale Epilepsie diagnostiziert, darunter 101 Frauen und 74 Männern. 84 Patienten bekamen die Diagnose einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie, darunter 34 Männer und 50 Frauen. 91 Patienten hatten eine läsionelle fokale Epilepsie, darunter 40 Männer und 51 Frauen. 58 Patienten erhielten die Diagnose einer generalisierten Epilepsie, darunter 36 Frauen und 22 Männer. 6 Patientinnen wurde eine kombiniert generalisierte und fokale Epilepsie diagnostiziert. Bei 15 Patienten lag eine unklassifizierbare Epilepsie vor, darunter 10 Frauen und 5 Männer (Tabelle 1; Abbildung 1).

24 Patientinnen waren zu einem Zeitpunkt der Behandlung schwanger. Darunter befanden sich 17 Patientinnen mit der Diagnose einer fokalen Epilepsie, hiervon 10 mit einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie und 7 mit einer läsionellen fokalen Epilepsie. 7 Patientinnen erhielten die Diagnose einer generalisierten Epilepsie.

Tabelle 1: Geschlechterverteilung der Patienten innerhalb der Epilepsiearten.

Epilepsieart	Frauen	Männer	Gesamt
Fokale Epilepsie	101	74	175
Generalisierte Epilepsie	36	22	58
Kombiniert generalisierte u. fokale Epilepsie	6	0	6
Unklassifizierbare Epilepsie	10	5	15



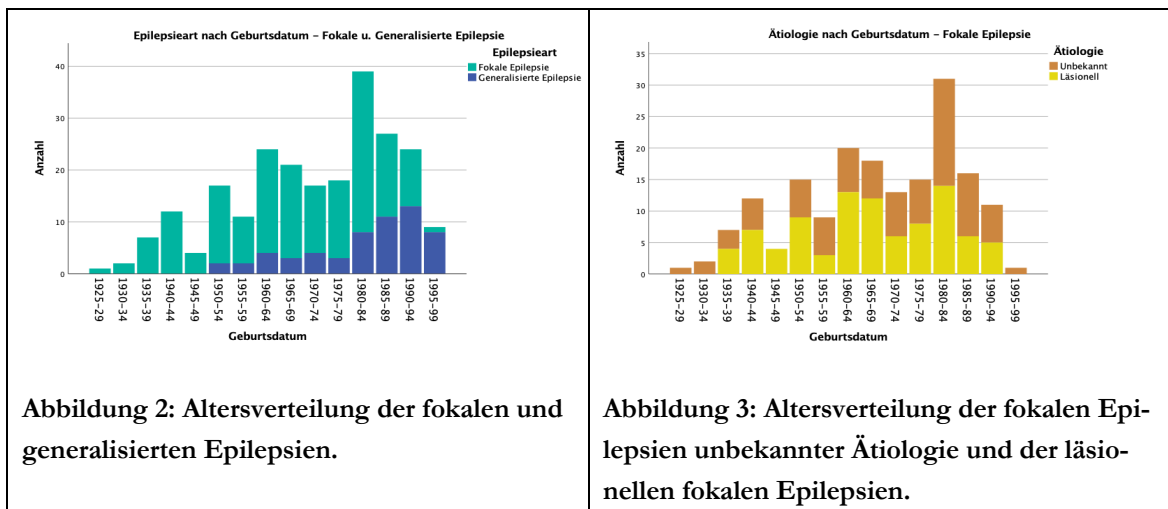
Der geburtenreichste Jahrgang aller Patienten des untersuchten Kollektivs war 1980 – 84, gefolgt von den Jahrgängen 1985 – 89 und 1990 – 94. Das durchschnittliche Alter aller Patienten im Jahr des Stichtags (2017) betrug 46 Jahre (zwischen 20 und 89 Jahren).

Der geburtenreichste Jahrgang der Patienten mit fokaler Epilepsie war 1980 – 84, gefolgt von den Jahrgängen 1960 – 64 und 1965 – 69 (Abbildung 2). Das durchschnittliche Alter im Jahr des Stichtags betrug 49 Jahre (zwischen 21 und 89 Jahren).

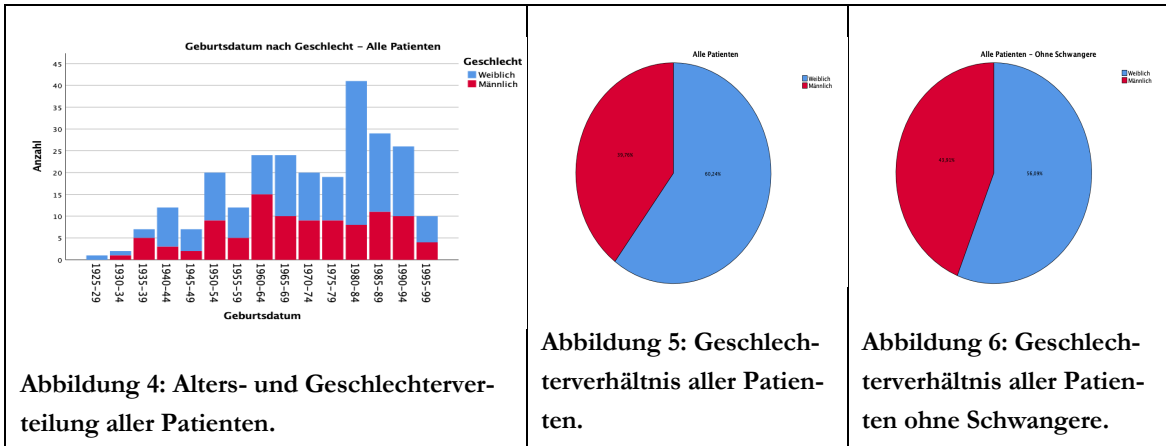
Der geburtenreichste Jahrgang der Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie war 1980 – 84, gefolgt von den Jahrgängen 1985 – 89 sowie 1960 – 64, 1970 – 74 und 1975 – 79 (Abbildung 3). Das durchschnittliche Alter im Jahr des Stichtags betrug 47 Jahre (zwischen 21 und 89 Jahren).

Der geburtenreichste Jahrgang der Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie war 1980 – 84, gefolgt von den Jahrgängen 1960 – 64 und 1965 – 69 (Abbildung 3). Das durchschnittliche Alter im Jahr des Stichtags betrug 51 Jahre (zwischen 23 und 81 Jahren).

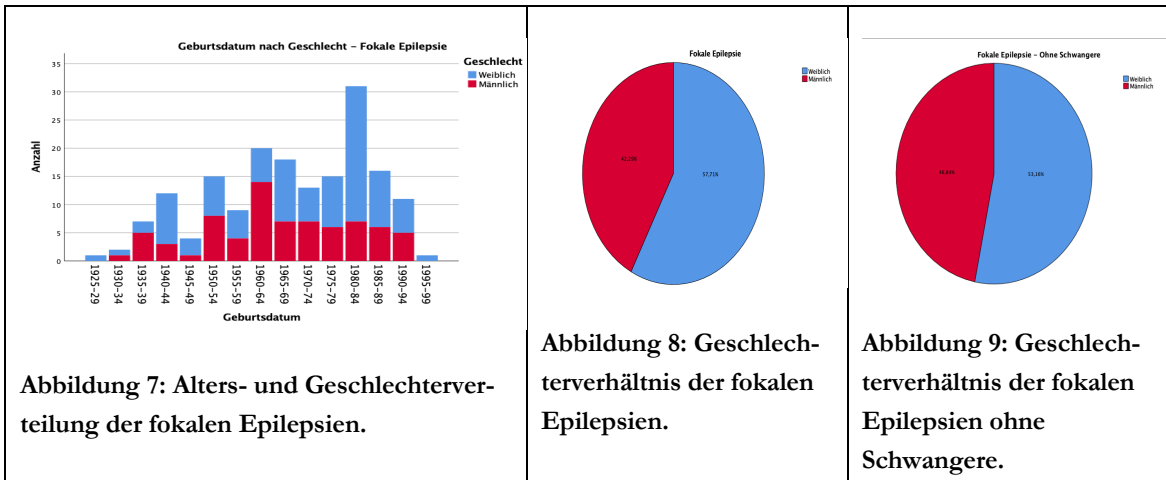
Der geburtenreichste Jahrgang der Patienten mit generalisierter Epilepsie war 1990 – 94, gefolgt von den Jahrgängen 1985 – 89 sowie 1995 – 99 und 1980 – 84 (Abbildung 2). Das durchschnittliche Alter im Jahr des Stichtags betrug 35 Jahre (zwischen 20 und 66 Jahren).



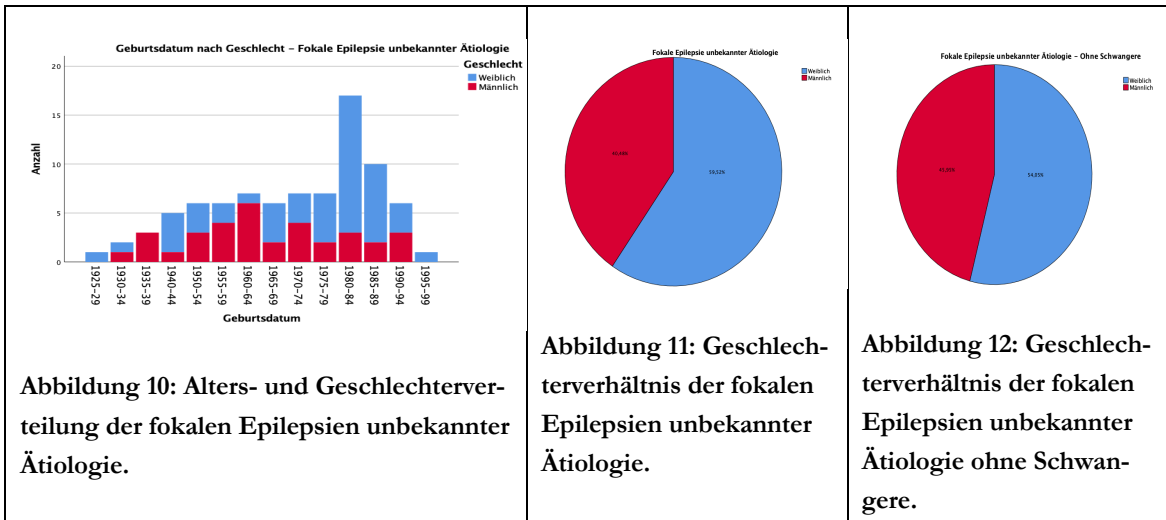
Von allen Patienten waren 60,2% Frauen und 39,8% Männer (Abbildung 5). Ohne Schwangere waren 56,1% der Patienten Frauen und 43,9% Männer (Abbildung 6). Frauen waren im Durchschnitt 44,6 Jahre alt (zwischen 20 und 89 Jahren) und der geburtenreichste Jahrgang war 1980 – 84. Männer waren im Durchschnitt 47,2 Jahre alt (zwischen 21 und 83 Jahren) und der geburtenreichste Jahrgang war 1960 – 64 (Abbildung 4).



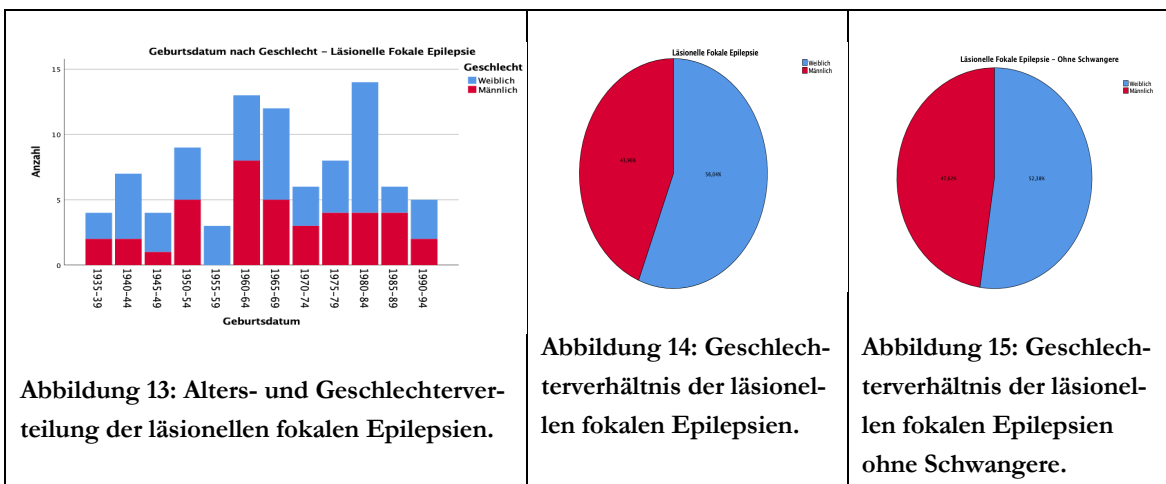
Unter den Patienten mit fokaler Epilepsie waren 57,7% Frauen und 42,3% Männer (Abbildung 8). Ohne Schwangere waren 53,2% der Patienten Frauen und 46,8% Männer (Abbildung 9). Der geburtenreichste Jahrgang der Frauen war 1980 – 84 und der geburtenreichste Jahrgang der Männer 1960 – 64 (Abbildung 7).



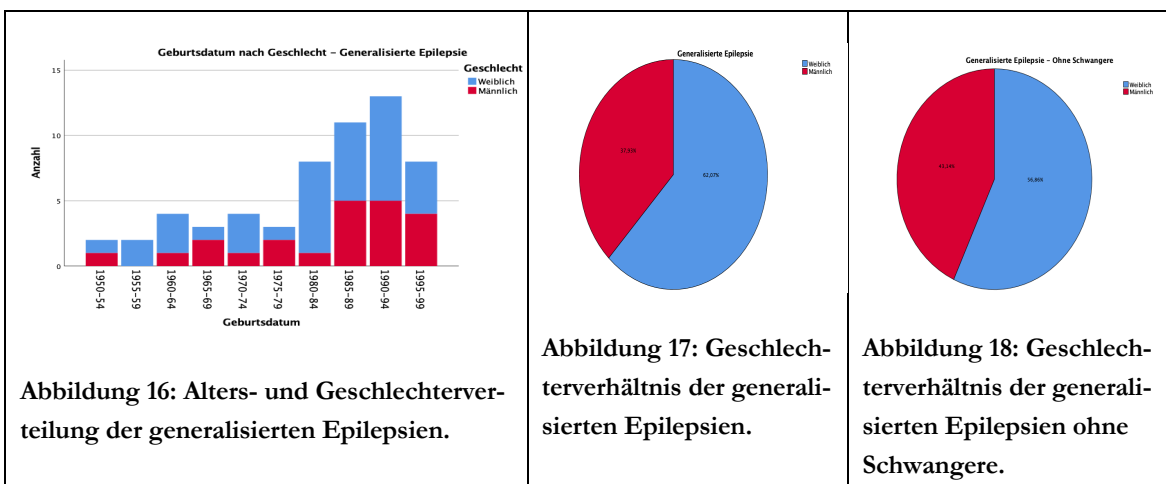
Unter den Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie waren 59,5% Frauen und 40,5% Männer (Abbildung 11). Ohne Schwangere waren 54,0% der Patienten Frauen und 46,0% Männer (Abbildung 12). Der geburtenstärkste Jahrgang der Frauen war 1980 – 84 und der geburtenstärkste Jahrgang der Männer 1960 – 64 (Abbildung 10).



Unter den Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie waren 56,0% der Patienten Frauen und 44,0% Männer (Abbildung 14). Ohne Schwangere waren 52,4% der Patienten Frauen und 47,6% Männer (Abbildung 15). Der geburtenstärkste Jahrgang der Frauen war 1980 – 84 und der geburtenstärkste Jahrgang der Männer 1960 – 64 (Abbildung 13).



Unter den Patienten mit generalisierter Epilepsie waren 62,1% Frauen und 37,9% Männer (Abbildung 17). Ohne Schwangere waren 56,9% der Patienten Frauen und 43,1% Männer (Abbildung 18). Der geburtenstärkste Jahrgang der Frauen war 1990 – 94 und die geburtenstärksten Jahrgänge der Männer 1985 – 89 und 1990 – 94 (Abbildung 16).



3.1.2 Verteilung der Ätiologie und Epilepsiesyndrome

Unter den Ursachen der fokalen Epilepsien stellte die unbekannte Ätiologie mit 84 Patienten die größte Untergruppe dar (Abbildung 19). Von den 91 läsionellen fokalen Epilepsien war die nicht näher spezifizierte Ätiologie „Symptomatisch“ mit 24 Patienten die größte Untergruppe, gefolgt von der Untergruppe „Infarkt“ mit 13 Patienten und den Untergruppen „Hippokampussklerose“ bzw. „Sonstige Läsionen“ mit jeweils 12 Patienten (Abbildung 20; Abbildung 21).

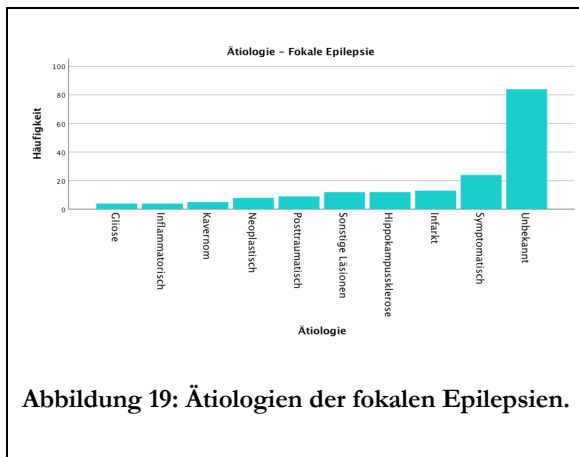


Abbildung 19: Ätiologien der fokalen Epilepsien.

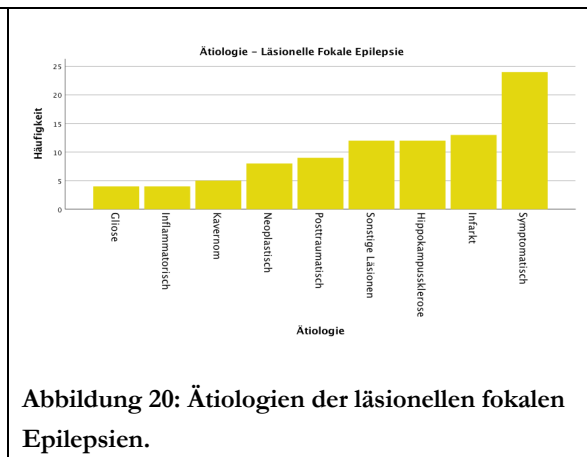


Abbildung 20: Ätiologien der läsionellen fokalen Epilepsien.

Die Untergruppe „Infarkt“ war insbesondere in den Jahrgängen 1935 – 39, 1940 – 44, 1945 – 49 und 1955 – 59 vertreten und die Untergruppe „Hippokampussklerose“ in den Jahrgängen 1975 – 79 und 1980 – 84 (Abbildung 22).

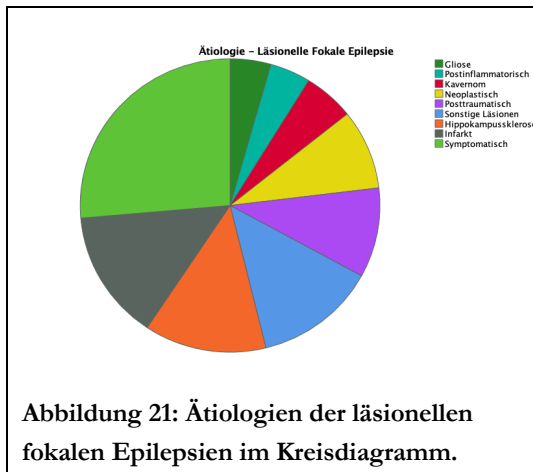


Abbildung 21: Ätiologien der läsionellen fokalen Epilepsien im Kreisdiagramm.

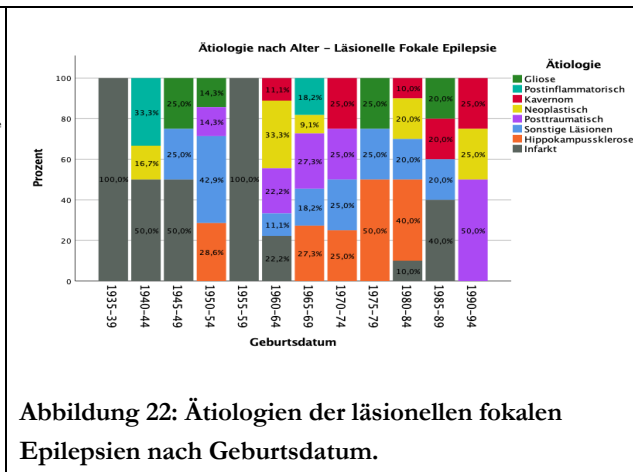


Abbildung 22: Ätiologien der läsionellen fokalen Epilepsien nach Geburtsdatum.

Die Untergruppen „Symptomatisch“, „Hippokampussklerose“ und „Sonstige Läsionen“ wiesen ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf. In der Untergruppe „Posttraumatisch“ waren mehr Männer vertreten und in den restlichen Untergruppen mehr Frauen (Tabelle 2; Abbildung 23).

Tabelle 2: Geschlechterverhältnis der Ätiologien der läsionellen fokalen Epilepsien.

Läsionelle Fokale Epilepsien			
Geschlecht	w.	m.	ges.
Ätiologie			
Sonstige Läsionen	6	6	12
Kavernom	3	2	5
Gliose	4	0	4
Hippokampussklerose	6	6	12
Neoplastisch	5	3	8
Postinflammatorisch	3	1	4
Infarkt	9	4	13
Posttraumatisch	3	6	9
Symptomatisch	12	12	24
Gesamt	51	40	91

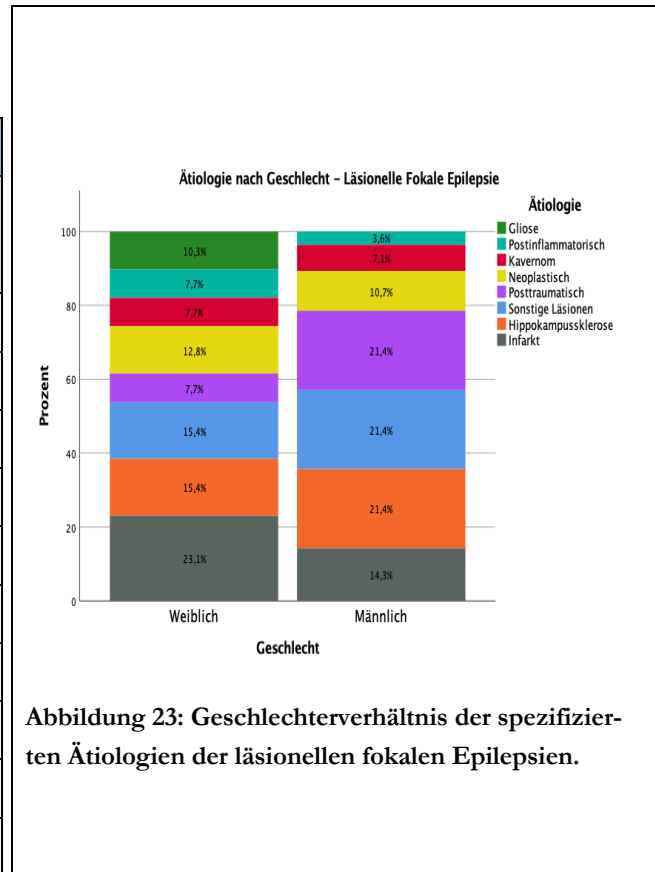


Abbildung 23: Geschlechterverhältnis der spezifizierten Ätiologien der läsionellen fokalen Epilepsien.

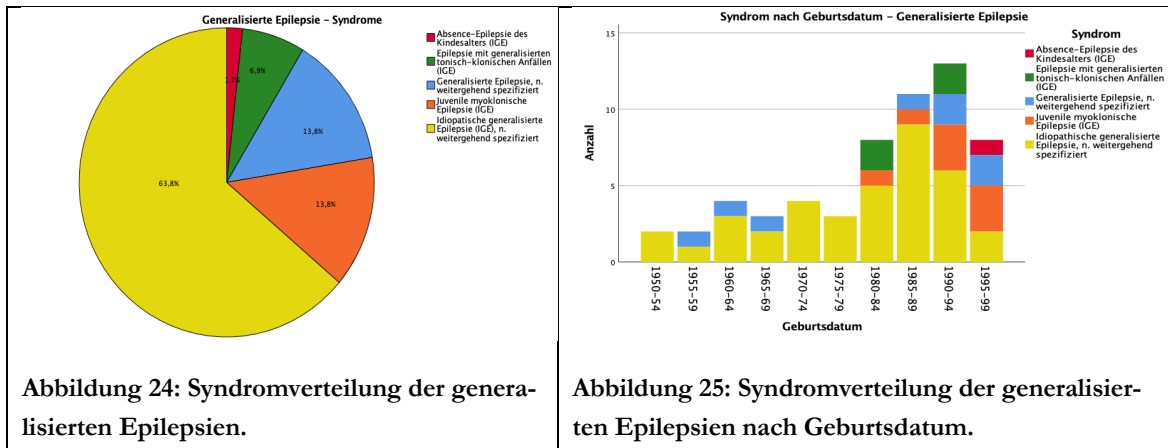
Die größte Gruppe unter den generalisierten Epilepsien stellte die nicht weitergehend spezifizierte idiopathische generalisierte Epilepsie (IGE) dar, gefolgt von der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der nicht weitergehend spezifizierten generalisierten Epilepsie (Abbildung 24). Letztgenannte Untergruppe wies mehr Männer als Frauen auf, bei allen anderen war das Verhältnis umgekehrt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Geschlechterverhältnis der Syndrome der generalisierten Epilepsien.

Generalisierte Epilepsie			
Geschlecht	w.	m.	ges.
Syndrome			
Absence-Epilepsie des Kindesalters (IGE)	1	0	1
Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (IGE)	3	1	4
Generalisierte Epilepsie, n. weitergehend spezifiziert	3	5	8
Juvenile myoklonische Epilepsie (IGE)	6	2	8
Idiopathische generalisierte Epilepsie, n. weitergehend spezifiziert (IGE)	23	14	37
Gesamt	36	22	58

Absence-Epilepsien des Kindesalters, Epilepsien mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und juvenile myoklonische Epilepsien zählen zu den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE).

Patienten mit einer juvenilen myoklonischen Epilepsie, einer Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und einer Absence-Epilepsie des Kindesalters wurden in den Jahrgängen 1980 – 84 und später geboren, Patienten mit einer nicht weitergehend spezifizierten idiopathischen generalisierten Epilepsie auch in früheren Jahrgängen ab 1950 – 54 (Abbildung 25).



3.2 EEG-Befunde in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität

Die EEG-Befunde aller Patienten, die mit Lamotrigin als Monotherapie behandelt worden waren, wurden ausgewertet und mit den Beurteilungen der Lamotrigin-Gesamteffektivität, die die jeweiligen Patienten erhalten hatten, verglichen. Die EEG-Befunde waren in den Arztbriefen bei fehlender Abnormität als „Normal“, bei leichter Abnormität als „Abnormal-1“ und bei mäßiger Abnormität als „Abnormal-2“ klassifiziert worden. Bei schwerer Abnormität und generell beim Vorhandensein von *Spikes* bzw. ETM waren die Befunde als „Abnormal-3“ klassifiziert worden.

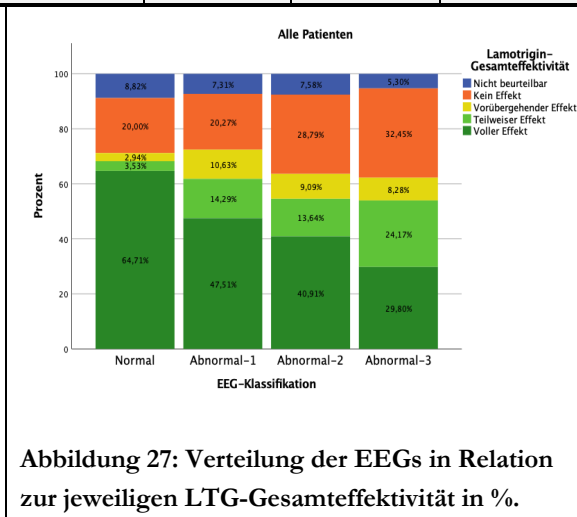
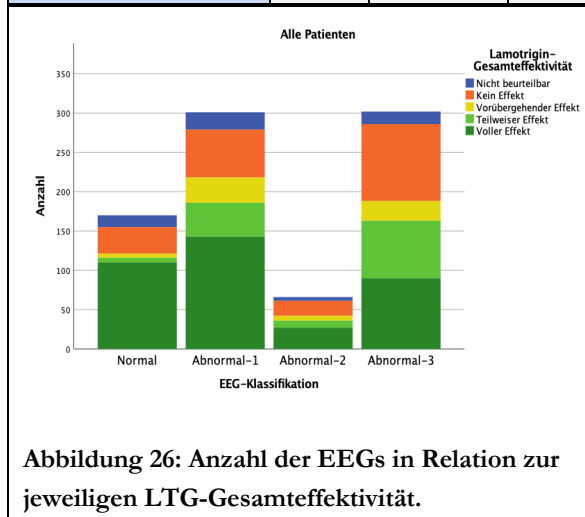
Die Ergebnisse wurden in Kreuztabellen erfasst und mit Diagrammen veranschaulicht, die die absolute Anzahl und die jeweiligen prozentualen Anteile darstellen. Nach der Übersicht, die alle EEGs in Relation zu den Beurteilungen der Lamotrigin-Gesamteffektivität setzt, folgen zum besseren Vergleich der ausschlaggebenden Kategorien innerhalb der einzelnen Epilepsiearten die jeweils berechneten Chi-Quadrat-Tests. Mit diesen wurde die Verteilung der EEGs von Patienten mit den Gesamteffektivitäts-Beurteilungen „Voller Effekt“, „Teilweiser Effekt“ und „Kein Effekt“ in den unterschiedlichen EEG-Klassifikationen auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Zuletzt folgte jeweils die Betrachtung der Verteilung der EEGs mit den Gesamteffektivitäts-Beurteilungen „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Kategorien „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ sowie in den EEG-Kategorien „Normal“ und „Abnormal-3“. Um diese Differenzen besser vergleichen zu können, wurde jeweils zusätzlich die Odds-Ratio berechnet. Die Signifikanztests wurden je nach Größe der Variablen entweder als Pearson-Chi-Quadrat-Test oder als exakter Chi-Quadrat-Test bzw. als exakter Test nach Fisher durchgeführt. Die Effektstärke wurde als Korrelation nach Spearman angegeben, wenn ordinalskalierte Variablen vorlagen und als Cramer-V, wenn die Variablen nominalskaliert waren.

3.2.1 Übersicht aller EEG-Befunde

Die EEG-Befunde „Abnormal-1“ und „Abnormal-3“ wurden am häufigsten vergeben, gefolgt von den EEG-Befunden „Normal“ und „Abnormal-2“. Die meisten EEGs wurden bei Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ erhoben, gefolgt von den Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ (Tabelle 4; Abbildung 26). Den größten Anteil in der EEG-Klassifikation „Normal“ wiesen die EEGs von Patienten mit der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ auf, den größten Anteil in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ die EEGs von Patienten mit der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ (Abbildung 27).

Tabelle 4: Übersicht aller EEG-Einträge in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität.

Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilweiser Effekt	Vorübergehender Effekt	Kein Effekt	Nicht beurteilbar	Gesamt
EEG-Klassifikation						
Normal	110	6	5	34	15	170
Abnormal-1	143	43	32	61	22	301
Abnormal-2	27	9	6	19	5	66
Abnormal-3	90	73	25	98	16	302
Gesamt	370	131	68	212	58	839



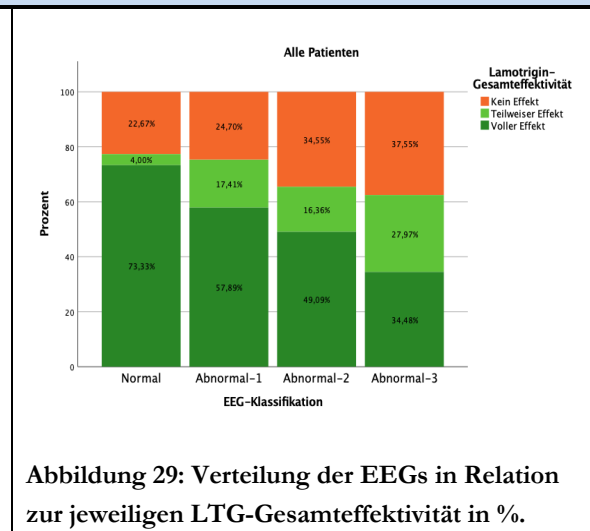
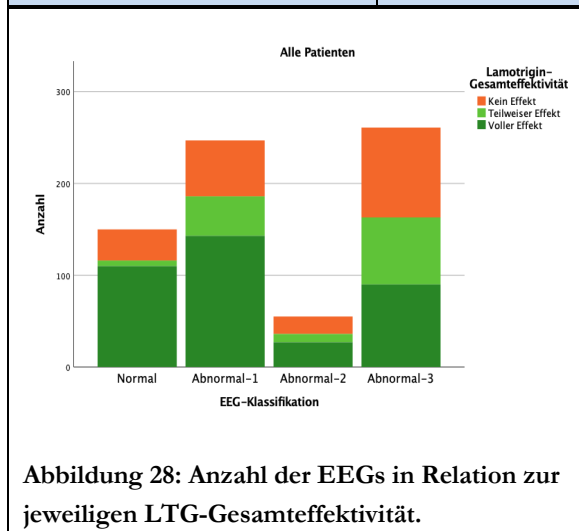
3.2.2 Alle Patienten

Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ nahm von der EEG-Klassifikation „Normal“ zur EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ kontinuierlich ab, der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ stieg hingegen. Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ war insbesondere in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ hoch und in der Klassifikation „Normal“ niedrig (Abbildung 28; Abbildung 29).

Die Unterschiede zwischen der Verteilung der EEGs in den jeweiligen EEG-Klassifikationen und in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität waren im Pearson-Chi-Quadrat-Test signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p < 0,001$; $r_s = 0,256$) (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilw. Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	110	6	34	150
	Erwartete Anzahl	77,8	27,6	44,6	150,0
Abnormal-1	Anzahl	143	43	61	247
	Erwartete Anzahl	128,2	45,4	73,4	247,0
Abnormal-2	Anzahl	27	9	19	55
	Erwartete Anzahl	28,5	10,1	16,4	55,0
Abnormal-3	Anzahl	90	73	98	261
	Erwartete Anzahl	135,4	48,0	77,6	261,0
Gesamt	Anzahl	370	131	212	713
	Erwartete Anzahl	370,0	131,0	212,0	713,0
Statistische Werte	$p < 0,001$; $r_s = 0,256$; $n = 713$				



Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“

ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede und eine schwache Effektstärke ($p < 0,001$; $r_s = 0,289$) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	110	34	144
	Erwartete Anzahl	86,7	57,3	144,0
Abnormal-3	Anzahl	90	98	188
	Erwartete Anzahl	113,3	74,7	188,0
Gesamt	Anzahl	200	132	332
	Erwartete Anzahl	200,0	132,0	332,0
Statistische Werte	$p < 0,001$; $r_s = 0,289$; $n = 332$			

Die Odds-Ratio betrug 0,284. Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 2,2 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“ (Tabelle 7).

Tabelle 7: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	,284	,176	,458
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Voller Effekt	,627	,526	,746
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Kein Effekt	2,208	1,597	3,053

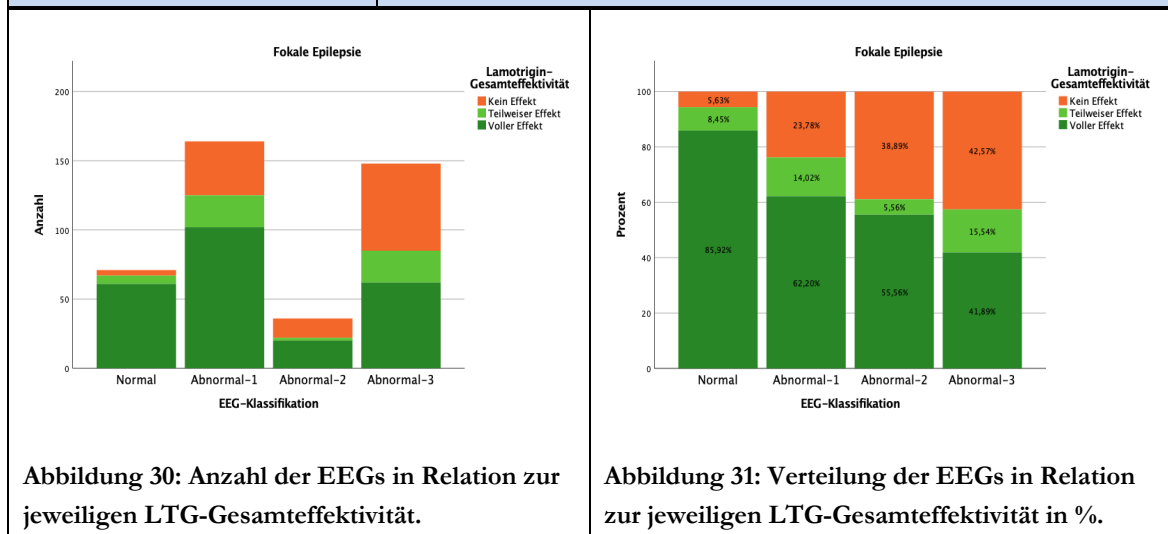
3.2.3 Fokale Epilepsien

Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ nahm von der EEG-Klassifikation „Normal“ zur EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ kontinuierlich ab, der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ stieg. Der Anteil der EEGs mit der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ war in den EEG-Klassifikationen „Abnormal-1“ und „Abnormal-3“ höher als in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-2“ (Abbildung 30; Abbildung 31).

Die Unterschiede zwischen der Verteilung der EEGs in den jeweiligen EEG-Klassifikationen und in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität waren im Pearson-Chi-Quadrat-Test signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p < 0,001$; $r_s = 0,315$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilw. Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	61	6	4	71
	Erwartete Anzahl	41,5	9,2	20,3	71,0
Abnormal-1	Anzahl	102	23	39	164
	Erwartete Anzahl	95,9	21,1	47,0	164,0
Abnormal-2	Anzahl	20	2	14	36
	Erwartete Anzahl	21,1	4,6	10,3	36,0
Abnormal-3	Anzahl	62	23	63	148
	Erwartete Anzahl	86,5	19,1	42,4	148,0
Gesamt	Anzahl	245	54	120	419
	Erwartete Anzahl	245,0	54,0	120,0	419,0
Statistische Werte	p < 0,001; rs = 0,315; n = 419				



Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede mit schwacher Effektstärke ($p < 0,001$; $r_s = 0,252$)

Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ waren die Unterschiede statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p < 0,001$; $r_s = 0,439$) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	61	4	65
	Erwartete Anzahl	42,1	22,9	65,0
Abnormal-3	Anzahl	62	63	125
	Erwartete Anzahl	80,9	44,1	125,0
Gesamt	Anzahl	123	67	190
	Erwartete Anzahl	123,0	67,0	190,0
Statistische Werte	p < 0,001; rs = 0,439; n = 190			

Die Odds-Ratio betrug 0,65. Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 8,2 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“ (Tabelle 10).

Tabelle 10: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	,065	,022	,188
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Voller Effekt	,529	,438	,637
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Kein Effekt	8,190	3,120	21,500

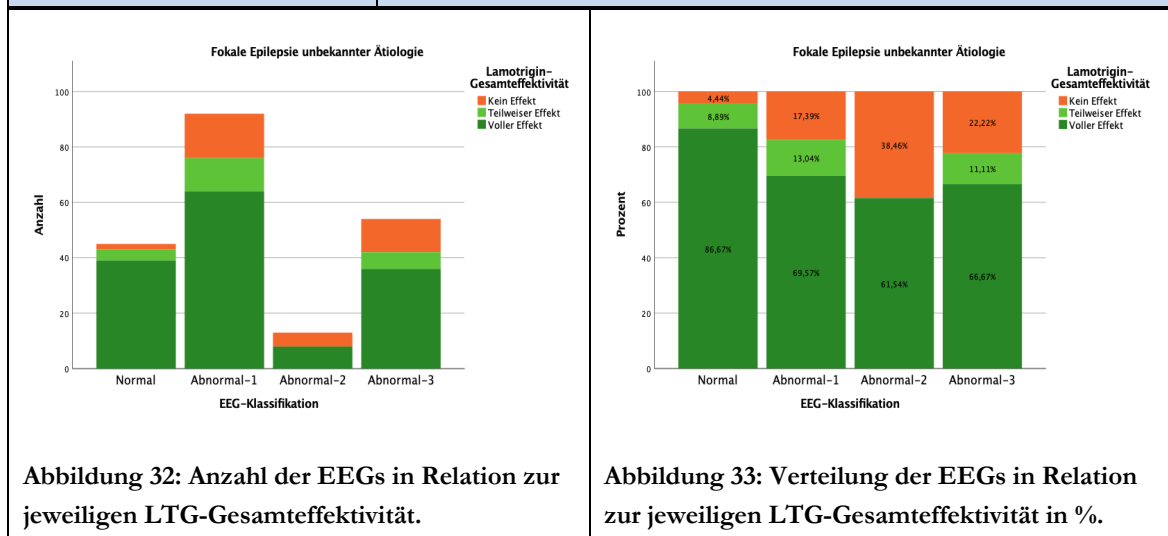
3.2.4 Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie

Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ war in der EEG-Klassifikation „Normal“ am höchsten und in der EEG-Klassifikation „Abnormal-2“ am niedrigsten. In der EEG-Klassifikation „Abnormal-2“ lagen jedoch lediglich 13 EEGs vor. Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ war in der EEG-Klassifikation „Abnormal-2“ am höchsten. Die EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ waren in der EEG-Klassifikation „Abnormal-2“ nicht vorhanden, ansonsten waren die Unterschiede zwischen den EEG-Klassifikationen gering (Abbildung 32; Abbildung 33).

Die Unterschiede zwischen der Verteilung der EEGs in den jeweiligen EEG-Klassifikationen und in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität waren im exakten Chi-Quadrat Test statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf (p = 0,045; rs = 0,167) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilw. Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	39	4	2	45
	Erwartete Anzahl	32,4	4,9	7,7	45,0
Abnormal-1	Anzahl	64	12	16	92
	Erwartete Anzahl	66,3	9,9	15,8	92,0
Abnormal-2	Anzahl	8	0	5	13
	Erwartete Anzahl	9,4	1,4	2,2	13,0
Abnormal-3	Anzahl	36	6	12	54
	Erwartete Anzahl	38,9	5,8	9,3	54,0
Gesamt	Anzahl	147	22	35	204
	Erwartete Anzahl	147,0	22,0	35,0	204,0
Statistische Werte	p = 0,045; rs = 0,167; n = 204				



Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede mit schwacher Effektstärke ($p = 0,012$; $r_s = 0,216$)

Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ waren die Unterschiede statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,017$; $r_s = 0,275$) (Tabelle 12).

