

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein
Abteilung für Pädiatrische Neurologie, Entwicklungsneurologie
und Sozialpädiatrie (iSPZ^{LMU})

**Prospektive, multizentrische, doppelblinde und
randomisierte Studie zum Vergleich von Levetiracetam
versus Sultiam zur Behandlung der benignen Epilepsie
mit zentrotemporalen Spikes (BECTS)**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kai Lars Maßmann

aus Henstedt-Ulzburg

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Ingo Borggräfe

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Jan Rémi
Priv. Doz. Dr. Tobias Freilinger

**Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Michaela Bonfert

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2015

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Fragestellung	6
2	Einleitung	7
2.1	Epilepsie im Kindes- und Jugendalter	7
2.1.1	Definitionen.....	7
2.1.2	Epidemiologie und Inzidenz.....	8
2.1.3	Klassifikation	9
2.1.4	Benigne idiopathische fokale Epilepsien des Kindesalters	10
2.1.5	Elektroenzephalographie.....	12
2.2	Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS).....	13
2.2.1	Definition	13
2.2.2	Ätiologie und Pathogenese.....	13
2.2.3	Klinik und Symptomatik	13
2.2.4	Diagnostik	14
2.2.5	Prognose	17
2.3	Therapie der BECTS	17
2.3.1	Medikamentöse Therapie	17
2.3.2	Etablierte Standardtherapie im deutschsprachigen Raum	17
2.3.3	Etablierte Therapie im angloamerikanischen Raum	18
2.3.4	Neue medikamentöse Therapieansätze	18
2.3.5	Therapie mit Levetiracetam	19
3	Material und Methoden	24
3.1	Studiendesign.....	24
3.1.1	Patientenauswahl.....	24
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
3.1.3	Abbruch der Therapie.....	26
3.1.4	Studienablauf.....	26
3.2	Studientherapie	31
3.2.1	Darreichungsform.....	31
3.2.2	Dosierungsschema.....	32
3.3	Weitere Therapie nach Studienablauf.....	32
3.4	Vergleichsparameter	33
3.4.1	Laborchemische Parameter	33
3.4.2	Wach-Schlaf EEG.....	33
3.4.3	Erfassung der Nebenwirkungen	33
3.4.4	Erfassung unerwünschter Ereignisse.....	34

3.4.5	Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.....	34
3.4.6	Beurteilung des Schweregrades unerwünschter Ereignisse	35
3.4.7	Neuropsychologische Testung.....	36
3.5	Auswertung.....	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Patientenkollektiv	38
4.2	Anfallsrezidive und Nebenwirkungen	40
4.3	Post hoc Analyse der Gesamtstudienabbrecher	41
5	Diskussion	43
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	43
5.2	Diskussion von Material und Methoden.....	43
5.3	Diskussion vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur	45
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	46
6	Zusammenfassung	48
7	Abkürzungsverzeichnis	49
8	Literaturverzeichnis.....	50
9	Anhang	59
9.1	CRF.....	59
9.2	UE.....	68
9.3	SUE.....	71
	Eidesstattliche Versicherung.....	74
	Danksagung.....	75

1 Fragestellung

Die benigne Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes, auch BECTS oder Rolando-Epilepsie genannt, ist die häufigste idiopathische fokale Epilepsie, die im Kindesalter auftreten kann. Kennzeichnend sind typischerweise einfache partielle epileptische Anfälle, die aber auch in sekundär generalisierte Anfälle übergehen können. Obwohl keine gravierenden Entwicklungs- oder neuropsychologischen Störungen beobachtet werden, kann es bei den betroffenen Kindern vorübergehend zu milden kognitiven Defiziten kommen. Die BECTS verschwindet üblicherweise im Erwachsenenalter und hat insgesamt eine gute Prognose.

Die Therapie der BECTS ist in der Fachwelt umstritten, da einerseits die epileptischen Anfälle selber sowie die Beeinträchtigung durch die pathologische elektrische Aktivität des Gehirns den Nebenwirkungen antiepileptischer Medikamente (AED) andererseits abgewogen werden müssen. Besonders bei Kindern muss darauf geachtet werden, dass der Einsatz von AEDs selbst nicht zu einer Beeinträchtigung der Reifungs- und Entwicklungsprozesse führt.

Im deutschsprachigen Raum hat sich der Einsatz von Sultiam (STM) als Standardtherapie bei BECTS etabliert. In einer Studie von Wirrell et al. wurde jedoch bei der Studienpopulation von sechs Patienten, die aufgrund von BECTS mit STM behandelt wurden eine negative Beeinflussung der kognitiven bzw. neuropsychologischen Funktion beobachtet (1).

Ein neuerer Therapieansatz der BECTS ist die medikamentöse Therapie mittels Levetiracetam (LEV). LEV wird bereits u.a. zur Therapie fokaler sowie juveniler myoklonaler Epilepsien erfolgreich eingesetzt, im angloamerikanischen Raum auch begrenzt bei BECTS. Bisherige Studien, in denen LEV als Add-on bei BECTS eingesetzt wurde, sind erfolgsversprechend, jedoch fehlen prospektive Studien, die eine Standardtherapie mit Sultiam direkt mit Levetiracetam als Monotherapeutikum vergleichen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den therapeutischen Nutzen von Levetiracetam als Monotherapeutikum in der Behandlung von Kindern mit BECTS im Vergleich zur Standardtherapie mit Sultiam in einem Zeitraum von sechs Monaten zu beurteilen und hinsichtlich folgender Parameter zu vergleichen:

- Wirksamkeit
- Verträglichkeit
- Nebenwirkungsprofil
- Einfluss auf die Kognition sowie
- Auswirkungen auf BECTS-spezifische EEG Veränderungen.

2 Einleitung

2.1 Epilepsie im Kindes- und Jugendalter

2.1.1 Definitionen

Epilepsie

Die Diagnose einer Epilepsie wird erst beim Auftreten von mindestens zwei nicht provozierten epileptischen Anfällen, d.h. ohne erkennbaren unmittelbaren Auslöser gestellt. Epilepsie wird hier definiert als die Neigung des Gehirns zum Auftreten von epileptischen Anfällen und dadurch resultierende Folgen. Das Auftreten mehrerer epileptischer Anfälle innerhalb von 24 Stunden ist dabei als *ein* Ereignis zu werten (2, 3). Als aktive Epilepsien bezeichnet man Epilepsien, bei denen mindestens ein epileptischer Anfall innerhalb der letzten fünf Jahre stattfand, unabhängig von der Tatsache ob eine medikamentöse Therapie stattfand (4).

Die „*International League against Epilepsy*“ (ILAE) definiert die verschiedenen Begriffe im Zusammenhang mit Epilepsie wie folgt (3):

Epileptischer Anfall

Ein epileptischer Anfall ist eine plötzlich auftretende Veränderung des Bewusstseins, teilweise auch mit Veränderungen der Psyche, der Motorik und der Wahrnehmung einhergehend. Ursächlich für einen epileptischen Anfall sind verschiedene zerebrale Pathologien, die exzessive synchrone Entladungen von Neuronen im Gehirn zur Folge haben (3). Das Auftreten eines isolierten epileptischen Anfalls bedeutet nicht unbedingt, dass eine Epilepsie vorliegt.

Akut symptomatischer epileptischer Anfall

Epileptische Anfälle, die innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen nach einem Schädeltrauma, einem zerebralen Insultgeschehen, bei angeborenen zerebralen Entwicklungsstörungen oder bedingt durch akute Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems auftreten, zum Beispiel bei metabolischen und toxischen Veränderungen, werden als akute symptomatische epileptische Anfälle bezeichnet (4). Hierzu zählen auch Fieberkrämpfe.

Unprovozierte epileptische Anfälle

Zu den unprovozierten epileptischen Anfällen zählen epileptische Anfälle ohne akute auslösende Situation oder Ursache. Epileptische Anfälle, die nach Ablauf der 7-Tage-Frist nach Schädeltraumata, Infektionen oder zerebralen Insultgeschehen auftreten, werden als

unprovozierte epileptische Anfälle gewertet (4).

Epilepsie im Kindes- und Jugendalter

Epileptische Anfälle bei jüngeren Kindern (unter sechs Jahren) unterscheiden sich stark von den Anfällen bei älteren Kindern und Erwachsenen. Kinder, die älter als sechs Jahre sind, tendieren zu Anfallsformen und Anfallsverläufen, wie sie auch bei Erwachsenen zu beobachten sind. Jüngere Kinder, Säuglinge und Neugeborene zeigen jedoch in der Regel während des epileptischen Anfalls weniger komplexe Verhaltensmuster. Die Feststellung einer Bewusstseinsbeeinträchtigung stellt bei sehr jungen Kindern eine weitere Schwierigkeit dar. Die typischen und im Erwachsenenalter oft vorkommenden generalisierten, tonisch-klonischen epileptischen Anfälle sowie Absence-Epilepsien sind sehr selten bei Kindern bis zu einem Alter von zwei Jahren und fast nie bei Neugeborenen zu beobachten (5).

Bei Kindern, die unter ähnlichen epileptischen Anfallstypen bzw. Mustern leiden, hat man oftmals auch Gemeinsamkeiten bezüglich anderer Eigenschaften festgestellt, wie etwa Alter bei Erkrankungsbeginn, Stand der motorischen und kognitiven Entwicklung sowie die feststellbaren EEG-Pathologien.

2.1.2 Epidemiologie und Inzidenz

In den Industrienationen lässt sich eine Prävalenz der Epilepsie von vier bis acht Fällen auf 1000 Einwohner ermitteln (6, 7). Im Kindesalter, d.h. im Alter von einem bis 15 Jahren, wird von einer Prävalenz der Epilepsie von 0,5% berichtet. Durchschnittlich gibt es pro Jahr etwa 50 Neuerkrankungen an Epilepsie umgerechnet auf 100.000 Kinder. Von allen Neuerkrankungen an einer Epilepsie pro Jahr machen Kinder etwa 25% aus (8, 9).

In einer Studie mit Kindern über einem Lebensalter von zehn Jahren konnte eine Lebenszeitprävalenz für Epilepsie von sechs pro 1000 Kinder ermittelt werden (9). Bei etwa 35% dieser Kinder mit Epilepsie lag gleichzeitig eine Entwicklungsstörung wie z.B. mentale Retardation, Zerebralparese, Sehstörung oder Gehörstörung vor.

Bei ca. 66% aller an Epilepsie leidenden Kindern lässt sich keine Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung feststellen, wobei eine mentale Retardierung, d.h. ein Intelligenzquotient (IQ) von < 70 , die häufigste Ko-Morbidität ist. Zu den weiteren, häufigeren Begleiterkrankungen bei Kindern mit Epilepsie zählen Hydrozephalus, neurofibromatöse Erkrankungen sowie die Zerebralparese (10).

Die höchsten Inzidenzen für Epilepsie in den Industrienationen liegen jeweils zu Beginn und am Ende der normalen Lebensspanne (11). In den entwickelten Ländern besteht während der ersten Lebensmonate die höchste Inzidenz der Epilepsie, vor allem im unmittelbaren postnatalen Zeitraum.

