

Kurzberichte aus der  
internationalen medizinischen Literatur  
und von Kongressen

## Generalisierte Anfälle

### Valproinsäure weiterhin Antiepileptikum der ersten Wahl

In einer großen randomisierten kontrollierten Studie in England wurden 716 Patienten mit generalisierten Anfällen entweder mit Valproinsäure, Lamotrigin oder Topiramamat behandelt. Über alle Patienten hinweg war Valproinsäure signifikant besser wirksam als Topiramamat und gleich wirksam wie Lamotrigin. Für Patienten mit idiopathischen generalisierten Anfällen war allerdings Valproinsäure wirksamer als Lamotrigin und Topiramamat.

Epilepsie ist eine häufige Erkrankung und betrifft 0,5 bis 1 % der Bevölkerung. Man unterscheidet prinzipiell zwischen fokalen und generalisierten Anfällen. Von den klassischen Antiepileptika wird bei generalisierten Anfällen als Antiepileptikum der ersten Wahl Valproinsäure (z. B. Ergenyl®) empfohlen.

#### Studiendesign

Die englische Arbeitsgruppe führte eine große prospektive randomisierte und kontrollierte offene Studie durch, in der 716 Patienten aufgenommen wurden, davon etwa 63 % mit einer idiopathischen generalisierten Epilepsie. Die Patienten wurden auf Valproinsäure, Lamotrigin (z. B. Lamictal®) oder Topiramamat (Topamax®) randomisiert, wobei die Dosis des Antiepileptikums dem behandelnden Arzt überlassen wurde. Die Behandlung erfolgte zwischen 1999 und 2004 und die letzten Beobachtungen wurden Anfang 2006 abgeschlossen.

#### Ergebnisse

Der erste Endpunkt der Studie war die Zeit von der Randomisierung bis zum Versagen der Medikation. Hier war über alle Patienten hinweg Valproinsäure besser wirksam als Topiramamat (Odds-Ratio [OR] 1,57; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 1,19–2,08), aber nicht signifikant verschieden von Lamotrigin (1,25 [0,94–1,68]). Bei den Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie

war Valproinsäure beiden anderen Antiepileptika überlegen (OR vs. Lamotrigin 1,55 [1,07–2,24]; vs. Topiramamat 1,89 [1,32–2,70]).

Der zweite Endpunkt war die Dauer von der Randomisierung bis zu einem einjährigen Zeitraum von Anfallsfreiheit. Auch hier war Valproinsäure insgesamt signifikant besser wirksam als Lamotrigin (OR 0,76 [0,62–0,94]) mit einer nicht signifikanten Überlegenheit gegenüber Topiramamat (OR 0,93 [0,76–1,15]). Die Unterschiede bei den Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie waren ausgeprägter (OR vs. Lamotrigin 0,68 [0,53–0,89], vs. Topiramamat 0,82 [0,64–1,06]). Lamotrigin

## Epilepsie

### Vergleich unterschiedlicher Antiepileptika zur Behandlung partieller Epilepsien

Lamotrigin ist besser wirksam als Carbamazepin und eine kostengünstigere Alternative für Patienten mit partiellen Anfällen, so das Ergebnis eines Vergleichs verschiedener Antiepileptika.

Es gibt eine Vielzahl von Antiepileptika, die zur Behandlung partieller Anfälle zugelassen sind. Als Standard-Antiepileptikum gilt Carbamazepin (z. B. Tegretal®). Dies beruht auf einer relativ großen Zahl Placebo-kontrollierter Studien und von Vergleichsstudien, die

wurde am besten vertragen. Die meisten Nebenwirkungen hatte Topiramamat, wobei hier die Persönlichkeitsveränderungen ganz im Vordergrund stehen.

#### Kommentar

Diese große, in England durchgeführte Studie wurde vom englischen Gesundheitssystem finanziert. Die Studie zeigt eindrucksvoll, dass bei Patienten mit generalisierten Anfällen weiterhin Valproinsäure die Therapie der ersten Wahl ist, da es zwar etwas schlechter verträglich, aber signifikant wirksamer ist als Lamotrigin. Diese Präferenz muss allerdings überdacht werden, wenn Frauen behandelt werden, die im gebärfähigen Alter sind und keine zuverlässige Kontrazeption betreiben. Valproinsäure ist teratogen und kann zu Neuralrohrdefekten führen.

#### Quelle

Marson AG, et al., on behalf of the SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016–26.

Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen

len allerdings bisher. In England wurde daher eine große nicht verblindete, randomisierte kontrollierte Studie begonnen, in die 1 721 Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen aufgenommen wurden, bei denen Carbamazepin eine Behandlungsalternative darstellte. Die Patienten wurden zu gleichen Teilen auf Carbamazepin, Gabapentin (z. B. Neurontin®), Lamotrigin (z. B. Lamictal®), Oxcarbazepin (Timox®, Trileptal®) und Topiramate (Topamax®) randomisiert. Die Patienten wurden nach 3, 6 und 12 Monaten und anschließend einmal pro Jahr im Krankenhaus nachuntersucht. Es gab zwei primäre Zielkriterien:

- Die Zeit von der Randomisierung bis zum Versagen der Therapie definiert als Absetzen der Studienmedikation, weil entweder keine Anfallskontrolle erfolgte oder Nebenwirkungen auftraten oder ein weiteres Antikonvulsivum hinzugegeben wurde
- Anteil der Patienten, der über ein Jahr anfallsfrei blieb

Die Behandlung erstreckte sich über maximal sechs Jahre und betrug im Mittel etwas mehr als drei Jahre. Für den ersten primären Endpunkt war Lamotrigin signifikant besser wirksam als Car-

bamazepin, Gabapentin und Topiramate und hatte eine vergleichbare Wirkung wie Oxcarbazepin. Für den zweiten Endpunkt war Carbamazepin signifikant besser als Gabapentin und tendenziell besser wirksam als Lamotrigin, Topiramate und Oxcarbazepin.

Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen waren am häufigsten bei Gabe von Carbamazepin und Topiramate und am seltensten bei Gabe von Lamotrigin und Gabapentin. Zusammengefasst zeigt diese Studie, dass Patienten mit fokalen Anfällen in der Primärtherapie zunächst mit Lamotrigin behandelt werden sollten.

#### Kommentar

Das englische Gesundheitssystem stellt immer wieder umfangreiche Mittel zur Verfügung, um klinisch wichtige Fragestellungen in großen prospektiven Studien zu untersuchen. Für ein Gesundheitssystem ist es außerordentlich wichtig, zu wissen, welches Antiepileptikum in der Primärtherapie fokaler Anfälle bei Patienten, die keine Kombinationstherapie benötigen und die üblicherweise beim niedergelassenen Neurologen oder Nervenarzt be-

treut werden, auf der einen Seite die beste Wirksamkeit und auf der anderen Seite die wenigsten Nebenwirkungen hat. Um diese Frage zu beantworten ist es nicht notwendig, Placebo-kontrollierte Studien durchzuführen, sondern es genügt, randomisierte Studien mit großen Patientenzahlen über große Zeiträume durchzuführen. Alle diese Bedingungen werden von der vorliegenden Studie erfüllt. Es zeigt sich relativ eindrucksvoll, dass Lamotrigin bei relativ wenigen Nebenwirkungen die beste Wirksamkeit hat. Es löst damit als Antiepileptikum der ersten Wahl Carbamazepin ab. Die moderneren Antiepileptika schneiden schlechter ab: Gabapentin wegen geringerer Wirksamkeit und Topiramate wegen vermehrter Nebenwirkungen.

#### Quelle

Marson AG, et al., on behalf of the SANAD Study Group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000–15.

*Prof. Dr. Hans Christoph Diener,  
Essen*

## Parkinson-Krankheit

### Rauchen und Coffeinkonsum als Schutzfaktoren?

**In einer familienbasierten Fall-Kontroll-Studie bestätigten sich Ergebnisse von bevölkerungsbasierten Studien, denen zufolge Rauchen und Coffeinkonsum vor dem Ausbruch der Erkrankung schützen. Kein protektiver Effekt ließ sich für die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika feststellen.**

Bevölkerungsbasierte Querschnittstudien geben Hinweise auf einen protektiven Effekt von Zigarettenrauchen, Coffeinkonsum und die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika gegenüber der klinischen Manifestation einer Parkinson-Erkrankung. In Familienstudien wurde ein möglicher Zusammenhang bisher kaum untersucht. Solche Daten sind aber beispielsweise für Untersuchungen zu genetischen Zusammenhängen einzelner Krankheits-

entitäten von Interesse, denn für die genetischen Analysen ist es wichtig, bestimmte Verhaltensmuster in den Familien zu erkennen und gegebenenfalls auf diese Parameter zu adjustieren. Aus diesem Grund wurde jetzt am Institut für Humangenetik in Miami (Florida/USA) eine familienbasierte Fall-Kontroll-Studie zur Assoziation zwischen einer Parkinson-Erkrankung und den Parametern Rauchen, Coffeinkonsum und Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogisti-

ka (Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen) durchgeführt.

#### Methoden

356 Parkinson-Patienten und 317 Familienangehörige (überwiegend Geschwister) machten in einem strukturierten Telefoninterview qualitative und quantitative Angaben über ihre Rauchgewohnheiten in der Vergangenheit, ebenso über den Konsum von Kaffee und anderen Coffein-haltigen Getränken sowie die Einnahme der genannten Schmerzmittel. Die statistischen Zusammenhänge zwischen diesen verschiedenen Faktoren und einer Parkinson-Erkrankung wurden berechnet.

#### Ergebnisse

Studienteilnehmer mit einer Parkinson-Erkrankung berichteten signifikant seltener als die nicht erkrankten An-