Tabelle 12: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	39	2	41
	Erwartete Anzahl	34,6	6,4	41,0
Abnormal-3	Anzahl	36	12	48
	Erwartete Anzahl	40,4	7,6	48,0
Gesamt	Anzahl	75	14	89
	Erwartete Anzahl	75,0	14,0	89,0
Statistische Werte	p = 0,017; rs = 0,275; n = 89			

Die Odds-Ratio betrug 0,154. Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 5,1 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“ (Tabelle 13).

Tabelle 13: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds-Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	,154	,032	,735
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Voller Effekt	,788	,660	,942
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Kein Effekt	5,125	1,217	21,582

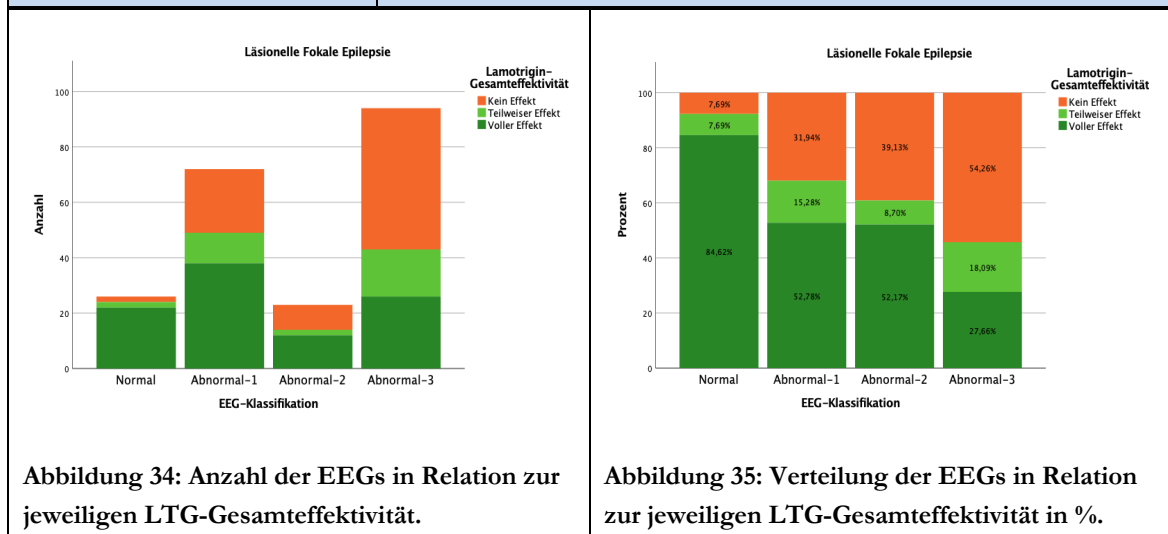
3.2.5 Läsionelle Fokale Epilepsien

Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ war in der EEG-Klassifikation „Normal“ am höchsten und in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ am niedrigsten. Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ war in der EEG-Klassifikationen „Abnormal-3“ am höchsten und in der EEG-Klassifikation „Normal“ am niedrigsten (Abbildung 34; Abbildung 35).

Die Unterschiede zwischen der Verteilung der EEGs in den jeweiligen EEG-Klassifikationen und in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität waren im exakten Chi-Quadrat Test statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p < 0,001$; $rs = 0,356$) (Tabelle 14).

Tabelle 14: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilw. Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	22	2	2	26
	Erwartete Anzahl	11,9	3,9	10,3	26,0
Abnormal-1	Anzahl	38	11	23	72
	Erwartete Anzahl	32,8	10,7	28,5	72,0
Abnormal-2	Anzahl	12	2	9	23
	Erwartete Anzahl	10,5	3,4	9,1	23,0
Abnormal-3	Anzahl	26	17	51	94
	Erwartete Anzahl	42,8	14,0	37,2	94,0
Gesamt	Anzahl	98	32	85	215
	Erwartete Anzahl	98,0	32,0	85,0	215,0
Statistische Werte	p < 0,001; rs = 0,356; n = 215				



Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede mit schwacher Effektstärke ($p = 0,005$; $r_s = 0,275$).

Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ waren die Unterschiede statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p < 0,001$; $r_s = 0,493$) (Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	22	2	24
	Erwartete Anzahl	11,4	12,6	24,0
Abnormal-3	Anzahl	26	51	77
	Erwartete Anzahl	36,6	40,4	77,0
Gesamt	Anzahl	48	53	101
	Erwartete Anzahl	48,0	53,0	101,0
Statistische Werte	p < 0,001; rs = 0,493; n = 101			

Die Odds-Ratio betrug 0,46. Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 7,9 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“ (Tabelle 16).

Tabelle 16: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds-Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	,046	,010	,212
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Voller Effekt	,368	,263	,515
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Kein Effekt	7,948	2,089	30,246

3.2.6 Generalisierte Epilepsien

Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ war in der EEG-Klassifikation „Normal“ am höchsten und in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ am niedrigsten. Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ war in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ am höchsten und in der EEG-Klassifikationen „Normal“ am niedrigsten. Der Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ war in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ am höchsten und in der EEG-Klassifikation „Abnormal-2“ am niedrigsten (Abbildung 36; Abbildung 37).

Die Unterschiede zwischen der Verteilung der EEGs in den jeweiligen EEG-Klassifikationen und in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität waren im exakten Chi-Quadrat Test signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf (p < 0,001; rs = 0,184) (Tabelle 17).

Tabelle 17: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilw. Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	47	0	30	77
	Erwartete Anzahl	31,9	18,0	27,1	77,0
Abnormal-1	Anzahl	34	13	22	69
	Erwartete Anzahl	28,6	16,1	24,3	69,0
Abnormal-2	Anzahl	5	6	5	16
	Erwartete Anzahl	6,6	3,7	5,6	16,0
Abnormal-3	Anzahl	22	42	35	99
	Erwartete Anzahl	41,0	23,1	34,9	99,0
Gesamt	Anzahl	108	61	92	261
	Erwartete Anzahl	108,0	61,0	92,0	261,0
Statistische Werte	p < 0,001; rs = 0,184; n = 261				

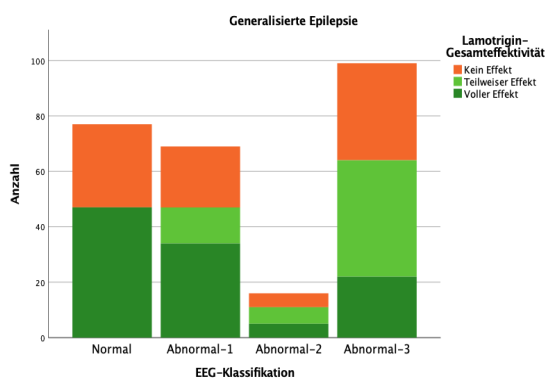


Abbildung 36: Anzahl der EEGs in Relation zur jeweiligen LTG-Gesamteffektivität.

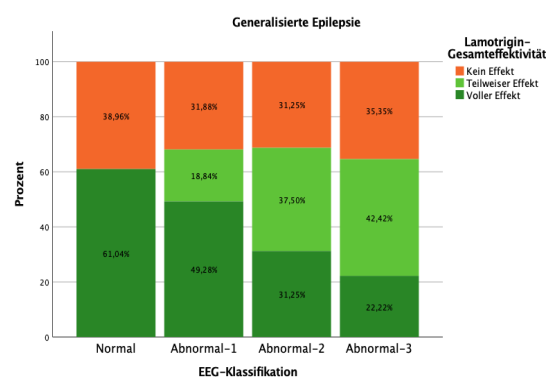


Abbildung 37: Verteilung der EEGs in Relation zur jeweiligen LTG-Gesamteffektivität in %.

Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei alleiniger Betrachtung der EEGs mit den Lamotrigin-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ waren die Unterschiede statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,014$; $r_s = 0,222$) (Tabelle 18).

Tabelle 18: Verteilung der EEGs in Relation zur LTG-Gesamteffektivität im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation	Lamotrigin-Gesamteffektivität	Voller Effekt	Kein Effekt	Gesamt
Normal	Anzahl	47	30	77
	Erwartete Anzahl	39,6	37,4	77,0
Abnormal-3	Anzahl	22	35	57
	Erwartete Anzahl	29,4	27,6	57,0
Gesamt	Anzahl	69	65	134
	Erwartete Anzahl	69,0	65,0	134,0
Statistische Werte	p = 0,014; rs = 0,222; n = 134			

Die Odds-Ratio betrug 0,4. Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 1,6 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“ (Tabelle 19).

Tabelle 19: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds-Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	,401	,199	,810
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Voller Effekt	,632	,435	,918
Relatives Risiko für Gesamteffektivität = Kein Effekt	1,576	1,114	2,230

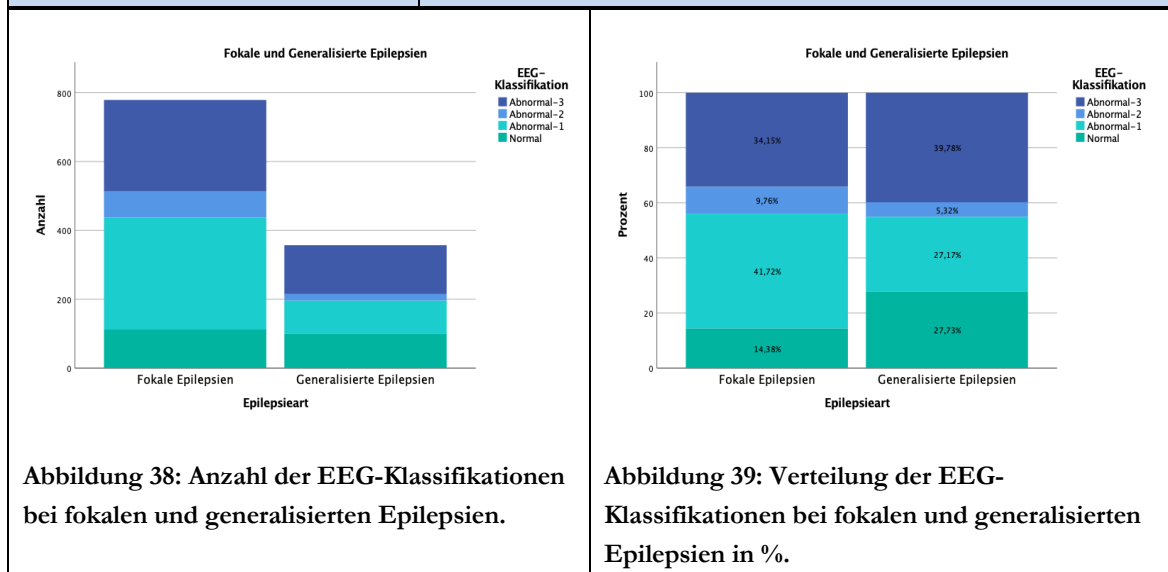
3.2.7 Vergleich zwischen Fokalen und Generalisierten Epilepsien

Im Folgenden wurde die Anzahl der EEG-Befunde zwischen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien verglichen. Es lagen insgesamt deutlich mehr EEG-Befunde von Patienten mit fokaler Epilepsie vor. Diese wiesen prozentual einen geringeren Anteil der EEG-Klassifikation „Normal“ und einen höheren Anteil der EEG-Klassifikation „Abnormal-1“ auf als Patienten mit generalisierter Epilepsie. Die Anteile der EEG-Klassifikationen „Abnormal-2“ und „Abnormal-3“ waren sich vergleichsweise ähnlich (Abbildung 38; Abbildung 39).

Die Unterschiede in der Verteilung der EEG-Befunde waren im Pearson-Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf. Die Effektstärke wurde in Cramer-V angegeben, da nominalskalierte Variablen vorlagen ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,200) (Tabelle 20).

Tabelle 20: Verteilung der EEG-Befunde im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation		Fokale Epilepsie	General. Epilepsie	Gesamt
Normal	Anzahl	112	99	211
	Erwartete Anzahl	144,7	66,3	211,0
Abnormal-1	Anzahl	325	97	422
	Erwartete Anzahl	289,4	132,6	422,0
Abnormal-2	Anzahl	76	19	95
	Erwartete Anzahl	65,1	29,9	95,0
Abnormal-3	Anzahl	266	142	408
	Erwartete Anzahl	279,8	128,2	408,0
Gesamt	Anzahl	779	357	1136
	Erwartete Anzahl	779,0	357,0	1136,0
Statistische Werte		$p < 0,001$; Cramer-V = 0,200; n = 1136		



Die Unterschiede in der Anzahl der EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ zwischen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,243).

Die Unterschiede in der Anzahl der EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ zwischen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,004$; Cramer-V = 0,118) (Tabelle 21).

Tabelle 21: Verteilung der EEG-Befunde im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation		Fokale Epilepsie	General. Epilepsie	Gesamt
Normal	Anzahl	112	99	211
	Erwartete Anzahl	128,8	82,2	211,0
Abnormal-3	Anzahl	266	142	408
	Erwartete Anzahl	249,2	158,8	408,0
Gesamt	Anzahl	378	241	619
	Erwartete Anzahl	378,0	241,0	619,0
Statistische Werte		p = 0,004; Cramer-V = 0,118; n = 619		

Die Odds-Ratio betrug 1,7. Das relative Risiko, dass bei Patienten mit dem EEG-Befund „Abnormal-3“ eine fokale Epilepsie vorlag, war 1,2 x höher als bei Patienten mit dem EEG-Befund „Normal“ (Tabelle 22).

Tabelle 22: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds-Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	1,656	1,180	2,323
Relatives Risiko für Epilepsieart = Fokale Epilepsie	1,228	1,062	1,420
Relatives Risiko für Epilepsieart = General. Epilepsie	,742	,610	,902

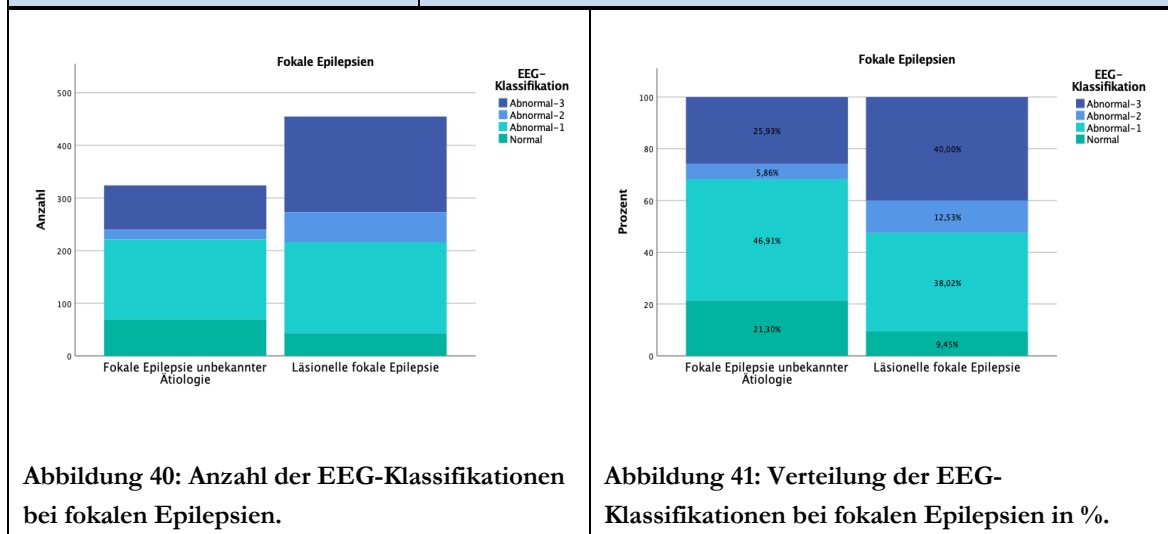
3.2.8 Vergleich zwischen Fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie und Läsionellen Fokalen Epilepsien

Im Folgenden wurde die Anzahl der EEG-Befunde zwischen fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie und läsionellen fokalen Epilepsien verglichen. Es lagen mehr EEG-Befunde von Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie vor. Diese wiesen prozentual einen geringeren Anteil der EEG-Klassifikation „Normal“ und einen höheren Anteil der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ auf als Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie. Die Anteile der EEG-Klassifikationen „Abnormal-1“ und „Abnormal-2“ waren sich relativ ähnlich (Abbildung 40; Abbildung 41).

Die Unterschiede in der Verteilung der EEG-Befunde waren im Pearson-Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf. Die Effektstärke wurde in Cramer-V angegeben, da nominalskalierte Variablen vorlagen ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,231) (Tabelle 23).

Tabelle 23: Verteilung der EEG-Befunde im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation		Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	Läsionelle fokale Epilepsie	Gesamt
Normal	Anzahl	69	43	112
	Erwartete Anzahl	46,6	65,4	112,0
Abnormal-1	Anzahl	152	173	325
	Erwartete Anzahl	135,2	189,8	325,0
Abnormal-2	Anzahl	19	57	76
	Erwartete Anzahl	31,6	44,4	76,0
Abnormal-3	Anzahl	84	182	266
	Erwartete Anzahl	110,6	155,4	266,0
Gesamt	Anzahl	324	455	779
	Erwartete Anzahl	324,0	455,0	779,0
Statistische Werte		p < 0,001; Cramer-V = 0,231; n = 779		



Die Unterschiede in der Anzahl der EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ zwischen fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie und läsionellen fokalen Epilepsien waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,157).

Die Unterschiede in der Anzahl der EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ zwischen fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie und läsionellen fokalen Epilepsien waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,279) (Tabelle 24).

Tabelle 24: Verteilung der EEG-Befunde im Chi-Quadrat-Test.

EEG-Klassifikation		Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	Läsionelle fokale Epilepsie	Gesamt
Normal	Anzahl	69	43	112
	Erwartete Anzahl	45,3	66,7	112,0
Abnormal-3	Anzahl	84	182	266
	Erwartete Anzahl	107,7	158,3	266,0
Gesamt	Anzahl	153	225	378
	Erwartete Anzahl	153,0	225,0	378,0
Statistische Werte		p < 0,001; Cramer-V = 0,279; n = 378		

Die Odds-Ratio betrug 0,288. Das relative Risiko, dass bei Patienten mit dem EEG-Befund „Abnormal-3“ eine läsionelle fokale Epilepsie vorlag, war 1,8 x höher als bei Patienten mit dem EEG-Befund „Normal“ (Tabelle 25).

Tabelle 25: Odds-Ratio und Relatives Risiko.

Odds-Ratio und Relatives Risiko EEG-Klassifikation – Gesamteffektivität	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds-Ratio für EEG-Klassifikation (Abnormal-3/Normal)	,288	,182	,456
Relatives Risiko für Fokale Epilepsie unbek. Ätiologie	,513	,407	,645
Relatives Risiko für Läsionelle Fokale Epilepsie	1,782	1,390	2,285

3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Lamotrigin

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden je nach Wahrscheinlichkeit der Zuordnung zu Lamotrigin in zwei Kategorien unterteilt. Die „mögliche Zuordnung“ beinhaltete alle Nebenwirkungen, die möglicherweise auf Lamotrigin zurückzuführen waren. Die „wahrscheinliche Zuordnung“ lediglich diejenigen, bei denen Lamotrigin die wahrscheinlichste Ursache für die Nebenwirkungen war.

3.3.1 „Mögliche Zuordnung“ zu Lamotrigin

3.3.1.1 Alle UAW – „Mögliche Zuordnung“

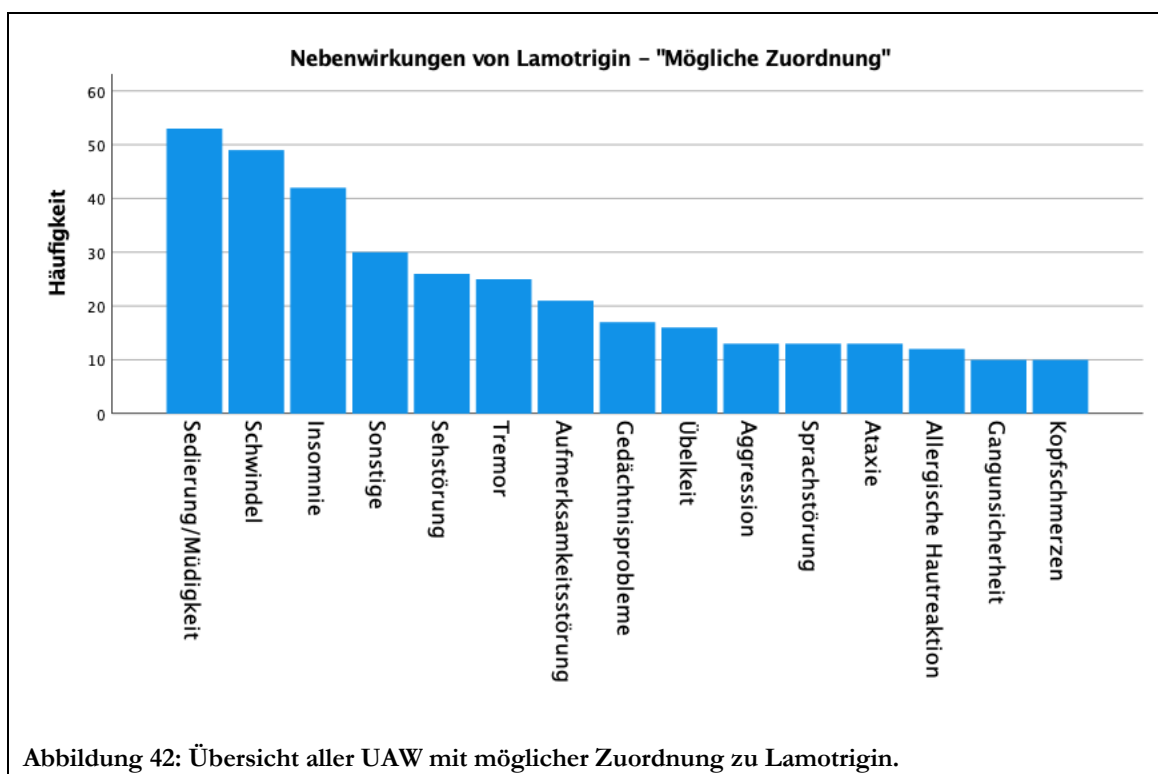
Bei 159 von 254 Patienten (62,6%) traten insgesamt 350 dosisabhängige Nebenwirkungen auf, die möglicherweise auf Lamotrigin zurückzuführen waren. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in dieser Kategorie waren „Sedierung/Müdigkeit“ mit 53 Einträgen bei 51 Patienten (20,1% aller Patienten), „Schwindel“ mit 49 Einträgen bei 48 Patienten (18,9%), „Insomnie“ mit 42 Einträgen bei 40 Patienten (15,7%), „Sonstige“ mit 30 Einträgen bei 26 Patienten (10,2%), „Sehstörung“ mit 26 Einträgen bei 24 Patienten (9,4%) und „Tremor“ mit 25 Einträgen bei 25 Patienten (9,8%) (Tabelle 26; Abbildung 42).

Bei 13 Patienten traten bei gleichen oder ähnlichen Dosierungen sowohl die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ als auch die UAW „Insomnie“ auf.

Tabelle 26: Übersicht aller UAW mit möglicher Zuordnung zu Lamotrigin.

Nebenwirkung	Einträge	Nebenwirkung	Einträge	Nebenwirkung	Einträge
Sedierung/Müdigkeit	53	Tremor	25	Sprachstörung	13
Schwindel	49	Aufmerksamkeitsstörung	21	Ataxie	13
Insomnie	42	Gedächtnisprobleme	17	Allergische Hautreaktion	12
Sonstige	30	Übelkeit	16	Gangunsicherheit	10
Sehstörung	26	Aggression	13	Kopfschmerzen	10

„Sehstörung“ beinhaltet verschwommene Sicht und Doppeltsehen; „Sprachstörung“ beinhaltet Aphasie und Dysphasie; „Sonstige“ beinhalten Gewichtszu- bzw. -abnahme, orthostatische Dysregulation, Hyperhidrosis, Polyurie, Mundtrockenheit, Blutbildveränderung, Gastrointestinale Beschwerden, Haarausfall, Akne, psychische Beschwerden, Herzklopfen.



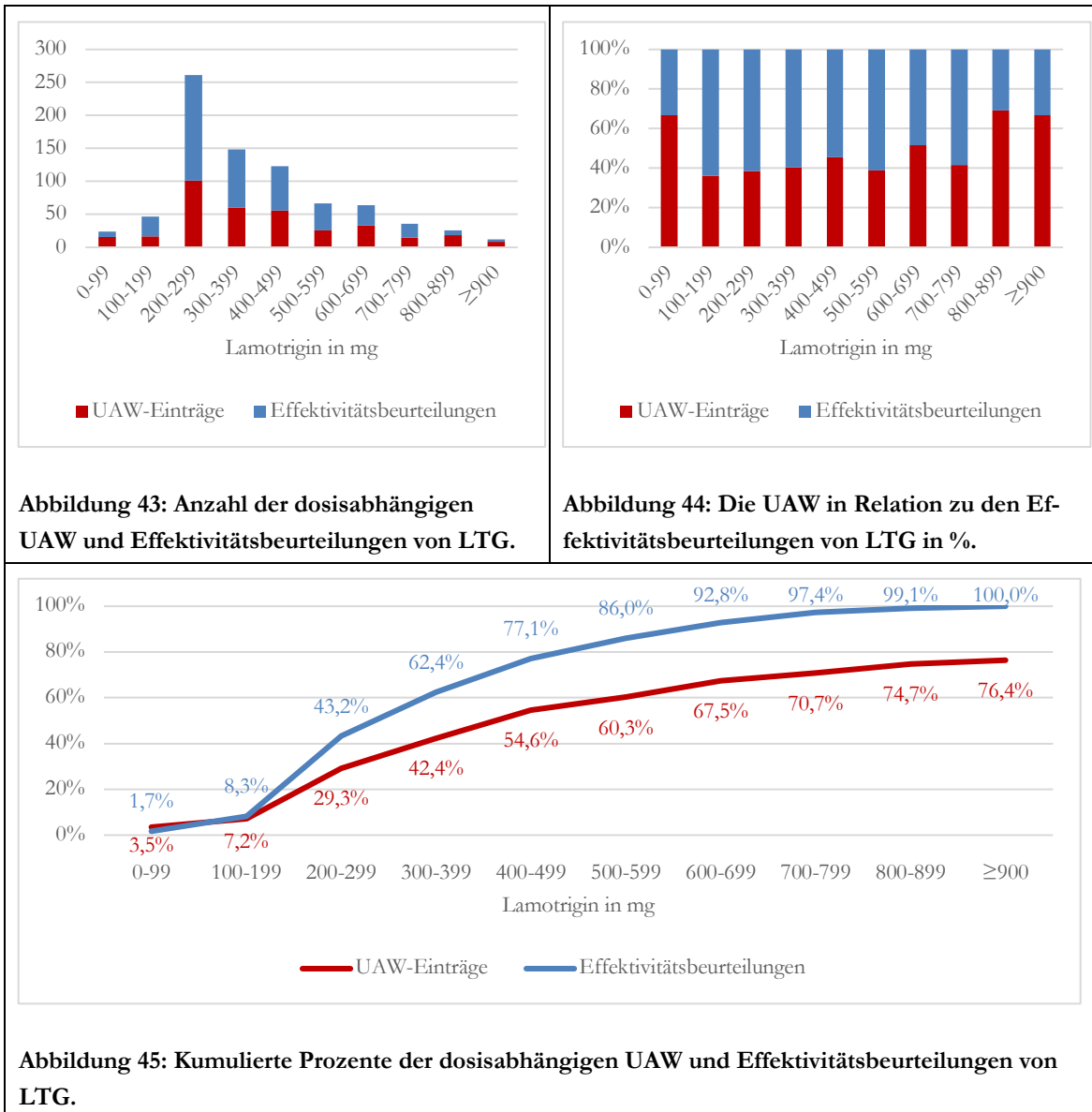
3.3.1.2 Die UAW in Relation zu den Effektivitätsbeurteilungen – „Mögliche Zuordnung“

Im Folgenden wurden alle UAW und die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin innerhalb der Dosierungen ihres Auftretens miteinander verglichen. Es lagen mehr UAW-Einträge als Effektivitätsbeurteilungen in den Dosierungen 0 – 99 mg, 600 – 699 mg, 800 – 899 mg und ≥ 900 mg vor. In allen anderen Dosierungen lagen jeweils mehr Effektivitätsbeurteilungen als UAW-Einträge vor, mit der größten Diskrepanz in den Dosierungen 200 – 299 mg (Tabelle 27).

Die Diagramme zeigen die absolute Anzahl der Einträge und die auf 100% skalierten prozentualen Anteile innerhalb der jeweiligen Dosierungen und damit den Anteil der UAW an allen Effektivitätsbeurteilungen (Abbildung 43; Abbildung 44). Zudem wurden die kumulierten Prozente der dosisabhängigen UAW und Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin miteinander verglichen (Abbildung 45).

Tabelle 27: Anzahl der dosisabhängigen UAW und Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin.

Dosierung von LTG in mg	0	100	200	300	400	500	600	700	800	\geq	Ges.
	– 99	– 199	– 299	– 399	– 499	– 599	– 699	– 799	– 899	900	
UAW-Einträge	16	17	101	60	56	26	33	15	18	8	350
Effektivitätsbeurteilungen	8	30	160	88	67	41	31	21	8	4	458



3.3.1.3 Die häufigsten UAW – „Mögliche Zuordnung“

Die dosisabhängigen Anteile der häufigsten Nebenwirkungen „Sedierung/Müdigkeit“, „Schwindel“, „Insomnie“, „Sonstige“ und „Schstörung“ an allen UAW-Einträgen wurden im Folgenden anhand der kumulierten Prozente dargestellt. Die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ und „Insomnie“ wiesen den stärksten Anstieg bei Dosierungen <400 mg auf und verliefen bis zu einer Dosierung von 300 – 399 mg nahezu parallel. Bei höherer Dosierung nahm die „Sedierung/Müdigkeit“ stärker zu als die „Insomnie“. Die UAW „Schwindel“ und „Schstörung“ wiesen den stärksten Anstieg bei Dosierungen ≥400 mg auf (Tabelle 28; Abbildung 46).

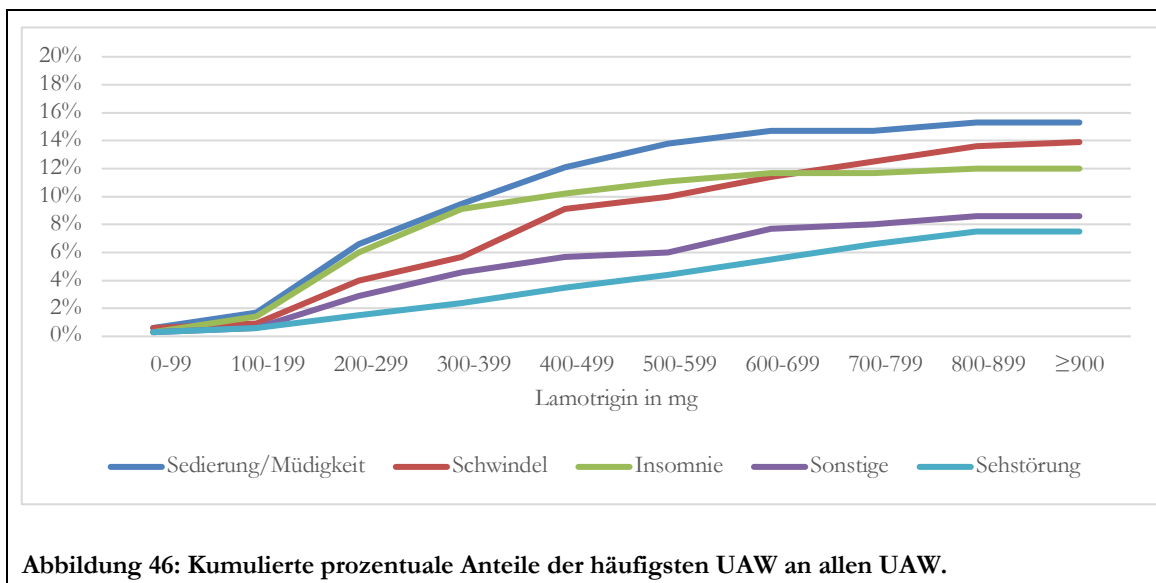


Tabelle 28: Kumulierte prozentuale Anteile der häufigsten UAW an allen UAW.

Dosierung von LTG in mg	0 – 99	100 – 199	200 – 299	300 – 399	400 – 499	500 – 599	600 – 699	700 – 799	800 – 899	≥ 900
UAW in %										
Sedierung/Müdigkeit	0,6	1,7	6,6	9,5	12,1	13,8	14,7	14,7	15,3	15,3
Schwindel	0,6	0,9	4,0	5,7	9,1	10,0	11,4	12,5	13,6	13,9
Insomnie	0,3	1,4	6,0	9,1	10,2	11,1	11,7	11,7	12,0	12,0
Sonstige	0,3	0,6	2,9	4,6	5,7	6,0	7,7	8,0	8,6	8,6
Sehstörung	0,3	0,6	1,5	2,4	3,5	4,4	5,5	6,6	7,5	7,5

Die kumulierten Prozente aller UAW wurden hinsichtlich der Dosierungen ihres Auftretens in Form von Dosis-Nebenwirkungsplots dargestellt und die häufigsten UAW gesondert betrachtet. Die meisten UAW wiesen mindestens 50% ihrer Einträge bereits bei Dosierungen <400 mg auf (Abbildung 47; Abbildung 51).

Die UAW „Insomnie“ erreichte bei <400 mg bereits knapp 80% ihrer Einträge (Abbildung 50), die UAW „Tremor“ knapp 70% (Abbildung 53) und die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ mehr als 60% (Abbildung 48).

Die UAW „Aufmerksamkeitsstörung“ erreichte bei <400 mg knapp 50% ihrer Einträge (Abbildung 54). Die UAW „Schwindel“ und „Sehstörung“ wiesen hingegen mehr als 50% ihrer Einträge bei Dosierungen ≥400 mg auf (Abbildung 49; Abbildung 52).

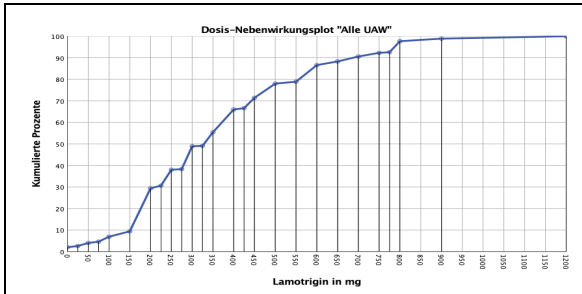


Abbildung 47: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Alle UAW“.

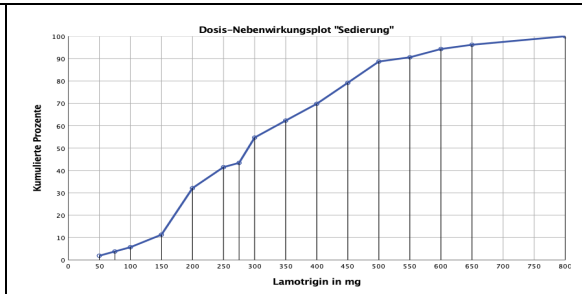


Abbildung 48: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Sedierung/Müdigkeit“.

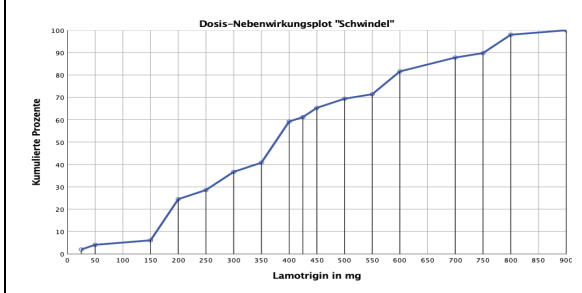


Abbildung 49: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Schwindel“.

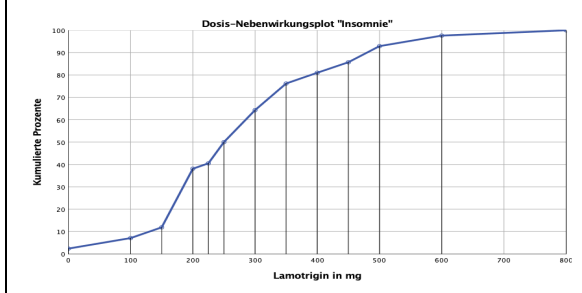


Abbildung 50: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Insomnie“.

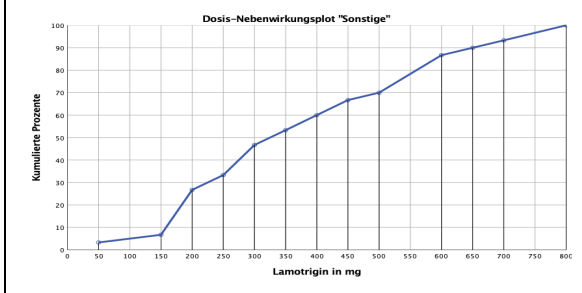


Abbildung 51: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Sonstige“.

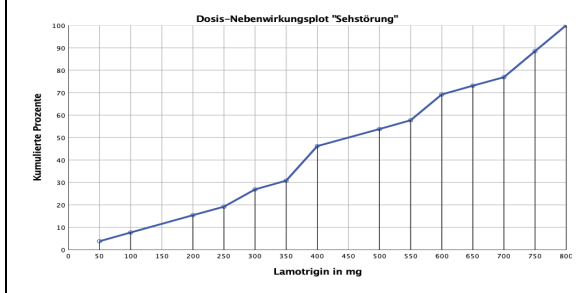


Abbildung 52: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Sehstörung“.

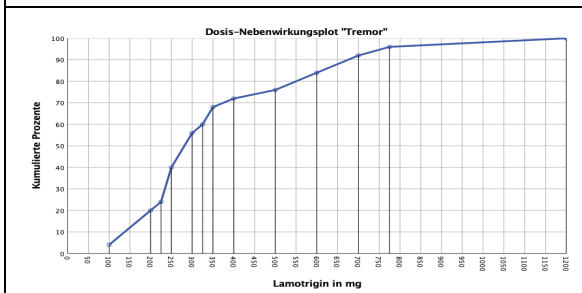


Abbildung 53: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Tremor“.

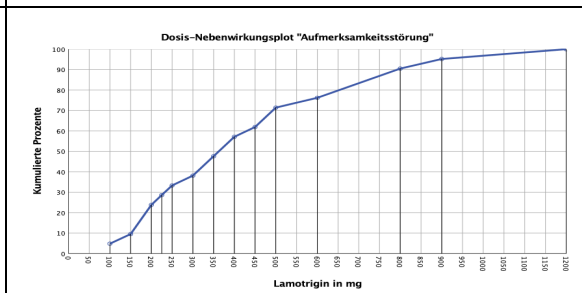


Abbildung 54: Dosis-Nebenwirkungsplot: „Aufmerksamkeitsstörung“.

3.3.1.4 Unterschiede und Signifikanztests – „Mögliche Zuordnung“

Bei Dosierungen von weniger als 600 mg lagen deutlich mehr Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin als UAW-Einträge vor. Bei höheren Dosierungen lagen mehr UAW-Einträge als Effektivitätsbeurteilungen vor. Diese Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,008$; Cramer-V = 0,94) (Tabelle 29).

Bei Betrachtung der Dosierungen <400 mg und ≥ 400 mg waren die genannten Ergebnisse im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,051$).

Tabelle 29: Dosisabhängige UAW-Einträge und Effektivitätsbeurteilungen von LTG im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<600	≥ 600	Gesamt
UAW-Einträge	Anzahl	276	74	350
	Erwartete Anzahl	290,2	59,8	350,0
Effektivitätsbeurteilungen	Anzahl	394	64	458
	Erwartete Anzahl	379,8	78,2	458,0
Gesamt	Anzahl	670	138	808
	Erwartete Anzahl	670,0	138,0	808,0
Statistische Werte	$p = 0,008$; Cramer-V = 0,94; $n = 808$			

Die Odds-Ratio betrug 0,606. Das relative Risiko, dass UAW-Einträge bei einer Dosierung von ≥ 600 mg vorlagen, war 1,5 x höher als dass Effektivitätsbeurteilungen vorlagen (Tabelle 30).

Tabelle 30: Odds Ratio und Relatives Risiko der UAW-Einträge und Effektivitätsbeurteilungen.

Odds Ratio und Relatives Risiko	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio (UAW-Einträge/Effektivitätsbeurteilungen)	,606	,419	,876
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <600 mg	,917	,858	,979
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥ 600 mg	1,513	1,116	2,051

Die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ wurde häufiger bei Dosierungen <400 mg beschrieben, die UAW „Schwindel“ häufiger bei Dosierungen ≥ 400 mg. Diese Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,047$; Cramer-V = 0,214) (Tabelle 31).

Tabelle 31: Dosisabhängige UAW „Sedierung/Müdigkeit“ und „Schwindel“ im Chi-Quadrat-Test.

Nebenwirkung von Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Sedierung/Müdigkeit“	Anzahl	33	20	53
	Erwartete Anzahl	27,5	25,5	53,0
„Schwindel“	Anzahl	20	29	49
	Erwartete Anzahl	25,5	23,5	49,0
Gesamt	Anzahl	53	49	102
	Erwartete Anzahl	53,0	49,0	102,0
Statistische Werte	p = 0,047; Cramer-V = 0,214; n = 102			

Die Odds Ratio betrug 2,39. Das relative Risiko, dass die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ bei einer Dosierung von <400 mg auftrat, war 1,5 x höher als dass die UAW „Schwindel“ auftrat (Tabelle 32).

Tabelle 32: Odds Ratio und Relatives Risiko der UAW „Sedierung/Müdigkeit“ und „Schwindel“.

Odds Ratio und Relatives Risiko	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für UAW (Sedierung/Schwindel)	2,393	1,080	5,301
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	1,525	1,026	2,269
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,638	,420	,967

Die UAW „Tremor“ wurde häufiger bei Dosierungen <400 mg beschrieben, die UAW „Sehstörung“ häufiger bei Dosierungen ≥400 mg. Diese Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf (p = 0,012; Cramer-V = 0,372) (Tabelle 33).

Tabelle 33: Dosisabhängige UAW „Tremor“ und „Sehstörung“ im Chi-Quadrat-Test.

Nebenwirkung von Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Tremor“	Anzahl	17	8	25
	Erwartete Anzahl	12,3	12,7	25,0
„Sehstörung“	Anzahl	8	18	26
	Erwartete Anzahl	12,7	13,3	26,0
Gesamt	Anzahl	25	26	51
	Erwartete Anzahl	25,0	26,0	51,0
Statistische Werte	p = 0,012; Cramer-V = 0,372; n = 51			

Die Odds-Ratio betrug 4,78. Das relative Risiko, dass die UAW „Tremor“ bei einer Dosierung von <400 mg auftrat, war 2,2 x höher als dass die UAW „Sehstörung“ auftrat (Tabelle 34).

Tabelle 34: Odds Ratio und Relatives Risiko der UAW „Tremor“ und „Sehstörung“.