2.1.3 Klassifikation

Ein häufiger Schwachpunkt zur Klassifikation von Epilepsien ist, dass fast jede Art von Epilepsiesyndromen durch verschiedenste Ursachen hervorgerufen werden kann. Deshalb können diese wenigen, oft nur grob definierten Syndrome, den multiplen Kombinationen von Ursache und Phänotyp nicht gerecht werden (12). Gerade im Kindesalter ist die Klassifikation der ILAE oft unzureichend. Es gibt jedoch Vorschläge zu neueren, patientenorientierten Epilepsieklassifikationen, wie etwa die von Kellinghaus et al. (12). Hierbei handelt es sich um eine syndromorientierte, multiaxiale Klassifikation, die eine Anfallsbeschreibung, den Anfallstyp, das Epilepsiesyndrom, die Ätiologie und die resultierenden Beeinträchtigungen beinhaltet. Dieser neue Klassifikationsansatz setzt sich im Detail aus folgenden fünf Komponenten zusammen:

Epileptogene Zone

Verschiedenste Modalitäten werden für die Eingrenzung des epileptogenen Hirnareals herangezogen. Hierzu zählen u.a. Anfallsanamnese, Videoaufzeichnungen, elektrophysiologische Untersuchungen (EEG/MEG), Schnittbilddiagnostik (CT/MRT), funktionelle Diagnostik mittels PET und fMRT sowie metabolische, histopathologische und Erbgutuntersuchungen. Zusätzlich wird, insofern bekannt, das bereits definierte Epilepsiesyndrom mit angegeben.

Anfallssemiologie

Die Anfallssymptomatik bzw. Anfallssemiologie wird anhand der generellen klinischen Merkmale klassifiziert. Eine detaillierte semiologische Anfallsklassifikation wurde z.B. von der Cleveland Clinic (Cleveland, USA) erarbeitet (13). Beispiele für die klinische Manifestation von epileptischen Anfällen sind u.a. Aphasien, Automatismen atonische und klonische Anfallsmuster.

Ätiologie

Eine Epilepsie kann durch einzelne Faktoren oder durch die Kombination verschiedener Faktoren ausgelöst werden. Hierzu zählen strukturelle Veränderungen (kortikale Dysplasien, Hippocampusklerose und Tumoren etc.), vaskuläre Malformationen, ZNS-Infektionen, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Schädel-Hirn Traumata und erbliche Erkrankungen.

Anfallshäufigkeit

Um einen Ausdruck für die Schwere und Aktivität der Epilepsie zu erhalten, wird die kombinierte Anfallshäufigkeit pro Zeiteinheit (z. B. pro Tag/Monat/Jahr) angegeben. Sonstige relevante medizinische Faktoren: Hier werden weitere Informationen wie z.B. Entwicklungsverzögerungen, Anomalien, Fieberkrämpfe in der Kindheit, Enzephalopathien und Besonderheiten angegeben.

2.1.4 Benigne idiopathische fokale Epilepsien des Kindesalters

Idiopathische fokale Epilepsien (IFE) sind Epilepsiesyndrome, die im Gegensatz zu symptomatischen Epilepsien keine Folge von neuroanatomischen Normabweichungen bzw. Läsionen sind oder eine posttraumatische Ursache haben. Diese werden auch als „nicht-läsionale“ oder „funktionelle“ Epilepsie bezeichnet. Insgesamt sind ungefähr 22% der Kinder mit nicht-febrilen Anfällen von dieser Epilepsieform betroffen (14).

Benigne Epilepsien im Kindesalter treten in der Regel bei neurologisch und sozial unauffällig entwickelten Kindern auf und verschwinden meist vor Beginn des Erwachsenenalters wieder von selbst (15, 16). Die wichtigsten idiopathischen fokalen Epilepsien (IFE) werden im Folgenden jeweils kurz beschrieben (14, 17, 18, 19).

Benigne Epilepsie mit okzipitalen Spikes (Frühform)

Die Frühform der benignen Epilepsie mit okzipitalen Paroxysmen (BEOP), d.h. Anfälle mit EEG Spikes über dem Okzipitallappen, wird oft auch als Panayiotopoulos-Syndrom (PTS) oder als *Early Onset Benign Childhood Occipital Epilepsy* bezeichnet (19). Beim PTS handelt es sich um eine idiopathische fokale Epilepsie, die vorwiegend zwischen dem ersten und 14. Lebensjahr auftritt, wobei etwa 76% der Neuerkrankungen zwischen dem dritten und sechsten Lebensjahr liegen (14). Beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen, allerdings wurde in einigen Studien ein bevorzugtes Auftreten bei Mädchen festgestellt (14, 20, 21).

Die Ursachen für das Auftreten eines PTS sind nicht genau bekannt. Wie bei der benignen Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes (BECTS) wird jedoch eine genetische Komponente als Ursache in Erwägung gezogen (22).

Das PTS ist die häufigste Ursache für einen nicht-febrilen, nicht-krampfartigen Status epilepticus im Kindesalter (23). Die meistens mehrere Minuten und oftmals auch bis zu Stunden andauernden epileptischen Anfälle (bei etwa 50% der Patienten über 30 Minuten Anfallsdauer) treten überwiegend nachts bzw. im Schlaf auf (14). Die Betroffenen erwachen in der Regel mit Übelkeit und/oder Erbrechen, tonische Deviation des Augenbulbus sowie weiterer autonomer Symptomatik wie etwa Hautblässe, Urininkontinenz, Hypersalivation, Zyanose und Mydriasis (14). Der epileptische Anfall endet in bis zu 30% der Fälle mit einer krampfartigen Halbseitensymptomatik mit eventueller Ausbreitung von distal nach proximal. Im Verlauf des ictalen Geschehens kommt es zunehmend zu einer Bewusstseinsbeeinträchtigung bis hin zu einem sekundär generalisierten tonisch-krampfartigen epileptischen Anfall (19).

Das EEG bei PTS Patienten weist eine große Variabilität auf (20, 24, 25). In etwa 90% der Fälle können multifokale, hochamplitudige *sharp waves* Komplexe nachgewiesen werden. Diese treten häufig okzipital ein- oder beidseitig auf und wandern im Verlauf der EEG-Untersuchung in frontale Hirnareale und/oder nach kontralateral.

Die Prognose des PTS ist sehr gut. Ein Großteil der betroffenen Kinder hat ein bis fünf epileptische Anfälle bis zur Remission der Erkrankung etwa ein bis zwei Jahre nach erstmaligen Auftreten. Spätestens mit dem zwölften Lebensjahre sind ein Großteil der Betroffenen anfallsfrei (19). Ungefähr 20% der vom PTS betroffenen Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine BECTS (14).

Benigne Epilepsie mit okzipitalen Spikes (Spätform)

Diese Form der BEOP ist auch als „Okzipitallappenepilepsie vom Gastaut-Typ“ bekannt. Hierbei handelt es sich um eine fokale Epilepsie, die bevorzugt bei Kindern mit vorbestehender Hirnschädigung und/oder genetischer Disposition auftritt. In einigen Krankheitsfällen ist jedoch keine direkte Ursache identifizierbar. Von dieser Epilepsieform sind vor allem junge Kinder betroffen. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem zweiten und sechsten Lebensjahr, und Jungen sind statistisch häufiger betroffen als Mädchen.

Wegweisend für die Diagnosefindung ist das EEG mit multifokalen *sharp slow waves* mit sekundärer Generalisation sowie auch *spike waves* Varianten über zwei Sekunden Dauer.

Eine zufriedenstellende medikamentöse Therapie dieser Epilepsie ist schwierig. Nur in etwa einem Drittel der behandelten Fälle kann eine komplette Anfallsfreiheit erzielt werden.

Die Prognose ist stark abhängig von der ursächlichen Ätiologie. Im Allgemeinen weisen nur etwa 20% der Betroffenen eine normale altersgerechte Entwicklung auf. Zudem können sich hieraus auch andere Epilepsieformen entwickeln. Bedingt durch die progrediente Hirnreifung sistieren die Anfälle allerdings mit dem Erwachsenenalter.

Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS)

Diese auch als Rolando-Epilepsie bezeichnete Erkrankung ist die häufigste IFE des Kindesalters. Im folgenden Abschnitt wird diese Epilepsieform im Detail behandelt (siehe Punkt 2.2).

2.1.5 Elektroenzephalographie

Bei der Elektroenzephalographie (EEG) stellt sich ein epileptischer Anfall charakteristisch als länger anhaltende, anormale zerebrale elektrische Aktivität dar. Während eines fokalen epileptischen Anfalls liegt der Anfallsursprung meistens an einem einzigen Ort des Großhirns, der sich im Verlauf des epileptischen Anfalls über angrenzende Hirnareale ausweiten und so einen sekundär generalisierten Anfall hervorrufen kann. Im Unterschied dazu kann bei den generalisierten Anfällen kein Ursprungsareal im EEG festgestellt werden (26). Von den verschiedenen Anfallstypen stellen mit etwa 50% der kindlichen epileptischen Anfälle die fokalen epileptischen Anfälle die größte Gruppe dar (18).

Das interiktale wie auch das iktale EEG sind ein wichtiges Diagnosekriterium zur Klassifikation des zugrunde liegenden Epilepsiesyndroms anhand charakteristischer epilepsietypischer Potentiale (ETP) (27). Bei Kindern treten, im Gegensatz zu Erwachsenen, die charakteristischen ETP eher verzögert auf, so dass das interiktale EEG bei Kindern eine grössere Aussagekraft hat (28). Zu beachten ist jedoch, dass in etwa 20% der Fälle symptomatische fokale Epilepsien wiederholt unauffällige EEG-Muster aufzeigen und etwa 3% der gesunden Kinder epilepsietypische EEG-Ableitungen aufweisen (29, 30).

Bei der Nutzung des EEG zur Epilepsiediagnostik sollte sowohl eine Schlafphase mit erfasst werden wie auch Provokationsmethoden durch Photostimulation und Hyperventilation genutzt werden. Durch Einbeziehung all dieser Methoden kann die Sensitivität der EEG-Diagnostik im Kindesalter nahezu verdoppelt werden (31).

Das EEG wird nach internationaler Norm mit dem sogenannten Ten-Twenty-System abgeleitet (32). Hierbei werden Elektroden an festgelegten Punkten der Schädeloberfläche befestigt und anschließend die elektrische Aktivität über ein EEG-Messgerät aufgezeichnet.

2.2 Benigne Epilepsie mit zentrottemporalen Spikes (BECTS)

2.2.1 Definition

Die BECTS zählt zu den benignen partiellen Epilepsien, die in der Regel bei ansonsten normal entwickelten und neurologisch unauffälligen Kindern auftritt. Die Prognose der BECTS ist allgemein gut. Sie verschwindet meist bis zum Erwachsenenalter, hinterlässt für die Betroffenen in der Regel keinerlei schwerwiegenden Entwicklungs- und neurologischen Störungen und wird daher als *benigne* bezeichnet (15, 16). Zu den ebenfalls verbreiteten Bezeichnungen der BECTS gehören *benign rolandic epilepsy* (benigne Rolando-Epilepsie) sowie *benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes* (BCECTS) (33).

2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die BECTS machen etwa 10 bis 20% aller Epilepsien im Kindesalter aus (33, 34, 35). Die Erstdiagnose BECTS wird normalerweise im Alter zwischen drei und 13 Jahren gestellt, wobei der Erkrankungsgipfel zwischen sieben und neun Jahren liegt (36).

Die Rolle genetischer Einflüsse bei der BECTS ist unklar. Zwar weisen etwa ein Viertel der BECTS Patienten eine Epilepsie in der Familienanamnese auf, es konnten aber in Zwillingsstudien kein direkter Zusammenhang für eine Vererbung nach den Mendelschen Gesetzen gefunden werden (37, 38). Andererseits konnte für die charakteristischen elektroenzephalographischen zentrottemporalen Spikes eine wahrscheinliche autosomal-dominante Vererbung gefunden werden, die vermutlich auf dem Chromosom 15q14 liegt (39). Eine weitere Studie konnte auch in einigen BECTS Familien verschiedene Mutationen im Gen KCNQ2 identifizieren, das für Teile der membranständigen Kalium-Kanäle codiert (40).

2.2.3 Klinik und Symptomatik

Verschiedene kleinere Studien legen nahe, dass Kinder, die an BECTS leiden, auch milde kognitive Defizite aufweisen (41, 42, 43, 44, 45, 46). In einer Studie wurden 42 an BECTS erkrankte Kinder neuropsychologisch untersucht. Hierbei zeigte sich eine insgesamt normale Intelligenz- und Sprachentwicklung mit Defiziten im Bereich der Gedächtnisleistung und der phonetischen Wahrnehmung (43). Langzeituntersuchungen deuten darauf hin, dass diese kognitiven Defizite mit dem Erreichen des Erwachsenenalters jedoch wieder ausgeglichen werden (41, 42). Diese Untersuchungsergebnisse sollten allerdings mit Vorsicht herangezogen werden, da die beobachteten Studiengruppen verhältnismäßig klein waren und einige der

verwendeten antiepileptischen Pharmaka die neuropsychologischen Testergebnisse beeinträchtigt haben könnten.

Der häufigste Anfallstyp der BECTS ist ein motorischer Anfall der Gesichtsmuskulatur, jedoch treten generalisiert tonisch-klonischen Anfällen in 30-40% auf (36, 47).

Die charakteristischen Anfallserscheinungen entsprechen dem Ursprung der epileptischen Anfälle im sogenannten Rolando- und perisylvischen sensomotorischen Kortex, die das Gesicht und den Oropharynx sensomotorisch versorgen. Zu den Symptomen zählen Parästhesien, d.h. ein lokales Taubheitsgefühl bzw. Missempfindungen, Zuckungen der Gesichtsmuskulatur, kehlig-gurgelnder Lautentwicklung, Hypersalivation und Dysphasie, darunter auch das *speech arrest* (plötzliches Verstummen während des Sprechens) (47, 48, 49, 50). Etwa 75% der epileptischen Anfälle bei der BECTS treten in der Nacht oder beim Aufwachen auf (36, 47).

Da die während der Nacht auftretenden epileptischen Anfälle häufig unbemerkt von Betroffenen und Aufsichtspersonen verlaufen, werden BECTS Anfälle oftmals erst im Laufe der Zeit in Form eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls bemerkt (47). Insgesamt erleiden etwa 40% aller BECTS-Patienten mindestens einen sekundär generalisierten epileptischen Anfall während des Krankheitsverlaufes (33, 36). Das Auftreten von einem Status epilepticus ist selten zu beobachten (51).

2.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik der BECTS setzt sich aus der Betrachtung von klinischer Symptomatik unter Einbeziehung des pathologischen EEGs zusammen. Andere diagnostische Verfahren, wie z.B. die neurologische bzw. neuropsychologische Untersuchung oder bildgebende Verfahren, spielen bei der Diagnose der BECTS eine untergeordnete Rolle, da sie oftmals nur pathologisch unauffällige Befunde liefern. Weisen Anamnese und Krankheitsgeschichte zusammen mit den pathologischen EEG-Befunden eindeutig auf eine BECTS hin, kann von weiteren Untersuchungen abgesehen werden (47, 52). Bestehen jedoch Zweifel hinsichtlich der eindeutigen Diagnose, so muss gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss anderer Epilepsiesyndrome erfolgen (36).

EEG

Charakteristisch für die BECTS im EEG sind die sogenannten zentrotemporalen *sharp waves* (70 bis 100 ms), die mit dem Ten-Twenty-System nachgewiesen werden (siehe Abbildung 1). Jedoch können diese auch bei 1-2% klinisch gesunder Kinder sowie bei einigen anderen Epilepsieformen auftreten (53).

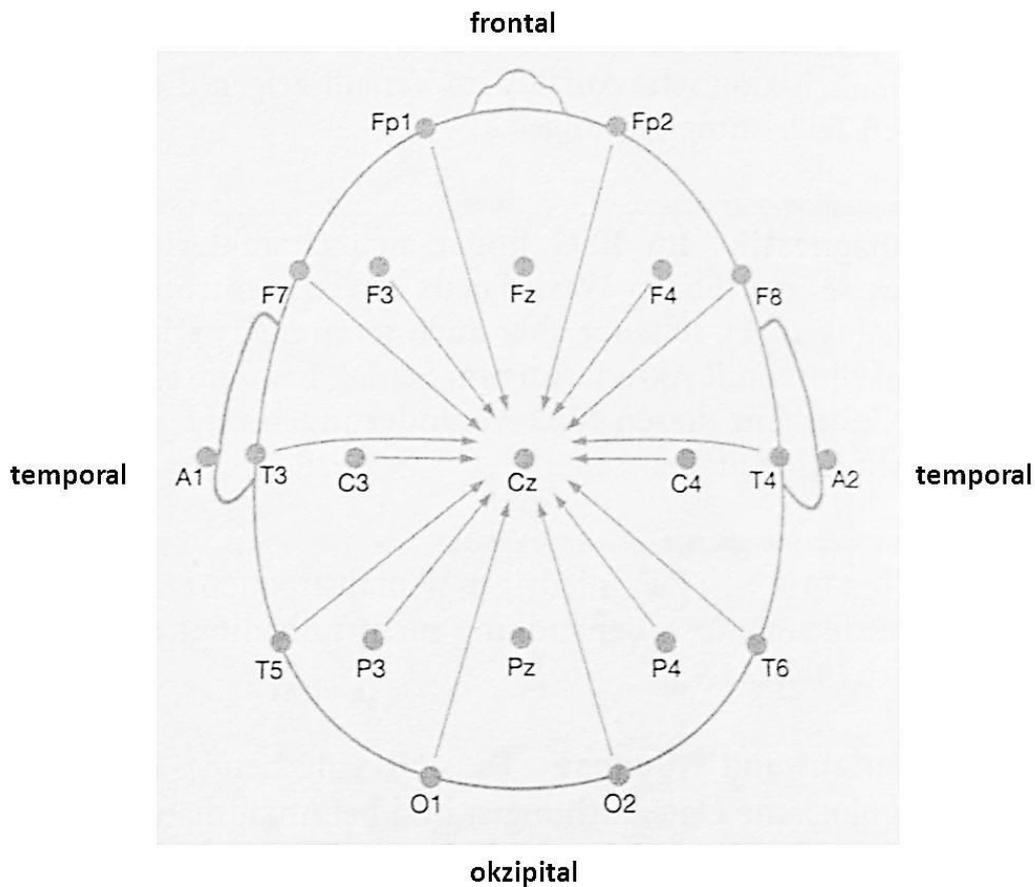


Abbildung 1: Bei einem EEG nach dem Ten-Twenty-System kann bei der BECTS ein zentrotemporaler Fokus der charakteristischen *sharp waves* festgestellt werden (54).

Das EEG-Muster der BECTS zeigt typische *sharp waves*, die vor allem in der Schlafphase aufgezeichnet werden können, wie in der folgenden Abbildung dargestellt (siehe Abbildung 2).



Abbildung 2: Im EEG der BECTS kann man die typischen *sharp waves* erkennen [überlassen von PD Dr. med. I. Borggräfe].

Die *sharp waves* haben in der Regel folgende elektroenzephalographische Eigenschaften (33, 53, 55, 56):

- Ein diphasischer Verlauf beginnend mit einem negativen scharfen Gipfel, gefolgt von einer positiven abgerundeten Komponente mit einer Amplitude von etwa 50% des negativen vorangegangenen Ausschlages.
- Die *sharp waves* besitzen einen horizontalen Dipol mit einer typischen maximalen Negativität über der zentrotemporalen Region und einer maximalen Positivität über dem Vertex bzw. Scheitel oder der frontalen Region.
- Häufig treten die *sharp waves* als sogenannter *burst* (Ausbruch) von mehreren Wiederholungen auf, können aber auch einzeln und eigenständig auftreten.
- Die größte Aktivität der *sharp waves* tritt während des *non-REM (Rapid Eye Movement)* Schlafes auf, d.h. dem Anteil des Schlafes, der etwa 70-80% des typischen Nachtschlafes ausmacht, bzw. die Aktivität der *sharp waves* wird hierdurch gefördert. In einigen Fällen treten die *sharp waves* sogar nur während des Schlafes auf.
- Das Hintergrund-EEG ist in der Regel unauffällig.

2.2.5 Prognose

Die Prognose der BECTS ist gut. Bei 60-80% der betroffenen Patienten werden maximal zwei bis zehn epileptische Anfälle beobachtet, die dann mit Beginn oder während der Pubertät sistieren (18). Bei etwa 2% der Patienten treten im weiteren Verlauf ihres Lebens andere Epilepsieformen auf oder es entwickeln sich über einen atypischen Verlauf der Erkrankung aus der BECTS weitere Epilepsiesyndrome (19). Hierzu gehören atypische partielle Epilepsien (54), die *Continuous spike waves during slow sleep* (CSWS) Epilepsie (57) sowie das Landau-Kleffner-Syndrom (54).

2.3 **Therapie der BECTS**

2.3.1 Medikamentöse Therapie

In Anbetracht der Tatsache, dass Patienten die an BECTS leiden, selten auch nicht reversible kognitive Defizite aufweisen können (41, 42, 43, 44, 45, 46), sollte in Abhängigkeit von der Anfallsfrequenz und dem Sicherheitsbedürfnis der Eltern eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Zwei oder mehr Anfälle innerhalb eines Zeitraums von sechs Monaten mit kognitiven Defiziten und häufigen generalisierten epileptischen Anfällen und/oder Anfälle im Tagesverlauf stellen mögliche Indikationen für eine medikamentöse Therapie dar (58, 59, 60). Es ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob der Einsatz einer medikamentösen Therapie bei BECTS erfolgen sollte (61, 62). Das Ziel der medikamentösen Therapie sollte eine schnelle und nachhaltige Anfallsfreiheit bei geringen Medikamentennebenwirkungen sein. Dabei muss abgewogen werden zwischen einer Beeinträchtigung durch epileptische Anfälle bzw. die elektrische Aktivität des Gehirns und möglichen kognitiven Beeinträchtigungen durch Medikamentennebenwirkungen. Zur Therapiekontrolle werden im Verlauf wiederholt neuropsychologische Testungen durchgeführt. In der Fachwelt werden viele unterschiedliche neuropsychologische Tests beschrieben. Ziel der Testungen muss jedoch sein, ein möglichst umfassendes Bild der neuropsychologischen Entwicklung zu bekommen, um potentielle kognitive Defizite aufzudecken.