UAW – Odds Ratio und Relatives Risiko	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für UAW (Tremor/Sehstörung)	4,781	1,465	15,608
Relatives Risiko für Dosierung LTG = <400 mg	2,210	1,170	4,175
Relatives Risiko für Dosierung LTG = ≥400 mg	,462	,247	,865

3.3.2 „Wahrscheinliche Zuordnung“ zu Lamotrigin

3.3.2.1 Alle UAW – „Wahrscheinliche Zuordnung“

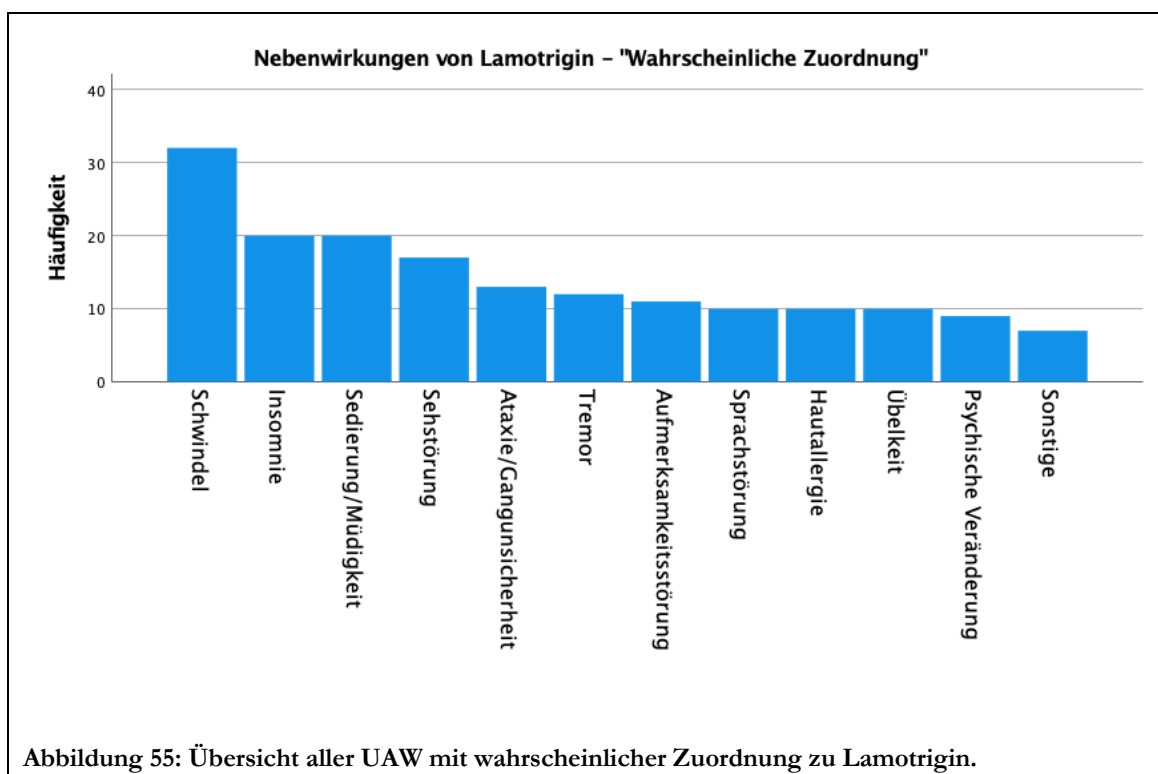
100 von 254 Patienten (39,4%) wiesen insgesamt 171 dosisabhängige Nebenwirkungen auf, die wahrscheinlich auf Lamotrigin zurückzuführen waren. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in dieser Kategorie waren „Schwindel“ mit 32 Einträgen bei 32 Patienten (12,6% aller Patienten), „Insomnie“ und „Sedierung/Müdigkeit“ mit jeweils 20 Einträgen bei jeweils 20 Patienten (jeweils 7,9%), „Sehstörung“ mit 17 Einträgen bei 15 Patienten (5,9%), „Ataxie/Gangunsicherheit“ mit 13 Einträgen bei 11 Patienten (4,3%) und Tremor mit 12 Einträgen bei 12 Patienten (4,7%) (Tabelle 35; Abbildung 55).

Bei 5 Patienten traten bei gleichen oder ähnlichen Dosierungen sowohl die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ als auch die UAW „Insomnie“ auf.

Tabelle 35: Übersicht aller UAW mit wahrscheinlicher Zuordnung zu Lamotrigin.

Nebenwirkung	Einträge	Nebenwirkung	Einträge
Schwindel	32	Aufmerksamkeitsstörung	11
Insomnie	20	Hautallergie	10
Sedierung/Müdigkeit	20	Sprachstörung	10
Sehstörung	17	Übelkeit	10
Ataxie/Gangunsicherheit	13	Psychische Veränderungen	9
Tremor	12	Sonstige	7

„Sehstörung“ beinhaltet verschwommene Sicht und Doppelsehen; „Sprachstörung“ beinhaltet Aphasie/Dysphasie; „Sonstige“ beinhaltet Kopfschmerzen und Blutbildveränderungen.



3.3.2.2 Die UAW in Relation zu den Effektivitätsbeurteilungen – „Wahrscheinliche Zuordnung“

Im Folgenden wurden alle UAW-Einträge und die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin innerhalb der Dosierungen ihres Auftretens miteinander verglichen. (Tabelle 36). Die Anzahl der UAW-Einträge und Effektivitätsbeurteilungen war in den Dosierungen 0 – 99 mg identisch, in allen anderen Dosierungen lagen mehr Effektivitätsbeurteilungen als UAW-Einträge vor. In den Dosierungen 0 – 99 mg, 700 – 799 mg, 600 – 699 mg und 800 – 899 mg traten in absteigender Reihenfolge verhältnismäßig die meisten UAW auf.

Die Diagramme zeigen die absolute Anzahl der Einträge und die auf 100% skalierten prozentualen Anteile innerhalb der jeweiligen Dosierungen und damit den Anteil der UAW an allen Effektivitäts-Beurteilungen (Abbildung 56; Abbildung 57). Zudem wurden die kumulierten Prozente der dosisabhängigen UAW und Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin miteinander verglichen (Abbildung 58).

Tabelle 36: Anzahl der dosisabhängigen UAW und Effektivitätsbeurteilungen von LTG.

Dosierung von LTG in mg	0 – 99	100 – 199	200 – 299	300 – 399	400 – 499	500 – 599	600 – 699	700 – 799	800 – 899	≥ 900	Ges.
UAW-Einträge	8	8	46	30	27	15	19	14	4	0	171
Effektivitätsbeurteilungen	8	30	160	88	67	41	31	21	8	4	458

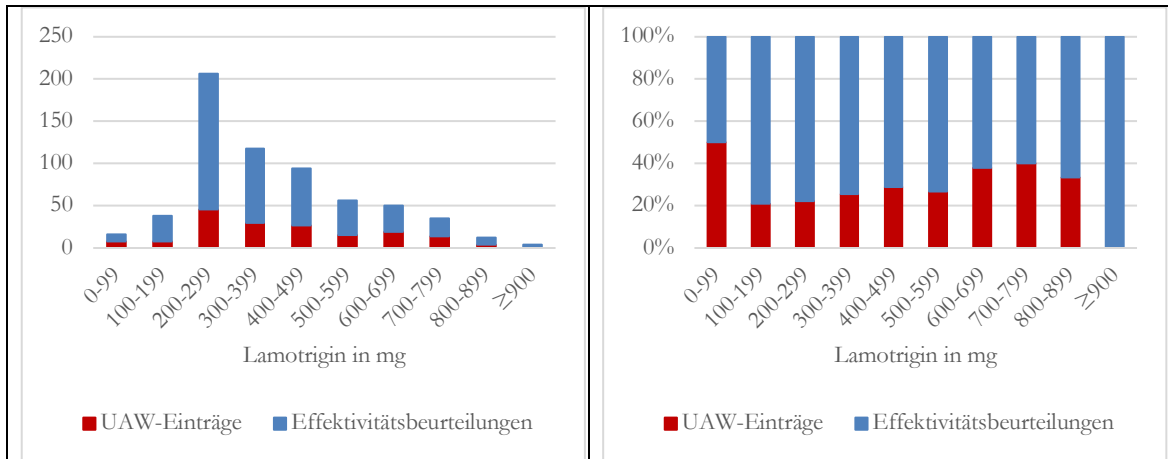


Abbildung 56: Anzahl der dosisabhängigen UAW und Effektivitätsbeurteilungen von LTG.

Abbildung 57: Die UAW in Relation zu den Effektivitätsbeurteilungen von LTG in %.

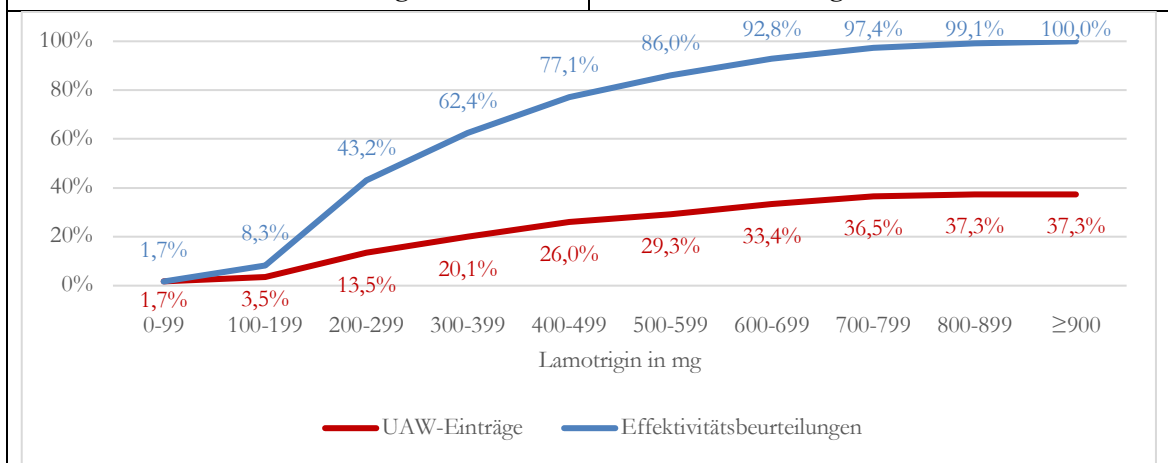


Abbildung 58: Kumulierte Prozente der dosisabhängigen UAW und Effektivitätsbeurteilungen von LTG.

3.3.2.3 Die häufigsten UAW – „Wahrscheinliche Zuordnung“

Die dosisabhängigen Anteile der häufigsten Nebenwirkungen „Schwindel“, „Insomnie“, „Sedierung/Müdigkeit“, „Sehstörung“ und „Ataxie/Gangunsicherheit“ an allen UAW-Einträgen wurden im Folgenden anhand der kumulierten Prozente dargestellt.

Die kumulierten Prozente der UAW „Sedierung/Müdigkeit“ und „Insomnie“ wiesen den stärksten Anstieg bei Dosierungen <400 mg auf und verliefen nahezu parallel. Die kumulierten Prozente der UAW „Schwindel“, „Sehstörung“ und „Ataxie/Gangunsicherheit“ wiesen hingegen einen starken Anstieg bei Dosierungen ≥400 mg auf (Tabelle 37; Abbildung 59).

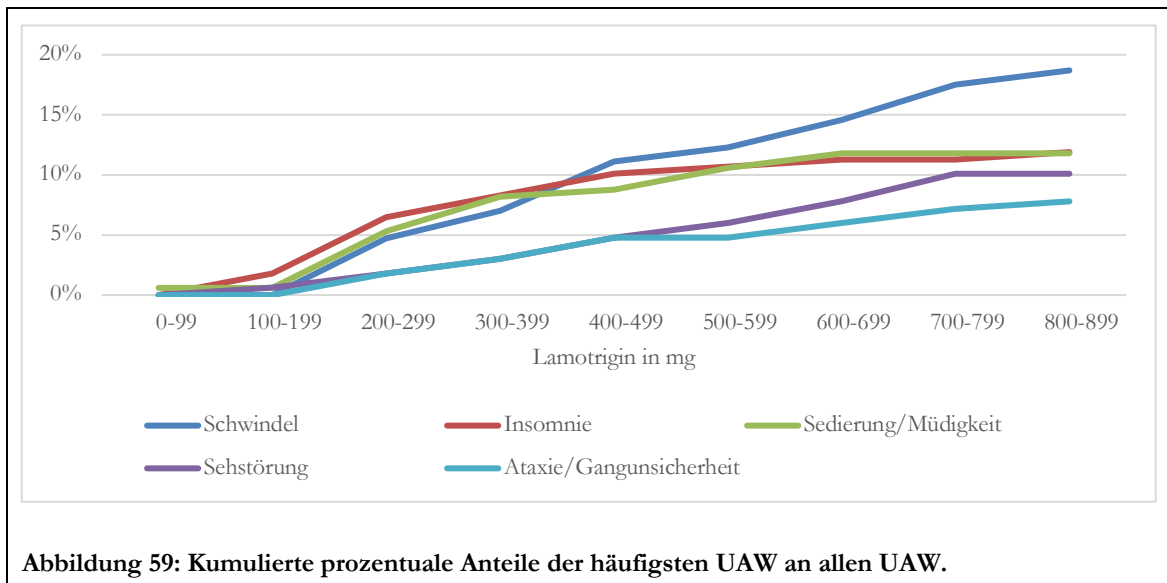


Tabelle 37: Kumulierte prozentuale Anteile der häufigsten UAW an allen UAW.

Dosierung von LTG in mg	0 – 99	100 – 199	200 – 299	300 – 399	400 – 499	500 – 599	600 – 699	700 – 799	800 – 899
UAW in %									
Schwindel	0,0	0,0	4,7	7,0	11,1	12,3	14,6	17,5	18,7
Insomnie	0,0	1,8	6,5	8,3	10,1	10,7	11,3	11,3	11,9
Sedierung/Müdigkeit	0,6	0,6	5,3	8,2	8,8	10,6	11,8	11,8	11,8
Sehstörung	0,0	0,6	1,8	3,0	4,8	6,0	7,8	10,1	10,1
Ataxie/Gangunsicherheit	0,0	0,0	1,8	3,0	4,8	4,8	6,0	7,2	7,8

3.3.2.4 Unterschiede und Signifikanztests – „Wahrscheinliche Zuordnung“

Bei Dosierungen ≥ 600 mg traten UAW im Verhältnis zu allen Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin häufiger auf als bei Dosierungen < 600 mg. Diese Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,027$; Cramer-V = 0,93) (Tabelle 38).

Beim Vergleich der Dosierungen < 400 mg und ≥ 400 mg waren die Ergebnisse im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,055$).

Tabelle 38: Dosisabhängige UAW-Einträge und Effektivitätsbeurteilungen von LTG im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<600	≥600	Gesamt
UAW-Einträge	Anzahl	134	37	171
	Erwartete Anzahl	143,5	27,5	171,0
Effektivitätsbeurteilungen	Anzahl	394	64	458
	Erwartete Anzahl	384,5	73,5	458,0
Gesamt	Anzahl	528	101	629
	Erwartete Anzahl	528,0	101,0	629,0
Statistische Werte	p = 0,027; Cramer-V = 0,93; n = 629			

Die Odds-Ratio betrug 0,588. Das relative Risiko, dass UAW-Einträge bei einer Dosierung von ≥600 mg vorlagen, war 1,5 x höher als dass Effektivitätsbeurteilungen vorlagen (Tabelle 39).

Tabelle 39: Odds Ratio und Relatives Risiko der UAW-Einträge und Effektivitätsbeurteilungen.

Odds Ratio und Relatives Risiko	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio (UAW-Einträge/Effektivitätsbeurteilungen)	,588	,375	,922
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <600 mg	,911	,835	,994
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥600 mg	1,548	1,075	2,230

Die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ wurde häufiger bei Dosierungen <400 mg beschrieben, die UAW „Schwindel“ häufiger bei Dosierungen ≥400 mg. Die Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf (p = 0,045; Cramer-V = 0,320) (Tabelle 40).

Tabelle 40: Dosisabhängige UAW „Schwindel“ und „Sedierung/Müdigkeit“ im Chi-Quadrat-Test.

Nebenwirkung von Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Schwindel“	Anzahl	12	20	32
	Erwartete Anzahl	16,0	16,0	32,0
„Sedierung/Müdigkeit“	Anzahl	14	6	20
	Erwartete Anzahl	10,0	10,0	20,0
Gesamt	Anzahl	26	26	52
	Erwartete Anzahl	26,0	26,0	52,0
Statistische Werte	p = 0,045; Cramer-V = 0,32; n = 52			

Die Odds-Ratio betrug 0,26. Das relative Risiko, dass die UAW „Schwindel“ bei einer Dosierung von ≥ 400 mg vorlag, war 2,1 x höher als dass die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ vorlag (Tabelle 41).

Tabelle 41: Odds Ratio und Relatives Risiko der UAW „Schwindel“ und „Sedierung/Müdigkeit“.

UAW – Odds Ratio und Relatives Risiko	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für UAW (Schwindel/Sedierung)	,257	,078	,849
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	,536	,315	,911
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥ 400 mg	2,083	1,013	4,285

Die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ wurde häufiger bei Dosierungen <400 mg beschrieben, die UAW „Sehstörung“ häufiger bei Dosierungen ≥ 400 mg. Die Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,022$; Cramer-V = 0,405) (Tabelle 42).

Tabelle 42: Dosisabhängige UAW „Sehstörung“ und „Sedierung/Müdigkeit“ im Chi-Quadrat-Test.

Nebenwirkung von Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥ 400	Gesamt
„Sehstörung“	Anzahl	5	12	17
	Erwartete Anzahl	8,7	8,3	17,0
„Sedierung/Müdigkeit“	Anzahl	14	6	20
	Erwartete Anzahl	10,3	9,7	20,0
Gesamt	Anzahl	19	18	37
	Erwartete Anzahl	19,0	18,0	37,0
Statistische Werte	$p = 0,022$; Cramer-V = 0,405; $n = 37$			

Die Odds Ratio betrug 0,179. Das relative Risiko, dass die UAW „Sehstörung“ bei einer Dosierung von ≥ 400 mg vorlag, war 2,4 x höher als dass die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ vorlag (Tabelle 43).

Tabelle 43: Odds Ratio und Relatives Risiko der UAW „Sehstörung“ und „Sedierung/Müdigkeit“.

UAW – Odds Ratio und Relatives Risiko	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für UAW (Sehstörung/Sedierung)	,179	,043	,735
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	,420	,191	,926
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥ 400 mg	2,353	1,127	4,914

3.4 Effektivität von Lamotrigin

Im Folgenden wurden die für Lamotrigin vergebenen Effektivitätsbeurteilungen untersucht. Zuerst wurden die Beurteilungen der Gesamteffektivität von Lamotrigin als Monotherapie sowie von Lamotrigin als Kombinationspartner der häufigsten Kombinationen dargestellt. Im Anschluss wurden die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner betrachtet. Zuletzt erfolgte eine Zusammenfassung der Dosierungen sowie die Darstellung der wichtigsten Gruppendifferenzen und der statistischen Testung.

3.4.1 Gesamteffektivität und häufigste Kombinationen

Die Beurteilungen der Gesamteffektivität von Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner der häufigsten Kombinationen wurden zuerst für alle Patienten und im Anschluss für die einzelnen Epilepsiearten sowohl als absolute Anzahl als auch als prozentualer Anteil innerhalb der jeweiligen Kombination dargestellt. Jeder Patient, der mit Lamotrigin als Monotherapie und/oder als Kombinationspartner behandelt worden war, hatte bei der Auswertung der Arztbriefe eine Einschätzung der Gesamteffektivität erhalten. Alle Kombinationen, die mindestens zehn Beurteilungen der Gesamteffektivität aufwiesen, wurden aufgeführt. Diejenigen Patienten, die in der Beurteilungskategorie „Keine Informationen“ eingeordnet waren, wurden nicht berücksichtigt. In dieser Kategorie befanden sich mit Lamotrigin als Monotherapie insgesamt 5 und mit Lamotrigin als Kombinationspartner 7 Patienten.

3.4.1.1 Häufigste Kombinationen – Alle Patienten

188 Patienten des Patientenkollektivs wurden mit Lamotrigin als Monotherapie behandelt, 58 Patienten mit der Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin, 32 mit der Kombination aus Valproat und Lamotrigin, 10 mit der Kombination aus Levetiracetam, Valproat und Lamotrigin und ebenfalls 10 mit der Kombination aus Topiramaten und Lamotrigin (Tabelle 44).

Tabelle 44: Häufigste Kombinationen – Alle Patienten.

AED-Kombination	LTG	LEV + LTG	VPA + LTG	LEV + VPA + LTG	TPM + LTG
Gesamteffektivität					
Voller Effekt	76	16	7	3	0
Teilweiser Effekt	25	18	11	6	3
Vorübergehender Eff.	16	1	0	0	1
Kein Effekt	37	10	4	1	3
Nicht beurteilbar	34	13	10	0	3
Gesamt	188	58	32	10	10

Den im Vergleich höchsten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ besaß Lamotrigin als Monotherapie mit 40,4% der Gesamteffektivitäts-Burteilungen (76 Einträge). Gleichzeitig wurde mit Lamotrigin als Monotherapie mit 13,3% (25 Einträge) der niedrigste Anteil der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ verzeichnet. Im Vergleich zu den drei häufigsten Kombinationen wies Lamotrigin als Monotherapie darüber hinaus einen höheren Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (37 Einträge) (Abbildung 60).

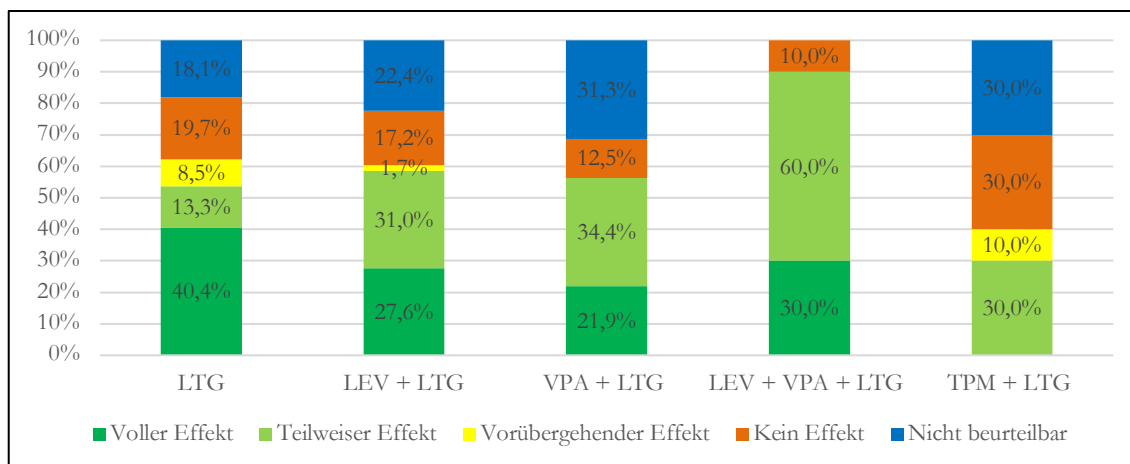


Abbildung 60: Alle Patienten: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Burteilungen in %.

3.4.1.2 Häufigste Kombinationen – Fokale Epilepsien

Von allen Patienten mit fokalen Epilepsien wurden 129 mit Lamotrigin als Monotherapie behandelt, 40 mit der Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin und 13 mit der Kombination aus Valproat und Lamotrigin (Tabelle 45).

Lamotrigin als Monotherapie wies mit 42,6% (55 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und die Kombination aus Valproat und Lamotrigin mit 46,2% (6 Einträge) den größten Anteil der Effektivität „Teilweiser Effekt“ auf. Die Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin wies mit 25,0% den größten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (10 Einträge) (Abbildung 61).

Tabelle 45: Häufigste Kombinationen – Fokale Epilepsien.

AED-Kombination	LTG	LEV + LTG	VPA + LTG
Gesamteffektivität			
Voller Effekt	55	7	0
Teilweiser Effekt	13	14	6
Vorübergehender Effekt	12	1	0
Kein Effekt	24	10	1
Nicht beurteilbar	25	8	6
Gesamt	129	40	13

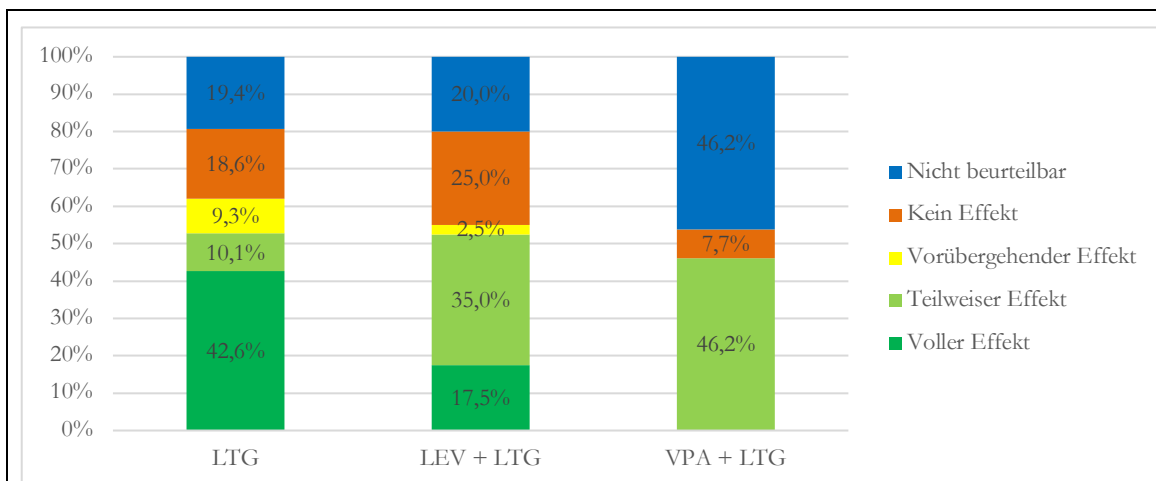


Abbildung 61: Fokale Epilepsien: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Bewertungen in %.

3.4.1.3 Häufigste Kombinationen – Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie

Von allen Patienten mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie wurden 67 mit Lamotrigin als Monotherapie behandelt und 15 mit der Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin (Tabelle 46).

Lamotrigin als Monotherapie wies mit 49,3% (33 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und die Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin mit 26,7% (4 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ auf. Die Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin wies mit 20,0% ebenfalls den größten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (3 Einträge) (Abbildung 62).

Tabelle 46: Häufigste Kombinationen – Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie.

AED-Kombination	LTG	LEV + LTG
Gesamteffektivität		
Voller Effekt	33	3
Teilweiser Effekt	8	4
Vorübergehender Eff.	6	0
Kein Effekt	9	3
Nicht beurteilbar	11	5
Gesamt	67	15

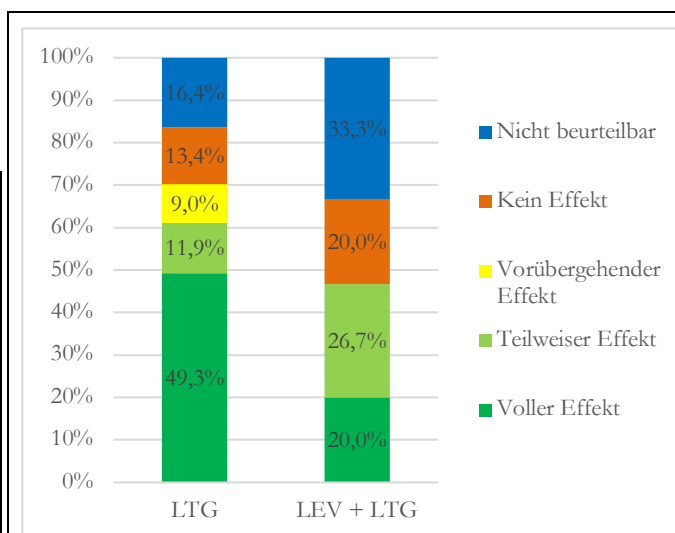


Abbildung 62: Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Bewertungen in %.

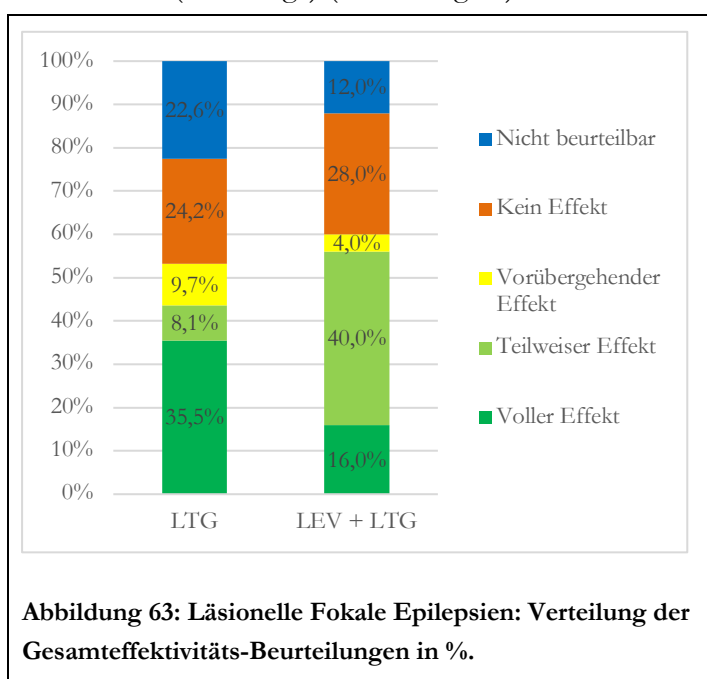
3.4.1.4 Häufigste Kombinationen – Läsionelle Fokale Epilepsien

Von allen Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien wurden 62 mit Lamotrigin als Monotherapie behandelt und 25 mit der Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin (Tabelle 47).

Lamotrigin als Monotherapie wies mit 35,3% (22 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und die Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin mit 40,0% (10 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ auf. Die Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin wies mit 28,0% zudem den größten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (7 Einträge) (Abbildung 63).

Tabelle 47: Häufigste Kombinationen – Läsionelle Fokale Epilepsien.

AED-Kombination	LTG	LEV + LTG
Gesamteffektivität		
Voller Effekt	22	4
Teilweiser Effekt	5	10
Vorübergehender Effekt	6	1
Kein Effekt	15	7
Nicht beurteilbar	14	3
Gesamt	62	25



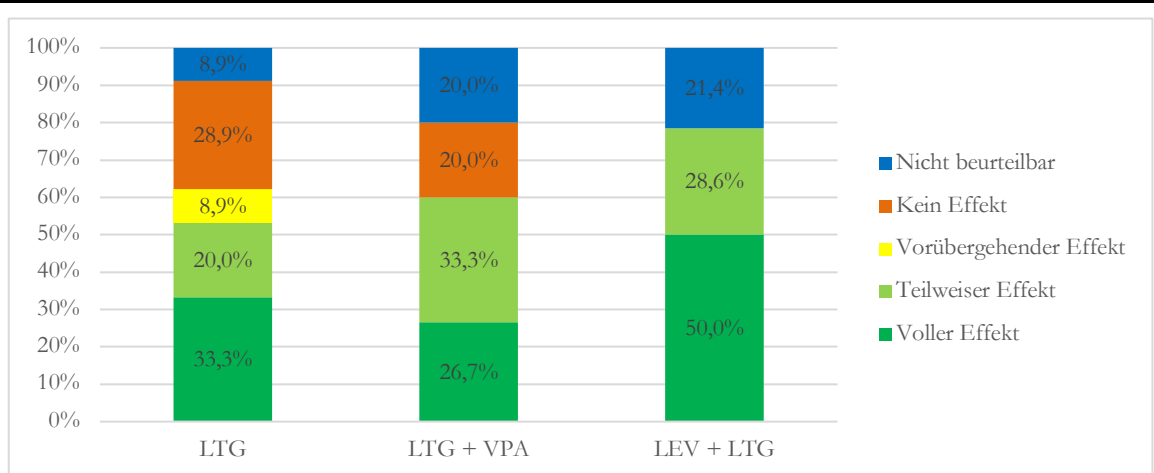
3.4.1.5 Häufigste Kombinationen – Generalisierte Epilepsien

Von allen Patienten mit generalisierten Epilepsien wurden 45 mit Lamotrigin als Monotherapie behandelt, 15 mit der Kombination aus Valproat und Lamotrigin und 14 mit der Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin (Tabelle 48).

Innerhalb dieser häufigsten Kombinationen wies die Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin mit 50,0% (7 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und die Kombination aus Lamotrigin und Valproat mit 33,3% (5 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ auf. Lamotrigin als Monotherapie wies mit 28,9% den größten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (13 Einträge) (Abbildung 64).

Tabelle 48: Häufigste Kombinationen – Generalisierte Epilepsien.

AED-Kombination	LTG	LTG + VPA	LEV + LTG
Gesamteffektivität			
Voller Effekt	15	4	7
Teilweiser Effekt	9	5	4
Vorübergehender Effekt	4	0	0
Kein Effekt	13	3	0
Nicht beurteilbar	4	3	3
Gesamt	45	15	14

**Abbildung 64: Generalisierte Epilepsien: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen in %.**

3.4.1.6 Beurteilungen der Gesamteffektivität von Lamotrigin als Monotherapie

Die Beurteilungen der Gesamteffektivität von Lamotrigin als Monotherapie wurden innerhalb der Epilepsiearten und zwischen diesen verglichen. Die fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie wiesen mit 49,3% (33 Einträge) den höchsten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ auf und die generalisierten Epilepsien mit 33,3% (15 Einträge) den niedrigsten Anteil.

Die generalisierten Epilepsien wiesen mit 20,0% (9 Einträge) den höchsten Anteil der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ auf und mit 28,9% (13 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“. Sie wiesen folglich ebenso wie die läsionellen fokalen Epilepsien im Vergleich zu den fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie einen geringeren Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und einen größeren Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (Tabelle 49; Abbildung 65; Abbildung 66).

Tabelle 49: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Burteilungen von LTG als Monotherapie.

LTG-Effektivität	Voller Effekt	Teilweiser Effekt	Vorübergehender Effekt	Kein Effekt	Nicht beurteilbar	Gesamt
Epilepsieart						
Alle Patienten	76	25	16	37	34	188
Fokale Epilepsie	55	13	12	24	25	129
Fokale Epilepsie unbek. Ätiologie	33	8	6	9	11	67
Läsionelle Fokale Epilepsie	22	5	6	15	14	62
Generalisierte Epilepsie	15	9	4	13	4	45

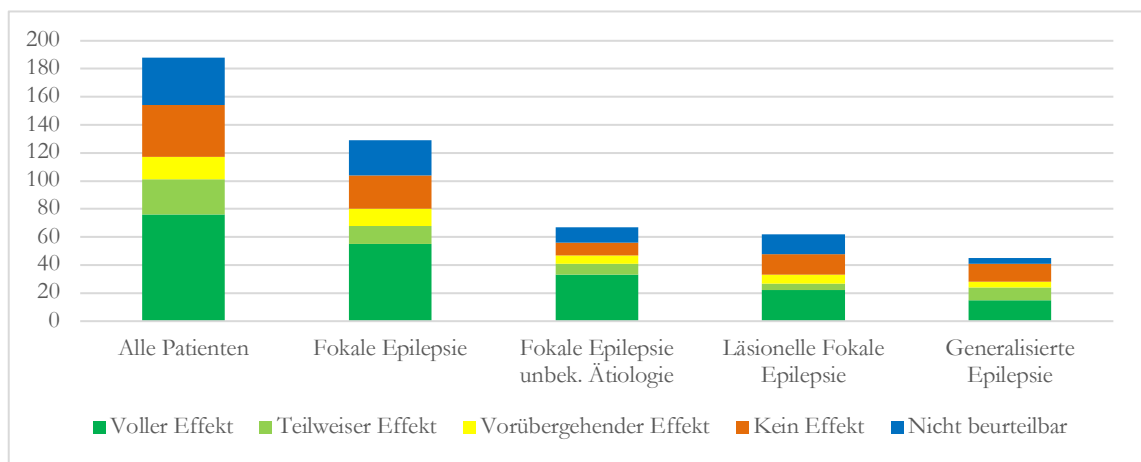


Abbildung 65: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Burteilungen von LTG als Monotherapie.

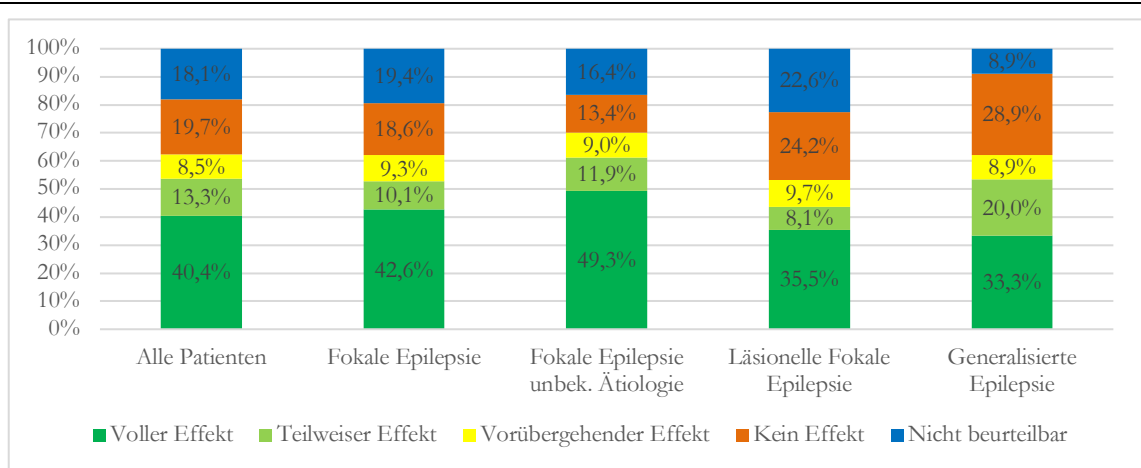


Abbildung 66: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Burteilungen von LTG als Monotherapie in %.

3.4.1.7 Beurteilungen der Gesamteffektivität von Lamotrigin als Kombinationspartner

Die Beurteilungen der Gesamteffektivität von Lamotrigin als Kombinationspartner wurden innerhalb der Epilepsiearten und zwischen diesen verglichen. Eingeschlossen wurden hierfür die 5 häufigsten Kombinationspartner von Lamotrigin (siehe 2.3), mit denen insgesamt 90 Patienten behandelt wurden. Es lagen mehr Gesamteffektivitäts-Beurteilungen (119) als Patienten vor, da einige Patienten mit mehreren Kombinationen therapiert wurden. Die generalisierten Epilepsien wiesen mit 37,8% (14 Einträge) den höchsten Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und mit 13,5% den niedrigsten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf. Die läsionellen fokalen Epilepsien wiesen mit 44,2% (19 Einträge) den höchsten Anteil der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ und mit 23,3% (10 Einträge) den größten Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf. Die fokalen Epilepsien wiesen im Vergleich zu den generalisierten Epilepsien insgesamt einen geringeren Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und einen höheren Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ auf (Tabelle 50; Abbildung 67; Abbildung 68).

Tabelle 50: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen von LTG als Kombinationspartner.

Gesamteffektivität	Voller Effekt	Teilweiser Effekt	Vorübergehender Effekt	Kein Effekt	Nicht beurteilbar	Gesamt
Alle Patienten	27	42	3	20	27	119
Fokale Epilepsie	8	30	2	15	17	72
Fokale Epilepsie unbek. Ätiologie	3	11	0	5	10	29
Läsionelle Fokale Epilepsie	5	19	2	10	7	43
Generalisierte Epilepsie	14	11	1	5	6	37

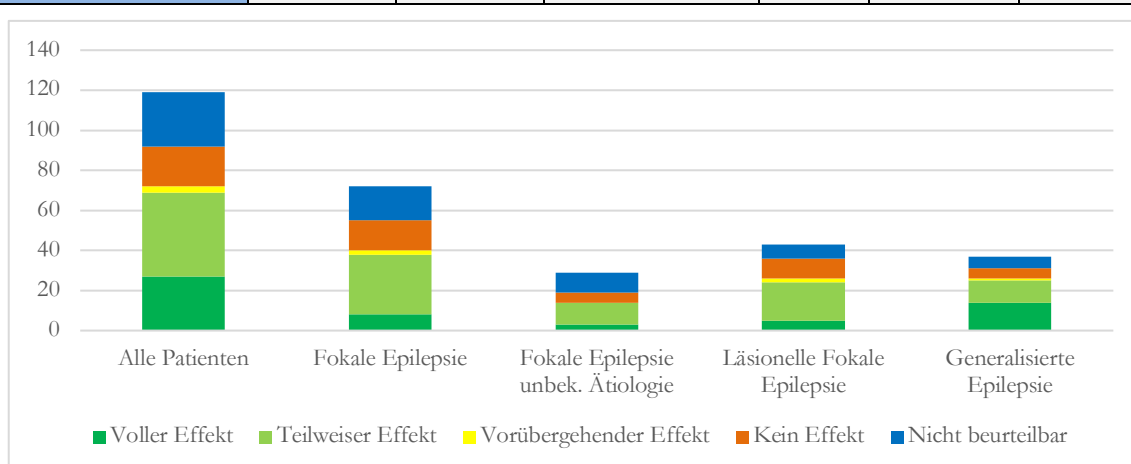
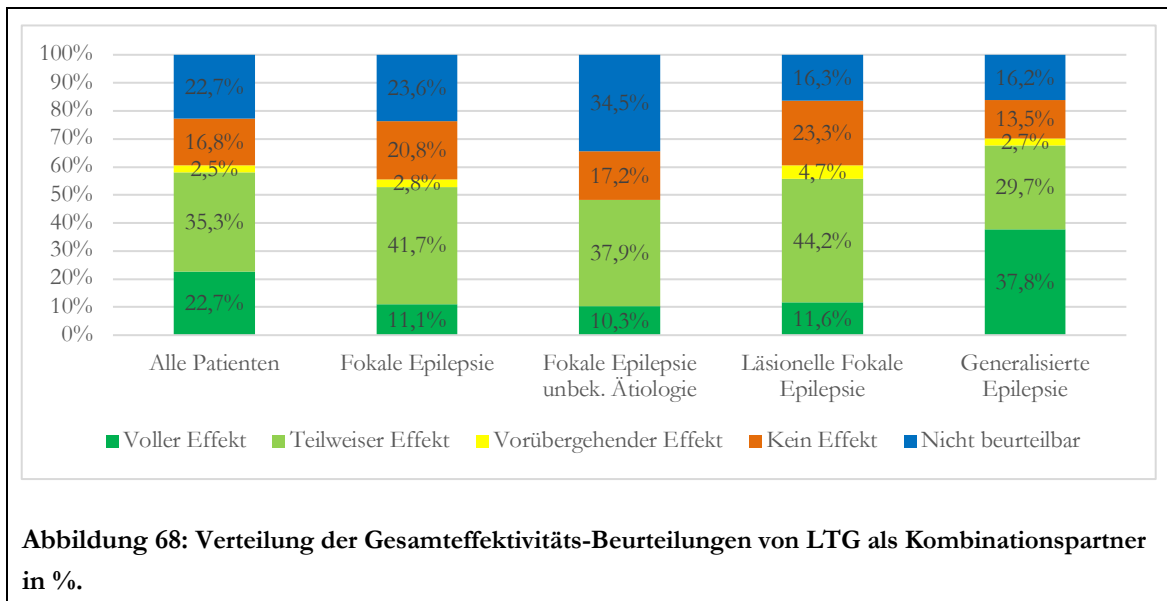


Abbildung 67: Verteilung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen von LTG als Kombinationspartner.