2.3.2 Etablierte Standardtherapie im deutschsprachigen Raum

In Deutschland wurde Sultiam (STM) als Therapie von BECTS erstmalig Ende der 80er Jahre eingesetzt (63). Seitdem hat sich die medikamentöse Therapie der BECTS in Deutschland mit Sultiam etabliert, die sich durch eine gute Wirksamkeit, etwa vier Anfallsrezidive auf 31

behandelte Patienten, und eine gute Verträglichkeit auszeichnet (64, 65). Jedoch fehlen bislang systematische Studien, in denen die kognitiven Auswirkungen von Sultiam im Kindesalter erfasst werden.

Sultiam ist ein Sulfonamid-Derivat, das über eine zentrale Hemmung des Enzyms Carboanhydrase wirkt und erstmals 1960 als antikonvulsives Therapeutikum eingesetzt wurde (66). Als häufige Nebenwirkungen von Sultiam werden Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme sowie Tachykardien beschrieben, hingegen kommen Tachypnoe, Parästhesien und Hautallergien selten vor (54). In einer Studie von Wirrell et al. wird jedoch auch beschrieben, dass die Therapie mit Sultiam einen negativen Einfluss auf das Wahrnehmungsvermögen hat (1).

Neben der Verwendung von STM bei BECTS, ist die Verwendung von Valproat in Europa auch verbreitet wie eine Umfrage unter 42 pädiatrisch tätigen Ärzten ergab (67).

2.3.3 Etablierte Therapie im angloamerikanischen Raum

Im angelsächsischen Raum erfolgt die Therapie der BECTS typischerweise mit Carbamazepin und Oxcarbazepin als Mittel der ersten Wahl, aber auch mit Levetiracetam (68, 69, 70, 71, 72). Jedoch ist hier vor allem umstritten, ob eine BECTS überhaupt dauerhaft mit antikonvulsiven Arzneimitteln aufgrund des Nebenwirkungsprofils therapiert werden sollte (62).

CBZ und OXC gehören zur chemischen Stoffgruppe der Dibenzazepine, die ihre Wirkung durch Induktion des Cytochrom-P450-Systems in der Leber entfalten. Zu den akuten Arzneimittelnebenwirkungen von CBZ und OXC zählen allergische Haut- und Blutveränderungen wie Agranulozytose, aplastische Anämie und Leukopenie. Die beschriebenen chronischen Arzneimittelnebenwirkungen sind Ataxie, Diplopie und Müdigkeit. Als Carbamazepin-Abkömmling besitzt OXC eine geringere Enzyminduktion bzw. Enzyminhibition als CBZ und hat somit auch eine geringere Ausprägung der Arzneimittelnebenwirkungen zur Folge (73).

2.3.4 Neue medikamentöse Therapieansätze

Weitere Ansätze zur Therapie der BECTS wurden mit Lamotrigin und Topiramate unternommen. Lamotrigin (LTG) und Topiramate (TPM) zählen zu den neueren antikonvulsiven Arzneimitteln, die für verschiedene Epilepsieformen als Monotherapeutikum oder für die Add-on Therapie zugelassen sind (74).

LTG wirkt über die Blockade spezifischer spannungsabhängiger Natrium-Kanäle und somit über eine Unterbrechung von repetitiven Entladungen, die bei Epilepsie auftreten. LTG kommt bei der Therapie von fokalen Epilepsien und idiopathisch generalisierten Epilepsieformen zur Anwendung. Im Vordergrund stehen gastrointestinale und für das zentrale Nervensystem (ZNS) toxische Arzneimittelnebenwirkungen sowie allergische Hautreaktionen ähnlich denen des Carbamazepin (73).

TPM wirkt zusätzlich zur Blockade spezifischer spannungsabhängiger Natrium-Kanäle auch über eine Verstärkung GABA-erger Mechanismen. Als äußerst potentes Pharmakon weist TPM zudem relativ starke Arzneimittelnebenwirkungen wie ZNS-Toxizität mit kognitiven und psychischen Beeinträchtigungen, Gewichtsverlust durch Appetitabnahme sowie Nephrolithiasis als seltene Arzneimittelnebenwirkung auf. Neben der Anwendung von TPM zur Migräneprophylaxe wird das Pharmakon auch zur Monotherapie von fokalen und generalisierten Epilepsien im Kindes- und Erwachsenenalter eingesetzt (73).

2.3.5 Therapie mit Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) ist als Keppra® für die Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab vier Jahren in Deutschland zugelassen. Die möglichen Darreichungsformen sind Tabletten mit jeweils 250 mg, 500 mg und 1000 mg LEV, sowie als Saft mit 100 mg/ml. Für eine exakte Dosierung nach Körpergewicht des Patienten können die Tabletten zermörsert und mit Nahrungsbrei verabreicht werden, ohne eine Beeinträchtigung der Pharmakokinetik zu verursachen (75).

Pharmakologische Daten

Der genaue Wirkmechanismus von LEV ist noch nicht ausreichend geklärt. Studien, die die Ligandenbindung untersuchten, zeigten, dass eine stereoselektive Bindungsstelle mit Sättigungscharakteristik im ZNS existiert, an die LEV reversibel binden kann. Außerhalb des ZNS konnten solche Bindungsstellen bislang noch nicht gefunden werden (76). Neuere Studien konnten zeigen, dass ein *synaptic vesical protein* (SV2A) als solch eine Bindungsstelle fungiert und der Wirkmechanismus von LEV vermutlich auf der Modulation dieses Proteins basiert (77). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass LEV inhibitorisch auf spannungsabhängige Kalziumkanäle im ZNS wirkt (78).

Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe von LEV wird das Pharmakon beinahe vollständig absorbiert. Bei einem nüchternen Patienten wird die maximale Blutkonzentration nach etwa einer Stunde erreicht. Grundnahrungsmittel sowie kalzium- oder aluminiumhaltige Antacida haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit. Die ermittelte Halbwertszeit von LEV liegt bei 7 ± 1 Stunden. Sie wird nicht von der Dosis und der Anzahl der Medikamentengaben pro Tag beeinflusst. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 10%. Bei zweizeitiger Medikamentengabe pro Tag wird nach zwei Tagen ein sogenannter *Steady state* hinsichtlich der Plasmakonzentration erreicht. Nach 48 Stunden sind 95% der Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Exkretion korreliert direkt mit der Kreatinin-Clearance, d.h. mit der Ausscheidung von Kreatinin über die Niere. Ca. 24% der verabreichten Dosis von LEV werden durch enzymatische Hydrolyse verstoffwechselt. Es ist keine Interaktionen von LEV und anderen Medikamenten bekannt. Der Metabolismus und die Ausscheidung sind weder vom Cytochrom-P450-System noch von anderen Abbaumechanismen wie der Epoxidhydrolase oder von der UDP-Glucuronidierung abhängig (79).

Im Falle der Pharmakotherapie mit LEV bei Kindern ist zu beachten, dass die Clearance, d.h. Ausscheidung, des Pharmakons und seines Metaboliten *ucb L057* etwa 30-40% höher ist als bei Erwachsenen (80).

Levetiracetam bei Erwachsenen

Zur Überprüfung von LEV als Monotherapie bei Erwachsenen mit fokalen Epilepsien ist bislang lediglich eine prospektive, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie in der Literatur zu finden. In dieser Studie von Ben-Menachem und Falter wurde bei 69 Patienten, die unter therapierefraktären fokalen Epilepsien litten, die Add-on Therapie mit anderen antikonvulsiven Arzneimitteln (AED, *antiepileptic drugs*) ausgeschlichen und auf eine zwölf Wochen andauernde Monotherapie mit LEV (3000 mg/d) umgestellt. Die Responderrate im Beobachtungszeitraum der Monotherapie betrug 59,2% (81). Kleinere prospektive, offene Studien zur Therapie von fokalen und generalisierten Epilepsien bestätigen die gute Wirksamkeit von LEV als Monotherapie bei Erwachsenen (82). Auch verschiedene retrospektive Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen (83, 84, 85).

Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam bei Erwachsenen

Die häufigsten in der Literatur beschriebenen Medikamentennebenwirkungen von LEV bei der Epilepsitherapie von Erwachsenen sind Müdigkeit (14,8%), Schwächegefühl (14,7%) und

Schwindelgefühl (8,8%). Diese Nebenwirkungen traten überwiegend in den ersten vier Therapiewochen auf und schienen in keinem Zusammenhang mit der Arzneimitteldosis zu stehen. Seltener Nebenwirkungen waren Pharyngitis (6,1%), Rhinitis (4,4%), Depressionen (4,0%), Koordinationsstörungen (3,4%) und allgemeine Nervosität (3,9%).

Psychotische Syndrome waren insgesamt sehr selten mit 0,7% in der Verum-Gruppe und 0,2% in der Placebo-Gruppe. In der Verum-Gruppe eine Suizidalitätsrate von 0,5% ermittelt werden, während in der Placebo-Gruppe keine Suizidalität beobachtet wurde. Die Rate für ein *sudden unexpected death in epileptic patients*, plötzlicher unerwarteter Todesfall der Epilepsiepatienten war für die Verum-Gruppe niedriger als für die Placebo-Gruppe (85).

Levetiracetam bei Kindern

Zur Therapie von Epilepsien mit LEV bei Kindern gibt es bislang keine kontrollierten, doppelblinden sowie prospektiven Studien. Im Fallbericht von Bello-Espinosa et al. wurden drei Kinder im Alter von vier bis zehn Jahren mit BECTS mit LEV behandelt (72). Unter dieser medikamentösen Therapie wurde bei guter Verträglichkeit Anfallsfreiheit und EEG-Normalisierung bei zwei von drei Kindern erreicht. Im Fall der retrospektiven Studie von Mintz et al. zeigte die Therapie mit LEV bei fünf Kindern mit komplex fokalen Epilepsien eine gute Wirksamkeit bei gleichzeitiger Nebenwirkungsarmut (86). Lagae et al. berichtet von zehn Patienten im Alter von vier bis 16 Jahren, die an fokalen oder generalisierten Epilepsien litten und mit LEV als Monotherapie behandelt wurden. Bei neun dieser Patienten konnte eine Anfallsreduktion um $\geq 50\%$ ermittelt werden (87). In der prospektiven Studie von Mordekar et al. wurden elf von 66 Kindern, die unter fokalen oder generalisierten Epilepsien litten und LEV als Add-on Medikation erhielten, erfolgreich auf eine Monotherapie mit LEV umgestellt (88). Zum Add-on Einsatz von LEV bei Kindern, die unter Epilepsie leiden, liegen zahlreiche offene prospektive Studien vor. In der Studie von Glauser et al. zeigten zwölf von 23 behandelten Kindern im Alter von sechs bis zwölf Jahren im Vergleich zur Baseline eine Anfallsreduktion von $\geq 50\%$ in einem Evaluationszeitraum von acht Monaten (89). Lagae et al. konnte eine Responderrate von 49% bei 67 Kindern im Alter von sechs Monaten bis 16 Jahre ermitteln, die mit LEV als Add-on behandelt wurden (87). In der prospektiven, multizentrischen Studie von Grosso et al. konnte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von LEV als Add-on bei der Therapie refraktärer Epilepsien bei Kindern bestätigt werden. Bei einem Patientenkollektiv von 110 Kindern konnte hier eine Responderrate von 39% gezeigt werden (90). In der prospektiven, offenen Studie von Coppola et al., bei der Patienten mit refraktären Epilepsieformen im Alter von einem bis 32 Jahren mit LEV behandelt wurden, konnte eine Responderrate von 33,2%

festgestellt werden (91). In der retrospektiven Studie von Hovinga et al. konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Erwachsenen und Kindern bei der Add-on Therapie mit LEV festgestellt werden (Anfallsreduktion bei fokalen Epilepsien von 84% bei Erwachsenen versus 87% bei Kindern). Der ermittelte Unterschied bezüglich der Responderraten war nicht signifikant und betrug 58% bei Erwachsenen versus 56% bei Kindern (92). Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und der Responderraten konnten bei retrospektiven Studien von Gustafson et al., Strunc et al., Faircloth et al. und Barron et al. beobachtet werden, wobei die Patientenzahlen in diesen Studien zwischen 16 bis 50 lagen (93, 94, 95, 96). Mandelbaum et al. und Mordrekar et al. kamen in ihren Studien hinsichtlich des Wirkspektrums von LEV bei therapierefraktären Epilepsieformen bei 59 bzw. 66 Kindern zur gleichen Schlussfolgerung, dass LEV bei allen untersuchten Epilepsieformen (fokal, primär generalisiert und Mischformen) ähnlich gut zu wirken scheint mit einer Anfallsreduktion von 41% bis 71% (88, 97). Die Studie von Tan et al. zeigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit bei 26 Kindern unter zehn Jahren mit therapierefraktären Epilepsien und einer Anfallsreduktion von über 50% bei 61% der Patienten (98). Die retrospektiv durchgeführte Studie von Opp et al. untersuchte 157 in Deutschland lebende Kinder mit therapierefraktären Epilepsien und bestätigt die gute Wirksamkeit und Einsatzbreite von LEV (99). Zwar konnte in der Studie von Wannang et al. eine gute Wirksamkeit von LEV belegt werden, jedoch wurde im Gegensatz zu anderen Studien bei 19 von 45 Patienten (42,2%) nach einer initialen Besserung eine Häufung epileptischer Anfälle beobachtet. Bei drei dieser 19 Patienten führte diese Anfallshäufung zu einem Status epilepticus (100). Insgesamt kommen Aksu, Glauser et al. und Vigevano et al. in ihren Übersichtsarbeiten zu der Einschätzung, dass LEV bei der Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien bei Kindern bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil ähnlich gute Ergebnisse zeigt wie bei der Therapie von erwachsenen Patienten (101, 102, 103, 104, 105).

Nebenwirkungsprofil von Levetiracetam bei Kindern

Bei Betrachtung des Nebenwirkungsprofils bei der Therapie von Erwachsenen und Kindern mit LEV als Add-on Medikation konnte Hovinga et al. keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. (92). In den Studien von Kossof et al. und Youroukos wird über das Auftreten von psychotischen Symptomen bei fünf Kindern im Alter zwischen fünf und 17 Jahren berichtet. Nach dem Absetzen der Medikation waren diese Symptome vollständig reversibel (106, 107). Yu-tze beschreibt in seiner Studie mit schwer retardierten Kindern das Auftreten von Erregungszuständen und Phasen der Hyperaktivität, die in diesem

Zusammenhang am ehesten mit der psychotropen Wirkung der Substanz zu sehen sind (108). In einer prospektiven Studie mit 77 unter Epilepsie leidenden Kindern konnte Lagae et al. bei 25% der mit LEV behandelten Kinder einen positiven Einfluss auf Verhalten und Aufmerksamkeit feststellen (87). Auch Kelly et al. konnte in seiner prospektiven, offenen Studie mit 64 Patienten, die unter therapierefraktären Epilepsieformen und psychomentaler Retardierung litten und mit LEV als Add-on Medikation behandelt wurden, feststellen, dass es zu einer signifikanten Verbesserung der Aufmerksamkeit und des Verhaltens kam (109). Dass die mit LEV in Zusammenhang gebrachten Verhaltensveränderungen eine positive sowie auch negative Richtung nehmen können, konnte in einer Studie von Gustafson et al. beobachtet werden (110). Bei etwa einem Drittel der mit LEV behandelten Patienten war diese Verhaltensveränderung als positiv zu bezeichnen. Eine Verschlechterung des Verhaltens war bei Kindern mit entsprechender Vorgeschichte von Verhaltensstörungen oder emotionalen Problemen erheblich wahrscheinlicher als bei Patienten ohne bekannte Verhaltensauffälligkeiten (65% versus 10%). Dies konnte auch in der Studie von White et al. bestätigt werden, in der als Risikofaktoren für das Auftreten solcher Verhaltensveränderungen neben vorbestehenden Verhaltensauffälligkeiten eine zu schnelle Aufdosierung mit LEV und das Vorliegen einer symptomatischen generalisierten Epilepsie identifiziert wurden (111). In den Studien von Miller als auch Huerter et al. konnten bei einem Großteil der Kinder, bei denen unter der Therapie mit LEV Verhaltensprobleme auftraten, durch die Substitution von Vitamin B6 diese Symptome vollständig und stark reduziert werden (112, 113). Die aufgetretenen Arzneimittelnebenwirkungen entsprechen in ihrer Bandbreite denen der bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen. Zu den beschriebenen sehr häufigen Arzneimittelnebenwirkungen gehören Abgeschlagenheit, Kraftlosigkeit und Somnolenz. Seltener können auch Amnesie, Ataxie, Feindseligkeit, Gefühlsschwankungen, Insomnie, Konzentrationsstörungen, Nervosität, Niedergeschlagenheit, Tremor und zufällige Verletzungen vorkommen. Mögliche beschriebene Blutbildveränderungen sind Leukopenie, Neutropenie und Thrombopenien (73).

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

3.1.1 Patientenauswahl

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektiv randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie, die von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde.

Patienten mit der Diagnose Rolando-Epilepsie, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in den der Studie angeschlossenen Studienzentren über die Studie informiert und bei Interesse vom zuständigen, behandelnden Arzt aufgeklärt. Nach Einwilligung der Erziehungsberechtigten sowie der Patienten (*informed consent*) wurden die Patienten in die Studie aufgenommen und es erfolgte die Basisuntersuchung (V0). Die Teilnahme an der Studie wurde an die Studienzentrale in München gemeldet und von dort aus weiter an den Arzneimittelhersteller geleitet. Beim Arzneimittelhersteller erfolgte daraufhin zentral die doppelblinde Blockrandomisierung, wo die Patienten in eine von zwei Gruppen zugeteilt wurden: Gruppe 1 – Standardtherapie mit Sultiam, oder Gruppe 2 – Therapie mit Levetiracetam.

Die Entblindung erfolgte nach Abschluss bzw. bei Abbruch der Studie durch den Arzneimittelhersteller an den zuständigen behandelnden Arzt (Prüfarzt). Die Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigte konnten die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen.

Die Datensammlung erfolgte während des Therapiezeitraums in den verschiedenen Zentren durch die Prüfarzte mit Hilfe eines Dokumentationsbogens (*case report form*, CRF) und wurde nach Abschluss der Studie an die Studienzentrale in München geschickt, wo auch die Auswertung der erhobenen Daten durchgeführt wurde. Im Anhang ist der CRF der Basisuntersuchung als Beispiel beigefügt.

In der folgenden Abbildung ist das Studiendesign kurz zusammengefasst (siehe Abbildung 3).

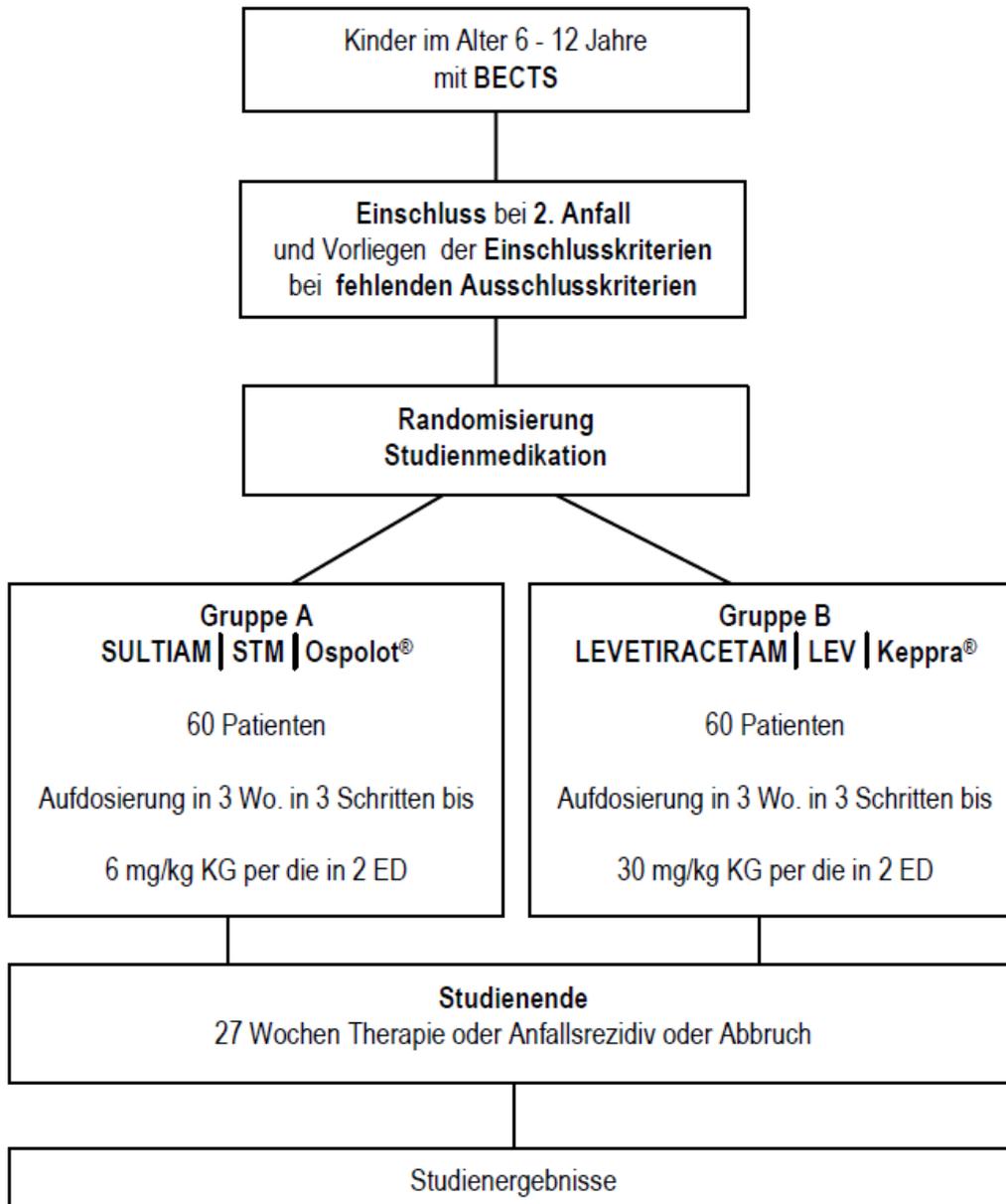


Abbildung 3: Geplantes Studiendesign.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Männliche und weibliche Kinder zwischen sechs und zwölf Jahren
- Körpergewicht zwischen 15 und 60 kg
- Mindestens zwei epileptische Anfälle innerhalb der letzten sechs Monate
- Rolando-Fokus (zentrotemporale Spikes/*sharp waves* Fokus) im EEG
- Diagnose BECTS/Rolando-Epilepsie.