3.4.2 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin als Monotherapie

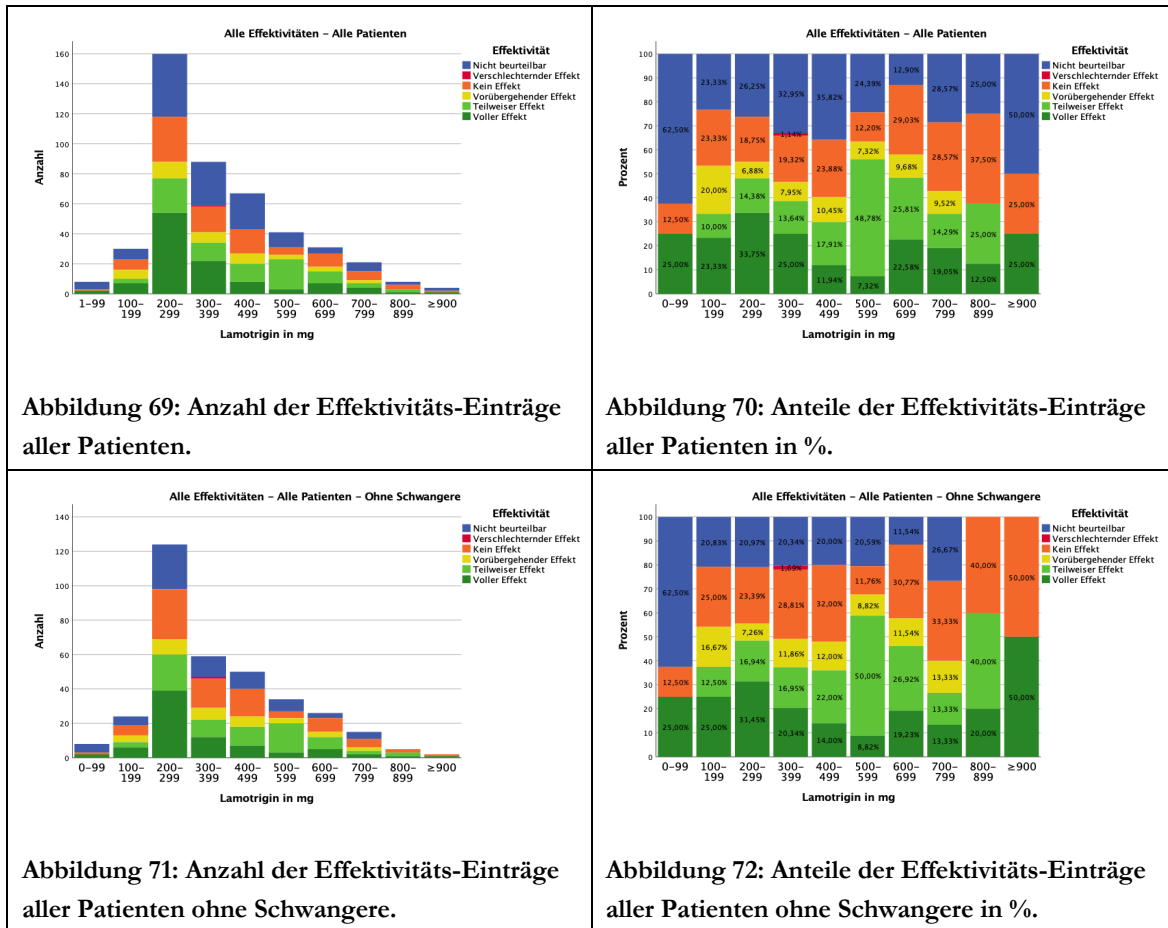
Im Folgenden wurden die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin als Monotherapie dargestellt. Die Dosierungen wurden von 0 – 99 mg bis ≥ 900 mg in zehn aufsteigende Kategorien zusammengefasst und die Ergebnisse jeweils mit Schwangeren und ohne Schwangere herausgearbeitet, um eine mögliche Verfälschung durch die während der Schwangerschaft oftmals erhöhten Lamotrigin-Dosierungen zu erfassen. Nach Betrachtung aller Patienten wurden die fokalen Epilepsien und deren Unterformen sowie die generalisierten Epilepsien einzeln untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf den Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“.

3.4.2.1 Alle Patienten – Lamotrigin als Monotherapie

Bei Betrachtung aller Patienten, die eine Lamotrigin-Monotherapie erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 458 und ohne Schwangere 347 dosisabhängige Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der Beurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Nicht beurteilbar“ (131), „Voller Effekt“ (109), „Kein Effekt“ (95), „Teilweiser Effekt“ (83), „Vorübergehender Effekt“ (39) und „Verslechternder Effekt“ (1). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Kein Effekt“ (89), „Voller Effekt“ (78), „Teilweiser Effekt“ (73), „Nicht beurteilbar“ (72), „Vorübergehender Effekt“ (34) und „Verslechternder Effekt“ (1). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und ohne Schwangere wies demnach die Kategorie „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Kategorie „Voller Effekt“.

Die höchste Anzahl aller Effektivitätsbeurteilungen befand sich innerhalb der Dosierungen 200 – 299 mg, gefolgt von den Dosierungen 300 – 399 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 300 – 399 mg.

Den höchsten Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 500 – 599 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Teilweiser Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 500 – 599 mg auf (Abbildung 69; Abbildung 70; Abbildung 71; Abbildung 72).



Die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitätseinträgen wurden als kumulierte Prozente dargestellt. Die Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierfür nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 33,1% bzw. ohne Schwangere 28,4% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 25,3% bzw. ohne Schwangere 26,4%. Beide Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 58,1% bzw. ohne Schwangere 54,4%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis ≥ 900 mg auf. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis 800 – 899 mg auf (Tabelle 51; Abbildung 73; Abbildung 74).

Tabelle 51: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) aller Patienten in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 – 99	100 – 199	200 – 299	300 – 399	400 – 499	500 – 599	600 – 699	700 – 799	800 – 899	≥ 900
		Voller Effekt	Mit Schw.	0,6	2,7	19,2	25,9	28,3	29,2	31,3	32,5
	Ohne Schw.	0,7	2,9	17,1	21,5	24,0	25,1	26,9	27,6	28,0	28,4
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	0,9	7,9	11,6	15,3	21,4	23,8	24,7	25,3	25,3
	Ohne Schw.	0,0	1,1	8,7	12,3	16,3	22,5	25,0	25,7	26,4	26,4
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,6	3,6	27,1	37,5	43,6	50,6	55,1	57,2	58,1	58,4
	Ohne Schw.	0,7	4,0	25,8	33,8	40,3	47,6	51,9	53,3	54,4	54,8

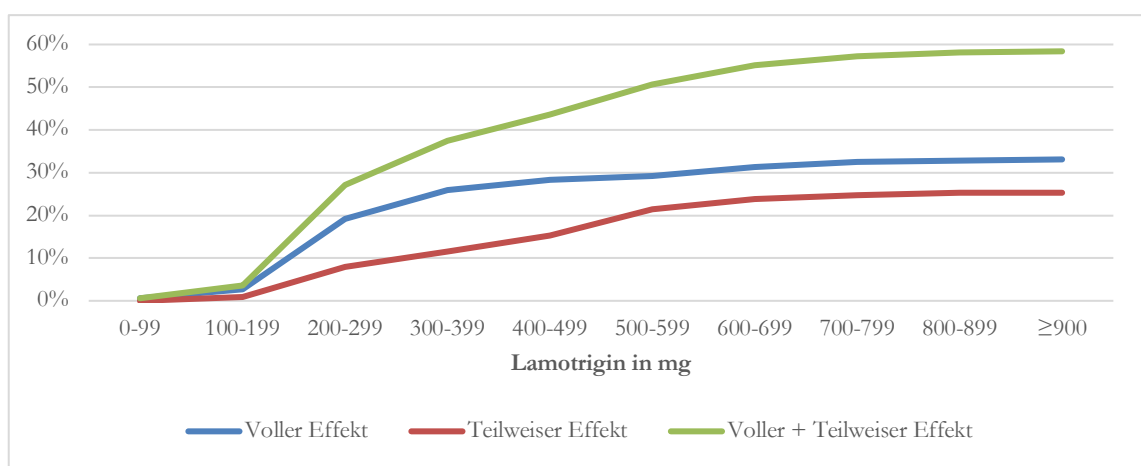


Abbildung 73: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) aller Patienten.

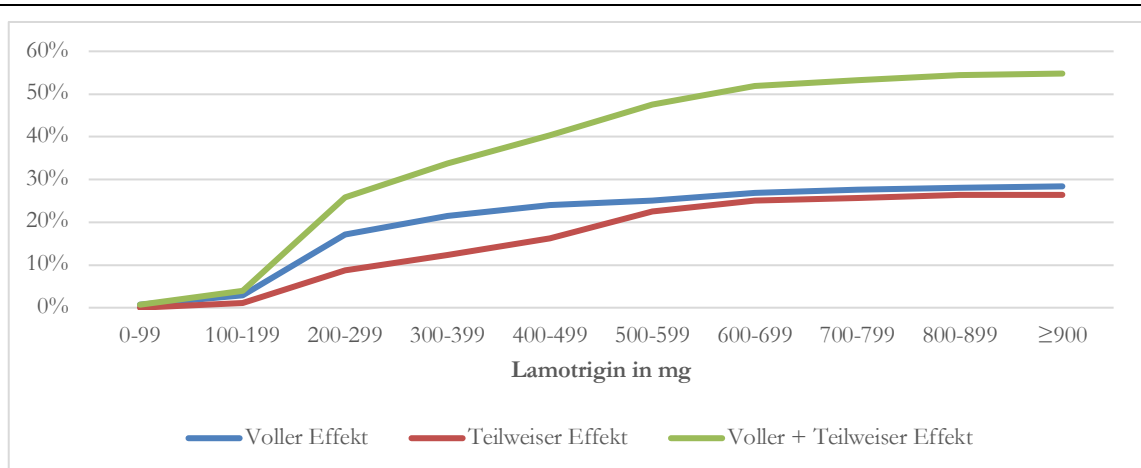


Abbildung 74: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) aller Patienten ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ betrachtet. Von der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 40,4% bzw. ohne Schwangere 46,2% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 85,3% bzw. ohne Schwangere 84,6% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 90,8% bzw. ohne Schwangere 92,3% der Einträge erzielt (Abbildung 75; Abbildung 76).

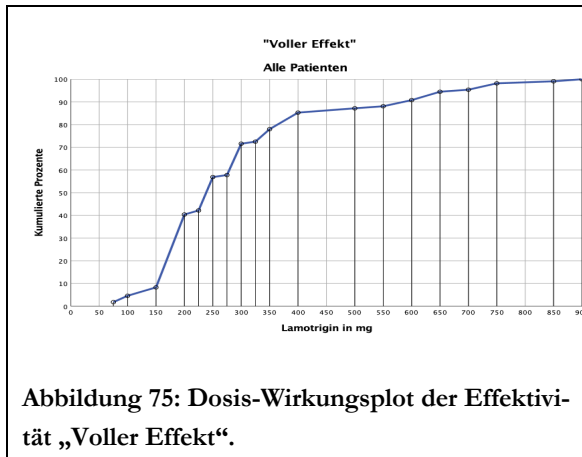


Abbildung 75: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“.

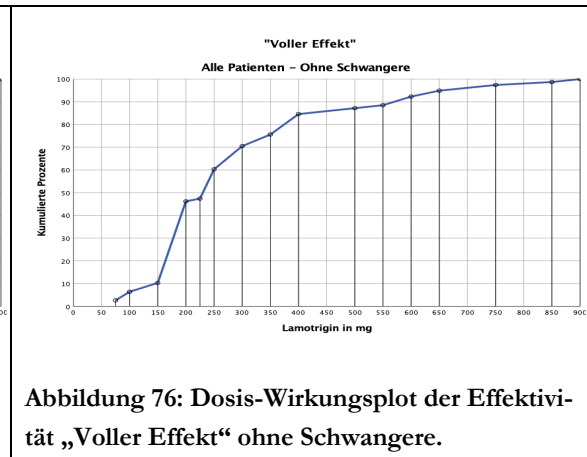


Abbildung 76: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“ ohne Schwangere.

Von der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 19,3% bzw. ohne Schwangere 20,5% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 53,0% bzw. ohne Schwangere 54,8% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 92,8% bzw. ohne Schwangere 93,2% erzielt (Abbildung 77; Abbildung 78).

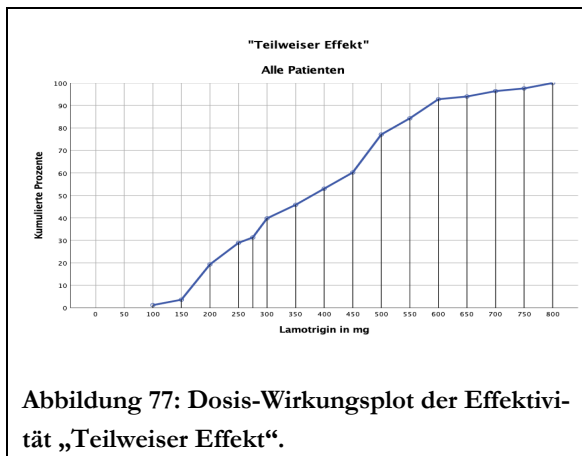


Abbildung 77: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Teilweiser Effekt“.

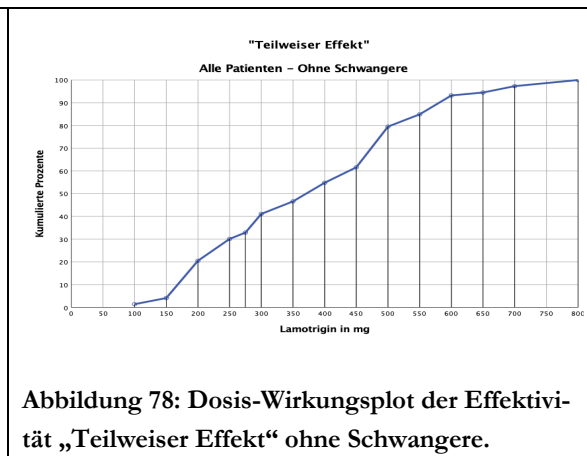


Abbildung 78: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Teilweiser Effekt“ ohne Schwangere.

Im Folgenden wurde die Anzahl der Patienten dargestellt, die von unterschiedlichen Dosissteigerungen profitiert hatten. In Dosierungen von mehr als 200 mg wurde bei 75 Patienten die Effektivität „Voller Effekt“ erzielt und in Dosierungen von mehr als 400 mg bei 19 Patienten. In Dosierungen von mehr als 600 mg wurde die Effektivität „Voller Effekt“ bei 10 Patienten erzielt (Abbildung 79).

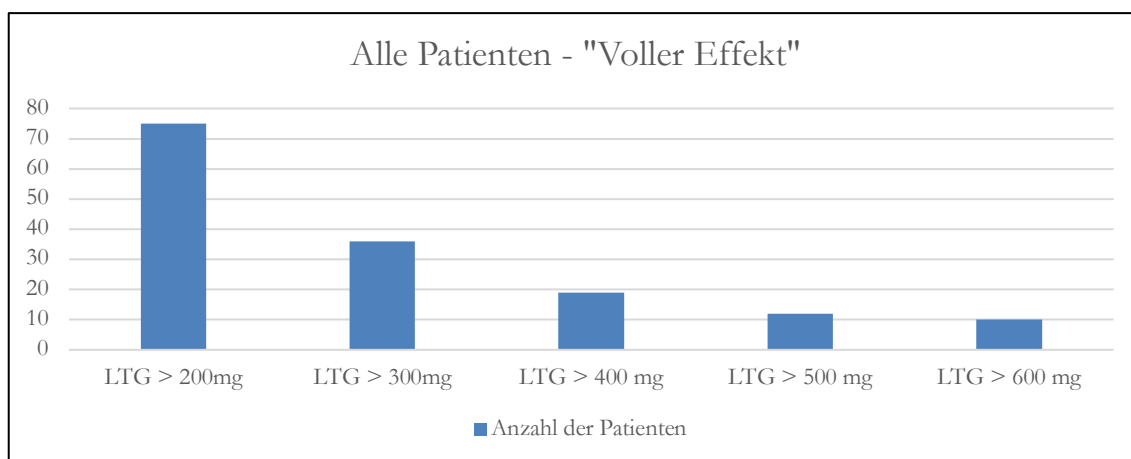


Abbildung 79: Anzahl der von einer Dosissteigerung profitierenden Patienten – „Voller Effekt“.

In Dosierungen von mehr als 200 mg wurde bei 49 Patienten die Effektivität „Teilweiser Effekt“ erzielt und in Dosierungen von mehr als 400 mg bei 23 Patienten. In Dosierungen von mehr als 600 mg wurde die Effektivität „Teilweiser Effekt“ bei 10 Patienten erzielt (Abbildung 80).

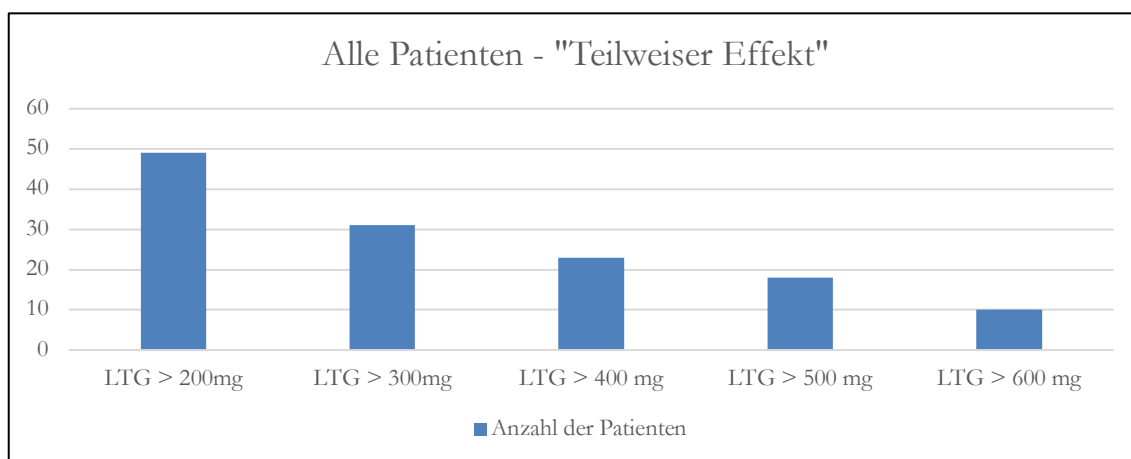
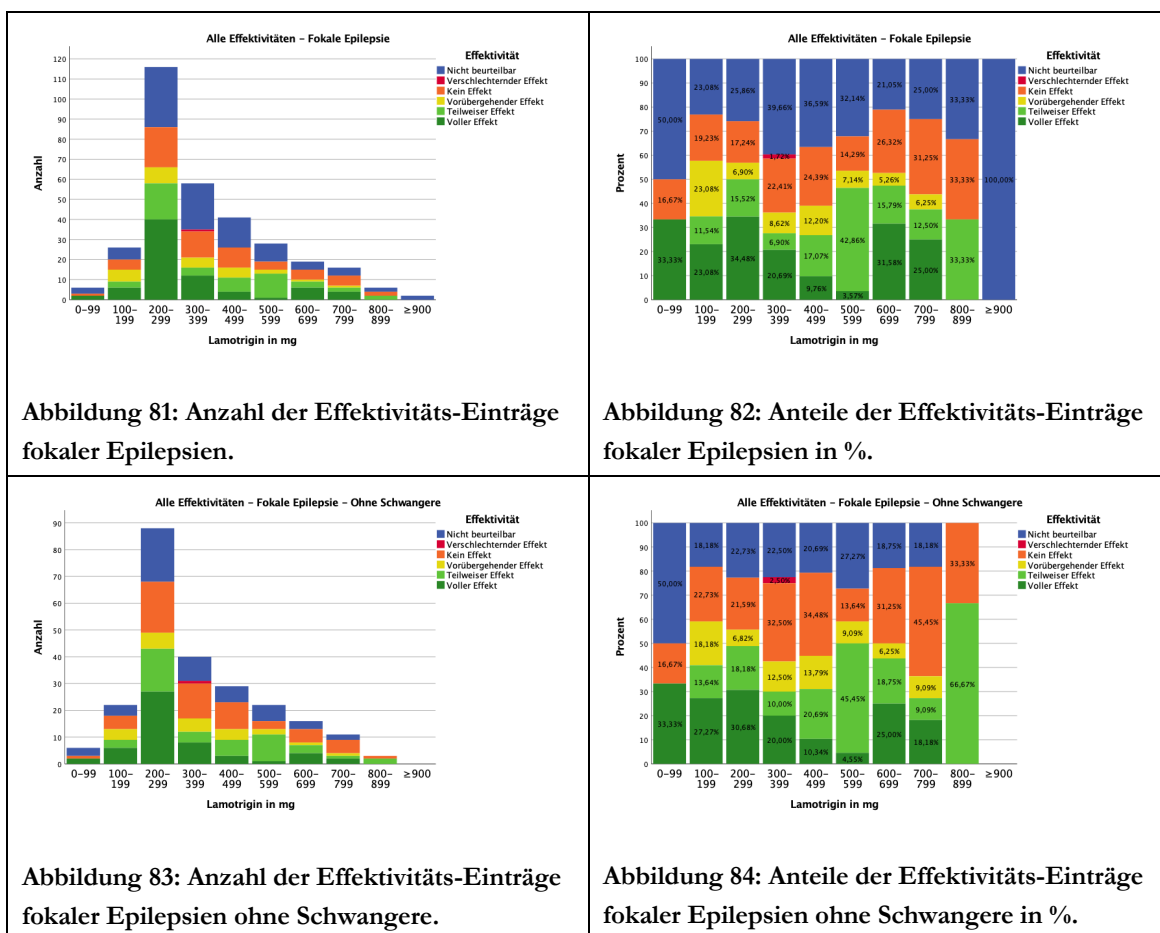


Abbildung 80: Anzahl der von einer Dosissteigerung profitierenden Patienten – „Teilweiser Effekt“.

3.4.2.2 Fokale Epilepsien – Lamotrigin als Monotherapie

Bei Betrachtung aller Patienten mit fokalen Epilepsien, die eine Lamotrigin-Monotherapie erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 318 und ohne Schwangere 237 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der jeweiligen Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Nicht beurteilbar“ (98), „Voller Effekt“ (75), „Kein Effekt“ (65), „Teilweiser Effekt“ (51), „Vorübergehender Effekt“ (28) und „Verschlechternder Effekt“ (1). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Kein Effekt“ (62), „Voller Effekt“ (53), „Nicht beurteilbar“ (53), „Teilweiser Effekt“ (45), „Vorübergehender Effekt“ (23) und „Verschlechternder Effekt“ (1). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und denjenigen ohne Schwangere wies demnach die Effektivität „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Effektivität „Voller Effekt“.

Die höchste Anzahl aller Effektivitäts-Einträge befand sich innerhalb der Dosierungen 200 – 299 mg, gefolgt von den Dosierungen 300 – 399 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 300 – 399 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 500 – 599 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Teilweiser Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 500 – 599 mg auf (Abbildung 81; Abbildung 82; Abbildung 83; Abbildung 84).



Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitätsbeurteilungen innerhalb der fokalen Epilepsien als kumulierte Prozente dargestellt. Die Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierfür nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 33,1% bzw. ohne Schwangere 28,8% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 25,3% bzw. 24,4%. Die Einträge beider Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 58,1% bzw. 52,1%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren Einträge bis ≥900 mg auf und ohne Schwangere bis 700 – 799 mg. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis 800 – 899 mg auf (Tabelle 52; Abbildung 85; Abbildung 86).

Tabelle 52: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 – 99	100 – 199	200 – 299	300 – 399	400 – 499	500 – 599	600 – 699	700 – 799	800 – 899	≥ 900
		Voller Effekt	Mit Schw.	0,9	3,6	21,8	27,3	29,1	29,6	32,3	34,1
	Ohne Schw.	1,1	4,4	19,1	23,4	25,0	25,5	27,7	28,8	28,8	28,8
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	1,4	9,6	11,4	14,6	20,1	21,5	22,4	23,3	23,3
	Ohne Schw.	0,0	1,6	10,3	12,5	15,8	21,2	22,8	23,3	24,4	24,4
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,9	5,0	31,4	38,7	43,7	49,7	53,8	56,5	57,4	57,4
	Ohne Schw.	1,1	6,0	29,4	35,9	40,8	46,7	50,5	52,1	53,2	53,2

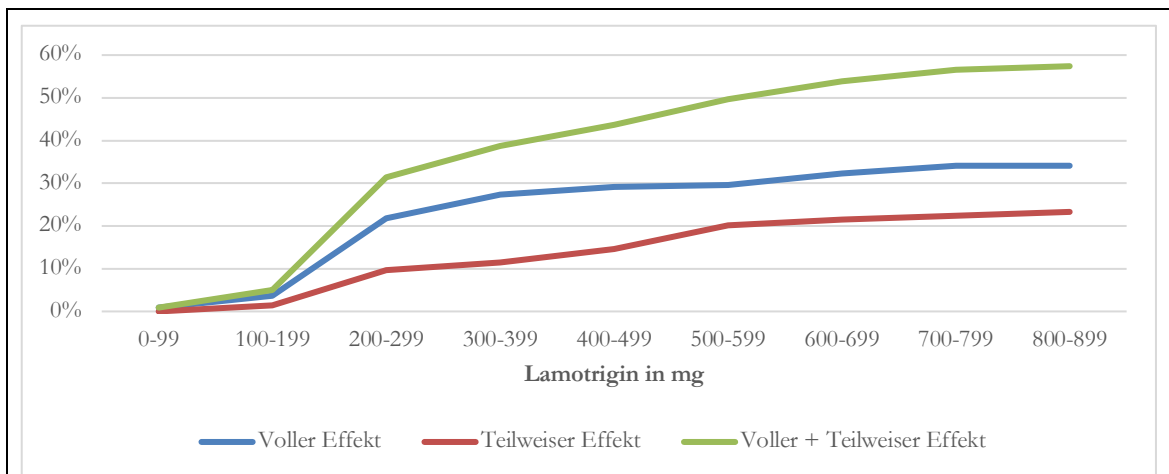


Abbildung 85: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien.

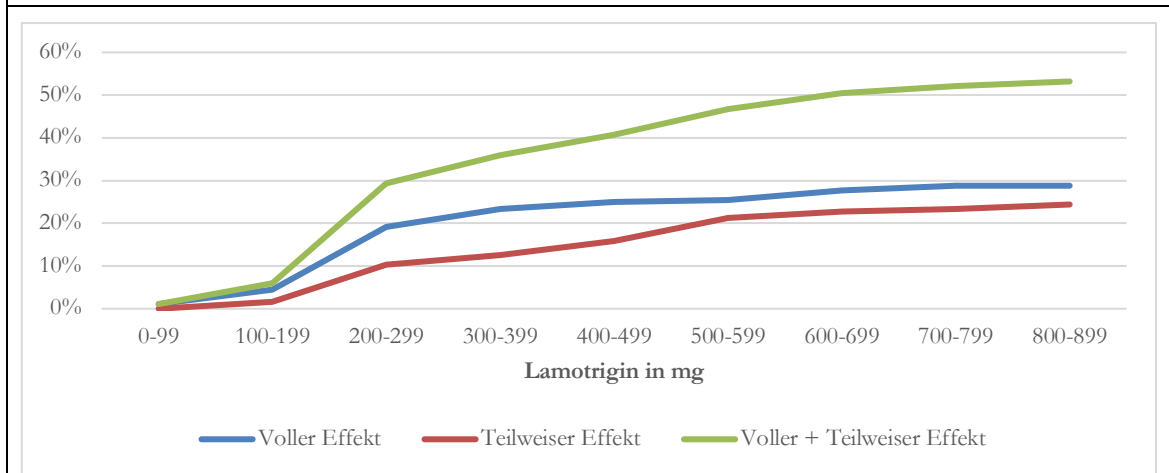
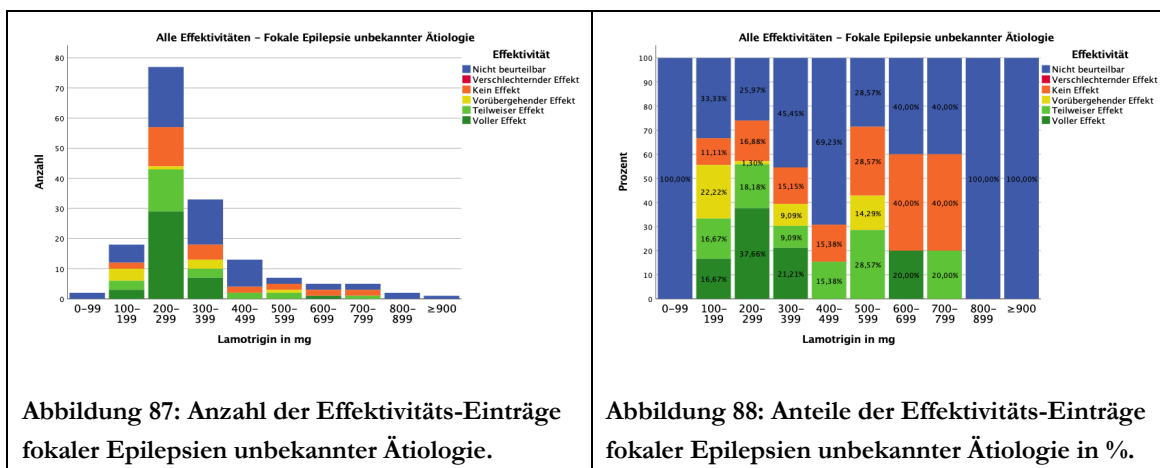


Abbildung 86: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien ohne Schwangere.

3.4.2.3 Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie – Lamotrigin als Monotherapie

Bei Betrachtung aller Patienten mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie, die eine Lamotrigin-Monotherapie erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 163 und ohne Schwangere 108 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der jeweiligen Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Nicht beurteilbar“ (61), „Voller Effekt“ (40), „Kein Effekt“ (28), „Teilweiser Effekt“ (25) und „Vorübergehender Effekt“ (9). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Voller Effekt“ (30), „Kein Effekt“ (27), „Nicht beurteilbar“ (24), „Teilweiser Effekt“ (20) und „Vorübergehender Effekt“ (7). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und denjenigen ohne Schwangere wies demnach die Effektivität „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Effektivität „Voller Effekt“.

Die höchste Anzahl aller Effektivitäts-Einträge befand sich innerhalb der Dosierungen 200 – 299 mg, gefolgt von den Dosierungen 300 – 399 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 300 – 399 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 100 – 199 mg und 300 – 399 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Teilweiser Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie mit mindestens 10 Effektivitäts-Einträgen wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf (Abbildung 87; Abbildung 88; Abbildung 89; Abbildung 90).



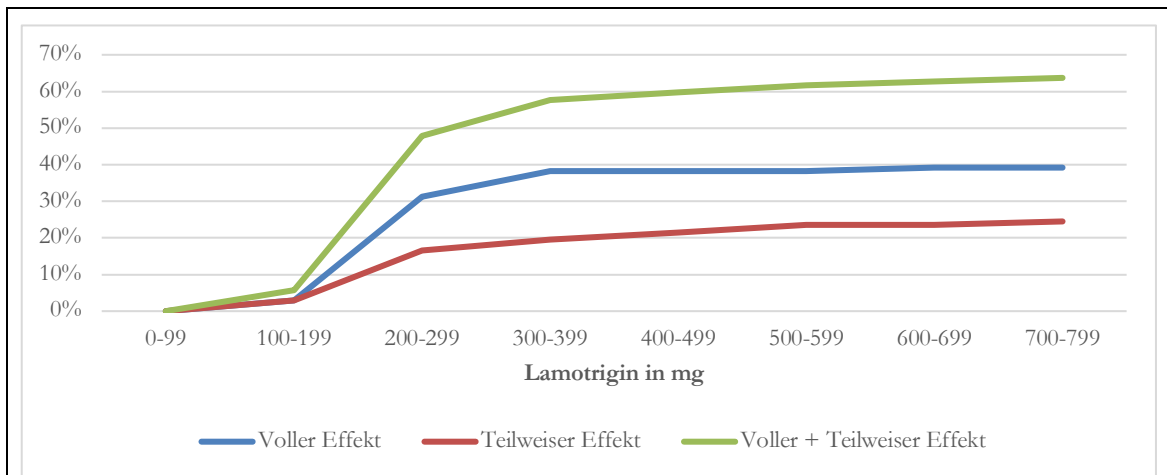


Abbildung 91: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie.

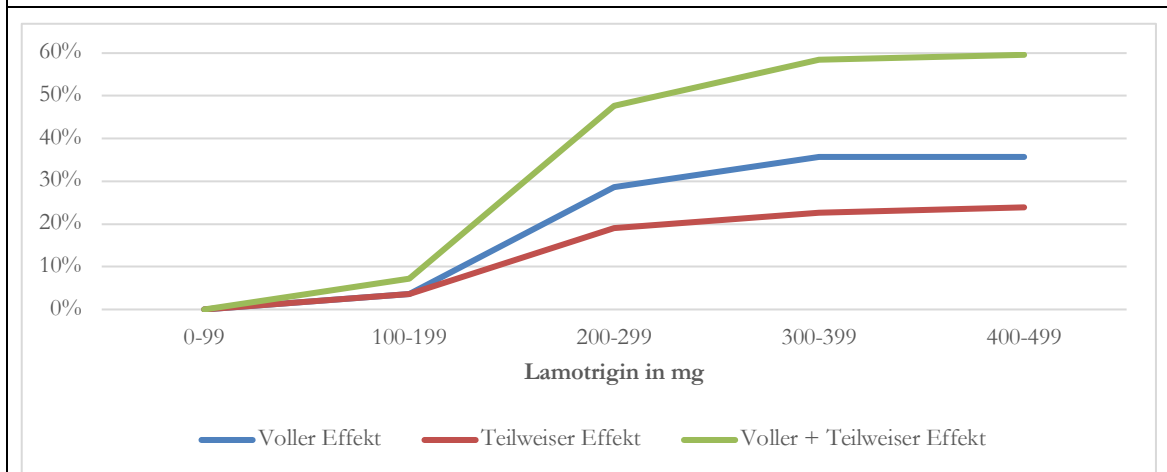
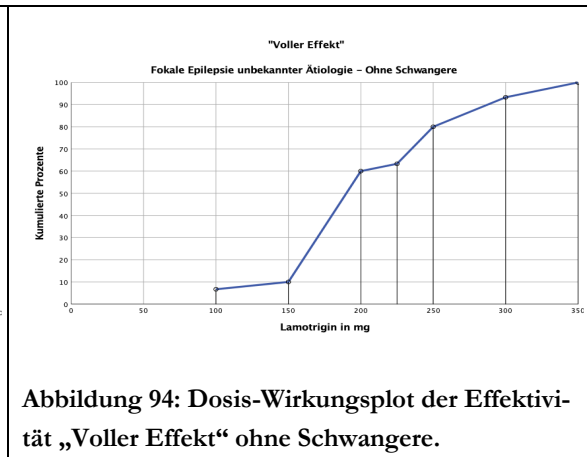
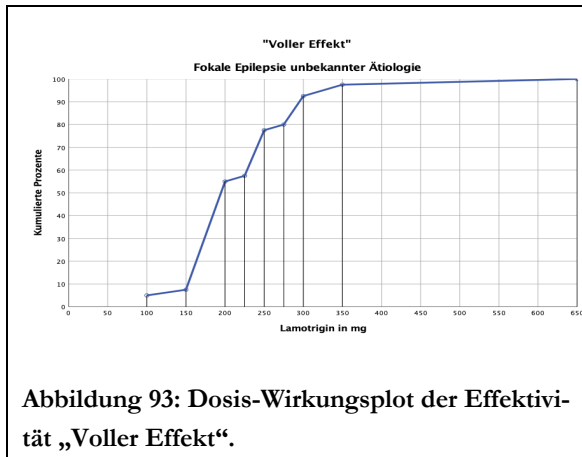
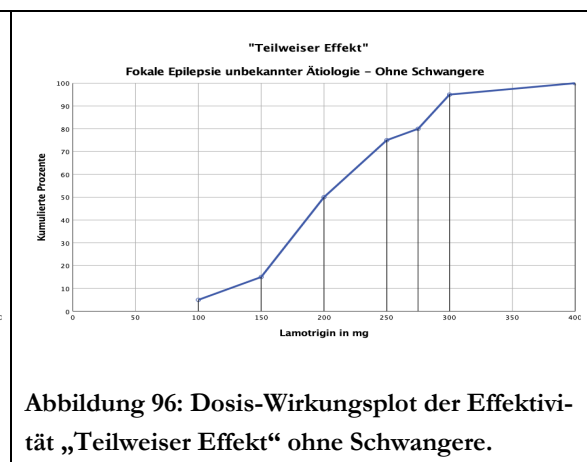
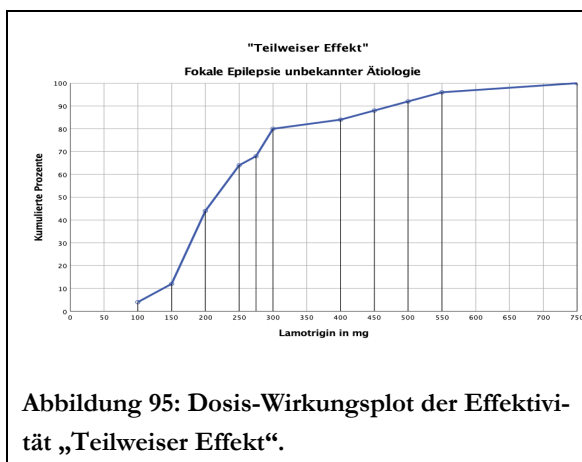


Abbildung 92: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots dargestellt. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 55,0% bzw. ohne Schwangere 50,0% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 97,5% bzw. ohne Schwangere 100% der Einträge erzielt (Abbildung 93; Abbildung 94).



Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 44,0% bzw. ohne Schwangere 50,0% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 84,0% bzw. ohne Schwangere 100% der Einträge erzielt und mit Schwangeren bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 96,0% der Einträge erreicht (Abbildung 95; Abbildung 96).

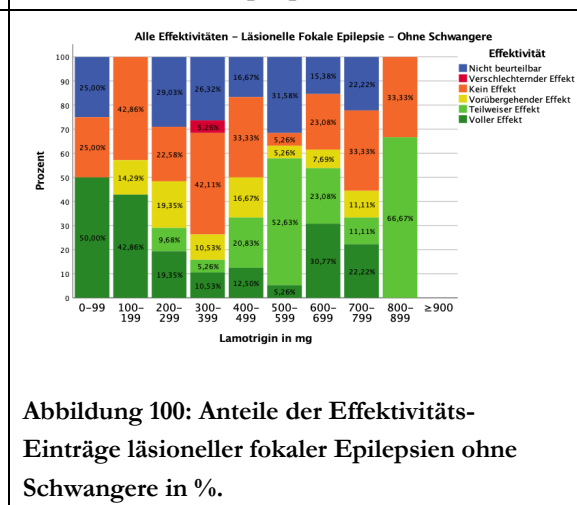
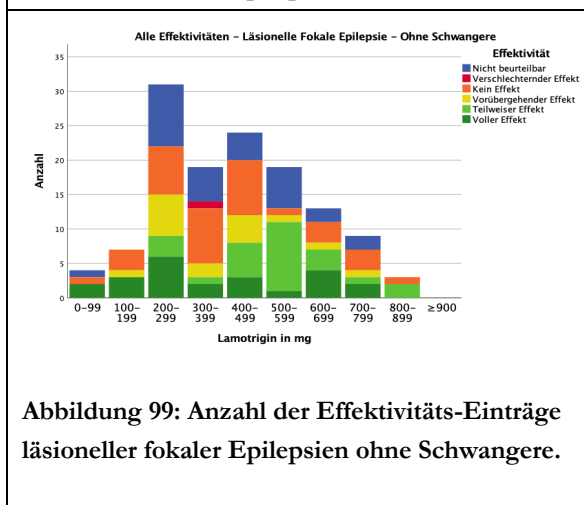
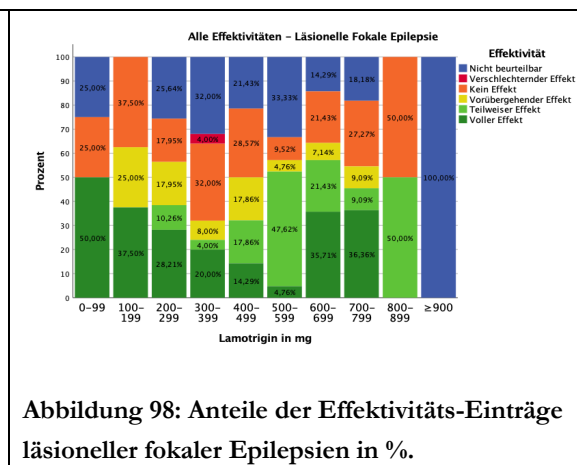
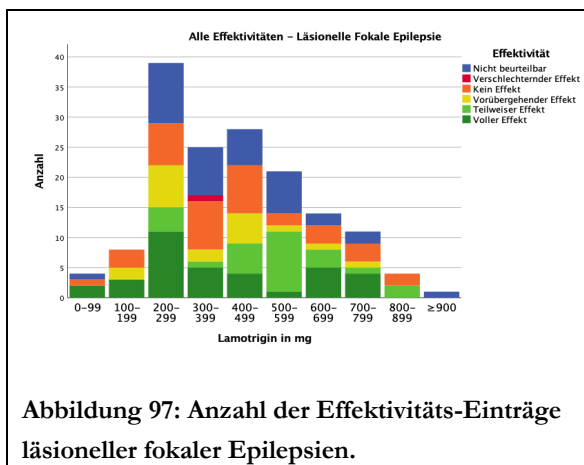


3.4.2.4 Läsionelle Fokale Epilepsien – Lamotrigin als Monotherapie

Bei Betrachtung aller Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien, die eine Lamotrigin-Monotherapie erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 155 und ohne Schwangere 129 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der jeweiligen Effektivitätseinträge in absteigender Reihenfolge folgende: „Nicht beurteilbar“ (37), „Kein Effekt“ (37), „Voller Effekt“ (35), „Teilweiser Effekt“ (26), „Vorübergehender Effekt“ (19) und „Verslechternder Effekt“ (1). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Kein Effekt“ (35), „Nicht beurteilbar“ (29), „Teilweiser Effekt“ (25), „Voller Effekt“ (23), „Vorübergehender Effekt“ (16) und „Verslechternder Effekt“ (1). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und denjenigen ohne Schwangere wies demnach die Effektivität „Voller Effekt“ auf, gefolgt von der Effektivitätsbeurteilung „Nicht beurteilbar“.

Die höchste Anzahl aller Einträge befand sich innerhalb der Dosierungen 200 – 299 mg, gefolgt von den Dosierungen 400 – 499 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller

Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 300 – 399 mg und 600 – 699 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen die Dosierungen 500 – 599 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 400 – 499 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Teilweiser Effekt“ innerhalb einer Dosierungs-Kategorie mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 700 – 799 mg auf (Abbildung 97; Abbildung 98; Abbildung 99; Abbildung 100).



Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitäts-Einträgen innerhalb der läsionellen fokalen Epilepsien als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierfür nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 29,5% bzw. ohne Schwangere 23,0% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 21,9% bzw. ohne Schwangere 25,0%. Die Einträge beider Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 49,7% bzw. ohne Schwangere 46,0%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere bei Dosierungen über 700 – 799 mg keine weiteren Einträge mehr auf. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere bei Dosierungen über 800 – 899 mg keine weiteren Einträge mehr auf (Tabelle 54; Abbildung 101; Abbildung 102).

Tabelle 54: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der läsionellen fokalen Epilepsien in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0	100	200	300	400	500	600	700	800	≥
		99	199	299	399	499	599	699	799	899	900
Voller Effekt	Mit Schw.	1,7	4,2	13,5	17,7	21,1	21,9	26,1	29,5	29,5	29,5
	Ohne Schw.	2,0	5,0	11,0	13,0	16,0	17,0	21,0	23,0	23,0	23,0
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	0,0	3,4	4,2	8,4	16,9	19,4	20,2	21,9	21,9
	Ohne Schw.	0,0	0,0	3,0	4,0	9,0	19,0	22,0	23,0	25,0	25,0
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	1,7	4,2	16,9	21,9	29,5	38,8	45,5	49,7	51,4	51,4
	Ohne Schw.	2,0	5,0	14,0	17,0	25,0	36,0	43,0	46,0	48,0	48,0

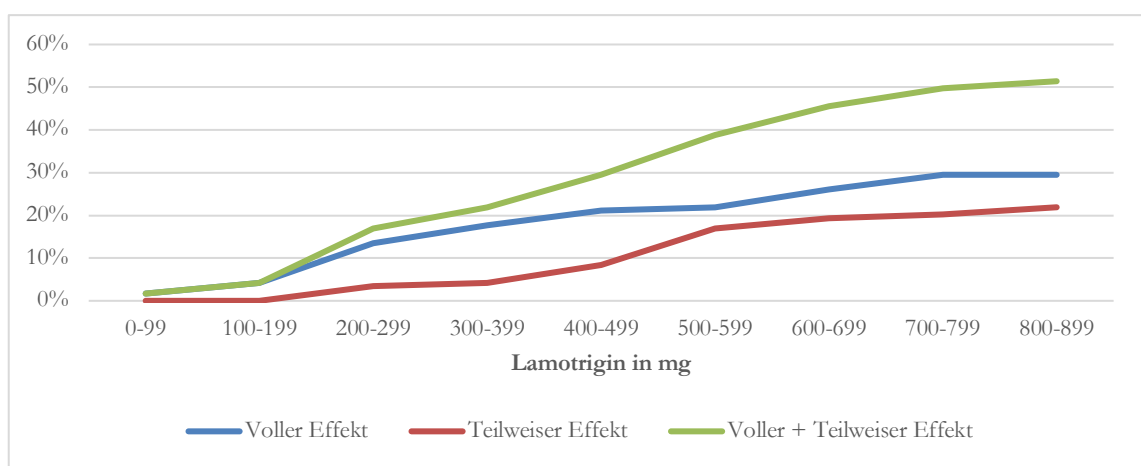


Abbildung 101: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der läsionellen fokalen Epilepsien.

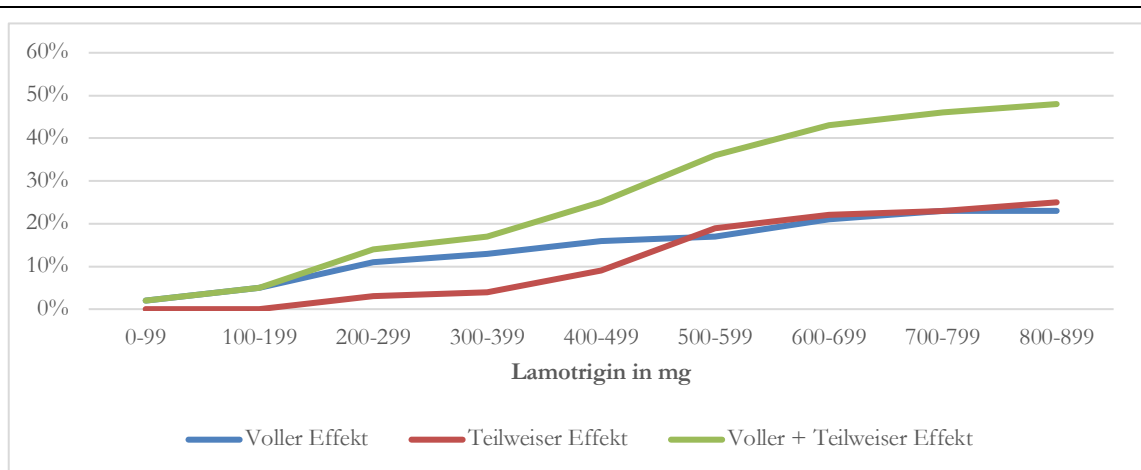


Abbildung 102: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der läsionellen fokalen Epilepsien ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots betrachtet. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 31,4% bzw. ohne Schwangere 43,5% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 71,4% bzw. ohne Schwangere 69,6% der Einträge erzielt und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 80,0% bzw. ohne Schwangere 82,6% der Einträge erreicht (Abbildung 103; Abbildung 104).

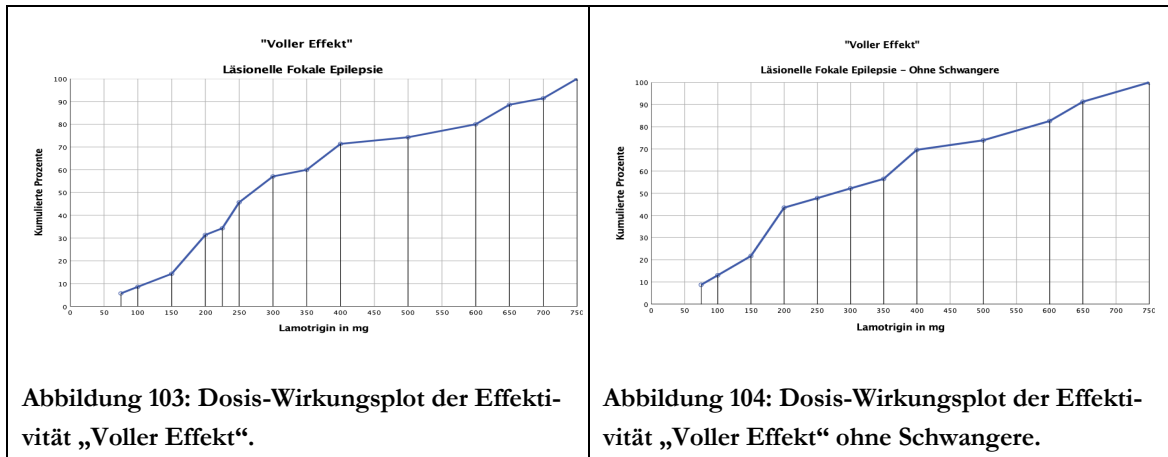


Abbildung 103: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“.

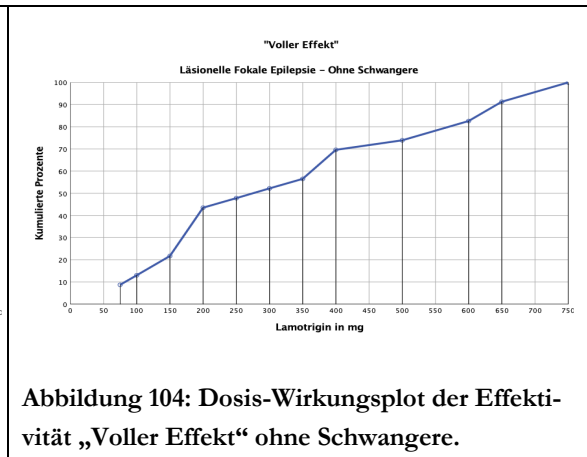


Abbildung 104: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“ ohne Schwangere.

Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 7,7% bzw. ohne Schwangere 8,0% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 30,8% bzw. ohne Schwangere 28,0% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 88,5% bzw. ohne Schwangere 88,0% der Einträge erzielt (Abbildung 105; Abbildung 106).

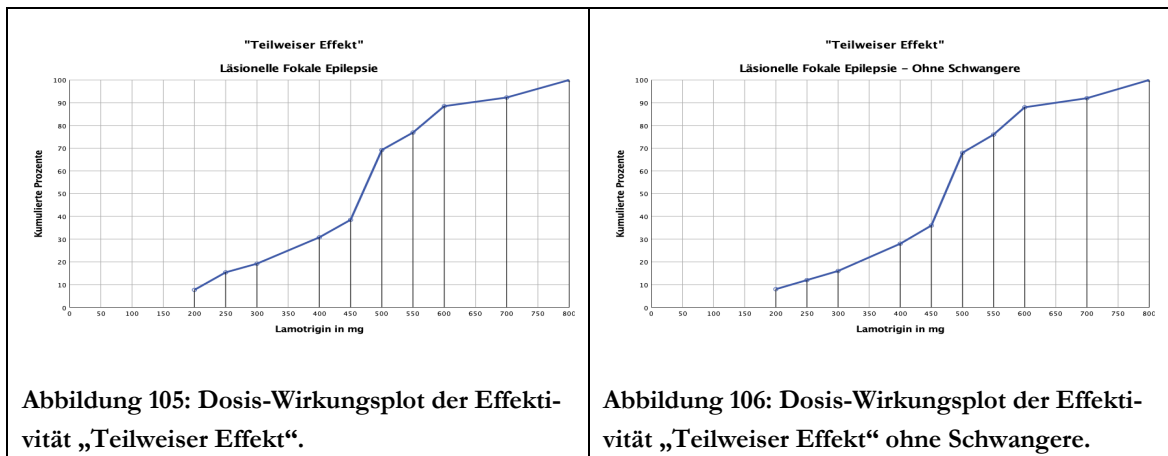


Abbildung 105: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Teilweiser Effekt“.

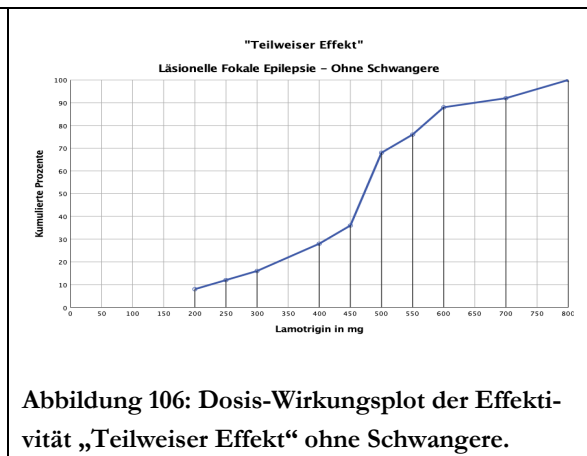


Abbildung 106: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Teilweiser Effekt“ ohne Schwangere.

3.4.2.5 Generalisierte Epilepsien – Lamotrigin als Monotherapie

Bei Betrachtung aller Patienten mit generalisierten Epilepsien, die Lamotrigin als Monotherapie erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 114 und ohne Schwangere 85 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der jeweiligen Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Nicht beurteilbar“ (29), „Kein Effekt“ (29), „Voller Effekt“ (26), „Teilweiser Effekt“ (21), „Vorübergehender Effekt“ (9). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Kein Effekt“ (26), „Voller

Effekt“ (18), „Teilweiser Effekt“ (17), „Nicht beurteilbar“ (15) und „Vorübergehender Effekt“ (9). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und denjenigen ohne Schwangere wies demnach die Effektivitätsbeurteilung „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Effektivität „Voller Effekt“.

Die höchste Anzahl aller Effektivitäts-Einträge befand sich innerhalb der Dosierungen 200 – 299 mg, gefolgt von den Dosierungen 300 – 399 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 300 – 399 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ innerhalb der Dosierungs-Kategorien mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen die Dosierungen 300 – 399 mg auf, die zweithöchste Anzahl die Dosierungen 500 – 599 mg. Den höchsten Anteil der Effektivität „Teilweiser Effekt“ innerhalb der Dosierungs-Kategorien mit mindestens 10 Einträgen wiesen die Dosierungen 300 – 399 mg auf (Abbildung 107; Abbildung 108; Abbildung 109; Abbildung 110).

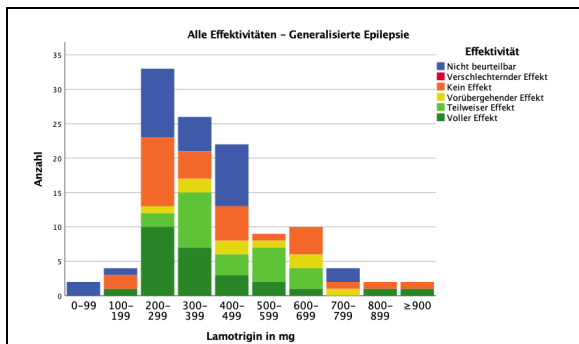


Abbildung 107: Anzahl der Effektivitäts-Einträge generalisierter Epilepsien.

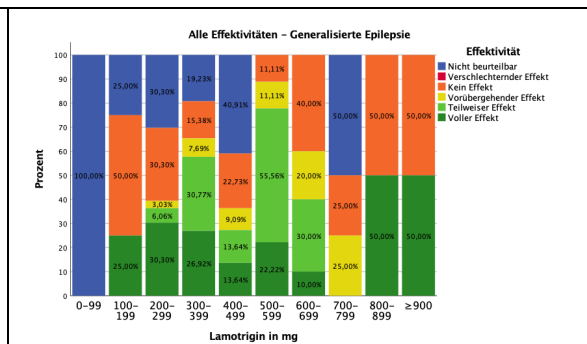


Abbildung 108: Anteile der Effektivitäts-Einträge generalisierter Epilepsien in %.

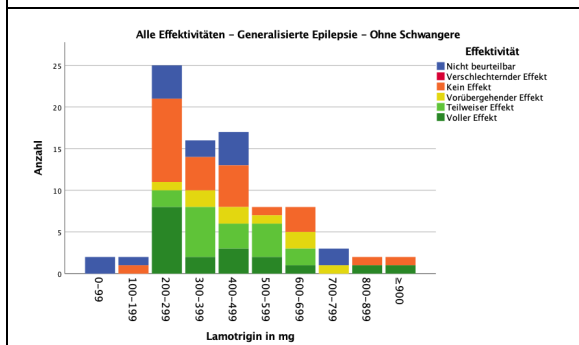


Abbildung 109: Anzahl der Effektivitäts-Einträge generalisierter Epilepsien ohne Schwangere.

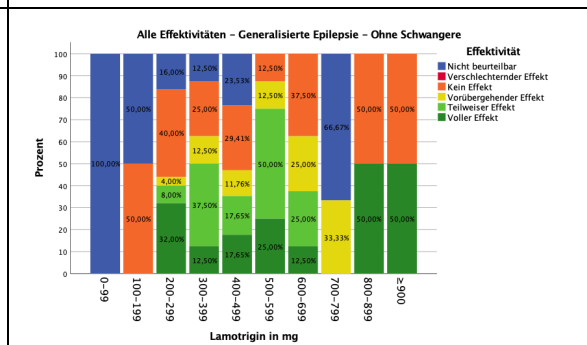


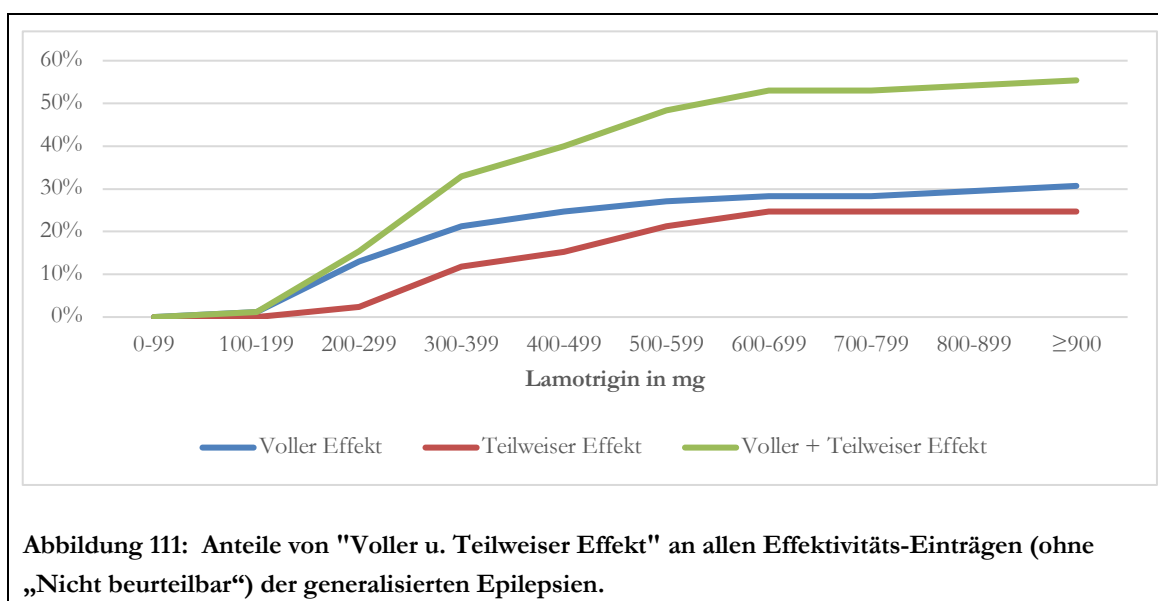
Abbildung 110: Anteile der Effektivitäts-Einträge generalisierter Epilepsien ohne Schwangere in %.

Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitäts-Einträgen innerhalb der generalisierten Epilepsien als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierfür nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 30,7% bzw. ohne Schwangere 25,7% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 24,7% bzw.

ohne Schwangere 24,4%. Die Einträge beider Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 53,0% bzw. ohne Schwangere 50,1%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis zu Dosierungen von ≥ 900 mg auf. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere bei höheren Dosierungen als 600 – 699 mg keine weiteren Einträge mehr auf (Tabelle 55; Abbildung 111; Abbildung 112).

Tabelle 55: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der generalisierten Epilepsien in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 –	100	200	300	400	500	600	700	800	\geq
		99	199	299	399	499	599	699	799	899	900
Voller Effekt	Mit Schw.	0,0	1,2	13,0	21,2	24,7	27,1	28,3	28,3	29,5	30,7
	Ohne Schw.	0,0	0,0	11,4	14,3	18,6	21,5	22,9	22,9	24,3	25,7
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	0,0	2,4	11,8	15,3	21,2	24,7	24,7	24,7	24,7
	Ohne Schw.	0,0	0,0	2,9	11,5	15,8	21,5	24,4	24,4	24,4	24,4
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	1,2	15,4	33,0	40,0	48,3	53,0	53,0	54,2	55,4
	Ohne Schw.	0,0	0,0	14,3	25,8	34,4	43,0	47,3	47,3	48,7	50,1



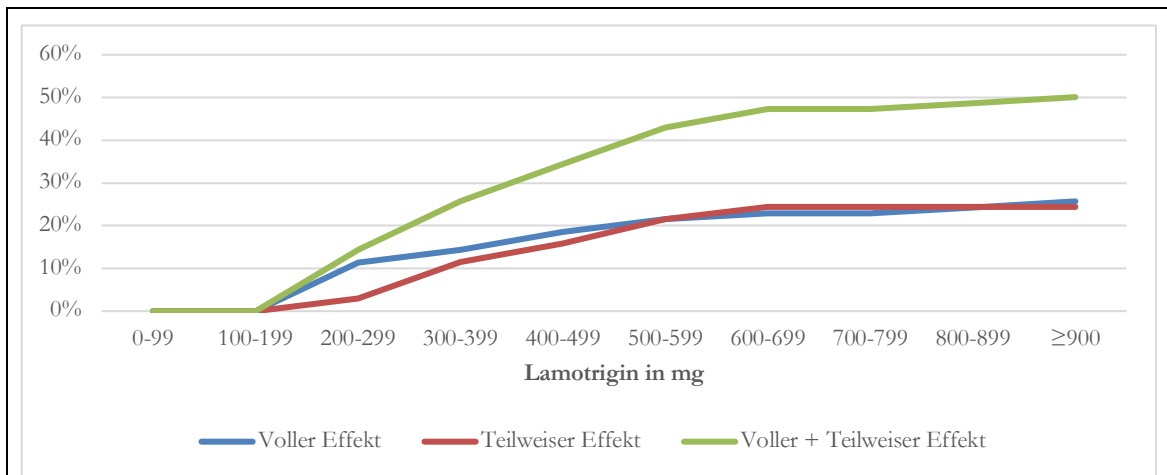


Abbildung 112: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der generalisierten Epilepsien ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots betrachtet. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 30,8% bzw. ohne Schwangere 27,8% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 80,8% bzw. ohne Schwangere 72,2% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 92,3% bzw. ohne Schwangere 88,9% der Einträge erzielt (Abbildung 113; Abbildung 114).

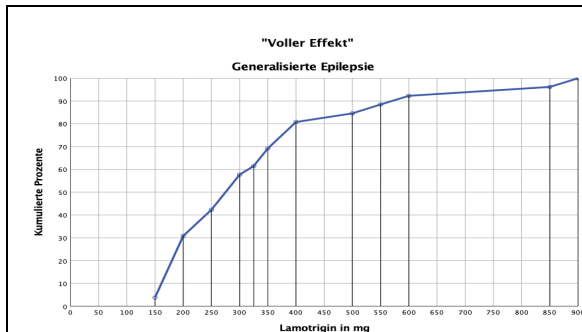


Abbildung 113: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“.

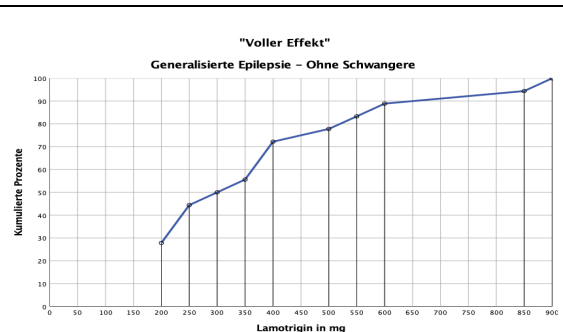
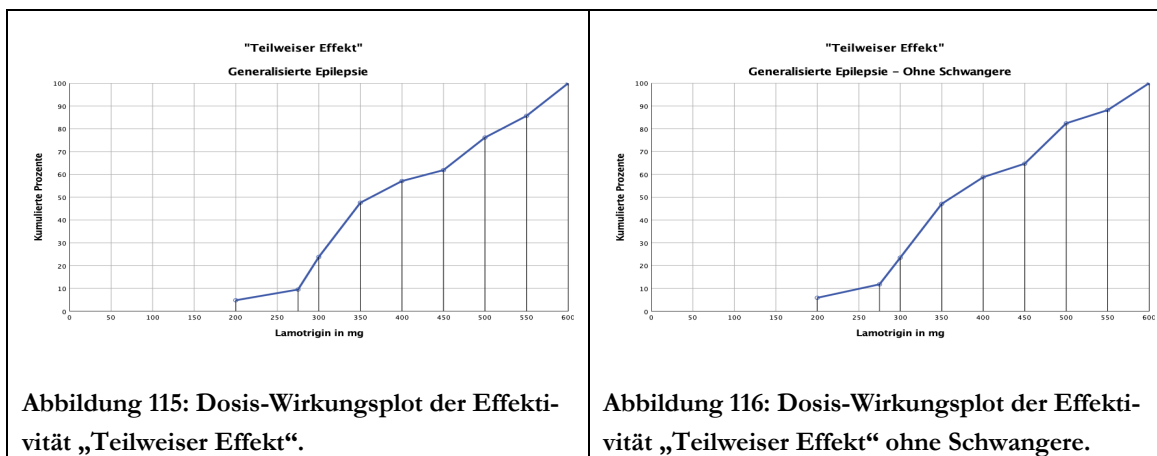


Abbildung 114: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“ ohne Schwangere.

Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 4,8% bzw. ohne Schwangere 5,9% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 57,1% bzw. ohne Schwangere 58,8% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 100% der Einträge erzielt (Abbildung 115; Abbildung 116).



3.4.3 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin als Kombinationspartner

Im Folgenden wurden die Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin als Kombinationspartner dargestellt. Hierfür wurden die Effektivitätsbeurteilungen der fünf häufigsten Kombinationstherapien eingeschlossen: Diejenigen der Kombination aus Levetiracetam und Lamotrigin, aus Valproat und Lamotrigin, aus Levetiracetam, Valproat und Lamotrigin, aus Topiramaten und Lamotrigin und der Kombination aus Oxcarbazepin und Lamotrigin. Die Dosierungen wurden von 0 – 99 mg bis ≥ 900 mg in zehn aufsteigende Kategorien zusammengefasst. Die Einträge wurden jeweils mit Schwangeren und ohne Schwangere ermittelt, um eine mögliche Verfälschung durch während der Schwangerschaft erhöhte Lamotrigin-Dosierungen zu erfassen. Nach Betrachtung aller Patienten wurden die fokalen Epilepsien sowie deren Unterformen genauso wie die generalisierten Epilepsien einzeln untersucht. Ein besonderes Augenmerk lag auf den Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“.

3.4.3.1 Alle Patienten – Lamotrigin als Kombinationspartner

Bei Betrachtung aller Patienten, die eine Lamotrigin-Kombinationstherapie mit den erwähnten Kombinationspartnern erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 439 und ohne Schwangere 378 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Teilweiser Effekt“ (162), „Nicht beurteilbar“ (140), „Kein Effekt“ (61), „Voller Effekt“ (56), „Vorübergehender Effekt“ (18) und „Verschlechternder Effekt“ (2). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Teilweiser Effekt“ (150), „Nicht beurteilbar“ (113), „Kein Effekt“ (57), „Voller Effekt“ (42), „Vorübergehender Effekt“ (14) und „Verschlechternder Effekt“ (2).

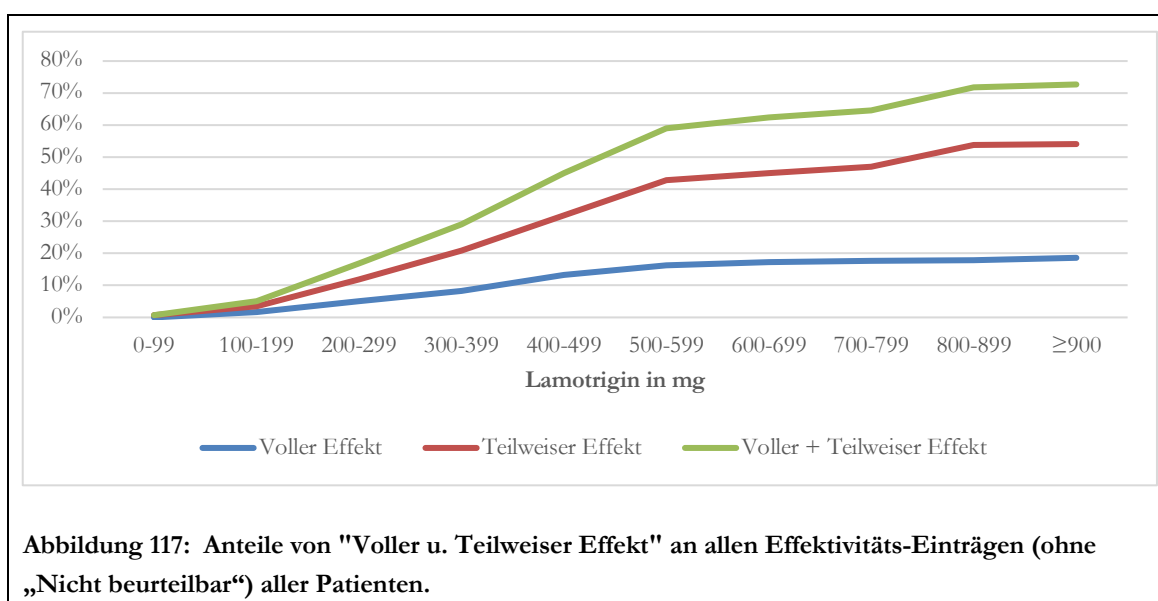
Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und ohne Schwangere wies demnach die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Effektivität „Voller Effekt“. Die höchste Anzahl aller Effektivitäts-Einträge befand sich innerhalb der Dosierungen 400 – 499 mg, gefolgt von den Dosierungen 200 – 299 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen mit Schwangeren die

Dosierungen 400 – 499 mg und ohne Schwangere die Dosierungen 200 – 299 mg und 300 – 399 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen die Dosierungen 400 – 499 mg und 500 – 599 mg auf.

Die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitäts-Einträgen wurden als kumulierte Prozente dargestellt. Die Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierbei nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 18,6% bzw. ohne Schwangere 16,0% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 54,1% bzw. ohne Schwangere 56,7%. Die Einträge beider Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 72,7%. Die Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ wiesen mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis ≥ 900 mg auf (Tabelle 56; Abbildung 117; Abbildung 118).

Tabelle 56: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) aller Patienten in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 –	100	200	300	400	500	600	700	800	\geq
		99	– 199	– 299	– 399	– 499	– 599	– 699	– 799	– 899	900
Voller Effekt	Mit Schw.	0,0	1,7	5,0	8,3	13,3	16,3	17,3	17,6	17,9	18,6
	Ohne Schw.	0,0	1,9	5,3	8,7	11,3	13,6	14,4	14,8	15,2	16,0
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,7	3,4	11,8	20,8	31,8	42,8	45,1	47,1	53,8	54,1
	Ohne Schw.	0,8	3,8	13,2	21,5	33,6	44,2	46,8	49,1	56,3	56,7
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,7	5,1	16,8	29,1	45,1	59,1	62,4	64,7	71,7	72,7
	Ohne Schw.	0,8	5,7	18,5	30,2	44,9	57,8	61,2	63,9	71,5	72,7



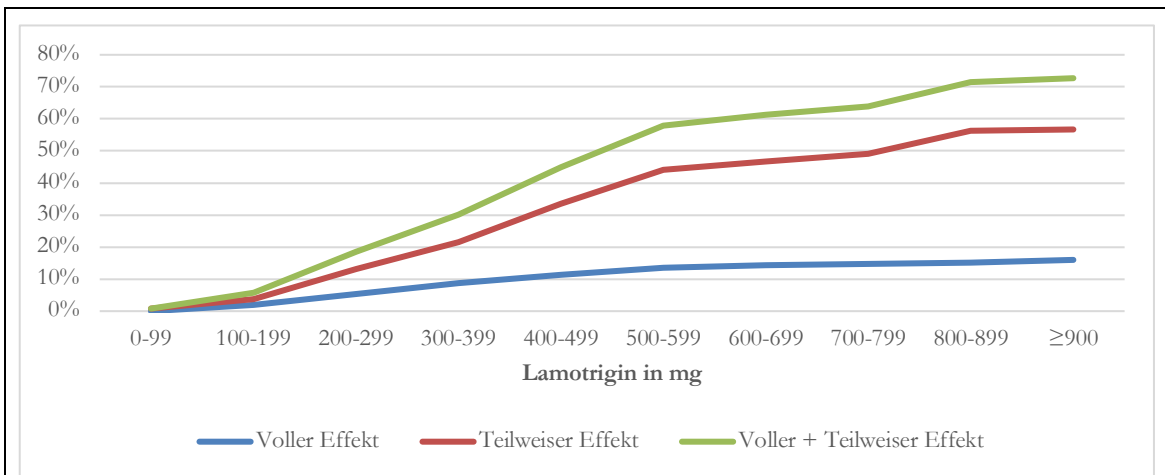


Abbildung 118: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) aller Patienten ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots dargestellt. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 21,4% bzw. ohne Schwangere 26,2% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 66,1% bzw. ohne Schwangere 71,4% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 91,1% bzw. ohne Schwangere 88,1% der Einträge erzielt (Abbildung 119; Abbildung 120).

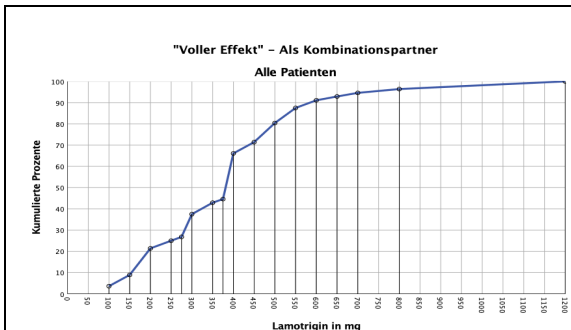


Abbildung 119: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“.

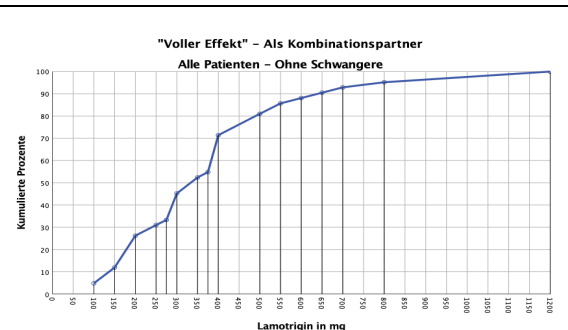
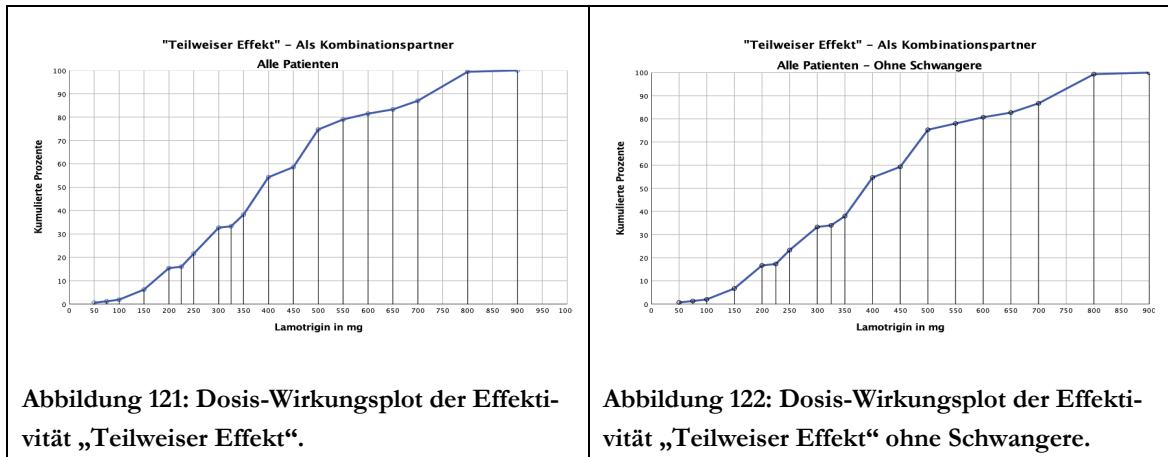


Abbildung 120: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“ ohne Schwangere.

Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 15,4% bzw. ohne Schwangere 16,7% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 54,3% bzw. ohne Schwangere 54,7% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 81,5% bzw. ohne Schwangere 80,7% der Einträge erzielt (Abbildung 121; Abbildung 122).



3.4.3.2 Fokale Epilepsien – Lamotrigin als Kombinationspartner

Bei Betrachtung aller Patienten mit fokalen Epilepsien, die eine Lamotrigin-Kombinationstherapie mit den erwähnten Kombinationspartnern erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 262 und ohne Schwangere 234 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Teilweiser Effekt“ (109), „Nicht beurteilbar“ (82), „Kein Effekt“ (48), „Voller Effekt“ (15), „Vorübergehender Effekt“ (7) und „Verslechternder Effekt“ (1). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Teilweiser Effekt“ (101), „Nicht beurteilbar“ (69), „Kein Effekt“ (47), „Voller Effekt“ (11), „Vorübergehender Effekt“ (5) und „Verslechternder Effekt“ (1). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und ohne Schwangere wies demnach die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Effektivität „Teilweiser Effekt“.

Die höchste Anzahl aller Effektivitätsbeurteilungen befand sich innerhalb der Dosierungen 400 – 499 mg, gefolgt von den Dosierungen 200 – 299 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen mit Schwangeren die Dosierungen 200 – 299 mg und 400 – 499 mg und ohne Schwangere die Dosierungen 200 – 299 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen mit Schwangeren die Dosierungen 500 – 599 mg und ohne Schwangere die Dosierungen 400 – 499 mg auf.

Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitätsbeurteilungen innerhalb der fokalen Epilepsien als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierbei nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 8,4% bzw. ohne Schwangere 6,6% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 60,6% bzw. ohne Schwangere 61,1%. Beide Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 61,2% bzw. ohne Schwangere 59,8%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis 700 – 799 mg auf. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis ≥ 900 mg auf (Tabelle 57; Abbildung 123; Abbildung 124).

Tabelle 57: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 – 99	100 – 199	200 – 299	300 – 399	400 – 499	500 – 599	600 – 699	700 – 799	800 – 899	≥ 900
		Voller Effekt	Mit Schw.	0,0	1,1	3,3	4,4	6,6	7,2	7,8	8,4
	Ohne Schw.	0,0	1,2	3,6	4,2	6,0	6,0	6,0	6,6	6,6	6,6
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	1,7	11,7	22,8	35,6	48,9	50,6	52,8	60,0	60,6
	Ohne Schw.	0,0	1,8	12,7	23,0	36,9	49,0	50,8	53,2	60,5	61,1
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	2,8	15,0	27,2	42,2	56,1	58,4	61,2	68,4	69,0
	Ohne Schw.	0,0	3,0	16,3	27,2	42,9	55,0	56,8	59,8	67,1	67,7

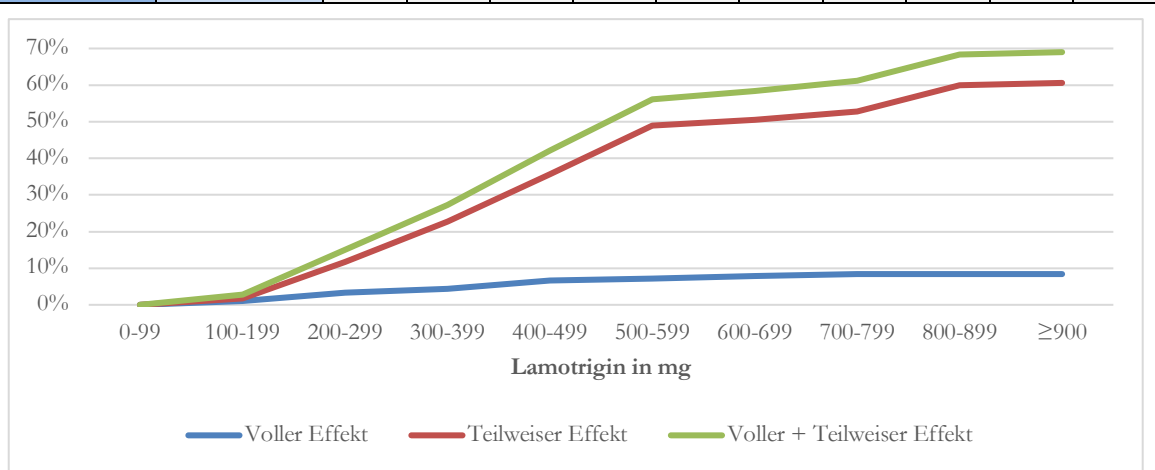


Abbildung 123: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien.

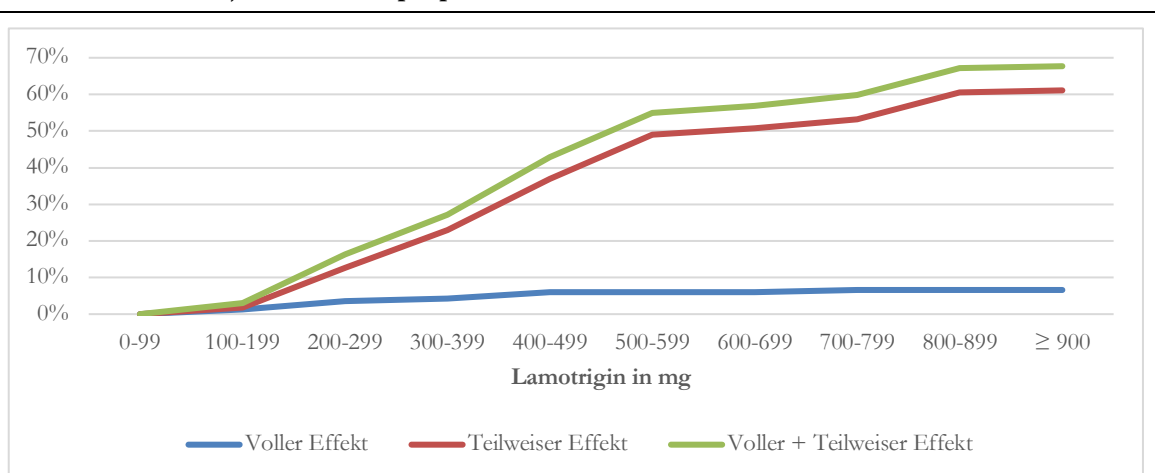


Abbildung 124: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots dargestellt. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 40,0% bzw. ohne Schwangere 54,4% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 73,3% bzw. ohne Schwangere 90,9% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg mit Schwangeren 93,3% der Einträge erzielt (Abbildung 125; Abbildung 126).

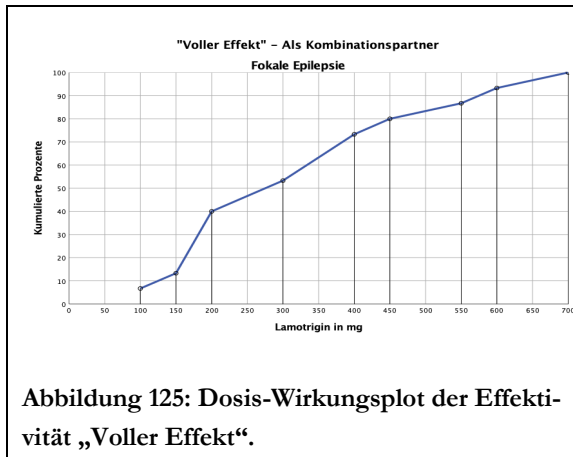


Abbildung 125: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“.

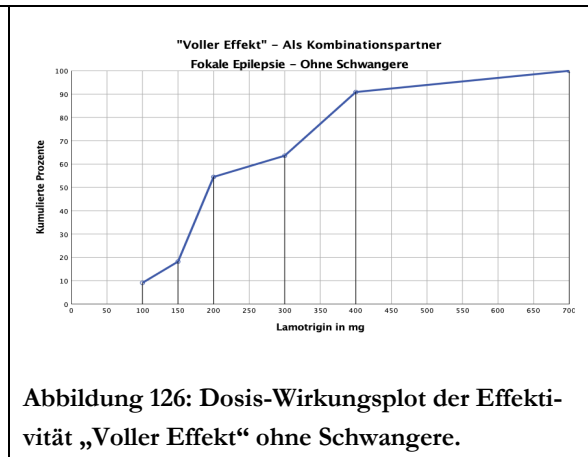


Abbildung 126: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Voller Effekt“ ohne Schwangere.

Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 11,9% bzw. ohne Schwangere 12,9% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 54,1% bzw. ohne Schwangere 55,4% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 82,6% bzw. ohne Schwangere 82,2% der Einträge erzielt (Abbildung 127; Abbildung 128).