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Vorliegen einer anderen Epilepsieform (z.B. CSWS, Landau-Kleffner-Syndrom)
- Vorbehandlung mit anderen Antiepileptika
- Vorliegen einer mentalen Beeinträchtigung (d.h. IQ kleiner als 85)
- Vorliegen eines neurologischen Defizits
- Vorliegen relevanter internistischer Erkrankungen (z.B. Endokrinopathie, Hepatopathie, kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Erkrankungen, Nephropathie)
- Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage.

3.1.3 Abbruch der Therapie

Die Teilnahme der Therapie wurde seitens der Studienärzte abgebrochen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war:

- Auftreten eines sogenannten *treatment failure event* (TFE): d.h. das Auftreten eines epileptischen Anfalls nach dem Erreichen eines *Steady state* der Studienmedikation unter der Zieldosierung (ab dem 21. Behandlungstag)
- *Non-Compliance*, d.h. beim Auslassen der Medikamenteneinnahme an mehr als zwei aufeinander folgenden Tagen oder aber beim Auslassen von mehr als 20 Einzeldosen
- Auftreten eines CSWS (siehe Punkt 2.2.5)
- Entwickeln anderer Epilepsieformen (z.B. Landau-Kleffner-Syndrom, siehe Punkt 1.2.5)
- Auftreten einer oder mehrerer schwerwiegender Nebenwirkungen der Medikamente
- Im Falle einer Entblindung
- Nach Ermessen des behandelnden Arztes
- Sowie beim Entzug des Einverständnisses durch den Erziehungsberechtigten oder durch das Kind.

3.1.4 Studienablauf

Basisuntersuchung (V0)

Bei der ersten Basisuntersuchung wurde eine ausführliche allgemeine, pädiatrische und neurologische Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt sowie das Körpergewicht

und die Körpergröße erfasst. Zusätzlich erfolgte eine Blutentnahme sowie eine Urinuntersuchung mittels Urinstix (siehe Punkt 3.4.1). Es wurde außerdem ein Wach-Schlaf EEG zur Erfassung BECTS-spezifischer Veränderungen (Beschreibung siehe Punkt 3.4.2) durchgeführt.

Wie unter Punkt 3.1.1 beschrieben, wurde die Patientenaufnahme der Studienzentrale München gemeldet. Nach der Zuteilung zu einem der Therapiearme wurde die verblindete Medikation vom Arzneimittelhersteller an den Prüfarzt versendet.

Des Weiteren wurde Termine für die Startvisite (V1), die weiteren Verlaufsvisiten (V2 und V3) und die Zielvisite (V4) sowie für die erste und zweite Neuropsychologische Testung (V0K und V4K) vereinbart. Den Erziehungsberechtigten wurde ein Dokumentationsbuch für die Erfassung von besonderen Ereignissen sowie Vorkommnissen und Beobachtungen ausgehändigt.

Erste Neuropsychologische Testung (V0K)

Vor Beginn der medikamentösen Therapie und der Startvisite fand die erste Neuropsychologische Testung statt (Beschreibung siehe Punkt 3.4.7).

Bei dieser Testung wurden die zu Beginn der Studie vorhandenen kognitiven Fähigkeiten und Eigenschaften der Patienten ermittelt und dokumentiert. Diese Daten wurden am Ende der Studie mit denen der zweiten Neuropsychologischen Testung verglichen.

Startvisite (V1)

Nach Abschluss von V0K und Eingang der Studienmedikation beim zuständigen Arzt erfolgte die Startvisite. Hier wurde eine erneute kurze Anamnese inklusive bisher eingetretener ungewöhnlicher Vorkommnisse erhoben. Die Erziehungsberechtigten wurden über das Dosierungsschema aufgeklärt (siehe Punkt 3.2.2) und bekamen die Studienmedikation für vier Wochen bis zur ersten Verlaufsvisite (V2) ausgehändigt.

Erste Verlaufsvisite (V2)

Die erste Verlaufsvisite fand vier Wochen nach der Startvisite und dem Beginn der medikamentösen Therapie statt. Vom zuständigen Arzt wurde erneut eine Anamnese erhoben sowie eine allgemein- und neuropädiatrische Untersuchung durchgeführt. Des Weiteren wurden Medikamentennebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse, die die Erziehungsberechtigten bis zu dieser Visite dokumentiert hatten, vom Prüfarzt überprüft, erfasst und bei Bedarf entsprechend behandelt. Es fand eine Blut- und Urinuntersuchung sowie eine Bestimmung des

Medikamentenspiegels im Serum statt und es erfolgte ein erneutes Wach-Schlaf-EEG. Nach Überprüfen über das Vorliegen von Abbruchkriterien der Studie (siehe Punkt 3.1.3) wurde bis zu diesem Zeitpunkt eventuell verbliebene Studienmedikation zurückgenommen und neue Medikation für den Zeitraum von acht Wochen bis zur zweiten Verlaufsvsited (V3) gegebenenfalls angepasst und an die Erziehungsberechtigten ausgehändigt.

Zweite Verlaufsvsited (V3)

Zwölf Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie im Rahmen der Studie fand die zweite Verlaufsvsited statt. Wie bereits bei der ersten Verlaufsvsited, wurden auch hier etwaige aufgetretene Medikamentennebenwirkungen und unerwünschter Ereignisse erfasst, bei Bedarf entsprechend behandelt, eine allgemein- und neuropädiatrische Anamnese und Untersuchung, Blut- und Urinuntersuchungen, die Bestimmung des Medikamentenspiegels im Serum und ein Wach-Schlaf-EEG durchgeführt. Das Vorliegen von Abbruchkriterien wurde ebenfalls überprüft.

Vor Ausgabe der Medikation an die Erziehungsberechtigten für die nächsten 15 Wochen bis zur Zielvsited wurde noch die bis zu diesem Zeitpunkt eventuell verbliebene Studienmedikation zurückgenommen und das Dosierungsschema gegebenenfalls angepasst.

Zweite Neuropsychologische Testung (V4K)

Vor dem Ende des Beobachtungszeitraums, 24 Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie im Rahmen der Studie, erfolgte die zweite Neuropsychologische Testung (Beschreibung siehe Punkt 3.4.7).

Zielvsited (V4)

Nach Beendigung des Beobachtungszeitraums der Studie von 27 Wochen ab Beginn der medikamentösen Studientherapie fand die Zielvsited statt. Der zuständige Arzt erhob auch hier eine ausführliche, abschließende Anamnese inklusive Medikamentennebenwirkungen sowie aufgetretener unerwünschter Ereignisse und führte erneut die allgemein- und neuropädiatrische körperliche Untersuchung durch. Des Weiteren erfolgte erneut eine Blut- und Urinuntersuchung mit Erhebung des Medikamentenspiegels im Serum und die Durchführung eines Wach-Schlaf-EEG. Die verbliebene Studienmedikation wurde zurückgenommen und neue Medikation zur Überbrückung des Zeitraums bis zur eventuellen Umstellung der Therapie durch den behandelnden Arzt an die Erziehungsberechtigten ausgehändigt. Die weitere Therapie nach Ende der Studie lag im Ermessen des behandelnden Arztes.

Bei Persistenz von eventuell aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zu diesem Zeitpunkt mussten Nachuntersuchungen vom gleichen Ablauf wie bei V4 erfolgen, bis die unerwünschten Ereignisse abgeklungen bzw. verschwunden waren.

Kontrollvisite nach Ablauf der Therapie (V5)

Die Kontrollvisite nach Ablauf der medikamentösen Therapie erfolgte nach Abschluss der zweiten Neuropsychologischen Testung und nachdem der Prüfarzt das Entblindungsschreiben vom Arzneimittelhersteller erhalten hat. Die verbliebene Studienmedikation wurde zurückgenommen und eine weitere Therapie nach Ermessen des behandelnden Arztes begonnen. Im Zuge dieser Kontrollvisite fand keine Anamnese und Dokumentation von Nebenwirkungen und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen statt.

Die folgende Abbildung gibt einen kurzen Überblick über den Studienablauf (siehe Abbildung 4).

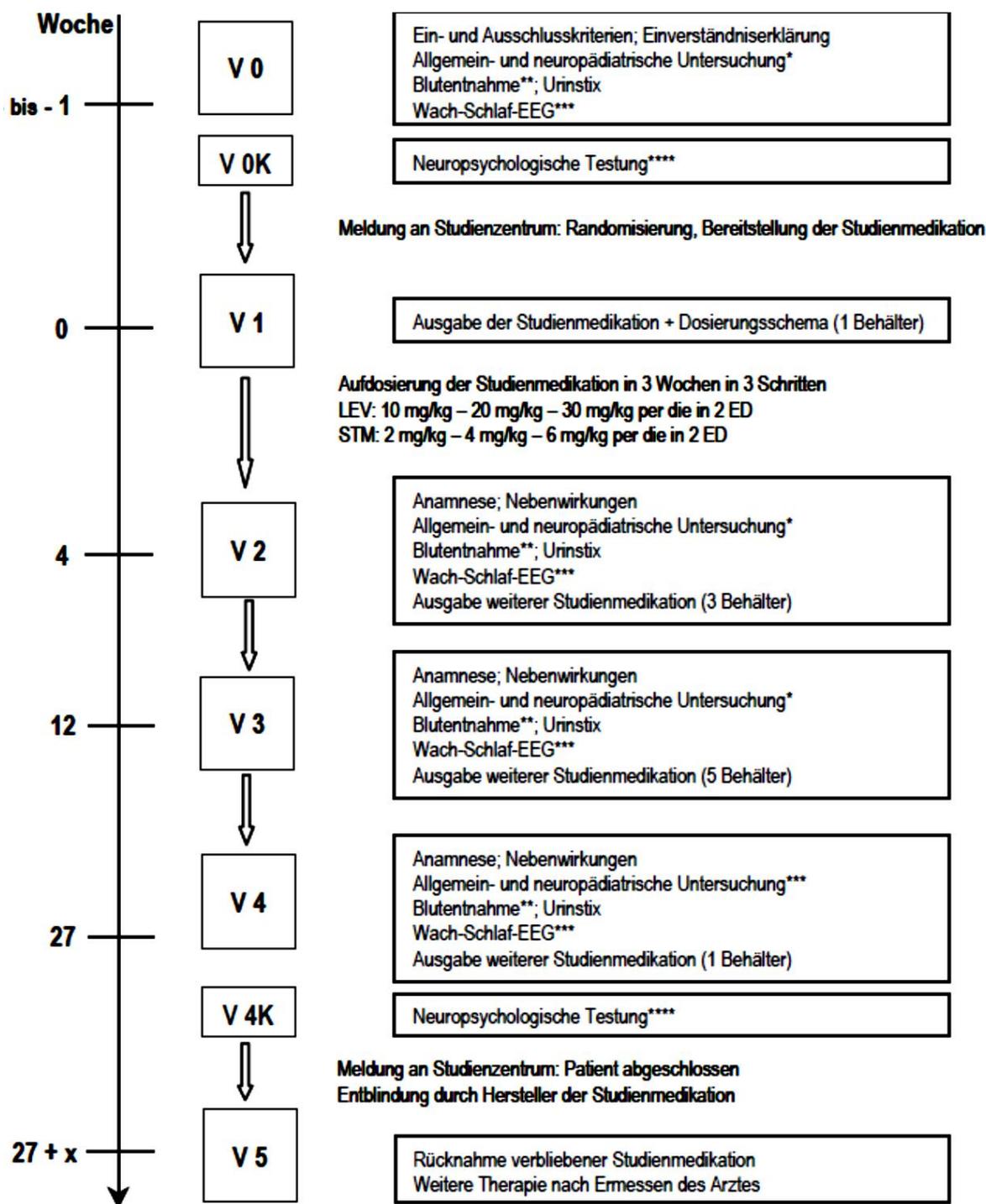


Abbildung 4: Schema zum Ablauf der Studie mit Angabe der erhobenen Daten/Testungen.