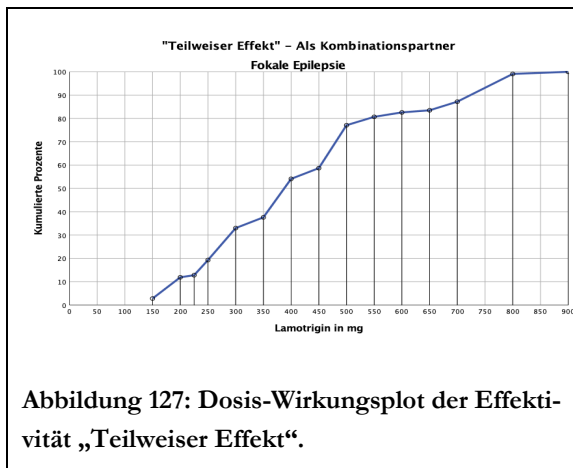


Abbildung 127: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Teilweiser Effekt“.

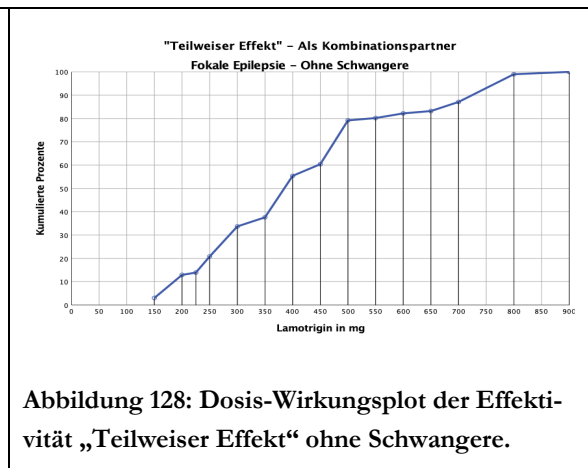


Abbildung 128: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität „Teilweiser Effekt“ ohne Schwangere.

3.4.3.3 Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie – Lamotrigin als Kombinationspartner

Bei Betrachtung aller Patienten mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie, die eine Lamotrigin-Kombinationstherapie mit den erwähnten Kombinationspartnern erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 92 und ohne Schwangere 82 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Teilweiser Effekt“ (43), „Nicht beurteilbar“ (28), „Kein Effekt“ (12), „Voller Effekt“ (6) und „Vorübergehender Effekt“ (3). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Teilweiser Effekt“ (37), „Nicht beurteilbar“ (27), „Kein Effekt“ (12), „Voller Effekt“ (3) und „Vorübergehender Effekt“ (3). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und ohne Schwangere wies demnach die Effektivität „Teilweiser Effekt“ auf, gefolgt von der Effektivität „Voller Effekt“.

Die höchste Anzahl aller Effektivitätsbeurteilungen befand sich innerhalb der Dosierungen 500 – 599 mg und 200 – 299 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen mit Schwangeren die Dosierungen 400 – 499 mg mit lediglich 2 Einträgen auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen mit Schwangeren und ohne Schwangere die Dosierungen 500 – 599 mg auf.

Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitätsbeurteilungen innerhalb der fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierbei nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 9,5% bzw. ohne Schwangere 5,4% und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 67,2% bzw. ohne Schwangere 67,1%. Die Einträge beider Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 76,7% bzw. ohne Schwangere 72,5%. Die Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ wiesen mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis 700 – 799 mg auf (Tabelle 58; Abbildung 129; Abbildung 130).

Tabelle 58: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 –	100	200	300	400	500	600	700	800	≥
		99	199	299	399	499	599	699	799	899	900
Voller Effekt	Mit Schw.	0,0	0,0	1,6	3,2	6,3	6,3	7,9	9,5	9,5	9,5
	Ohne Schw.	0,0	0,0	1,8	1,8	3,6	3,6	3,6	5,4	5,4	5,4
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	3,1	15,6	28,1	39,0	64,0	65,6	67,2	67,2	67,2
	Ohne Schw.	0,0	3,6	18,1	27,2	39,9	63,5	65,3	67,1	67,1	67,1
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	3,1	17,2	31,3	45,3	70,3	73,5	76,7	76,7	76,7
	Ohne Schw.	0,0	3,6	19,9	29,0	43,5	67,1	68,9	72,5	72,5	72,5

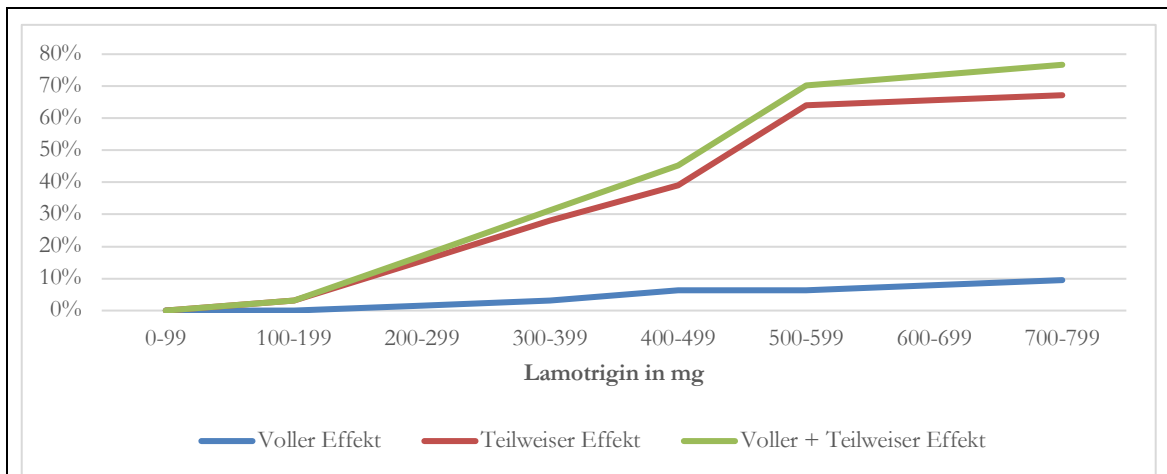


Abbildung 129: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie.

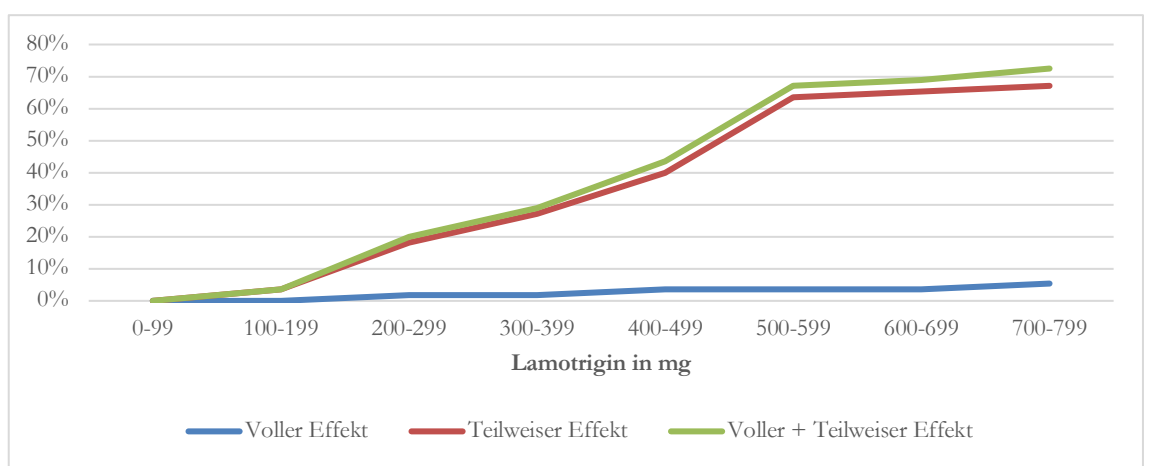
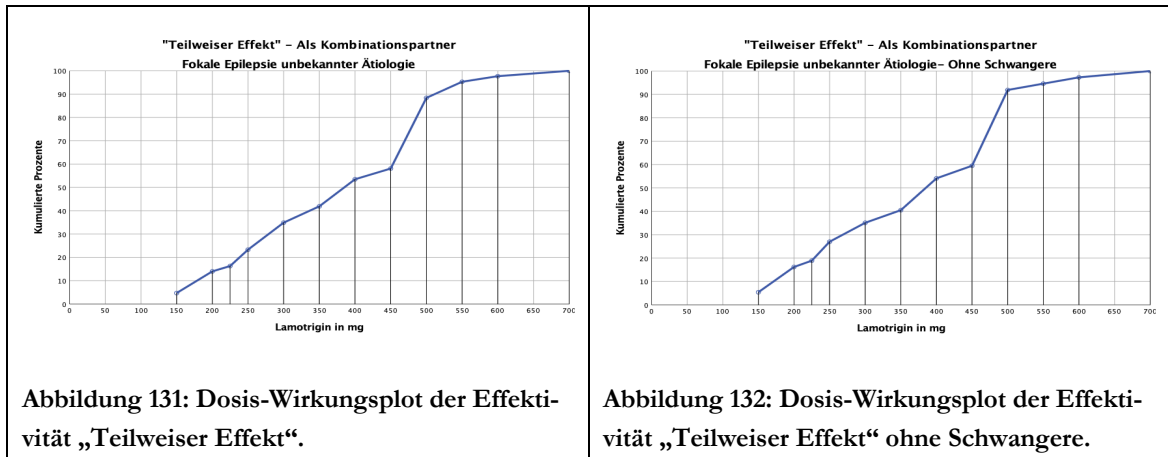


Abbildung 130: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots dargestellt. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurde aufgrund der geringen Anzahl an Einträgen auf ein Diagramm verzichtet. Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 14,0% bzw. ohne Schwangere 16,2% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 53,5% bzw. ohne Schwangere 54,1% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 97,7% bzw. ohne Schwangere 97,3% der Einträge erzielt (Abbildung 131; Abbildung 132).



3.4.3.4 Läsionelle Fokale Epilepsien – Lamotrigin als Kombinationspartner

Bei Betrachtung aller Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien, die eine Lamotrigin-Kombinationstherapie mit den erwähnten Kombinationspartnern erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 170 und ohne Schwangere 152 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Teilweiser Effekt“ (66), „Nicht beurteilbar“ (54), „Kein Effekt“ (36), „Voller Effekt“ (9), „Vorübergehender Effekt“ (4) und „Verschlechternder Effekt“ (1). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Teilweiser Effekt“ (64), „Nicht beurteilbar“ (42), „Kein Effekt“ (35), „Voller Effekt“ (8), „Vorübergehender Effekt“ (2) und „Verschlechternder Effekt“ (1). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und ohne Schwangere wies demnach die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ auf. Die höchste Anzahl aller Effektivitätsbeurteilungen befand sich innerhalb der Dosierungen 400 – 499 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen die Dosierungen 200 – 299 mg mit lediglich 3 Einträgen auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen mit Schwangeren und ohne Schwangere die Dosierungen 400 – 499 mg auf.

Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Effektivitätsbeurteilungen innerhalb der läsionellen fokalen Epilepsien als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierbei nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 7,8% bzw. ohne Schwangere 7,2% der Effektivitäts-Einträge und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 56,9% bzw. ohne Schwangere 58,1% der Effektivitäts-Einträge. Beide Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 48,3% bzw. ohne Schwangere 42,6%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren Einträge bis 500 – 599 mg und ohne Schwangere bis 400 – 499 mg auf. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis ≥ 900 mg auf (Tabelle 59; Abbildung 133; Abbildung 134).

Tabelle 59: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der läsionellen fokalen Epilepsien in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 –	100	200	300	400	500	600	700	800	≥
		99	199	299	399	499	599	699	799	899	900
Voller Effekt	Mit Schw.	0,0	1,7	4,3	5,2	6,9	7,8	7,8	7,8	7,8	7,8
	Ohne Schw.	0,0	1,8	4,5	5,4	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	0,9	9,5	19,8	33,6	40,5	42,2	44,8	56,0	56,9
	Ohne Schw.	0,0	0,9	10,0	20,9	35,4	41,8	43,6	46,3	57,2	58,1
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	0,0	2,6	13,8	25,0	40,5	48,3	50,0	52,6	63,8	64,7
	Ohne Schw.	0,0	2,7	14,5	26,3	42,6	49,0	50,8	53,5	64,4	65,3

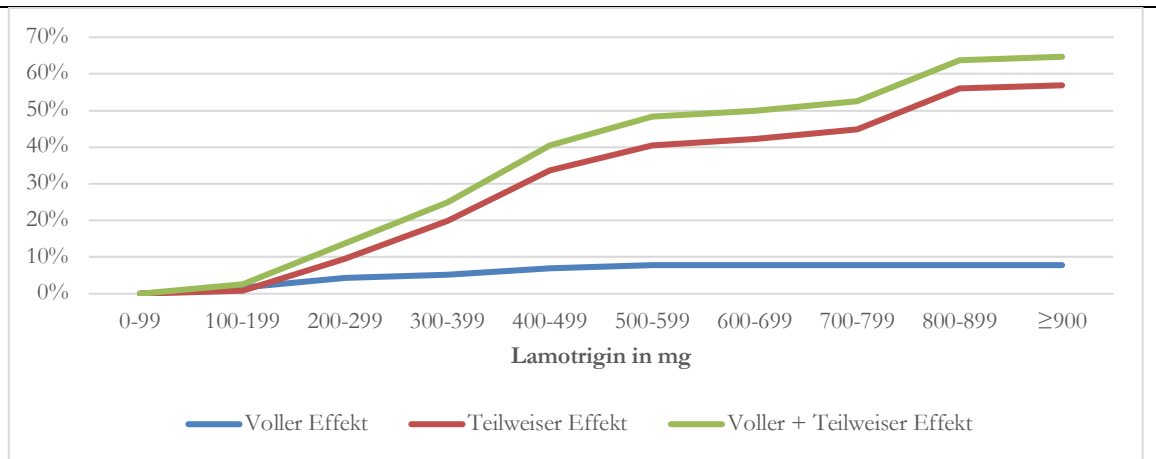


Abbildung 133: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der läsionellen fokalen Epilepsien.

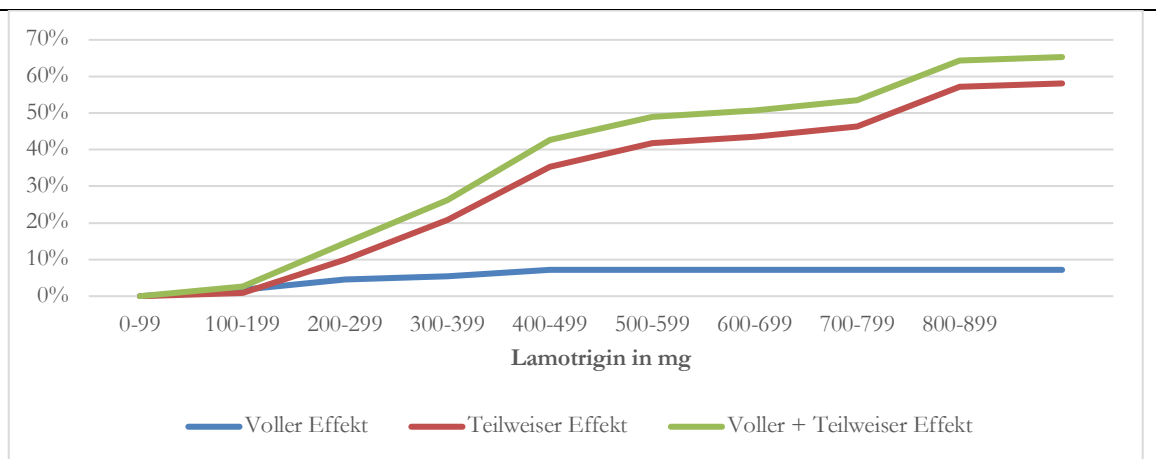


Abbildung 134: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der läsionellen fokalen Epilepsien ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots dargestellt. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurde aufgrund der geringen Anzahl an Einträgen auf ein Diagramm verzichtet. Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 10,6% bzw. ohne Schwangere 10,9% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 54,5% bzw. ohne Schwangere 56,3% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 72,7% bzw. ohne Schwangere 73,4% der Einträge erzielt (Abbildung 135; Abbildung 136).

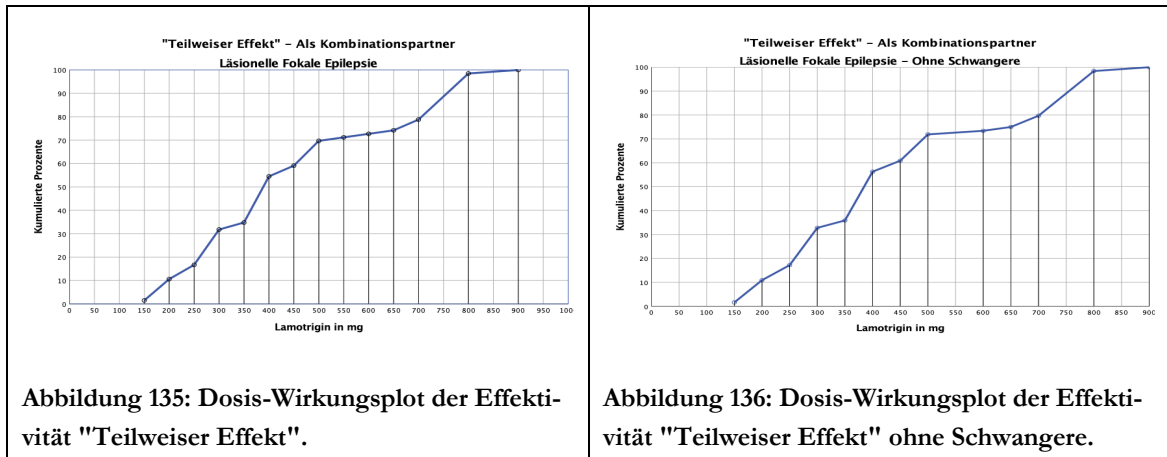


Abbildung 135: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität "Teilweiser Effekt".

Abbildung 136: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität "Teilweiser Effekt" ohne Schwangere.

3.4.3.5 Generalisierte Epilepsien – Lamotrigin als Kombinationspartner

Bei Betrachtung aller Patienten mit generalisierten Epilepsien, die eine Lamotrigin-Kombinationstherapie mit den erwähnten Kombinationspartnern erhalten hatten, lagen mit Schwangeren 135 und ohne Schwangere 102 Effektivitätsbeurteilungen vor. Mit Schwangeren war die Anzahl der Effektivitätsbeurteilungen in absteigender Reihenfolge folgende: „Nicht beurteilbar“ (44), „Teilweiser Effekt“ (41), „Voller Effekt“ (31), „Vorübergehender Effekt“ (9), „Kein Effekt“ (9) und „Verschlechternder Effekt“ (1). Ohne Schwangere veränderten sich Anzahl und Reihenfolge folgendermaßen: „Teilweiser Effekt“ (37), „Nicht beurteilbar“ (30), „Voller Effekt“ (21), „Vorübergehender Effekt“ (7), „Kein Effekt“ (6) und „Verschlechternder Effekt“ (1). Den größten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und ohne Schwangere wies demnach die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ auf, gefolgt von der Effektivität „Voller Effekt“. Die höchste Anzahl aller Effektivitätsbeurteilungen befand sich innerhalb der Dosierungen 400 – 499 mg. Die höchste Anzahl der Effektivität „Voller Effekt“ wiesen mit Schwangeren die Dosierungen 400 – 499 mg und ohne Schwangere die Dosierungen 300 – 399 mg auf. Die höchste Anzahl der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wiesen mit Schwangeren und ohne Schwangere die Dosierungen 400 – 499 mg auf.

Im Folgenden wurden die Anteile der Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ an allen Einträgen innerhalb der generalisierten Epilepsien als kumulierte Prozente dargestellt. Die Effektivitäts-Kategorie „Nicht beurteilbar“ wurde hierbei nicht berücksichtigt. Der Anteil der Effektivität „Voller Effekt“ betrug 34,1% bzw. ohne

Schwangere 29,3% der Einträge und derjenige der Effektivität „Teilweiser Effekt“ 45,1% bzw. ohne Schwangere 51,4% der Einträge. Beide Effektivitätsbeurteilungen erreichten gemeinsam 77,0% bzw. ohne Schwangere 77,9%. Die Effektivität „Voller Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis ≥ 900 mg auf. Die Effektivität „Teilweiser Effekt“ wies mit Schwangeren und ohne Schwangere Einträge bis 800 – 899 mg auf (Tabelle 60; Abbildung 137; Abbildung 138).

Tabelle 60: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der generalisierten Epilepsien in kumulierten %.

Effektivität in kum. %	Dosierung von LTG in mg	0 –	100	200	300	400	500	600	700	800	\geq
		99	199	299	399	499	599	699	799	899	900
Voller Effekt	Mit Schw.	0,0	3,3	8,8	14,3	24,2	29,7	30,8	30,8	31,9	34,1
	Ohne Schw.	0,0	4,2	9,8	16,7	19,5	23,7	25,1	25,1	26,5	29,3
Teilweiser Effekt	Mit Schw.	2,2	3,3	11,0	15,4	25,3	31,9	35,2	37,4	45,1	45,1
	Ohne Schw.	2,8	4,2	13,9	16,7	27,8	34,7	38,9	41,7	51,4	51,4
Voller + Teilweiser Effekt	Mit Schw.	2,2	6,6	19,8	29,7	49,5	61,6	66,0	68,2	77,0	79,2
	Ohne Schw.	2,8	8,4	23,7	33,4	47,3	58,4	64,0	66,8	77,9	80,7

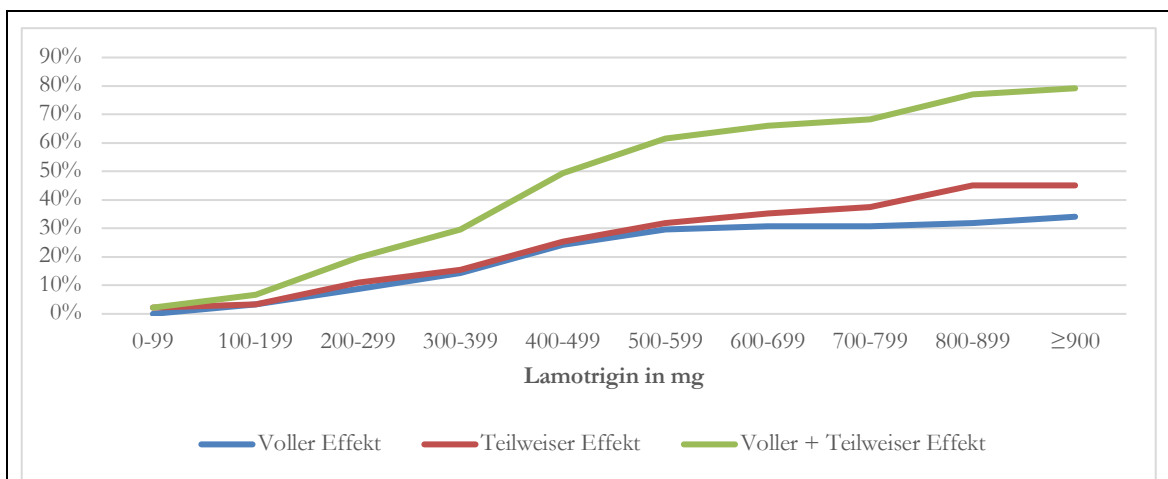


Abbildung 137: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der generalisierten Epilepsien.

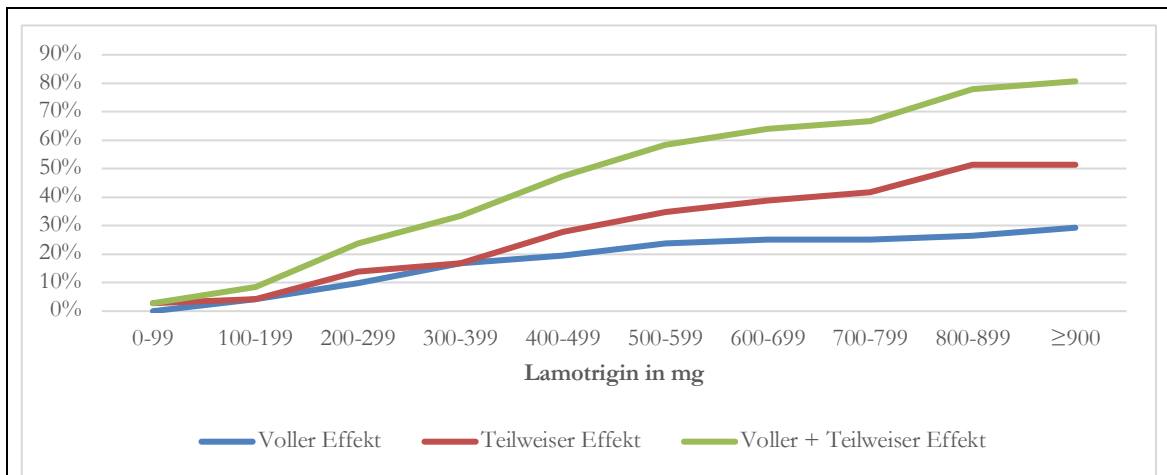


Abbildung 138: Anteile von "Voller u. Teilweiser Effekt" an allen Effektivitäts-Einträgen (ohne „Nicht beurteilbar“) der generalisierten Epilepsien ohne Schwangere.

Im Folgenden wurden die kumulierten Prozente der Dosierungen innerhalb der Effektivitäts-Kategorien „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ in Form von Dosis-Wirkungsplots dargestellt. Bei der Effektivität „Voller Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 19,4% bzw. ohne Schwangere 23,8% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 64,5% bzw. ohne Schwangere 66,7% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 90,3% bzw. ohne Schwangere 85,7% der Einträge erzielt (Abbildung 139; Abbildung 140).

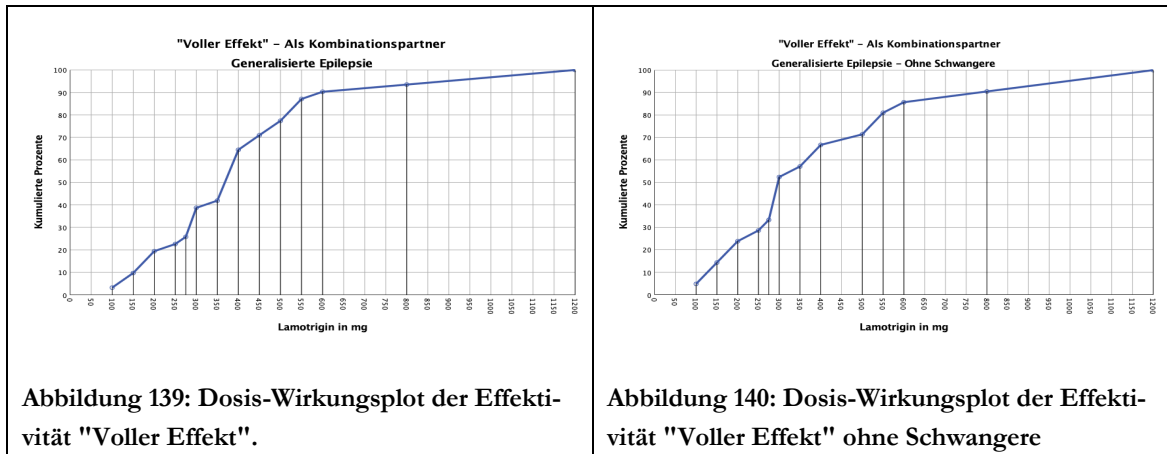


Abbildung 139: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität "Voller Effekt".

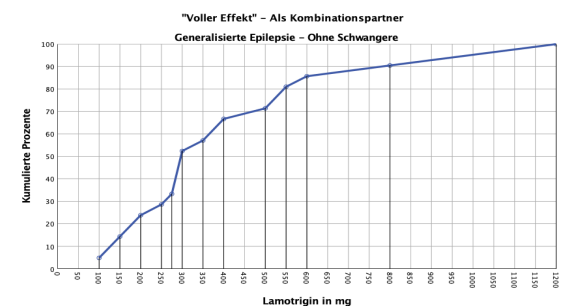
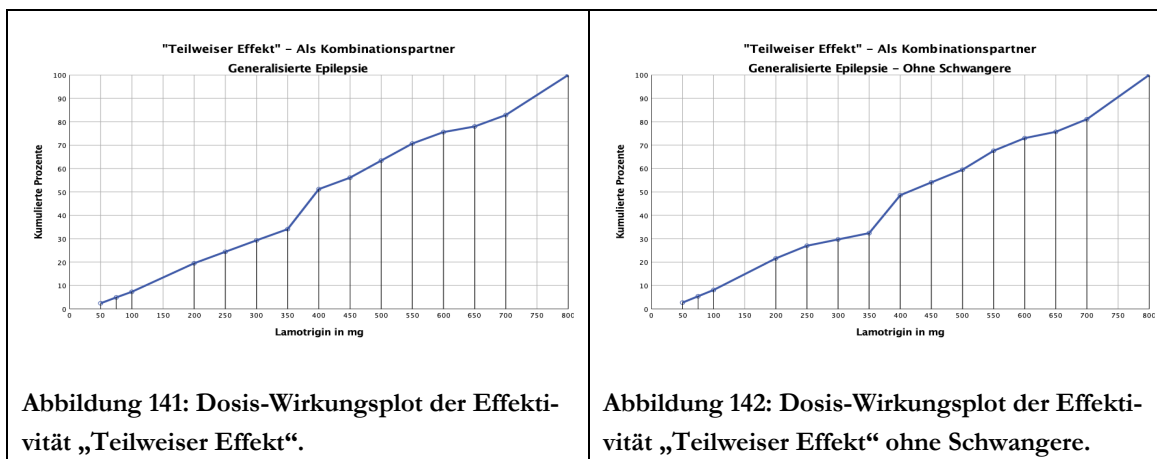


Abbildung 140: Dosis-Wirkungsplot der Effektivität "Voller Effekt" ohne Schwangere

Bei der Effektivität „Teilweiser Effekt“ wurden bis einschließlich einer Dosierung von 200 mg 19,5% bzw. ohne Schwangere 21,6% der Einträge erreicht, bis einschließlich einer Dosierung von 400 mg 51,2% bzw. ohne Schwangere 48,6% der Einträge erreicht und bis einschließlich einer Dosierung von 600 mg 75,6% bzw. ohne Schwangere 73,0% der Einträge erzielt (Abbildung 141; Abbildung 142).



3.4.4 Zusammengefasste Dosierungen und Signifikanztests

Im Folgenden wurden die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen „Voller Effekt“, „Teilweiser Effekt“ und „Kein Effekt“ zwischen den Epilepsiearten verglichen. Zudem wurden alle Dosierungen der Effektivitätsbeurteilungen von Lamotrigin als Monotherapie und von Lamotrigin als Kombinationspartner von weniger als 400 mg in eine Kategorie und alle höheren Dosierungen in eine zweite Kategorie zusammengefasst, um diese besser vergleichen und belastbare Aussagen hinsichtlich etwaiger Gruppendifferenzen treffen zu können.

Die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen „Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ wurden innerhalb der Epilepsiearten zwischen Lamotrigin als Monotherapie und Lamotrigin als Kombinationspartner verglichen. Auch zwischen den Epilepsiearten wurden die Einschätzungen der Effektivität auf Unterschiede hin untersucht.

Die Ergebnisse wurden in Form von Kreuztabellen dargestellt und mit exakten Chi-Quadrat-Tests bzw. exakten Tests nach Fisher die zweiseitige Signifikanz ermittelt. Aufgrund der Verwendung von nominalskalierten Variablen wurde das Maß der Effektstärke mit Cramers-V angegeben. Die Odds Ratio und das relative Risiko wurden ebenfalls berechnet.

Der Vergleich der dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen und die statistische Auswertung wurde jeweils mit Schwangeren und ohne Schwangere durchgeführt, um eine Verzerrung durch während der Schwangerschaft erhöhte Dosierungen von Lamotrigin zu erfassen. Um Redundanzen zu vermeiden und zugunsten einer besseren Übersicht wurden für die Berechnungen der Patientenkollektive ohne Schwangere lediglich die statistischen Werte und nicht ein weiteres Mal die zugehörigen Tabellen der Chi-Quadrat-Tests aufgeführt.

Viele Ergebnisse waren sowohl mit Schwangeren als auch ohne Schwangere statistisch signifikant, einige nur mit Schwangeren und ein Ergebnis lediglich ohne Schwangere. Prinzipiell wurden im Folgenden die statistisch signifikanten und knapp nicht signifikanten Ergebnisse dargestellt, alle nicht extra aufgeführten Differenzen waren dementsprechend statistisch nicht signifikant.

3.4.4.1 Gesamteffektivität von Lamotrigin – Fokale und Generalisierte Epilepsien

Bei Betrachtung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen von Lamotrigin als Monotherapie wurde bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie mehr als doppelt so häufig ein „voller Effekt“ erzielt als bei generalisierten Epilepsien. Bei generalisierten Epilepsien wurde häufiger die Gesamteffektivität „Kein Effekt“ erzielt als bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf ($p = 0,037$; Cramer-V = 0,264) (Tabelle 61).

Die Unterschiede zwischen läsionellen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien bzw. zwischen allen fokalen Epilepsien und den generalisierten Epilepsien waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 61: Die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen "Voller u. Kein Effekt" von LTG als Monotherapie im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie		Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	Generalisierte Epilepsie	Gesamt
„Voller Effekt“ als Monotherapie	Anzahl	33	15	48
	Erwartete Anzahl	28,8	19,2	48,0
„Kein Effekt“ als Monotherapie	Anzahl	9	13	22
	Erwartete Anzahl	13,2	8,8	22,0
Gesamt	Anzahl	42	28	70
	Erwartete Anzahl	42,0	28,0	70,0
Statistische Werte		$p = 0,037$; Cramer-V = 0,264; $n = 70$		

Die Odds-Ratio betrug 3,2. Die relative Chance, dass bei einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie die Gesamteffektivität „Voller Effekt“ vorlag, war 1,7 x höher als dass die Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlag (Tabelle 62).

Tabelle 62: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen „Voller u. Kein Effekt“ von LTG als Monotherapie.

„Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Gesamteffektivität von Lamotrigin („Voller Effekt“/„Kein Effekt“)	3,178	1,116	9,048
Relatives Risiko für Epilepsieart = Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	1,681	,982	2,876
Relatives Risiko für Epilepsieart = Generalisierte Epilepsie	,529	,307	,912

Bei Betrachtung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen von Lamotrigin als Kombinationspartner wurde bei generalisierten Epilepsien häufiger die Gesamteffektivität „Voller Effekt“ erzielt als bei fokalen Epilepsien. Bei fokalen Epilepsien wurde häufiger die Gesamteffektivität „Kein Effekt“ erzielt als bei generalisierten Epilepsien. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,016$; Cramer-V = 0,388) (Tabelle 63).

Zwischen den Unterformen der fokalen Epilepsien und den generalisierten Epilepsien, also beispielsweise zwischen läsionellen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien, waren die Unterschiede ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,036$; Cramer-V = 0,404).

Tabelle 63: Die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen "Voller u. Kein Effekt" von LTG als Kombinationspartner im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ von Lamotrigin als Kombinationspartner		Fokale Epilepsie	Generalisierte Epilepsie	Gesamt
„Voller Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	8	14	22
	Erwartete Anzahl	12,0	10,0	22,0
„Kein Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	15	5	20
	Erwartete Anzahl	11,0	9,0	20,0
Gesamt	Anzahl	23	19	42
	Erwartete Anzahl	23,0	19,0	42,0
Statistische Werte		$p = 0,016$; Cramer-V = 0,388; $n = 42$		

Die Odds-Ratio betrug 0,19. Die relative Chance, dass bei einer generalisierten Epilepsie die Gesamteffektivität „Voller Effekt“ vorlag, war 2,5 x höher als dass die Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlag (Tabelle 64).

Tabelle 64: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen „Voller u. Kein Effekt“ von LTG als Kombinationspartner.

„Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ von Lamotrigin als Kombinationspartner	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Gesamteffektivität von Lamotrigin („Voller Effekt“/„Kein Effekt“)	,190	,050	,723
Relatives Risiko für Epilepsieart = Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	,485	,264	,890
Relatives Risiko für Epilepsieart = Generalisierte Epilepsie	2,545	1,119	5,792

Bei Betrachtung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen von Lamotrigin als Kombinationspartner wurde bei generalisierten Epilepsien häufiger die Gesamteffektivität „Voller Effekt“ erzielt als bei fokalen Epilepsien. Bei fokalen Epilepsien wurde hingegen häufiger die Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ erzielt als bei generalisierten Epilepsien. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,007$; Cramer-V = 0,359) (Tabelle 65).

Zwischen den Unterformen der fokalen Epilepsien und den generalisierten Epilepsien, also beispielsweise zwischen läsionellen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien, waren die Unterschiede ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,019$; Cramer-V = 0,361).

Tabelle 65: Die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Kombinationspartner im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin als Kombinationspartner		Fokale Epilepsie	Generalisierte Epilepsie	Gesamt
„Voller Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	8	14	22
	Erwartete Anzahl	13,3	8,7	22,0
„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	30	11	41
	Erwartete Anzahl	24,7	16,3	41,0
Gesamt	Anzahl	38	25	63
	Erwartete Anzahl	38,0	25,0	63,0
Statistische Werte		$p = 0,007$; Cramer-V = 0,359; $n = 63$		

Die Odds-Ratio betrug 0,21. Die relative Chance, dass bei einer generalisierten Epilepsie die Gesamteffektivität „Voller Effekt“ vorlag, war 2,4 x höher als dass die Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ vorlag (Tabelle 66).

Tabelle 66: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Gesamteffektivitäts-Beurteilungen „Voller u. Teilweiser Effekt“ von LTG als Kombinationspartner.

„Voller Effekt“ und „Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin als Kombinationspartner	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Gesamteffektivität von Lamotrigin („Voller Effekt“/„Teilweiser Effekt“)	,210	,069	,636
Relatives Risiko für Epilepsieart = Fokale Epilepsie	,497	,277	,890
Relatives Risiko für Epilepsieart = Generalisierte Epilepsie	2,372	1,307	4,305

3.4.4.2 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin – Fokale Epilepsien

Insgesamt wurde bei Betrachtung der dosisabhängigen Effektivität von Lamotrigin als Monotherapie bei fokalen Epilepsien überwiegend in Dosierungen unter 400 mg ein „voller Effekt“ erzielt, deutlich seltener in höheren Dosierungen. Ein „teilweiser Effekt“ wurde fast genauso häufig in Dosierungen von weniger als 400 mg wie in höheren Dosierungen erreicht. Mit Lamotrigin als Kombinationspartner wurde in allen Dosierungen nur selten ein „voller Effekt“ erzielt. Deutlich häufiger konnte hingegen ein „teilweiser Effekt“ erreicht werden, insbesondere in höheren Dosierungen von mindestens 400 mg (Tabelle 67).

Tabelle 67: Zusammengefasste Dosierungen der Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400		≥400		Gesamt	
		Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.
Als Monotherapie	„Voller Effekt“	60	43	15	10	75	53
	„Teilweiser Effekt“	25	23	26	22	51	45
Als Kombinationspartner	„Voller Effekt“	8	7	7	4	15	11
	„Teilweiser Effekt“	41	38	68	63	109	101
Gesamt		134	111	116	99	250	210

Das Auftreten des „vollen Effekts“ als Monotherapie in Dosierungen von weniger als 400 mg und in höheren Dosierungen wurde zwischen den Epilepsiearten verglichen. Bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie konnte der „volle Effekt“ deutlich häufiger in Dosierungen unter 400 mg erzielt werden, bei läsionellen fokalen Epilepsien häufiger in höheren Dosierungen. Die Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,468) (Tabelle 68).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine hohe Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,551).

Insgesamt erreichten 33 (ohne Schwangere: 27) Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie einen „vollen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 1 (0) Patient in höheren Dosierungen. Es erreichten 14 (10) Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie einen „vollen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 11 (9) Patienten in höheren Dosierungen.

Tabelle 68: Die dosisabhängige Effektivität "Voller Effekt" von LTG als Monotherapie im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
		Läsionelle Ätiologie	Anzahl	
	Erwartete Anzahl	28,0	7,0	35,0
Unbekannte Ätiologie	Anzahl	39	1	40
	Erwartete Anzahl	32,0	8,0	40,0
Gesamt	Anzahl	60	15	75
	Erwartete Anzahl	60,0	15,0	75,0
Statistische Werte	p < 0,001; Cramer-V = 0,468; n = 75			

Die Odds-Ratio betrug 0,38. Die relative Chance, einen „vollen Effekt“ in Dosierungen von mindestens 400 mg zu erreichen, war bei läsionellen fokalen Epilepsien 16,0 x höher als bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie (Tabelle 69).

Tabelle 69: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Effektivität „Voller Effekt“ von LTG als Monotherapie.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Ätiologie (Läsionelle Ätiologie/Unbekannte Ätiologie)	,038	,005	,313
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	,615	,467	,810
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	16,000	2,215	115,581

Das Auftreten des „teilweisen Effekts“ als Monotherapie in Dosierungen unter 400 mg und in höheren Dosierungen wurde zwischen den Epilepsiearten verglichen. Im nahezu reziproken Verhältnis konnte bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie ein „teilweiser Effekt“ deutlich häufiger in Dosierungen unter 400 mg erzielt werden und bei läsionellen fokalen Epilepsien häufiger in höheren Dosierungen. Die Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine hohe Effektstärke auf (p < 0,001; Cramer-V = 0,608) (Tabelle 70).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine hohe Effektstärke auf (p < 0,001; Cramer-V = 0,785).

Insgesamt erreichten 15 (ohne Schwangere: 14) Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie einen „teilweisen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 3 (1) Patienten in höheren Dosierungen. 5 (4) Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie erzielten einen „teilweisen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 11 (11) Patienten in höheren Dosierungen.

Tabelle 70: Die dosisabhängige Effektivität "Teilweiser Effekt" von LTG als Monotherapie im Chi-Quadrat-Test.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
		Läsionelle Ätiologie	Anzahl	
	Erwartete Anzahl	12,7	13,3	26,0
Unbekannte Ätiologie	Anzahl	20	5	25
	Erwartete Anzahl	12,3	12,7	25,0
Gesamt	Anzahl	25	26	51
	Erwartete Anzahl	25,0	26,0	51,0
Statistische Werte	p < 0,001; Cramer-V = 0,608; n = 51			

Die Odds-Ratio betrug 0,6. Die relative Chance, einen „teilweisen Effekt“ in einer Dosierung von mindestens 400 mg zu erreichen, war bei läsionellen fokalen Epilepsien 4,0 x höher als bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie (Tabelle 71).

Tabelle 71: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Effektivität „Teilweiser Effekt“ von LTG als Monotherapie.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Ätiologie (Läsionelle Ätiologie/Unbekannte Ätiologie)	,060	,015	,237
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	,240	,107	,541
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	4,038	1,804	9,043

Das Auftreten des „teilweisen Effekts“ von Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner in Dosierungen unter 400 mg wurde zwischen den Epilepsiearten verglichen. Bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie konnte deutlich häufiger ein „teilweiser Effekt“ als Monotherapie erreicht werden als bei läsionellen fokalen Epilepsien. Bei diesen wurde hingegen der „teilweise Effekt“ als Kombinationspartner etwas häufiger als bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie erzielt. Die Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf (p = 0,005; Cramer-V = 0,354) (Tabelle 72).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf (p = 0,001; Cramer-V = 0,421).