Abbruch der Studie

Ein Abbruch der Studie erfolgte bei Auftreten eines TFE bzw. bei Auftreten eines der anderen Abbruchkriterien (siehe Punkt 3.1.3). Falls es zu einem Studienabbruch kam, wurden die Untersuchungen im Rahmen der vorgezogenen Zielvisite (V4) sowie der vorgezogenen zweiten neuropsychologischen Testung (V4K) durchgeführt.

Mit Abbruch der Studie lag die weitere Therapie und gegebenenfalls Medikation im Ermessen des behandelnden Arztes.

Verfahren im Notfall

Bei Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), musste unverzüglich eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden und die Studienleitung informiert werden. Die Fortsetzung der Studienteilnahme lag im Ermessen des behandelnden Arztes und erfolgte nach Rücksprache mit der Studienzentrale.

3.2 Studientherapie

3.2.1 Darreichungsform

Die Studienmedikation wurde in Form von Kapseln verabreicht. Die Patienten wurden in acht definierte Gewichtsgruppen eingeteilt, mit den Gewichtsgrenzen von einem Minimum von 15 kg und einem Maximum von 60 kg Körpergewicht (siehe Tabelle 1). Die Gewichtsgrenzen orientierten sich hierbei an der 3. und 97. Perzentile nach WHO-Richtlinien für Kinder im Alter zwischen sechs und zwölf Jahren.

Gewichtsgruppe	Gewicht
I	<20 kg
II	21- 24 kg
III	25- 28 kg
IV	29- 33 kg
V	34- 38 kg
VI	39- 44 kg
VII	45- 49 kg
VIII	>50 kg

Tabelle 1: Gewichtsgruppen nach WHO (114).

3.2.2 Dosierungsschema

Innerhalb der ersten 21 Tage der Therapie erfolgte die Aufsättigung mit Levetiracetam bzw. Sultiam bis zum Erreichen des *Steady state*, einer stabilen Wirkstoffkonzentration im Blut.

In der nachfolgenden Tabelle ist das Dosierungsschema für die medikamentöse Therapie mit Sultiam sowie Levetiracetam für den Beobachtungszeitraum von 27 Wochen dargestellt (siehe Tabelle 2).

Präparat	Tag 0 bis 6	Tag 7 bis 13	Ab Tag 14
Studienmedikation	0-0-1 Kapseln	1-0-1 Kapseln	1-0-2 Kapseln
STM^a Zieldosis	2 mg/kg KG ^c	4 mg/kg KG ^c	6 mg/kg KG ^c
LEV^b Zieldosis	10 mg/kg KG ^c	20 mg/kg KG ^c	30 mg/kg KG ^c

^a Sultiam; ^b Levetiracetam; ^c Körpergewicht in Kilogramm

Tabelle 2: Dosierungsplan für Sultiam und Levetiracetam.

Im Falle von Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen lag es im Ermessen des behandelnden Arztes, die Einnahme der Zieldosis von drei Kapseln Sultiam oder Levetiracetam pro Tag auf eine niedrigere Dosierung von zwei Kapseln pro Tag mit dem Schema 1-0-1 zu wechseln. Ein solches *Down-dosieren* musste im entsprechenden CRF dokumentiert und begründet werden.

3.3 Weitere Therapie nach Studienablauf

Nach Abschluss der Studie mit der Kontrollvisite (V5) und Rücknahme der verbliebenen Studienmedikation lag die weitere Therapie im Ermessen des zuständigen Arztes.

Im Fall der Fortsetzung der Therapie mit Levetiracetam wurde der Prüfarzt darauf hingewiesen, dass diese Therapie als *off label use* erfolgte, also als individueller Heilungsversuch außerhalb der zugelassenen Indikation. Die Aufklärung der Erziehungsberechtigten über die *off label* Verwendung von Levetiracetam oblag dem Prüfarzt. Nach V5 eventuell aufgetretene unerwünschte Ereignisse und Medikamentennebenwirkungen wurden nicht mehr im Rahmen der Studie dokumentiert, jedoch die Eltern darauf hingewiesen, bei ungewöhnlichen Vorkommnissen sofort einen Arzt aufzusuchen.

3.4 Vergleichsparameter

3.4.1 Laborchemische Parameter

Eine Blutentnahme zur Bestimmung der laborchemischen Parameter wurde bei allen Studienvsiten (V0-V4) durchgeführt. Hierbei erfolgt neben einer Urindiagnostik mittels Urinstix (pH-Wert, Glucosegehalt, Eiweißkonzentration, Erythrozytenanzahl, Leukozytenanzahl, Ketonkörper, Nitritkonzentration) auch eine Blutuntersuchung mit Bestimmung des Kreatininwertes, der Harnstoffkonzentration, der Hämoglobinkonzentration in g/dl, Hämatokrit in %, Erythrozytenzahl in n/pl, Lymphozyten-, Basophilen-, Eosinophilen- und Monozytenanzahl in %, Throbozytenanzahl in n/pl, Kreatininkonzentration in mg/dl, Harnstoffkonzentration in mg/dl, Natrium - Konzentration, Kalium - Konzentration und Blut-pH-Wert. Zur Erfassung der Patientencompliance wurde in einer 5 ml Blutserum-Probe auch der Medikamentenspiegel bestimmt.

Die Auswertung und Diskussion der im Rahmen der Visiten V0, V2, V3 und V4 durchgeführten Blutentnahmen und Untersuchungen des Urins ist Thema einer anderen Arbeit und wird hier nicht explizit aufgeführt.

3.4.2 Wach-Schlaf EEG

Das Wach-Schlaf-EEG wurde bei allen Studienvsiten (V0-V4) durchgeführt.

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist ein etabliertes Messverfahren, bei dem bioelektrische Potentialschwankungen großer Neuronenverbände durch Aktivität des Gehirns über festgelegte, am Kopf angebrachte Elektroden abgeleitet und graphisch dargestellt werden. Für das Anbringen der jeweiligen Ableitungselektroden existieren, je nach Fragestellung, verschiedene Schemata. Grundsätzlich werden die Frequenz, die Amplitude, spezielle Wellenformationen und die Lokalisation pathologischer Potenziale über dem Kortex, beurteilt. In der vorliegenden Studie kam ein Wach-Schlaf-EEG nach zentrumseigenen Schema in einem Ten-Twenty-System zur Anwendung (Beschreibung siehe Punkt 2.2.4).

Die Auswertung und Diskussion der Wach-Schlaf-EEG ist Thema einer anderen Arbeit und wird hier nicht explizit aufgeführt.

3.4.3 Erfassung der Nebenwirkungen

Die Patienten sowie deren Erziehungsberechtigte wurden bereits vor Behandlungsbeginn im Rahmen der Patientenaufklärung über die typischen medikamentenassoziierten

Nebenwirkungen von Sultiam und Levetiracetam informiert. Mögliche Nebenwirkungen von STM und LEV wurden bereits in Punkt 2.3 beschrieben.

Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde von den zuständigen Ärzten vor Ort im CRF dokumentiert.

3.4.4 Erfassung unerwünschter Ereignisse

Als *unerwünschte Ereignisse* (UE) wurden alle im Rahmen der Studie aufgetretenen subjektiven und objektiven Krankheitssymptome unabhängig von einem ursächlichen Zusammenhang mit der Medikation bezeichnet. Hierzu wurden auch Befindlichkeitsstörungen, Laborwertveränderungen, Erkrankungen und Unfälle gezählt.

Der Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer, der Schweregrad, die Art des Ereignisses, sowie der eventuelle Zusammenhang mit der Medikation wurden schriftlich vom Prüfarzt dokumentiert. Auch weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen als Konsequenz des UE wurden vom behandelnden Arzt erfasst. Ein Erfassungsbogen für UEs ist im Anhang angefügt.

Trat bei einem Patienten ein UE auf, so erfolgten bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung des Patienten Nachuntersuchungen durch den Prüfarzt. Bei der vorliegenden Studie wurden auch sogenannte *critical life events* (CLE, kritische Lebensereignisse), wie z.B. die Scheidung der Eltern, Todesfälle, schwerwiegende Erkrankungen, starke Veränderungen der Lebensumstände etc., wie ein UE gewertet und dokumentiert. Einteilung und Beurteilung der UE sind in Punkt 3.4.6 beschrieben.

3.4.5 Erfassung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Zu den *schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen* (SUE) zählten Vorfälle, die fatal, unmittelbar lebensbedrohlich, zu bleibenden Schäden, einen stationären Aufenthalt erforderlich machten oder zu dessen Verlängerung führten. Medikamentenüberdosierungen aus Versehen, durch einen Unfall oder bei Vorsatz wurden ebenfalls als SUE gewertet.

Alle innerhalb der klinischen Studienphase und bis 14 Tage danach aufgetretenen SUE wurden schriftlich dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an die Studienleitung gemeldet. Die Meldepflicht oblag dem behandelnden Prüfarzt. Krankenhausaufenthalte, z.B. im Rahmen eines operativen Eingriffes, oder Therapien, die schon vor Beginn der Studie geplant waren, wurden nicht als SUE gewertet. Einteilung und Beurteilung der SUE sind in Punkt 3.4.6 beschrieben. Ein Erfassungsbogen für SUEs ist im Anhang beigelegt.

3.4.6 Beurteilung des Schweregrades unerwünschter Ereignisse

Die Beurteilung des Schweregrads unerwünschter Ereignisse wurde gegliedert in:

- Leichtes UE: Minimale Beschwerden, die den Alltagsablauf des Patienten nicht beeinträchtigen.
- Mittleres UE: Die Beschwerden des Patienten waren stark genug, um den Tagesablauf und normale Aktivitäten zu beeinträchtigen.
- Schweres UE: Das UE führte zu erheblichen und/oder dauerhaften Störungen, mit der Folge, dass eine normale tägliche Aktivität nicht mehr möglich war.

Um den Zusammenhang eines UE oder eines SUE mit der Studienmedikation beurteilen zu können, wurde folgende Einteilung der Wahrscheinlichkeit dafür genutzt:

- *Gesicherter Zusammenhang*

Zwischen der Einnahme des Medikamentes und dem Auftreten des Ereignisses bestand ein vernünftiger zeitlicher Zusammenhang. Das aufgetretene Ereignis war bereits als Nebenwirkung des Medikaments beschrieben und ein Absetzen des Medikamentes führte zu einem Abklingen oder Rückgang der Symptomatik. Gleichzeitig kam es nach Re-Exposition zu einer Wiederkehr der Symptome.