Tabelle 72: Die Effektivität "Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen <400 mg im Chi-Quadrat-Test.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin Dosierung: <400 mg		Fokale Epilepsie		Gesamt
		Läsionelle Ätiologie	Unbekannte Ätiologie	
Als Monotherapie	Anzahl	5	20	25
	Erwartete Anzahl	10,6	14,4	25,0
Als Kombinationspartner	Anzahl	23	18	41
	Erwartete Anzahl	17,4	23,6	41,0
Gesamt	Anzahl	28	38	66
	Erwartete Anzahl	28,0	38,0	66,0
Statistische Werte		(p = 0,005; Cramer-V = 0,354; n = 66)		

Die Odds-Ratio betrug 0,196. Die relative Chance, dass bei einem „teilweisen Effekt“ durch Lamotrigin als Monotherapie in Dosierungen <400 mg eine fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie vorlag, war 1,8 x höher als bei einem „teilweisen Effekt“ durch Lamotrigin als Kombinationspartner (Tabelle 73).

Tabelle 73: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Effektivität „Teilweiser Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen <400 mg.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin Dosierung: <400 mg	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität (Teilweiser Effekt als Monotherapie/Teilweiser Effekt als Kombinationspartner)	,196	,061	,623
Relatives Risiko für Ätiologie = Läsionelle fokale Epilepsie	,357	,156	,817
Relatives Risiko für Ätiologie = Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	1,822	1,224	2,712

Das Auftreten des „teilweisen Effekts“ von Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner in Dosierungen von mindestens 400 mg wurde zwischen den Epilepsiearten verglichen. Bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie konnte fast nur als Kombinationspartner ein Effekt erzielt werden. Bei läsionellen fokalen Epilepsien wurde dieser hingegen auch häufig als Monotherapie erreicht und als Kombinationspartner fast doppelt so oft wie bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie. Diese Unterschiede waren im exakten Chi-Quadrat-Test lediglich ohne Schwangere statistisch signifikant und wiesen eine geringe bis mittlere Effektstärke auf (p = 0,005; Cramer-V = 0,299) (Tabelle 74).

Mit Schwangeren waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant (p = 0,139).

Tabelle 74: Die Effektivität "Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen ≥ 400 mg im Chi-Quadrat-Test.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin – Ohne Schwangere Dosierung: ≥ 400 mg		Fokale Epilepsie		Gesamt
		Läsionelle Ätiologie	Unbekannte Ätiologie	
Als Monotherapie	Anzahl	21	1	22
	Erwartete Anzahl	16,0	6,0	22,0
Als Kombinationspartner	Anzahl	41	22	63
	Erwartete Anzahl	46,0	17,0	63,0
Gesamt	Anzahl	62	23	85
	Erwartete Anzahl	62,0	23,0	85,0
Statistische Werte		p = 0,005; Cramer-V = 0,299; n = 85		

Die Odds-Ratio betrug 11,3. Die relative Chance, dass bei einem „teilweisen Effekt“ durch Lamotrigin als Monotherapie in Dosierungen ≥ 400 mg eine läsionelle fokale Epilepsie vorlag, war 1,5 x höher als bei einem „teilweisen Effekt“ durch Lamotrigin als Kombinationspartner (Tabelle 75).

Tabelle 75: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Effektivität „Teilweiser Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen ≥ 400 mg.

„Teilweiser Effekt“ – Ohne Schwangere Dosierung von Lamotrigin: ≥ 400 mg	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Teilweiser Effekt“ als Monotherapie/„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner)	11,268	1,419	89,467
Relatives Risiko für Ätiologie = Läsionelle fokale Epilepsie	1,467	1,198	1,796
Relatives Risiko für Ätiologie = Fokale Epilepsie unbekannter Ätiologie	,130	,019	,910

Ein Vergleich des Auftretens des „vollen Effekts“ von Lamotrigin nach diesem Muster, also jeweils innerhalb der Dosierungskategorien < 400 mg und ≥ 400 mg, ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Epilepsiearten der fokalen Epilepsien.

3.4.4.3 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin – Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie

In der Behandlung fokaler Epilepsien unbekannter Ätiologie wurde mit Lamotrigin als Monotherapie fast ausschließlich in Dosierungen unter 400 mg ein „voller Effekt“ erzielt. Auch ein „teilweiser Effekt“ wurde hauptsächlich in diesen Dosierungen erreicht. Mit Lamotrigin als Kombinationspartner wurde insgesamt selten ein „voller Effekt“ erzielt.

Deutlich häufiger konnte ein „teilweiser Effekt“ erreicht werden, der etwas häufiger in Dosierungen von mindestens 400 mg als in niedrigeren Dosierungen erzielt wurde (Tabelle 76).

Tabelle 76: Zusammengefasste Dosierungen der Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie bei fokalen Epilepsien unbek. Ätiologie.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400		≥400		Gesamt	
		Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.
Als Monotherapie	„Voller Effekt“	39	30	1	0	40	30
	„Teilweiser Effekt“	20	19	5	1	25	20
Als Kombinationspartner	„Voller Effekt“	2	1	4	2	6	3
	„Teilweiser Effekt“	18	15	25	22	43	37
Gesamt		79	65	35	25	114	90

Ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie trat deutlich häufiger in Dosierungen unter 400 mg ein. Ein „teilweiser Effekt“ trat zwar ebenfalls häufiger in niedrigeren Dosierungen auf, jedoch auch in Dosierungen von mindestens 400 mg. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache bis mittlere Effektstärke auf ($p = 0,028$; Cramer-V = 0,294) (Tabelle 77).

Ohne Schwangere waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p = 0,4$).

Tabelle 77: Die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Monotherapie im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin als Monotherapie	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Voller Effekt“	Anzahl	39	1	40
	Erwartete Anzahl	36,3	3,7	40,0
„Teilweiser Effekt“	Anzahl	20	5	25
	Erwartete Anzahl	22,7	2,3	25,0
Gesamt	Anzahl	59	6	65
	Erwartete Anzahl	59,0	6,0	65,0
Statistische Werte		$p = 0,028$; Cramer-V = 0,294; $n = 65$		

Die Odds-Ratio betrug 9,8. Die relative Chance, dass bei einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie ein „voller Effekt“ in Dosierungen von weniger als 400 mg erzielt wurde, war 1,2 x höher als dass ein „teilweiser Effekt“ erreicht wurde (Tabelle 78).

Tabelle 78: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen „Voller u. Teilweiser Effekt“ von LTG als Monotherapie.

„Voller und Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“/„Teilweiser Effekt“)	9,750	1,066	89,205
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	1,219	,996	1,492
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,125	,015	1,009

Ein „teilweiser Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie trat häufiger in Dosierungen unter 400 mg ein und ein „teilweiser Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner häufiger in höheren Dosierungen. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,003$; Cramer-V = 0,370) (Tabelle 79).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine hohe Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,530).

Tabelle 79: Die dosisabhängige Effektivität "Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie im Chi-Quadrat-Test.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
Als Monotherapie	Anzahl	20	5	25
	Erwartete Anzahl	14,0	11,0	25,0
Als Kombinationspartner	Anzahl	18	25	43
	Erwartete Anzahl	24,0	19,0	43,0
Gesamt	Anzahl	38	30	68
	Erwartete Anzahl	38,0	30,0	68,0
Statistische Werte		$p = 0,003$; Cramer-V = 0,370; $n = 68$		

Die Odds-Ratio betrug 5,6. Die relative Chance, dass bei einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie ein „teilweiser Effekt“ in Dosierungen von weniger als 400 mg mit Lamotrigin als Monotherapie erzielt wurde, war 1,9 x höher als dass dieser mit Lamotrigin als Kombinationspartner erreicht wurde (Tabelle 80).

Tabelle 80: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängige Effektivität „Teilweiser Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie.

„Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Teilweiser Effekt“ als Monotherapie/„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner)	5,556	1,755	17,583
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	1,911	1,277	2,860
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,344	,151	,784

Ein „voller Effekt“ trat mit Lamotrigin als Monotherapie häufiger in Dosierungen von weniger als 400 mg ein, ein „teilweiser Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner häufiger in höheren Dosierungen. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine hohe Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,599) (Tabelle 81).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine hohe Effektstärke auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,630).

Tabelle 81: Die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Voller Effekt“ als Monotherapie	Anzahl	39	1	40
	Erwartete Anzahl	27,5	12,5	40,0
„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	18	25	43
	Erwartete Anzahl	29,5	13,5	43,0
Gesamt	Anzahl	57	26	83
	Erwartete Anzahl	57,0	26,0	83,0
Statistische Werte	$p < 0,001$; Cramer-V = 0,599; n = 83			

Die Odds-Ratio betrug 54,2. Das relative Risiko, dass in Dosierungen von weniger als 400 mg bei einer fokalen Epilepsie unbekannter Ätiologie ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erreicht wurde, war 2,3 x höher als dass ein „teilweiser Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner erzielt wurde (Tabelle 82).

Tabelle 82: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen „Voller u. Teilweiser Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie.

„Voller und Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“ als Monotherapie/„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner)	54,167	6,799	431,559
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	2,329	1,632	3,324
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,043	,006	,303

3.4.4.4 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin – Läsionelle Fokale Epilepsien

Bei den läsionellen fokalen Epilepsien wurde mit Lamotrigin als Monotherapie sowohl in Dosierungen unter 400 mg ein „voller Effekt“ erzielt als auch in höheren Dosierungen. Ein „teilweiser Effekt“ wurde größtenteils in höheren Dosierungen von mindestens 400 mg erreicht. Mit Lamotrigin als Kombinationspartner wurde insgesamt selten ein „voller Effekt“ erzielt. Deutlich häufiger konnte ein „teilweiser Effekt“ erreicht werden und dieser wurde fast doppelt so oft in Dosierungen von mindestens 400 mg als in niedrigeren Dosierungen erzielt (Tabelle 83).

Tabelle 83: Zusammengefasste Dosierungen der Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie bei läsionellen fokalen Epilepsien.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400		≥400		Gesamt	
		Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.
Als Monotherapie	„Voller Effekt“	21	13	14	10	35	23
	„Teilweiser Effekt“	5	4	21	21	26	25
Als Kombinationspartner	„Voller Effekt“	6	6	3	2	9	8
	„Teilweiser Effekt“	23	23	43	41	66	64
Gesamt		55	46	81	74	136	120

Mit Lamotrigin als Monotherapie trat ein „voller Effekt“ häufiger in Dosierungen unter 400 mg und ein „teilweiser Effekt“ häufiger in höheren Dosierungen ein. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,002$; Cramer-V = 0,408) (Tabelle 84).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,004$; Cramer-V = 0,423).

Tabelle 84: Die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Monotherapie im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin als Monotherapie	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Voller Effekt“	Anzahl	21	14	35
	Erwartete Anzahl	14,9	20,1	35,0
„Teilweiser Effekt“	Anzahl	5	21	26
	Erwartete Anzahl	11,1	14,9	26,0
Gesamt	Anzahl	26	35	61
	Erwartete Anzahl	26,0	35,0	61,0
Statistische Werte	p = 0,002; Cramer-V = 0,408; n = 61			

Die Odds Ratio betrug 6,3. Das relative Risiko, dass mit Lamotrigin als Monotherapie in Dosierungen von weniger als 400 mg bei einer läsionellen fokalen Epilepsie ein „voller Effekt“ erreicht wurde, war 3,1 x höher als dass ein „teilweiser Effekt“ erzielt wurde (Tabelle 85).

Tabelle 85: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen „Voller u. Teilweiser Effekt“ von LTG als Monotherapie.

„Voller und Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin als Monotherapie	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“/„Teilweiser Effekt“)	6,300	1,923	20,643
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	3,120	1,357	7,176
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,495	,317	,774

Mit Lamotrigin als Monotherapie trat ein „voller Effekt“ häufiger in Dosierungen unter 400 mg ein und mit Lamotrigin als Kombinationspartner ein „teilweiser Effekt“ häufiger in höheren Dosierungen. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine schwache Effektstärke auf (p = 0,02; Cramer-V = 0,241) (Tabelle 86).

Ohne Schwangere waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant (p = 0,138).

Tabelle 86: Die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Voller Effekt“ als Monotherapie	Anzahl	21	14	35
	Erwartete Anzahl	15,2	19,8	35,0
„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	23	43	66
	Erwartete Anzahl	28,8	37,2	66,0
Gesamt	Anzahl	44	57	101
	Erwartete Anzahl	44,0	57,0	101,0
Statistische Werte	p = 0,02; Cramer-V = 0,241; n = 101			

Die Odds-Ratio betrug 2,8. Die relative Chance, dass in Dosierungen von weniger als 400 mg bei einer läsionellen fokalen Epilepsie ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erreicht wurde, war 1,7 x höher als dass ein „teilweiser Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner erzielt wurde (Tabelle 87).

Tabelle 87: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen „Voller u. Teilweiser Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie.

„Voller und Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“ als Monotherapie/„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner)	2,804	1,205	6,527
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	1,722	1,124	2,638
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,614	,394	,956

3.4.4.5 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin – Generalisierte Epilepsien

In der Behandlung der generalisierten Epilepsien wurde mit Schwangeren mit Lamotrigin als Monotherapie häufiger ein „voller Effekt“ in Dosierungen unter 400 mg als in höheren Dosierungen erreicht. Ohne Schwangere war das Verhältnis ausgeglichen. Ein „teilweiser Effekt“ wurde fast genauso häufig in Dosierungen von weniger als 400 mg wie in höheren Dosierungen erreicht. Mit Lamotrigin als Kombinationspartner wurde ein „voller Effekt“ mit Schwangeren häufiger in Dosierungen von mindestens 400 mg erzielt, ohne Schwangere etwas häufiger in niedrigeren Dosierungen. Ein „teilweiser Effekt“ wurde mit Lamotrigin als Kombinationspartner insgesamt häufig und vor allem in Dosierungen über 400 mg erzielt (Tabelle 88).

Tabelle 88: Zusammengefasste Dosierungen der Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie bei generalisierter Epilepsie.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400		≥400		Gesamt	
		Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.	Mit Schw.	Ohne Schw.
Als Monotherapie	„Voller Effekt“	18	10	8	8	26	18
	„Teilweiser Effekt“	10	8	11	9	21	17
Als Kombinationspartner	„Voller Effekt“	13	12	18	9	31	21
	„Teilweiser Effekt“	14	12	27	25	41	37
Gesamt		55	42	64	51	119	93

Mit Lamotrigin als Monotherapie trat ein „voller Effekt“ häufiger in Dosierungen unter 400 mg ein, mit Lamotrigin als Kombinationspartner häufiger in höheren Dosierungen. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch nicht signifikant ($p = 0,061$; Cramer-V = 0,273) (Tabelle 89).

Ohne Schwangere waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant ($p = 1,0$).

Insgesamt erreichten 13 (ohne Schwangere: 9) Patienten mit Lamotrigin als Monotherapie einen „vollen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 6 (6) Patienten in höheren Dosierungen. Es erreichten 6 (5) Patienten mit Lamotrigin als Kombinationspartner einen „vollen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 9 (6) Patienten in höheren Dosierungen.

Tabelle 89: Die dosisabhängige Effektivität "Voller Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
Als Monotherapie	Anzahl	18	8	26
	Erwartete Anzahl	14,1	11,9	26,0
Als Kombinationspartner	Anzahl	13	18	31
	Erwartete Anzahl	16,9	14,1	31,0
Gesamt	Anzahl	31	26	57
	Erwartete Anzahl	31,0	26,0	57,0
Statistische Werte		$p = 0,061$; Cramer-V = 0,273; $n = 57$		

Die Odds-Ratio betrug 3,1. Das relative Risiko, dass bei einer generalisierter Epilepsie in Dosierungen von weniger als 400 mg ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erreicht wurde, war 1,7 x höher als dass dieser mit Lamotrigin als Kombinationspartner erzielt wurde (Tabelle 90).

Tabelle 90: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängige Effektivität „Voller Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“ als Monotherapie/„Voller Effekt“ als Kombinationspartner)	3,115	1,041	9,327
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	1,651	1,014	2,687
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,530	,277	1,015

Mit Lamotrigin als Monotherapie trat ein „voller Effekt“ häufiger in Dosierungen unter 400 mg ein und mit Lamotrigin als Kombinationspartner trat ein „teilweiser Effekt“ häufiger in höheren Dosierungen ein. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,006$; Cramer-V = 0,342) (Tabelle 91).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant ($p = 0,6$).

Insgesamt erreichten 13 (ohne Schwangere: 9) Patienten mit Lamotrigin als Monotherapie einen „vollen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 6 (6) Patienten in höheren Dosierungen. Es erreichten 5 (4) Patienten mit Lamotrigin als Kombinationspartner einen „teilweisen Effekt“ in Dosierungen <400 mg und 10 (9) Patienten in höheren Dosierungen.

Tabelle 91: Die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen "Voller u. Teilweiser Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie im Chi-Quadrat-Test.

Lamotrigin	Dosierung in mg	<400	≥400	Gesamt
„Voller Effekt“ als Monotherapie	Anzahl	18	8	26
	Erwartete Anzahl	12,4	13,6	26,0
„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner	Anzahl	14	27	41
	Erwartete Anzahl	19,6	21,4	41,0
Gesamt	Anzahl	32	35	67
	Erwartete Anzahl	32,0	35,0	67,0
Statistische Werte		$p = 0,006$; Cramer-V = 0,342; $n = 67$		

Die Odds-Ratio betrug 4,3. Die relative Chance, dass bei einer generalisierten Epilepsie in Dosierungen von weniger als 400 mg mit Lamotrigin als Monotherapie ein „voller Effekt“ erreicht wurde, war 2,0 x höher als dass ein „teilweiser Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner erzielt wurde (Tabelle 92).

Tabelle 92: Odds Ratio/Relatives Risiko für die dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen „Voller u. Teilweiser Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie.

„Voller und Teilweiser Effekt“ von Lamotrigin	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“ als Monotherapie/„Teilweiser Effekt“ als Kombinationspartner)	4,339	1,513	12,446
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = <400 mg	2,027	1,234	3,331
Relatives Risiko für Dosierung von LTG = ≥400 mg	,467	,252	,866

3.4.4.6 Dosisabhängige Effektivität von Lamotrigin – Vergleich zwischen Fokalen und Generalisierten Epilepsien

Im Folgenden wurde die Anzahl des „vollen Effekts“ mit Lamotrigin als Monotherapie und mit Lamotrigin als Kombinationspartner jeweils in Dosierungen unter 400 mg und in höheren Dosierungen zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien verglichen.

Bei fokalen Epilepsien wurde in Dosierungen unter 400 mg deutlich häufiger ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erzielt als bei generalisierten Epilepsien. Bei generalisierten Epilepsien wurde hingegen häufiger ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner erzielt als bei fokalen Epilepsien. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,001$; Cramer-V = 0,342) (Tabelle 93).

Ohne Schwangere waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,001$; Cramer-V = 0,424).

Tabelle 93: Die Effektivität "Voller Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen <400 mg im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin – Dosierung: <400 mg		Fokale Epilepsie	Generalisierte Epilepsie	Gesamt
Als Monotherapie	Anzahl	60	18	78
	Erwartete Anzahl	53,6	24,4	78,0
Als Kombinationspartner	Anzahl	8	13	21
	Erwartete Anzahl	14,4	6,6	21,0
Gesamt	Anzahl	68	31	99
	Erwartete Anzahl	68,0	31,0	99,0
Statistische Werte		$p = 0,001$; Cramer-V = 0,342; $n = 99$		

Die Odds-Ratio betrug 5,4. Das relative Risiko, dass in Dosierungen unter 400 mg bei einer fokalen Epilepsie ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erreicht wurde, war 2,0 x höher als dass dieser als Kombinationspartner erzielt wurde (Tabelle 94).

Tabelle 94: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Effektivität „Voller Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen <400 mg.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin – Dosierung: <400 mg	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“ als Monotherapie/„Voller Effekt“ als Kombinationspartner)	5,417	1,941	15,115
Relatives Risiko für Epilepsieart = Fokale Epilepsie	2,019	1,155	3,530
Relatives Risiko für Epilepsieart = Generalisierte Epilepsie	,373	,220	,631

In höheren Dosierungen von mindestens 400 mg wurde bei fokalen Epilepsien häufiger ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erzielt als bei generalisierten Epilepsien. Bei generalisierten Epilepsien wurde häufiger ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Kombinationspartner erzielt als bei fokalen Epilepsien. Die Unterschiede im exakten Chi-Quadrat-Test waren lediglich mit Schwangeren statistisch signifikant und wiesen eine mittlere Effektstärke auf ($p = 0,019$; Cramer-V = 0,373) (Tabelle 95).

Tabelle 95: Die Effektivität "Voller Effekt" von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen ≥ 400 mg im Chi-Quadrat-Test.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin – Dosierung: ≥ 400 mg		Fokale Epilepsie	Generalisierte Epilepsie	Gesamt
Als Monotherapie	Anzahl	15	8	23
	Erwartete Anzahl	10,5	12,5	23,0
Als Kombinationspartner	Anzahl	7	18	25
	Erwartete Anzahl	11,5	13,5	25,0
Gesamt	Anzahl	22	26	48
	Erwartete Anzahl	22,0	26,0	48,0

Die Odds-Ratio betrug 4,8. Das relative Risiko, dass in Dosierungen von ≥ 400 mg bei einer fokalen Epilepsie ein „voller Effekt“ mit Lamotrigin als Monotherapie erreicht wurde, war 2,3 x höher als dass dieser Effekt als Kombinationspartner erzielt wurde (Tabelle 96).

Tabelle 96: Odds Ratio/Relatives Risiko für die Effektivität „Voller Effekt“ von LTG als Mono- und als Kombinationstherapie in Dosierungen ≥ 400 mg.

„Voller Effekt“ von Lamotrigin – Dosierung: ≥ 400 mg	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Odds Ratio für Effektivität („Voller Effekt“ als Monotherapie/„Voller Effekt“ als Kombinationspartner)	4,821	1,418	16,399
Relatives Risiko für Epilepsieart = Fokale Epilepsie	2,329	1,161	4,671
Relatives Risiko für Epilepsieart = Generalisierte Epilepsie	,483	,262	,890

4 Diskussion

In dieser Arbeit sollte das Antiepileptikum Lamotrigin (LTG) als Monotherapie und als Kombinationspartner hinsichtlich seiner Wirksamkeit auf verschiedene Epilepsiearten und in Abhängigkeit der verabreichten Dosierung untersucht werden. Außerdem sollten die häufigsten Kombinationstherapien und deren Wirksamkeit detektiert sowie Nebenwirkungen herausgearbeitet und in Relation zu den Dosierungen ihres Auftretens gesetzt werden. Ziel war es darüber hinaus, der Frage nachzugehen, inwieweit EEG-Befunde mit der Wirksamkeit von Lamotrigin in einem Zusammenhang stehen und Rückschlüsse auf die Vorhersagbarkeit dieser Wirksamkeit zulassen. Zusätzlich sollte die Geschlechter- und Altersverteilung sowie die Verteilung der Epilepsiearten und -syndrome der 254 Patienten herausgearbeitet werden, deren Arztbriefe für diese Auswertung retrospektiv untersucht worden waren.

4.1 Verteilung von Alter, Geschlecht, Epilepsieart und Ätiologie

In dem untersuchten Patientenkollektiv waren mehr Frauen als Männer vertreten, obwohl die meisten Studien das Verhältnis der Geschlechter für das Krankheitsbild Epilepsie als ausgeglichen oder das männliche Geschlecht als etwas häufiger betroffen angeben (Beghi 2020). Dieses unausgeglichene Geschlechterverhältnis lag auch ohne schwangere Patientinnen vor und könnte einerseits in dem aufgrund seiner als gering eingeschätzten teratogenen Wirkung häufigen Einsatz von LTG bei schwangeren Frauen und Frauen mit Kinderwunsch begründet liegen (Semah et al. 2004). Andererseits kann auch von einer *recruiting bias* ausgegangen werden, da generell mehr Frauen als Männer in der Epilepsie-Ambulanz des Universitätsklinikums Göttingen vorstellig werden.

Frauen wiesen zudem ein etwas niedrigeres Durchschnittsalter als Männer auf und Patienten mit generalisierten Epilepsien waren deutlich jünger als diejenigen mit fokalen Epilepsien. Ersteres könnte aus den bereits genannten Gründen mit einem hohen Anteil von relativ jungen Frauen im gebärfähigen Alter in dem untersuchten Kollektiv zusammenhängen. Letzteres liegt vermutlich daran, dass sich generalisierte Epilepsien häufig bereits im Kindes- und Jugendalter manifestieren und im Verlauf insgesamt höhere Remissionsraten als fokale Epilepsien aufweisen (Seneviratne et al. 2012). Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien waren im Durchschnitt etwas älter als diejenigen mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie, was auf eine höhere Prävalenz von zerebralen Läsionen in älteren Bevölkerungsschichten zurückzuführen sein könnte.

Die häufigsten diagnostizierten Ursachen einer läsionellen fokalen Epilepsie waren Infarkte, Hippokampusklerosen und sonstige Läsionen, was mit anderen Studienergebnissen vergleichbar ist (Blümcke und Hamer 2012; Forsgren et al. 2005). Auffällig war der höhere

Anteil von posttraumatischen Läsionen an den Ätiologien der Männer, wenn auch bei insgesamt geringen Fallzahlen. Dennoch könnte der Grund darin liegen, dass das männliche Geschlecht häufiger von Schädelverletzungen betroffen ist als das weibliche (Abelson-Mitchell 2008).

Es erhielten insgesamt dreimal so viele Patienten die Diagnose einer fokalen Epilepsie als die einer generalisierten Epilepsie. Viele Studien deuten auf eine generell höhere Prävalenz von fokalen als von generalisierten Epilepsien hin, allerdings tendenziell nicht in dem hier vorliegenden Ausmaß (Forsgren et al. 2005). Erklärbar wäre dieser hohe Anteil durch die bessere Wirksamkeit von LTG und seinen Einsatz als Antiepileptikum der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien und der daraus resultierenden bevorzugten Verschreibung bei diesen Epilepsietypen (DGN 2017). Die läsionellen fokalen Epilepsien wurden etwas häufiger als die fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie diagnostiziert. In vielen, insbesondere älteren Studien ist das Verhältnis eher umgekehrt (Forsgren et al. 2005). Eine hierfür in Frage kommende Überlegung wäre, dass durch Fortschritte in der Diagnostik, zumindest im Kontext einer Universitätsklinik, immer häufiger läsionelle fokale Epilepsien diagnostiziert werden können und dadurch der Anteil fokaler Epilepsien unbekannter Ätiologie konsekutiv sinkt. Diese Entwicklung ist bereits von anderen Autoren vermutet worden (Shorvon 2011).

4.2 EEG-Befunde in Relation zur Lamotrigin-Gesamteffektivität

Durch eine Auswertung der EEG-Befunde sollte herausgearbeitet werden, inwieweit ein Zusammenhang mit der Wirksamkeit der LTG-Therapie besteht und ob mithilfe von EEGs die Chance einer Anfallsfreiheit bzw. das Risiko eines Therapieversagens eingeschätzt werden kann. Die klinische Relevanz läge darin, dass Patienten potenziell vermeidbare Nebenwirkungen und Zeitverluste durch unwirksame Therapieversuche erspart würden, wenn bereits vor Beginn einer Therapie deren Wirksamkeit individuell abgeschätzt werden könnte. Um sich dieser Frage zu nähern, wurden die EEG-Befunde derjenigen Patienten ausgewertet, die mit LTG als Monotherapie behandelt worden waren und eine Einschätzung der Gesamteffektivität dieser Therapie erhalten hatten. Nachdem diese Einschätzungen mit den EEG-Befunden der jeweiligen Patienten verglichen worden waren, wurden Unterschiede in deren Verteilung deutlich. Die EEG-Untersuchungen waren bei fehlender Abnormalität als „Normal“, bei leichter Abnormalität als „Abnormal-1“, bei mäßiger Abnormalität als „Abnormal-2“ und bei schwerer Abnormalität bzw. generell beim Vorhandensein von ETM als „Abnormal-3“ klassifiziert worden.

Während der prozentuale Anteil der EEGs von Patienten, die die LTG-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ erhalten hatten, in der EEG-Klassifikation „Normal“ knapp dreiviertel aller betrachteten EEGs betrug, nahm er in den Klassifikationen „Abnormal-1“ und „Abnormal-2“ kontinuierlich ab und erreichte in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ mit ca. einem Drittel den niedrigsten Wert. Umgekehrt verhielt es sich mit den Anteilen der für

diese Betrachtung ebenfalls eingeschlossenen EEGs von Patienten mit den LTG-Gesamteffektivitäten „Teilweiser Effekt“ und „Kein Effekt“. In der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ war der Anteil der EEGs von Patienten mit der Gesamteffektivität „Teilweiser Effekt“ um 24,0% höher und derjenige der EEGs von Patienten mit der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ um 14,9% höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“. Diese Differenzen waren sowohl im Hinblick auf die einzelnen Epilepsiearten als auch bezüglich des gesamten Patientenkollektivs statistisch signifikant ($p < 0,001$). Bei alleiniger Betrachtung der Verteilung der EEGs mit den LTG-Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ waren die Unterschiede ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,001$) und wiesen eine mäßige Effektstärke auf ($r_s = 0,289$). Der Vergleich nach diesem Muster zwischen den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ ergab zwar für die fokalen Epilepsien, nicht aber für das gesamte Patientenkollektiv statistisch signifikante Differenzen.

Bei den läsionellen fokalen Epilepsien fielen die Unterschiede in der Verteilung der EEGs mit den Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ besonders deutlich aus. Sie waren statistisch signifikant ($p < 0,001$) und wiesen die höchste Effektstärke unter allen Epilepsiearten auf ($r_s = 0,493$). Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der LTG-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 7,9 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“. Beim Vergleich zwischen den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ waren die genannten Unterschiede in der Verteilung der EEGs ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,005$), wiesen jedoch eine geringere Effektstärke auf ($r_s = 0,275$). Der prozentuale Anteil der EEGs von Patienten mit der Lamotrigin-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ war in den abnormen EEG-Klassifikationen deutlich höher als bei anderen Epilepsiearten. Am höchsten war dieser mit 54,3% in der EEG-Kategorie „Abnormal-3“, im Vergleich zu 7,7% in der EEG-Kategorie „Normal“. Die Anteile der EEGs von Patienten mit der LTG-Gesamteffektivität „Voller Effekt“ wiesen mit 84,6% in der EEG-Klassifikation „Normal“ und mit 27,7% in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ die größte Differenz unter den Epilepsiearten auf.

Bei den fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie waren die Unterschiede in der Verteilung der EEGs mit den Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ statistisch signifikant ($p = 0,017$). Sie fielen jedoch weniger deutlich aus und wiesen eine geringere Effektstärke als bei den läsionellen fokalen Epilepsien auf ($r_s = 0,275$). Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der LTG-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 5,1 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“. Beim Vergleich zwischen den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ waren die genannten Unterschiede in der Verteilung der EEGs ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,012$), wiesen jedoch eine geringe Effektstärke auf ($r_s = 0,216$).

Bei den generalisierten Epilepsien waren die Unterschiede in der Verteilung der EEGs mit den Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-3“ ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,014$). Sie wiesen jedoch eine geringere Effektstärke als bei den fokalen Epilepsien auf ($r_s = 0,222$). Das relative Risiko, dass in der EEG-Klassifikation „Abnormal-3“ EEGs mit der LTG-Gesamteffektivität „Kein Effekt“ vorlagen, war 1,6 x höher als in der EEG-Klassifikation „Normal“. Die Differenzen in der Verteilung der EEGs mit den Gesamteffektivitäten „Voller Effekt“ und „Kein Effekt“ in den EEG-Klassifikationen „Normal“ und „Abnormal-1/-2“ waren im Gegensatz zu den fokalen Epilepsien statistisch nicht signifikant. Der EEG-Befund von Patienten mit generalisierten Epilepsien hing insbesondere auch mit der wahrscheinlichen Qualität des Therapieerfolgs zusammen. Je schlechter die EEG-Befunde der Patienten ausfielen, desto seltener erreichten diese eine Anfallsfreiheit. Eine Verbesserung der Anfallssituation, ein „teilweiser Effekt“, konnte aber häufig auch bei Patienten mit pathologischen EEGs erzielt werden ($p < 0,001$).

Zusammenfassend konnte also die Hypothese bestätigt werden, dass EEG-Befunde einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Wirksamkeit der LTG-Therapie aufwiesen. Unauffällige EEG-Befunde wurden häufiger bei Patienten erhoben, die im Verlauf durch die Therapie mit LTG eine Anfallsfreiheit erreichten, pathologische EEG-Befunde hingegen häufiger bei Patienten, bei denen LTG keine Wirkung zeigte. Anders ausgedrückt war eine Anfallsfreiheit bei Patienten, die ein pathologisches EEG aufwiesen, unwahrscheinlicher und ein Therapieversagen wahrscheinlicher als bei denjenigen mit einem normalen EEG-Befund.

Bei Patienten mit fokalen Epilepsien waren diese Unterschiede bereits im Vergleich von normalen zu gering- bis mäßig-abnormen EEGs statistisch signifikant. Im Vergleich von normalen zu schwer-abnormen, ETM aufweisenden EEG-Befunden fielen die Differenzen noch deutlicher aus. Bei Patienten mit generalisierten Epilepsien wies lediglich der Vergleich von normalen zu schwer-abnormen EEG-Befunden statistisch signifikante Unterschiede auf.

Generell galt, dass die genannten Zusammenhänge umso ausgeprägter waren, je schwerwiegender die Abnormität der EEG-Befunde ausfiel. Andere Untersuchungen hatten bereits gezeigt, dass EEGs mit epileptiformen Abnormitäten mit einem höheren Wiederholungsrisiko für Anfälle einhergegangen waren als EEGs mit nicht-epileptiformen Abnormitäten (Beghi et al. 2015; Berg und Shinnar 1991).

Für Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien wurde in einer kleineren Studie bereits ein Zusammenhang zwischen der Höhe von *Spike-Wave*-Frequenzen im EEG und der Arzneimittelantwort nachgewiesen (Benjamin et al. 2011). Für Patienten mit fokalen Epilepsien scheint es insgesamt weniger vergleichbare Studien zu geben (Höller et al. 2018). Eine Untersuchung sah einen Zusammenhang zwischen epileptiformen Entladungen in anfänglichen EEG-Befunden und der Abbruchrate der ersten antiepileptischen Medikation

bei Patienten mit kryptogenen fokalen Epilepsien (Kim et al. 2010). Eine andere Auswertung stellte einen Zusammenhang zwischen epileptiform-abnormen EEG-Befunden und einem Therapieversagen bei fokalen Epilepsien fest (Bonnett et al. 2012). Sich in dieser Hinsicht spezifisch mit LTG auseinandersetzende Studien scheinen kaum bis gar nicht zu existieren.

In dieser Arbeit wurden für alle untersuchten Epilepsiearten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen EEG-Befunden und der Einschätzung des Therapieerfolgs festgestellt und die Ergebnisse lassen einen gewissen prädiktiven Wert von EEG-Untersuchungen für das Ansprechen auf die antiepileptische Behandlung vermuten. Die Annahme, dass durch die statistische Auswertung von EEG-Befunden potenziell die Wirksamkeit einer antiepileptischen Medikation abgeschätzt werden kann (Saletu et al. 1987), wird durch die Erkenntnisse dieser Arbeit folglich insgesamt gestützt.

Bei den läsionellen fokalen Epilepsien zeigten sich dabei die deutlichsten Zusammenhänge zwischen den EEG-Befunden und dem Therapieansprechen auf LTG, passend zu anderen Auswertungen, die das Wiederholungsrisiko für Anfälle bei symptomatischen Epilepsien im Vergleich zu kryptogenen und idiopathischen Epilepsien sowie beim Vorliegen von pathologischen EEG-Befunden im Vergleich zu normalen EEG-Befunden als deutlich erhöht ansehen (Berg 2008; Berg und Shinnar 1991). Bei gleichzeitigem Vorliegen von symptomatischer Ätiologie und einem abnormen EEG-Befund scheint das Wiederholungsrisiko für Anfälle besonders hoch zu sein (Berg 2008; Kim et al. 2006). Beghi et al. (2015) schreiben, dass die konsistentesten Prädiktoren für die Wiederkehr von Anfällen die Ätiologie der Epilepsie und ein abnormaler EEG-Befund seien.

Eine Ursache könnte darin liegen, dass bei Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien die Art bzw. Lokalisation der Hirnveränderung diagnostiziert werden kann und damit gegebenenfalls auch die EEG-Befunde stärker mit der Epileptogenität und dem Therapieansprechen korrelieren als bei Patienten, die keine nachgewiesene Läsion aufweisen. Hierzu passend waren Anzahl und Anteil der pathologischen EEG-Befunde „Abnormal-1/-2“ und „Abnormal-3“ bei den läsionellen fokalen Epilepsien statistisch signifikant höher, die- und derjenige des EEG-Befundes „Normal“ hingegen geringer als bei den fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie (jeweils: $p < 0,001$).

Bei den generalisierten Epilepsien waren die Zusammenhänge am schwächsten ausgeprägt und lediglich bei Hinzunahme der schwer-abnormen EEGs statistisch signifikant. EEG-Befunde könnten folglich bei Patienten mit fokalen Epilepsien generell stärker mit der Effektivität einer Lamotrigin-Therapie zusammenhängen. Diese wiesen im Vergleich zu Patienten mit generalisierten Epilepsien auch insgesamt deutlich häufiger pathologische EEGs mit den Befunden „Abnormal-1/-2“ und „Abnormal-3“ als EEGs mit dem Befund „Normal“ auf (jeweils: $p < 0,001$).

Ob die hier vorgestellten Ergebnisse spezifisch für LTG sind oder auch auf andere Antiepileptika übertragen werden können, beantwortet diese Auswertung nicht. Ebenso wenig

konnte ermittelt werden, inwiefern die EEG-Befunde selbst durch die Therapie mit LTG in Abhängigkeit der Dosierung beeinflusst werden, da der Fokus auf den Gesamteinschätzungen der Effektivität lag. Ob und inwieweit sich die Befundung eines EEGs während der Behandlung mit LTG verändert, müsste daher in weiterführenden Schritten erörtert werden. Um die Eignung von EEG-Befunden als prognostische Marker für die Effektivität einer antiepileptischen Therapie noch besser einschätzen zu können, sind dementsprechend insgesamt weitere Untersuchungen nötig.

4.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Lamotrigin

In Relation zu sämtlichen Effektivitätsbeurteilungen von LTG traten insbesondere bei niedrigen Dosierungen, d. h. während der Eindosierung und bei hohen Dosierungen über 600 mg UAW auf. Die Unterschiede zwischen den UAW-Anteilen an allen LTG-Effektivitätsbeurteilungen in den Dosierungen unter 600 mg und den höheren Dosierungen waren sowohl in der „möglichen“ als auch „wahrscheinlichen Zuordnung“ zu LTG statistisch signifikant ($p = 0,008$ bzw. $p = 0,027$). Wurde die Grenze hingegen bei 400 mg gezogen, waren die Differenzen jeweils statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,051$ bzw. $p=0,055$). Das relative Risiko, dass UAW bei einer Dosierung von ≥ 600 mg vorlagen, war jeweils 1,5 x höher als dass LTG-Effektivitätsbeurteilungen vorlagen. Insgesamt lässt sich also sagen, dass bei höheren Dosierungen auch der Anteil der Nebenwirkungen statistisch signifikant zunahm.

Das Auftreten insbesondere akuter und das ZNS betreffender Nebenwirkungen von AEDs gilt als zumindest teilweise abhängig von der verabreichten Dosierung (Shorvon et al. 2015). Es sind jedoch kaum Untersuchungen zu finden, die speziell die Höhe der Dosierung von LTG erfassen, ab der Nebenwirkungen vermehrt auftreten (Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015). Das gilt insbesondere für Dosierungen, die die Standard-Dosis deutlich übertreffen und hängt vermutlich auch mit den starken interindividuellen Unterschieden hinsichtlich des Auftretens dosisabhängiger UAW zusammen.

159 von 254 Patienten (62,6%) berichteten von UAW, die eine „mögliche Zuordnung“ zu LTG aufwiesen. In diese Kategorie fielen insbesondere Nebenwirkungen von Kombinationstherapien, bei denen nicht klar differenziert werden konnte, auf welchen Kombinationspartner die UAW zurückzuführen waren. 20,1% aller Patienten klagten über „Sedierung/Müdigkeit“, 18,9% über „Schwindel“, 15,7% über „Insomnie“, 10,2% über „sonstige“ Nebenwirkungen, 9,8% über „Tremor“ und 9,4% über „Sehstörungen“.

100 von 254 Patienten (39,4%) hatten Nebenwirkungen, die eine „wahrscheinliche Zuordnung“ zu LTG aufwiesen und damit ein im Vergleich zu anderen Auswertungen ähnlicher (Biton et al. 2013) bzw. etwas größerer Patienten-Anteil (Marson et al. 2021). In dieser Kategorie befanden sich vor allem UAW von LTG als Monotherapie. 12,6% aller Patienten

klagten über „Schwindel“, je 7,9% über „Insomnie“ und „Sedierung/Müdigkeit“, 5,9% über „Sehstörung“, 4,7% über „Tremor“ und 4,3% über „Ataxie/Gangunsicherheit“.

Bei Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Dosierungen, unter denen diese auftraten. In beiden Kategorien traten die Nebenwirkungen „Sedierung/Müdigkeit“ und „Tremor“ eher bei Dosierungen <400 mg auf, die UAW „Schwindel“ und „Sehstörung“ hingegen eher bei höheren Dosierungen ($p = 0,047$; Cramer-V = 0,214 bzw. $p = 0,012$; Cramer-V = 0,372).

13 von 40 Patienten (32,5%), die die UAW „Insomnie“ in der „möglichen Zuordnung“ aufwiesen, sowie 5 von 20 Patienten (25%), bei denen diese in der „wahrscheinlichen Zuordnung“ auftrat, klagten ebenfalls über die UAW „Sedierung/Müdigkeit“ in der jeweiligen Kategorie. In vielen Fällen traten diese beiden Nebenwirkungen in denselben oder in ähnlichen Dosierungen auf. Eine mögliche Begründung könnte folglich sein, dass zwar viele Patienten eine Sedierung bzw. Müdigkeit empfanden, diese jedoch zumindest bei einigen auf eine Form der Insomnie zurückgeführt werden kann. Insgesamt trat die möglicherweise mit LTG assoziierte „Sedierung/Müdigkeit“ auch bei deutlich mehr Patienten auf als die wahrscheinlich mit LTG assoziierte. Das deutet darauf hin, dass diese Nebenwirkung zumindest zum Teil durch Kombinationspartner und weniger wahrscheinlich durch LTG selbst hervorgerufen wurde.

Darüber hinaus fielen weitere Unterschiede, aber auch Gemeinsamkeiten der UAW-Kategorien auf. Die Nebenwirkungen „Schwindel“, „Sehstörung“, „Tremor“ und „Aufmerksamkeitsstörung“ traten in beiden Kategorien relativ häufig auf. „Sonstige“ Nebenwirkungen, bspw. Gewichts- oder Blutbildveränderungen, orthostatische Dysregulation oder Mundtrockenheit, spielten in der „möglichen Zuordnung“ hingegen eine deutlich größere Rolle. In der „wahrscheinlichen Zuordnung“ waren „Sehstörung“ und „Ataxie/Gangunsicherheit“ verhältnismäßig häufigere Nebenwirkungen, „Gedächtnisprobleme“ und „Kopfschmerzen“ spielten im Gegensatz zur „möglichen Zuordnung“ hingegen keine Rolle.

Die genannten UAW traten in vielen anderen Studien insgesamt in ähnlicher Form auf. Die Häufigkeit des jeweiligen Auftretens variierte jedoch, je nachdem, welche Auswertung zum Vergleich herangezogen wurde. In einer Übersicht mehrerer Studien unterschied sich die Verteilung der häufigsten Nebenwirkungen von LTG als Monotherapie mit Kopfschmerzen (18%), Schwäche (15%), Hautausschlag (11%), Übelkeit (10%), Schwindel (9%) und Somnolenz (8%) sowie in einer anderen Studie die Verteilung von LTG als *Add-on*-Therapie mit Schwindel (50%), Doppeltsehen (33%), Ataxie (24%), Verschwommensehen (23%) und Somnolenz (14%) von den Ergebnissen dieser Untersuchung (Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015).

Andere Studien führten als häufigste UAW von LTG als Monotherapie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen (Warshavsky et al. 2016) und von LTG als Kombinationspartner Ataxie, Schwindel, Sehstörungen und Übelkeit auf (Panebianco et al. 2020).

Cavanna et al. (2010) gaben als häufigste dosisabhängige Nebenwirkungen von LTG die den hier vorliegenden Ergebnissen ähnelnden Nebenwirkungen Schwindel, Sedierung, Kopfschmerzen, Ataxie und Diplopie an.

Insgesamt scheint die Studienlage bezüglich der Nebenwirkungen von LTG folglich relativ heterogen zu sein. Die in dieser Arbeit oft aufgetretenen UAW „Schwindel“, „Sedierung/Müdigkeit“, „Insomnie“ und „Tremor“ werden unter anderem auch in der Fachinformation als häufige UAW aufgeführt (Fachinfo-Service 2021). „Kopfschmerzen“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ traten hingegen unerwartet selten auf.

Der Anteil der UAW „Sedierung/Müdigkeit“ scheint im Vergleich zu vielen Auswertungen zwar tendenziell erhöht zu sein, allerdings wird diese sowohl in der Fachinformation als auch in anderer Literatur durchaus als häufige Nebenwirkung von LTG aufgeführt (Aronson 2012; Cavanna et al. 2010; Goa et al. 1993; Marson et al. 2007a, 2007b; Shorvon et al. 2015). Die „Insomnie“ wird ebenfalls sowohl in der Fachinformation als häufige als auch in anderen Studien als potenzielle Nebenwirkung von Lamotrigin genannt (Fachinfo-Service 2021; Sadler 1999). Sie scheint dennoch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zu den meisten anderen Auswertungen ebenfalls eher häufig aufgetreten zu sein. Eine der potenziell gefährlichsten UAW von LTG, die allergische Hautreaktion, trat in der „wahrscheinlichen Zuordnung“ zehnmal und damit im Vergleich zu der in der Fachinformation angegebenen Häufigkeit eher selten auf (Fachinfo-Service 2021).

In dieser Auswertung wurde anhand der Wahrscheinlichkeit der Zuordnung der UAW zu LTG unterschieden. Dadurch konnten zwar Rückschlüsse darauf gezogen werden, ob die Nebenwirkungen durch LTG als Monotherapie oder durch LTG als *Add-On*-Therapie verursacht wurden, eine explizite Trennung dieser Gruppen war jedoch nicht möglich.

4.4 Effektivität von Lamotrigin

4.4.1 Gesamteffektivität der Mono- und Kombinationstherapie

188 Patienten wurden mit LTG als Monotherapie und 90 Patienten mit der Kombination aus LTG und einem der fünf häufigsten Kombinationspartner behandelt. Sowohl unter einer Mono- als auch einer Kombinationstherapie wurde bei mehr als 50% der Patienten ein anhaltender therapeutischer Effekt erzielt und damit bei vergleichbar vielen Patienten, wie in den Ergebnissen anderer Studien (Biton et al. 2005; Naritoku et al. 2007; Reunanen et al. 1996). Der Austausch von nicht wirksamen Kombinationspartnern schien einigen Patienten eine Anfallsfreiheit ermöglicht zu haben, was auch in anderen Auswertungen festgestellt werden konnte (Luciano und Shorvon 2007).

Bei Betrachtung der beiden am häufigsten eingenommenen Kombinationstherapien erwies sich LEV bezüglich einer Anfallsfreiheit als effektiverer Kombinationspartner als VPA, allerdings ohne, dass der Unterschied statistisch signifikant war. In einer anderen Studie

waren die Ergebnisse ebenfalls hinweisgebend auf eine besonders gute Wirksamkeit der Kombination aus LEV und LTG (Kinirons et al. 2006). Bemerkenswerterweise wurde bei keiner der mit LTG und VPA behandelten fokalen Epilepsien eine Anfallsfreiheit festgestellt, allerdings mit der Einschränkung, dass knapp die Hälfte der Gesamteffektivitätsbeurteilungen dieser Patienten „nicht beurteilbar“ war. Zudem kann vermutet werden, dass diese bei fokalen Epilepsien eher nachrangig eingesetzte Kombination erst angewandt wurde, nachdem vorherige Therapieversuche keine ausreichende Wirkung gezeigt hatten. Dennoch konnte die in anderen Auswertungen mit eher kleinen Patientenkollektiven festgestellte gute Wirksamkeit dieser Kombination, zumindest in Bezug auf eine Anfallsfreiheit bei fokalen Epilepsien, nicht bestätigt werden (Moeller et al. 2009; Pisani et al. 1999). Es liegen jedoch insgesamt nur wenige klinische Studien vor, die sich mit der Frage nach den jeweils wirksamsten Kombinationspartnern von LTG und anderen Antiepileptika auseinandersetzen (Brodie und Sills 2011; DGN 2017). Weitere und insbesondere größere Auswertungen sind folglich nötig, um diesbezüglich belastbarere Aussagen treffen zu können.

Eine Anfallsfreiheit wurde zumindest bei fokalen Epilepsien deutlich häufiger mit LTG als Monotherapie als mit LTG als Kombinationspartner erzielt. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass LTG bei vielen dieser Patienten vermutlich den ersten Therapieversuch darstellte und diese generell besser medikamentös einzustellen waren bzw. häufiger anfallsfrei wurden als diejenigen, bei denen eine zusätzliche Gabe von Kombinationspartnern nötig war. Mit LTG als Monotherapie erreichten 40,4% aller Patienten eine Anfallsfreiheit und damit ein im Vergleich zu anderen Untersuchungen ähnlicher (Steiner et al. 1999) bzw. geringerer (Nieto-Barrera et al. 2001) Anteil von Patienten. Allerdings wurde in den meisten Studien ein kürzerer Beobachtungszeitraum angegeben, als in dieser Untersuchung für die Anfallsfreiheit vorausgesetzt war (Gamble et al. 2006). Eine in Bezug auf das Patientenkollektiv vergleichbare Studie stellte eine mindestens 12-monatige Anfallsfreiheit bei 47% der Patienten fest (Stephen et al. 2007).

Insbesondere bei Patienten mit fokalen Epilepsien und vor allem mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie war in der vorliegenden Untersuchung ein hoher Therapieerfolg mit LTG als Monotherapie zu verzeichnen, was die schon in anderen Untersuchungen beschriebene gute Wirksamkeit auf fokale Epilepsien untermauert (Marson et al. 2007a, 2007b) und die Verwendung als Medikament der ersten Wahl bei diesen Epilepsiearten zu rechtfertigen scheint (DGN 2017; Marson et al. 2021).

Patienten mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie wiesen bezüglich der Gesamteffektivität den höchsten Anteil einer Anfallsfreiheit und den niedrigsten Anteil eines Therapieversagens und damit statistisch signifikante Unterschiede zu Patienten mit generalisierten Epilepsien auf ($p = 0,037$; Cramer-V = 0,264). In der Tendenz ähnliche, jedoch weniger ausgeprägte und statistisch nicht signifikante Unterschiede bestanden zwischen läsionellen fokalen Epilepsien und generalisierten Epilepsien. Fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie wiesen mit LTG als Monotherapie häufiger eine Anfallsfreiheit und seltener ein

Therapieversagen auf als läsionelle fokale Epilepsien, die hingegen etwas mehr von einer Kombinationstherapie profitierten. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch knapp nicht signifikant.

Die genannten Ergebnisse könnten dennoch hinweisgebend auf eine leichtere bzw. effektivere medikamentöse Einstellung mit LTG bei fokalen Epilepsien sein, die keinen nachgewiesenen läsionellen Ursprung aufweisen. Die im Vergleich zu den läsionellen fokalen Epilepsien statistisch signifikant niedrigeren Dosierungen, die bei diesen Patienten für einen therapeutischen Effekt notwendig waren, könnten ebenfalls für diese Vermutung sprechen (siehe 4.4.2).

Es erscheint plausibel, dass die Ätiologie einer Epilepsieart einen wichtigen Einfluss auf die Therapieplanung hat (Balestrini et al. 2021) und vermutlich den stärksten prognostischen Faktor für die Wiederkehr von Anfällen darstellt (Beghi et al. 2015). In mehreren Auswertungen wurden geringere Remissionsraten für Patienten mit einer symptomatischen bzw. strukturellen Ätiologie als für diejenigen mit einer idiopathischen oder unbekanntem Ätiologie festgestellt (Beghi et al. 2015; Berg 2008; Bonnett et al. 2014; Giussani et al. 2016; Jallon 2003; Sillanpää et al. 2012).

In einer Untersuchung wurde hingegen eine schlechtere Anfallskontrolle bei Patienten mit Hippokampussklerose festgestellt, jedoch keine generell und statistisch signifikant bessere bei kryptogenen als bei symptomatischen fokalen Epilepsien (Stephen et al. 2001). Manch andere Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen (Semah et al. 1998). In einer anderen Auswertung konnte wiederum eine bessere Wirksamkeit von LTG auf kryptogene als auf symptomatische fokale Epilepsien aufgezeigt werden (Parmeggiani et al. 2000). Sich in dieser Hinsicht spezifisch mit LTG befassende Studien scheinen jedoch insgesamt kaum zu existieren. Es sind daher weitere vergleichbare Untersuchungen nötig, um die Unterschiede in der Wirksamkeit von LTG auf die Unterarten der fokalen Epilepsien und damit den Stellenwert der Ätiologie in der Therapie dieser Epilepsien besser einordnen zu können.

Mit LTG als Monotherapie war eine Anfallsfreiheit bei Patienten mit generalisierten Epilepsien seltener und ein Therapieversagen häufiger als bei Patienten mit fokalen Epilepsien, was die schlechtere Wirkung auf diese Epilepsiearten unterstreicht. Die SANAD-Studie aus dem Jahr 2007 gehört zu den wenigen Auswertungen, in denen die Wirkung von LTG als Monotherapie auf generalisierte Epilepsien untersucht wurde und sie stellte eine im Vergleich zu VPA und TPM geringere Wirksamkeit von LTG fest (Marson et al. 2007a). In einer sich mit kindlichen Absence-Epilepsien befassenden Untersuchung war LTG weniger wirksam als ESM und VPA (Glaser et al. 2013; Glaser et al. 2010). Da es aber vergleichsweise wenige Studien zu geben scheint, die die Wirksamkeit von LTG als Monotherapie auf generalisierte Epilepsien untersuchen, sind weitere belastbare Auswertungen nötig, um zu einer besseren Einschätzung des Stellenwerts von LTG in der Therapie dieser Epilepsiearten zu gelangen (Marson et al. 2007a; Shorvon et al. 2015).

Die Verteilung der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen von LTG als Kombinationspartner unterschied sich deutlich zu derjenigen von LTG als Monotherapie. Patienten mit fokalen Epilepsien wiesen mit LTG als Kombinationspartner einen geringeren Anteil der Gesamteffektivität „Voller Effekt“ und einen höheren Anteil der Gesamteffektivität „Kein Effekt“ als Patienten mit generalisierten Epilepsien auf ($p = 0,016$; Cramer-V = 0,388). Außerdem war bei generalisierten Epilepsien eine höhere Anzahl des „vollen Effekts“ zu verzeichnen, bei fokalen Epilepsien hingegen eine höhere Anzahl eines „teilweisen Effekts“ ($p = 0,007$; Cramer-V = 0,359).

Eine Kombinationstherapie erzielte folglich bei fokalen Epilepsien nur selten eine Anfallsfreiheit, jedoch insbesondere bei läsionellen fokalen Epilepsien häufig einen Teileffekt. Der Anteil eines „teilweisen Effekts“ war bei fokalen Epilepsien mit 41,7% der Gesamteffektivitäts-Beurteilungen höher als mit LTG als Monotherapie und damit ähnlich hoch wie in anderen Auswertungen (Naritoku et al. 2007). Ein Grund für die geringe Anzahl an Patienten mit durch LTG als Kombinationspartner erreichter Anfallsfreiheit könnte sein, dass bei vielen vermutlich bereits ein vorangegangener, nicht ausreichend wirksamer Therapieversuch unternommen worden war und diese Patienten damit grundsätzlich schwerer zu therapieren waren als solche mit einer Monotherapie. Die genannten Ergebnisse entsprechen teilweise denjenigen anderer Studien, die einerseits eine gute Wirksamkeit von LTG als *Add-On*-Therapie auf fokale Anfallsformen festgestellt haben (Jawad et al. 1989; Naritoku et al. 2007; Schapel et al. 1993), aber auch eine niedrige Rate einer durch Kombinationstherapien erreichten Anfallsfreiheit bei refraktären fokalen Epilepsien (Arzimanoglou et al. 2001; Gazzola et al. 2007).

Patienten mit generalisierten Epilepsien profitierten dementsprechend in einem höheren Maße von einer Kombinationstherapie als Patienten mit fokalen Epilepsien, was den Ergebnissen anderer Studien ähnelt, die eine gute und teilweise bessere Wirksamkeit von LTG als Kombinationspartner auf generalisierte Epilepsien ermittelt haben (Arzimanoglou et al. 2001; Biton et al. 2005; Brodie und Yuen 1997; Buchanan 1996). Im Gegensatz zu fokalen Epilepsien konnte bei generalisierten Epilepsien anteilmäßig häufiger eine Anfallsfreiheit mit LTG als Kombinationspartner erreicht werden und es trat seltener ein Therapieversagen auf als mit LTG als Monotherapie, allerdings ohne, dass diese Unterschiede statistisch signifikant waren.

4.4.2 Dosisabhängige Effektivität der Mono- und Kombinationstherapie

In der Behandlung mit LTG als Monotherapie lagen die häufigsten verabreichten Dosierungen zwischen 200 – 299 mg und damit im Bereich der allgemein empfohlenen Tagesdosis (Warshavsky et al. 2016). Die Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven mit Schwangeren und denjenigen ohne Schwangere betrafen vor allem den Anteil der Effektivitätsbeurteilung „Voller Effekt“ und tendenziell die höheren Dosierungen, was vermutlich mit der während der Schwangerschaft erhöhten *Clearance* und konsekutiv notwendigen

Dosissteigerung von LTG zu erklären ist (Shorvon et al. 2015). Mit LTG als Kombinationspartner lagen die häufigsten verabreichten Dosierungen zwischen 400 – 599 mg und die für einen therapeutischen Effekt nötigen Dosierungen waren insgesamt höher als mit LTG als Monotherapie.

Patienten, die LTG als Monotherapie erhielten, wurden folglich nicht nur generell häufiger anfallsfrei, sondern benötigten auch geringere Dosierungen für einen Therapieerfolg als diejenigen, bei denen eine zusätzliche Gabe von Kombinationspartnern nötig war. Ein Grund dafür könnte sein, dass Patienten, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden, vermutlich generell schwerer medikamentös einstellbar waren (siehe 4.4.1).

Dass bei der Behandlung mit LTG als Kombinationspartner eine höhere Dosierung von Nutzen sein könnte, entspricht den Ergebnissen anderer Studien, in denen beispielsweise eine bessere Wirksamkeit von LTG als Kombinationspartner in der Therapie von refraktären, fokalen Anfällen bei einer Dosierung von 500 mg als bei einer Dosierung von 300 mg festgestellt wurde (Matsuo et al. 1993). Insgesamt scheint es jedoch sowohl bezüglich der Mono- als auch der Kombinationstherapie nur wenige Auswertungen zu geben, die die Effektivität der Standard-Dosis von LTG mit der Wirksamkeit von höheren Dosierungen über 400 mg vergleichen (Matsuo 1999; Shorvon et al. 2015).

Bei genauer Betrachtung der dosisabhängigen Effektivitätsbeurteilungen von LTG als Monotherapie wurde ein „voller Effekt“ bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie anteilmäßig am häufigsten und fast ausschließlich in Dosierungen von weniger als 400 mg erzielt. Bei läsionellen fokalen Epilepsien trat eine Anfallsfreiheit zwar insgesamt seltener, aber auch in höheren Dosierungen auf ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,468). Die relative Chance, einen „vollen Effekt“ in Dosierungen ≥ 400 mg zu erreichen, war bei läsionellen fokalen Epilepsien 16,0 x höher als bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie. Mit LTG als Kombinationspartner konnte eine Anfallsfreiheit jeweils nur selten erzielt werden.

Ein „teilweiser Effekt“ konnte mit LTG als Monotherapie bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie ebenfalls häufiger in Dosierungen < 400 mg erzielt werden und bei läsionellen fokalen Epilepsien häufiger in höheren Dosierungen ($p < 0,001$; Cramer-V = 0,608). Bei alleiniger Betrachtung der Dosierungen < 400 mg konnte ein Teileffekt bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie deutlich häufiger mit LTG als Monotherapie erreicht werden und bei läsionellen fokalen Epilepsien etwas häufiger mit LTG als Kombinationspartner ($p = 0,005$; Cramer-V = 0,354). In Dosierungen ≥ 400 mg konnte bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie fast nur mit LTG als Kombinationspartner ein „teilweiser Effekt“ erzielt werden, bei läsionellen fokalen Epilepsien hingegen auch häufig mit LTG als Monotherapie und mit LTG als Kombinationspartner fast doppelt so oft wie bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie ($p = 0,005$; Cramer-V = 0,299). Letztgenannte Unterschiede waren jedoch lediglich ohne Schwangere statistisch signifikant, vermutlich da durch diese insbesondere die hohen Dosierungen verzerrt wurden.

In der Therapie fokaler Epilepsien unbekannter Ätiologie wurde mit LTG als Monotherapie folglich fast ausschließlich in relativ niedrigen Dosierungen eine Anfallsfreiheit oder ein Teileffekt erzielt. Bei lediglich 1 von 34 Patienten, die eine dosisabhängige Anfallsfreiheit erreichten und bei 3 von 18 Patienten, die eine teilweise Wirksamkeit aufwiesen, wurde der jeweilige Effekt in Dosierungen ≥ 400 mg erzielt. In der Therapie läsioneller fokaler Epilepsien wurde mit LTG als Monotherapie hingegen bei 11 von 25 Patienten, die eine dosisabhängige Anfallsfreiheit erzielten und bei 11 von 16 Patienten, bei denen LTG einen Teileffekt hatte, der jeweilige Effekt in Dosierungen ≥ 400 mg erzielt. Eine Dosissteigerung ≥ 600 mg erreichte noch bei 7 Patienten eine dosisabhängige Anfallsfreiheit und bei 6 Patienten einen Teileffekt, war allerdings auch mit vermehrt auftretenden Nebenwirkungen verbunden (siehe 4.3). Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie profitierten folglich insgesamt in höherem Maße von einer Dosissteigerung während der Behandlung mit LTG. Anders formuliert, war bei diesen Patienten oftmals eine höhere Dosis für den therapeutischen Effekt nötig als bei Patienten mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie.

In anderen Untersuchungen wurde ebenfalls postuliert, dass bei der Therapie mit LTG verschiedene Patientengruppen von unterschiedlich hohen Dosierungen profitieren könnten. Warshavsky et al. (2016) sahen einen Zusammenhang zwischen einer höheren effektiven Dosierung von LTG und dem Alter bzw. der Erkrankungsdauer der Patienten. Das Alter könnte auch in den hier vorgestellten Ergebnissen eine Rolle gespielt haben, da die Patienten mit läsioneller fokaler Epilepsie durchschnittlich etwas älter waren als diejenigen mit fokaler Epilepsie unbekannter Ätiologie (siehe 4.1). Allerdings erscheint es angesichts der nicht übermäßig deutlichen Altersunterschiede unwahrscheinlich, dass die statistisch signifikanten Differenzen hinsichtlich der dosisabhängigen Effektivität durch diese in Gänze erklärt werden können.

Naheliegender wäre, dass die Ätiologie der fokalen Epilepsien eine Rolle für die Höhe der wirksamen Dosierung spielt. Die Ätiologie einer Epilepsieart beeinflusst die Therapieplanung (Balestrini et al. 2021) und ist wahrscheinlich der stärkste prognostische Faktor für die Wiederkehr von Anfällen (Beghi et al. 2015). Mehrere Untersuchungen haben höhere Remissionsraten für Epilepsien mit unbekannter oder idiopathischer Ätiologie als für Epilepsien mit symptomatischer bzw. struktureller Ursache aufgezeigt (siehe 4.4.1). Aufgrund dieser Ergebnisse und derjenigen der vorliegenden Auswertung wäre es vorstellbar, dass die medikamentöse Einstellung mit LTG bei Epilepsien ohne nachgewiesenen läsionellen Ursprung niedrigschwelliger und mit geringeren Dosierungen zu erreichen sein könnte als bei Epilepsien mit zerebraler Läsion. Durch das Fehlen ähnlicher Studien, die Unterschiede im Hinblick auf die wirksamste Dosierung von LTG zwischen den Unterarten der fokalen Epilepsien untersuchen, können die Ergebnisse jedoch nicht verglichen werden.

Bei Patienten mit generalisierten Epilepsien konnte mit LTG als Kombinationspartner in Dosierungen < 400 mg häufiger eine Anfallsfreiheit erzielt werden als bei Patienten mit fokalen Epilepsien, bei denen diese wiederum häufiger als Monotherapie erreicht wurde

($p = 0,001$; Cramer-V = 0,342). Die Verteilung in den höheren Dosierungen war in der Tendenz ähnlich, die Unterschiede jedoch lediglich mit Schwangeren statistisch signifikant ($p = 0,019$; Cramer-V = 0,373). Der „volle Effekt“ wurde bei generalisierten Epilepsien mit LTG als Monotherapie insgesamt häufiger in Dosierungen <400 mg erreicht und als Kombinationspartner häufiger in höheren Dosierungen, allerdings ohne, dass die Unterschiede statistisch signifikant waren ($p = 0,061$). Ein Teileffekt wurde häufiger mit LTG als Kombinationspartner und in höheren Dosierungen als mit LTG als Monotherapie erzielt.

Patienten mit generalisierter Epilepsie erreichten durch LTG als Kombinationspartner folglich generell häufiger eine Anfallsfreiheit als Patienten mit fokaler Epilepsie, die diese in jeglicher Dosierung nur selten erzielten. Zudem profitierten Patienten mit generalisierter Epilepsie während der Behandlung mit LTG als Kombinationspartner oftmals von einer Dosissteigerung. Bei 9 von 15 Patienten mit generalisierter Epilepsie, die mit LTG als Kombinationspartner eine dosisabhängige Anfallsfreiheit erreichten und bei 10 von 15 Patienten, die eine teilweise Wirksamkeit aufwiesen, wurde der jeweilige Effekt in Dosierungen ≥ 400 mg erzielt. Eine Dosissteigerung ≥ 600 mg war bei 7 Patienten mit einem therapeutischen Effekt verbunden.

Durch das Fehlen ähnlicher Auswertungen können die dosisabhängige Wirksamkeit von LTG auf generalisierte Epilepsien und etwaige Unterschiede zu den fokalen Epilepsien nur schwer verglichen werden. Es erscheint insgesamt lohnenswert, der Frage nach Unterschieden in der Höhe wirksamer Dosierungen von LTG bei der Therapie verschiedener Epilepsiearten weiter nachzugehen, da die klinische Relevanz in der potenziellen Einschätzung einer effektiven Dosierung anhand der diagnostizierten Epilepsieart und der damit einhergehenden Vermeidung von Über- bzw. Unterdosierungen liegen würde.

4.5 Limitationen

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Datenauswertung dar und weist alle potenziell damit einhergehenden Nachteile auf. Verzerrungen durch subjektive Annahmen und Fehler in der Dokumentation der Patientenangaben sowie der anschließenden Auswertung sind nicht auszuschließen. Die Genauigkeit, insbesondere von ambulanten Arztbriefen, ist zudem in hohem Maße von der Erinnerung der Patienten abhängig. Wirksamkeit und Nebenwirkungen von LTG wurden nicht mit den möglichen Effekten einer Placebo-Therapie oder anderer Antiepileptika verglichen. Das untersuchte Patientenkollektiv stellt eine zufällige Stichprobe aller in der klinischen Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen mit LTG behandelten Epilepsie-Patienten dar. Damit kann es zwar als repräsentativ für die Patienten dieser Klinik gelten, nicht aber per se für alle Patienten mit einer Epilepsie. Der Umfang der Stichprobe ist auf 254 Patienten begrenzt und insbesondere bei Betrachtung der einzelnen Epilepsiearten sind die Fallzahlen entsprechend limitiert. Generell sind prospektive Studiensettings notwendig, um die hier vorgestellten Ergebnisse und Hypothesen zu bestätigen und Zusammenhänge auf mögliche Kausalitäten hin zu überprüfen.

5 Zusammenfassung

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Krankheitsbildern und betreffen sämtliche Altersgruppen. Sie werden je nach betroffener Hirnregion in fokale, generalisierte und unklassifizierbare Epilepsien sowie anhand ihrer Ätiologie eingeteilt. Die Diagnose erfolgt überwiegend klinisch, per EEG und durch zerebrale Bildgebung. Die Therapie besteht primär aus Antiepileptika und in zweiter Linie aus Stimulations- bzw. operativen Verfahren. Lamotrigin gilt bei fokalen Epilepsien als Antiepileptikum der ersten Wahl sowie bei generalisierten Epilepsien als Alternativtherapie und wird aufgrund des breiten Wirkungsspektrums und günstigen Nebenwirkungsprofils häufig eingesetzt. Während die generelle Wirkung auf fokale Epilepsien gut belegt ist, liegen nur wenige Studien vor, die sich mit einem möglichen Einfluss der Ätiologie auf die Effektivität von Lamotrigin und mit Unterschieden hinsichtlich einer wirksamen Dosierung auseinandersetzen. Bezüglich der Wirksamkeit auf generalisierte Epilepsien sowie der günstigsten Kombinationstherapien besteht ebenfalls ein Bedarf an weiteren Studien. Zudem existieren nur wenige Auswertungen, die sich mit dem Potenzial von EEG-Befunden als prognostische Marker für die Effektivität von Antiepileptika und speziell von Lamotrigin befassen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit von Lamotrigin als Monotherapie und als Kombinationspartner auf verschiedene Epilepsiearten, etwaige Unterschiede in den jeweils wirksamen Dosierungen sowie die Effektivität verschiedener Kombinationstherapien zu erfassen. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob EEG-Befunde einen Zusammenhang mit der Wirksamkeit von Lamotrigin aufweisen und welche Nebenwirkungen während der Behandlung mit Lamotrigin am häufigsten auftreten. Hierfür wurden die Arztbriefe von 254 Patienten, die in der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund einer Epilepsie mit Lamotrigin behandelt worden waren, retrospektiv erfasst und statistisch ausgewertet.

In dem Patientenkollektiv befanden sich mehr Frauen als Männer, was vermutlich zum Teil auf die geringe teratogene Wirkung von Lamotrigin und den damit einhergehenden verbreiteten Einsatz bei Frauen zurückzuführen ist. Es waren deutlich mehr Patienten mit fokalen Epilepsien als mit generalisierten Epilepsien vertreten. Läsionelle fokale Epilepsien waren häufiger als fokale Epilepsien unbekannter Ätiologie, was mit Fortschritten in der Diagnostik begründet werden kann. Patienten mit generalisierten Epilepsien waren durchschnittlich jünger als mit fokalen Epilepsien, was vermutlich am prinzipiell niedrigeren Erkrankungsalter bei generalisierten Epilepsien liegt. Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien waren älter als Patienten mit fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz von zerebralen Läsionen in älteren Bevölkerungsgruppen.

Es wurden für alle untersuchten Epilepsiearten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den EEG-Befunden und der Gesamteinschätzung des Therapieerfolgs festgestellt. Unauffällige EEG-Befunde wurden häufiger bei Patienten erhoben, die unter der

Therapie mit Lamotrigin eine Anfallsfreiheit erreichten, pathologische EEG-Befunde hingegen häufiger bei Patienten, bei denen Lamotrigin keine Wirkung zeigte. Die Ergebnisse waren bei den läsionellen fokalen Epilepsien am deutlichsten, was am ehesten mit dem Vorliegen einer lokalisierbaren strukturellen Hirnveränderung begründet werden kann, die vermutlich häufiger mit einem auffälligen und dadurch eventuell stärker mit dem Therapieansprechen korrelierenden EEG einhergeht. Insgesamt kann durch diese Ergebnisse ein gewisser prädiktiver Wert von EEG-Untersuchungen für das Ansprechen auf eine Behandlung mit Lamotrigin vermutet werden.

Nebenwirkungen von Lamotrigin traten bei Dosierungen ≥ 600 mg statistisch signifikant häufiger auf als bei niedrigeren Dosierungen. 39,4% der Patienten wiesen Nebenwirkungen auf, die wahrscheinlich auf Lamotrigin zurückzuführen waren. Zu den häufigsten zählten Schwindel, Insomnie, Sedierung/Müdigkeit, Sehstörung, Ataxie und Tremor.

Sowohl mit Lamotrigin als Mono- als auch als Kombinationstherapie wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten ein therapeutischer Effekt erzielt. Mit einer Monotherapie konnte häufiger eine Anfallsfreiheit erreicht werden und die für eine therapeutische Wirksamkeit notwendigen Dosierungen waren geringer als mit einer Kombinationstherapie, vermutlich aufgrund der generell leichteren medikamentösen Einstellung von Patienten, die lediglich ein Antiepileptikum benötigten. Bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie wurde mit Lamotrigin als Monotherapie statistisch signifikant häufiger eine Anfallsfreiheit und seltener ein Therapieversagen verzeichnet als bei generalisierten Epilepsien, was die bessere Wirksamkeit von Lamotrigin auf fokale Epilepsien unterstreicht, zumindest auf diejenigen ohne nachgewiesenen läsionellen Ursprung. Mit einer Kombinationstherapie wurde bei fokalen Epilepsien nur selten eine Anfallsfreiheit, jedoch häufig ein Teileffekt erzielt.

Bei fokalen Epilepsien unbekannter Ätiologie wurde mit Lamotrigin als Monotherapie eine Anfallsfreiheit nicht nur am häufigsten, sondern auch fast ausschließlich in Dosierungen < 400 mg erzielt. Bei lediglich 4 von 52 Patienten wurde ein therapeutischer Effekt durch höhere Dosierungen erreicht. Im Gegensatz dazu erzielten 22 von 41 Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien eine Anfallsfreiheit oder einen Teileffekt in Dosierungen ≥ 400 mg. Patienten mit läsionellen fokalen Epilepsien benötigten dementsprechend oftmals höhere Dosierungen für einen Therapieerfolg, was einen Einfluss der Ätiologie auf die Höhe der wirksamen Dosierung einer Lamotrigin-Therapie vermuten lässt.

Im Gegensatz zu fokalen Epilepsien trat bei der Behandlung generalisierter Epilepsien mit Lamotrigin als Kombinationspartner statistisch signifikant häufiger eine Anfallsfreiheit und seltener ein Therapieversagen auf als mit Lamotrigin als Monotherapie. Diese Patienten profitierten folglich in hohem Maße von einer Kombinationstherapie. Bei 19 von 30 Patienten wurde ein therapeutischer Effekt zudem in Dosierungen ≥ 400 mg erzielt.

Generell sind weitere und insbesondere prospektive Untersuchungen nötig, um die Ergebnisse dieser Arbeit besser vergleichen und Zusammenhänge auf mögliche Kausalitäten hin überprüfen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Abelson-Mitchell N (2008): Epidemiology and prevention of head injuries: literature review. *J Clin Nurs* 17, 46-57
- Aronson JK: *Side Effects of Drugs Annual: A Worldwide Yearly Survey of New Data in Adverse Drug Reactions*; Elsevier Science, Amsterdam 2012
- Arzimanoglou A, Kulak I, Bidaut-Mazel C, Baldy-Moulinier M (2001): Optimal use of lamotrigine in clinical practice: results of an open multicenter trial in refractory epilepsy. *Rev Neurol* 157, 525-536
- Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, Walker MC (2021): The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord* 23, 1-16
- Beghi E (2020): The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 54, 185-191
- Beghi E, Giussani G, Sander JW (2015): The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disord* 17, 243-253
- Benjamin O, Colvin P, Kibuuka M, Alarcón G, Richardson MP, Terry JR (2011): EEG frequency during spike-wave discharges may predict treatment outcome in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 52, e45-e48
- Berg AT (2008): Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 49, 13-18
- Berg AT, Shinnar S (1991): The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 41, 965-972
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, et al. (2010): Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51, 676-685
- Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA (2005): Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 65, 1737-1743
- Biton V, Shneker BF, Naritoku D, Hammer AE, Vuong A, Caldwell PT, Messenheimer JA (2013): Long-Term Tolerability and Safety of Lamotrigine Extended-Release: Pooled Analysis of Three Clinical Trials. *Clin Drug Investig* 33, 359-364
- Biton V, Di Memmo J, Shukla R, Lee YY, Poverenova I, Demchenko V, Saiers J, Adams B, Hammer A, Vuong A, et al. (2010): Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav* 19, 352-358
- Blümcke I, Hamer HM (2012): Neuropathologie und Ätiologie fokaler Epilepsien. *Nervenarzt* 83, 181-186
- Bonnett L, Smith CT, Smith D, Williamson P, Chadwick D, Marson AG (2012): Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal

- epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol* **11**, 331-340
- Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG (2014): Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* **83**, 552-560
- Brodie MJ, Yuen AW (1997): Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* **26**, 423-432
- Brodie MJ, Sills GJ (2011): Combining antiepileptic drugs - rational polytherapy? *Seizure* **20**, 369-375
- Buchanan N (1996): Lamotrigine: clinical experience in 200 patients with epilepsy with follow-up to four years. *Seizure* **5**, 209-214
- Cavanna AE, Ali F, Rickards HE, McCorry D (2010): Behavioral and cognitive effects of anti-epileptic drugs. *Discov Med* **9**, 138-144
- Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise C, Argentoni-Baldochi M (2013): Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. *Seizure* **22**, 396-400
- DGN (2017): Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017/>; Zugriff am 28.01.2021
- Dunn N, Wilton L, Shakir S (1999): Stevens-Johnson syndrome and antiepileptics. *Lancet* **354**, 1033-1034
- Ellis PD: *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*; Cambridge University Press, Cambridge 2010
- Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF (2016): Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery* **79**, 345-353
- Fachinfo-Service RLSG (2021): Fachinformation 007443-61411 - Lamictal. <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007443>; Zugriff am 19.05.2021
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N (2017): Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* **88**, 296-303
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, et al. (2010): Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* **51**, 899-908
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M, et al. (2014): ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* **55**, 475-482

- Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, et al. (2018): Anleitung („instruction manual“) zur Anwendung der operationalen Klassifikation von Anfallsformen der ILAE 2017. *Z Epileptol* **31**, 282-295
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M (2005): The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* **12**, 245-253
- Gambardella A, Labate A, Colosimo E, Ambrosio R, Quattrone A (2008): Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam. *Neuropsychiatr Dis Treat* **4**, 33-38
- Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, Marson AG (2006): A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* **66**, 1310-1317
- Gazzola DM, Balcer LJ, French JA (2007): Seizure-Free Outcome in Randomized Add-on Trials of the New Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* **48**, 1303-1307
- Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Erba G, Franchi C, Nobili A, Sander JW, Beghi E, Group E (2016): Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population-based study. *Eur J Neurol* **23**, 1218-1227
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T (2006): ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* **47**, 1094-1120
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Adamson PC (2013): Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* **54**, 141-155
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Capparelli EV, Adamson PC (2010): Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* **362**, 790-799
- Goa KL, Ross SR, Chrisp P (1993): Lamotrigine. *Drugs* **46**, 152-176
- González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ (2019): Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* **30**, 219-230
- Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L (2017): Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci* **15**, Doc09
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB (2012): Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* **78**, 1692-1699
- Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, Resor SR, Jr. (2006): Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* **47**, 318-322
- Höller Y, Helmstaedter C, Lehnertz K (2018): Quantitative Pharmaco-Electroencephalography in Antiepileptic Drug Research. *CNS Drugs* **32**, 839-848
- Huff JS, Murr N: Seizure (StatPearls); StatPearls Publishing, Treasure Island (FL) 2020
- Jallon P: Prognosis of Epilepsies; John Libbey Eurotext, Montrouge 2003

- Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC (1989): Controlled Trial of Lamotrigine (Lamictal) for Refractory Partial Seizures. *Epilepsia* 30, 356-363
- Kane N, Acharya J, Beniczky S, Caboclo L, Finnigan S, Kaplan PW, Shibasaki H, Pressler R, van Putten M (2017): A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract* 2, 170-185
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW (2006): Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 5, 317-322
- Kim SE, Park KM, Kim SH, Kwon OY, No SK (2010): Presence of epileptiform discharges on initial EEGs are associated with failure of retention on first antiepileptic drug in newly diagnosed cryptogenic partial epilepsy: A 2-year observational study. *Seizure* 19, 536-539
- Kinirons P, McCarthy M, Doherty CP, Delanty N (2006): Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure* 15, 387-392
- Li XW, He H, Liu YF, Gao F, Wei D, Meng XD, Ma L, Jiang W (2012): Effectiveness and safety assessment of lamotrigine monotherapy for treatment of epilepsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16, 1409-1413
- Luciano AL, Shorvon SD (2007): Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 62, 375-381
- Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach JP, Sills G, Tudur-Smith C, Plumpton C, Hughes DA, Williamson P, et al. (2021): The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 397, 1363-1374
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, et al. (2007a): The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369, 1016-1026
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, et al. (2007b): The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369, 1000-1015
- Matsuo F (1999): Lamotrigine. *Epilepsia* 40, s30-s36
- Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, Lineberry CG (1993): Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 43, 2284-2291
- McHugh ML (2013): The chi-square test of independence. *Biochem Med* 23, 143-149
- Messenheimer JA (1998): Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 25, S14-18

- Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM (2009): Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 50, 475-479
- Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, Karlov VA, Lee BI, Pohl LR (2007): Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology* 69, 1610-1618
- Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG (2017): Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev* 12, Cd011412
- Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, Christe W, Pedersen B, Kane K, O'Neill F (2001): A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 46, 145-155
- Panebianco M, Bresnahan R, Ramaratnam S, Marson AG (2020): Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 3, Cd001909
- Parmeggiani L, Belmonte A, Ferrari AR, Perucca E, Guerrini R (2000): Add-on lamotrigine treatment in children and young adults with severe partial epilepsy: an open, prospective, long-term study. *J Child Neurol* 15, 671-674
- Pfäfflin M, Stefan H, May TW (2020): Wie viele Patienten mit Epilepsie gibt es in Deutschland, und wer behandelt sie? *Z Epileptol* 33, 218-225
- Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A (1999): The Efficacy of Valproate-Lamotrigine Comedication in Refractory Complex Partial Seizures: Evidence for a Pharmacodynamic Interaction. *Epilepsia* 40, 1141-1146
- Ramaratnam S, Panebianco M, Marson AG (2016): Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Cd001909
- Reunanen M, Dam M, Yuen AWC (1996): A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 23, 149-155
- Sadler M (1999): Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 40, 322-325
- Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J (1987): Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology - Part II. Clinical applications (pharmac EEG imaging). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 9, 385-408
- Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, Berkovic SF, Mashford ML, Dunagan FM, Yuen WC, Davies G (1993): Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56, 448-453
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. (2018): ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Z Epileptol* 31, 296-306
- Schneble H: Epilepsie: Erscheinungsformen, Ursachen, Behandlung. 3. Auflage; C.H.BECK, München 2017

- Semah F, Picot M-C, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M (1998): Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 51, 1256-1262
- Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, Marchal C, Thomas P, Ryvlin P (2004): The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. *Epileptic Disord* 6, 255-265
- Seneviratne U, Cook M, D'Souza W (2012): The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 53, 2079-2090
- Shorvon S, Perucca E, Engel J, Jr.: *The Treatment of Epilepsy*. 4. Auflage; John Wiley & Sons Inc., Hoboken 2015
- Shorvon SD (2011): The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 52, 1052-1057
- Sillanpää M, Saarinen M, Schmidt D (2012): Long-term risks following first remission in childhood-onset epilepsy. A population-based study. *Epilepsy Behav* 25, 145-149
- Specchio N, Boero G, Michelucci R, Gambardella A, Giallonardo AT, Fattouch J, Di Bonaventura C, de Palo A, Ladogana M, Lamberti P, et al. (2008): Effects of levetiracetam on EEG abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 49, 663-669
- Stafstrom CE, Carmant L (2015): Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 5
- Steinbaugh L, Szaflarski JP (2010): Adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures: focus on once-daily lamotrigine. *Drug Des Devel Ther* 4, 337-342
- Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, Park DM, Abbott R (1999): Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 40, 601-607
- Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ (2001): Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia* 42, 357-362
- Stephen LJ, Sills GJ, Leach JP, Butler E, Parker P, Hitiris N, Leach VM, Wilson EA, Brodie MJ (2007): Sodium valproate versus lamotrigine: a randomised comparison of efficacy, tolerability and effects on circulating androgenic hormones in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 75, 122-129
- Syvetsen M, Koht J, Nakken KO (2015): Prevalence and incidence of epilepsy in the Nordic countries. *Tidsskr Nor Laegeforen* 135, 1641-1645
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F (2011): Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 10, 609-617
- Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kälviäinen R, Trinka E (2015): Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 56, 1006-1019

- Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, Buyle S, Hallström Y, Hon P, Muscas GC, et al. (2013): KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 1138-1147
- Warshavsky A, Eilam A, Gilad R (2016): Lamotrigine as monotherapy in clinical practice: efficacy of various dosages in epilepsy. *Brain Behav* 6, e00419
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M (2001): A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N Engl J Med* 345, 311-318
- Yalçın B, Karaduman A (2000): Stevens-Johnson syndrome associated with concomitant use of lamotrigine and valproic acid. *J Am Acad Dermatol* 43, 898-899

Danksagung

Ich möchte insbesondere Herrn Prof. Dr. med. N. Focke herzlich für die sehr engagierte und kompetente sowie stets wertschätzende Betreuung danken.

Auch meinem zweiten Betreuer, Herrn Prof. Dr. med. K. Brockmann, danke ich für seine freundliche und hilfsbereite Unterstützung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der klinischen Neurophysiologie bzw. Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen danke ich für ihre Hilfsbereitschaft bei der Einarbeitung, bei der Lösung praktischer Problemstellungen und für ihre fachliche Expertise.

Nicht zuletzt danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für medizinische Statistik in Göttingen für ihren Rat bezüglich der statistischen Auswertung und den Mitarbeiterinnen des Promotionsbüros für ihre Hilfe bei Fragen zu formalen Anforderungen und zum organisatorischen Ablauf.