- *Wahrscheinlicher Zusammenhang*

Das aufgetretene Ereignis war bereits als Nebenwirkung des Medikaments beschrieben und konnte nicht durch den klinischen Zustand des Patienten oder durch die dem Patienten zuteilgewordene Therapie erklärt werden. Es bestand ein vernünftiger zeitlicher Zusammenhang zwischen Auftreten des Ereignisses und Befundsicherung durch Absetzen des Medikaments.

- *Möglicher Zusammenhang*

Es bestand ein vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Gabe der Medikation und das Ereignis war als mögliche Nebenwirkung des Pharmakons beschrieben. Zusätzlich bestand allerdings die Möglichkeit, dass das Ereignis durch andere Faktoren, wie etwa der klinische Zustand des Patienten oder eine andere Therapie des Patienten, erklärt werden konnte.

- *Unwahrscheinlicher Zusammenhang*

Alle anderen Ereignisse, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllten und der augenblickliche Wissenstand einen Zusammenhang zwischen Medikation und Ereignis als extrem unwahrscheinlich erschienen ließ.

- *Nicht zu beurteilen*

Der Zusammenhang konnte z.B. aufgrund von unzureichenden Informationen nicht beurteilt werden.

Verlaufsbeobachtung sowie weiteres Vorgehen bei SUE

Von Patienten, bei denen eines oder mehrere SUE aufgetreten waren, mussten durch den Prüfarzt Verlaufsbeobachtungen und Nachuntersuchungen des Ereignisses schriftlich dokumentiert werden bis das Ereignis abgeklungen bzw. verschwunden war. Diese Berichte wurden an die Studienzentrale weitergeleitet.

Wurde solch ein SUE an die Studienzentrale gemeldet, erfolgte durch die Studienzentrale eine Bewertung des Ereignisses. Diese Bewertung zielte darauf ab, unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUSAR, *sudden unexpected serious adverse reaction*), also Ereignisse, die nach Art und Schweregrad aufgrund des aktuellen Kenntnisstandes und der vorliegenden Produktinformation des Medikaments noch nicht beschrieben waren, zu identifizieren. Wurde ein solches SUSAR im Zusammenhang mit der Studienmedikation erkannt, erfolgte durch die Studienleitung eine Meldung an die Bundesoberbehörde und die zuständige Ethikkommission. Zusätzlich wurde eine Warnmeldung an alle teilnehmenden Prüfarzte herausgegeben, die der Information der Prüfarzte über das Auftreten dieses unerwünschten Ereignisses diene.

3.4.7 Neuropsychologische Testung

Die im Rahmen der Visiten V0K und V4K durchgeführte neuropsychologische Testung erstreckte sich jeweils über etwa 90 Minuten. Die Auswertung dieser Testungen ist Thema einer anderen Arbeit und wird hier nicht explizit aufgeführt.

3.5 Auswertung

Es wurde eine minimal benötigte Anzahl von 120 Patienten errechnet (jeweils 60 im LEV und STM-Arm), um eine Non-Inferiority von LEV gegenüber der Standardtherapie mit STM bei Kindern mit BECTS zu zeigen. Diese basierte auf folgenden Annahmen:

- Responderrate von 75% für STM (64)
- Non-Inferiority Spanne von 20%
- Typ II Fehler von 0,2 d.h. Power = 0,8
- Typ I Fehler von 0,05 (einseitig, alpha)

Da insgesamt nur 44 Patienten in die Studie eingeschlossen und nur Daten von 43 Patienten für die endgültige Datenauswertung verwendet werden konnten (siehe Ergebnisse), war eine endgültige validierte Datenanalyse der Wirksamkeit der Studienmedikamente nicht möglich. Daher wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt hinsichtlich Therapieabbruch bedingt durch ein *treatment failure event* (Anfallsrückfall) sowie Therapieabbruch bedingt durch *adverse events*.

Die Datensammlung erfolgte mit Excel und Access (Microsoft Corporation, U.S.A.). Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen wurden mit dem exakten Fisher-Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Die Verteilung aller Therapieabbrecher (bedingt durch Anfallsrückfall wie auch unerwünschte Ereignisse) wurde mit dem Logrank-Test ausgewertet. Für die Auswertung der demographischen Daten wurden der Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben (Verteilung des Alters und Gewichtes, Häufigkeit der Anfälle) und der exakte Fisher-Test (Verteilung des Geschlechtes sowie febrile Konvulsionen in der Eigenanamnese/Epilepsie in der Familienanamnese) verwendet. Für die weitere Auswertung der Verteilung der unerwünschten Ereignisse erfolgte eine deskriptive Datenanalyse mit SPSS 19.0 (IBM Corporation, Armonk, U.S.A.).

Die EEGs wurden zentral verblindet ausgewertet. Die im Rahmen der Neuropsychologischen Testung verwendeten Tests wurden nach den Angaben der Autoren ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 **Patientenkollektiv**

In der vorliegenden Dissertation wird die Bezeichnung „Patient“ einheitlich sowohl für männliche wie auch weibliche Studienteilnehmer verwendet.

Insgesamt wurden im Rekrutierungszeitraum zwischen Juli 2006 und Februar 2008 bundesweit 83 Patienten für die Studie gescreent, von denen 44 in die Studie aufgenommen werden konnten. Die verbliebenen gescreenten Patienten (n=39) wurden aus folgenden Gründen nicht in die Studie aufgenommen:

- Die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten lehnten die Aufnahme ab (n=17, 43,6%)
- Die Patienten erfüllten nicht alle Einschlusskriterien (n=12, 30,8%)
- Andere Gründe (n=10, 25,6%)

Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht, nach welchem Schema die Patienten in die Studie eingeschlossen wurden sowie welche bzw. wie viele Patienten letztendlich in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Abbildung 5).

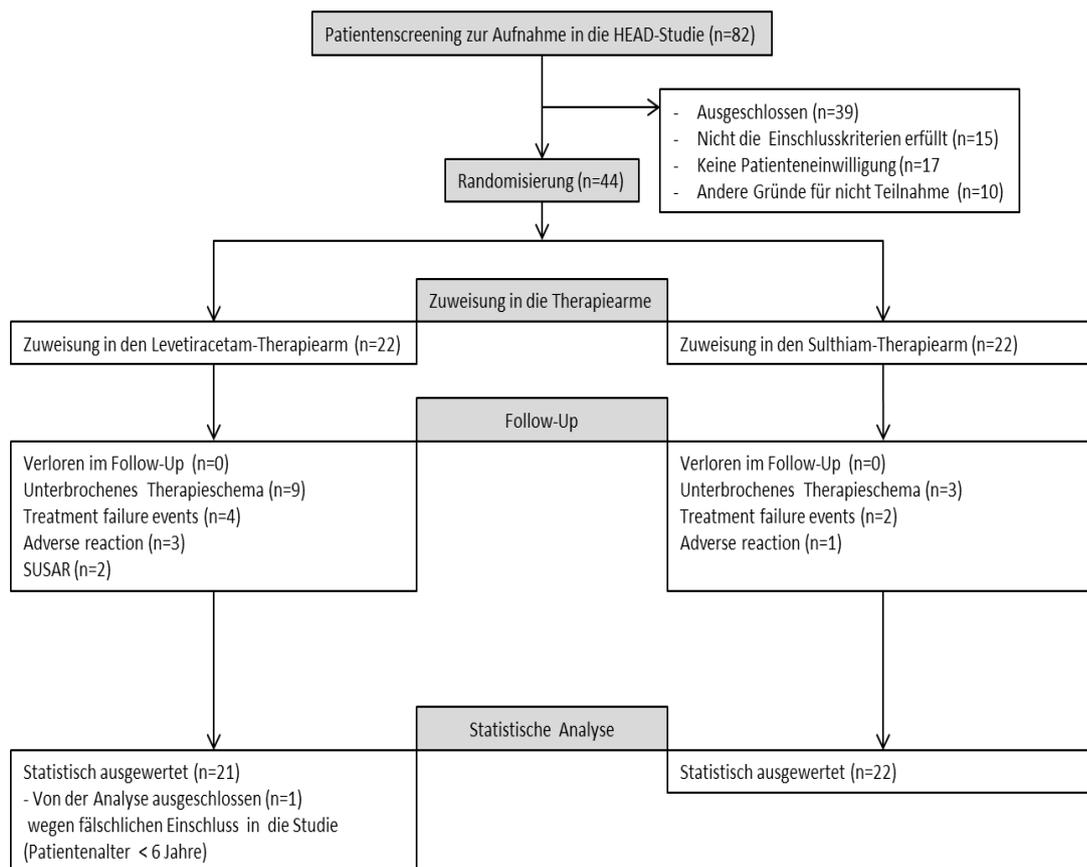


Abbildung 5: Schema der Patientenrekrutierung und -auswertung mit Verteilung auf die beiden Therapiearme.

In der Therapiegruppe mit Levetiracetam musste ein Patient von der endgültigen Auswertung ausgeschlossen werden. Dieser Patient wurde trotz seines gemäß Einschlusskriterien zu jungen Alters von unter sechs Jahren mit Genehmigung der Ethik-Kommission initial in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurde die berechnete Patientenzahl von 60 Patienten pro Studienarm zum Beweis der Non-Inferiority von LEV gegenüber STM nicht erreicht, da die Rekrutierungsrate geringer als erwartet war und gleichzeitig die Ausweitung des Rekrutierungszeitraumes aus Kostengründen nicht möglich war. Die Studie wurde aus finanziellen Gründen letztendlich abgebrochen.

Patientencharakteristika

In der Levetiracetam Gruppe betrug das mittlere Patientenalter 8 Jahre und 7 Monate. In der Sultiam Gruppe 9 Jahre und 0 Monate. In die Levetiracetam Gruppe wurden 6 Mädchen und 15 Jungen eingeschlossen, in die Sultiam Gruppe 10 Mädchen und 12 Jungen. In der Levetiracetam Gruppe gab es durchschnittlich 6,4 epileptische Anfälle in der Vorgeschichte, in der Sultiam Gruppe gab es durchschnittlich 5,2 epileptische Anfälle. Davon lagen in beiden Gruppen bei einem Patienten febrile epileptische Anfälle vor. Eine positive Familienanamnese hinsichtlich epileptischer Anfälle lag in der Levetiracetam Gruppe bei 5 Patienten vor, in der Sultiam Gruppe bei 9 Patienten (siehe Tabelle 3).

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen hinsichtlich Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung, der Vorgeschichte von febrilen epileptischen Anfällen, der Anzahl vorangegangener epileptischer Anfälle sowie der Familienanamnese hinsichtlich Epilepsie.

	Levetiracetam (n=21)	Sultiam (n=22)
Alter (Jahre. Monate) ^a	8,7 (\pm 1,7) + 4,4 (\pm 3,4)	9,0 (\pm 1,5) + 4,7 (\pm 3,6)
Körpergewicht in kg ^a	31,7 (\pm 12,5)	34,1 (+/-9,1)
Anzahl weiblicher Patienten (davon %)	6 (28,6 %)	10 (45,5 %)
Anzahl vorangegangener epileptischer Anfälle ^a	6,4 (\pm 8,3)	5,2 (\pm 10,2)
- davon febrile epileptische Anfälle	1 (4,8%)	1 (4,5%)
Anzahl positiver Familien-anamnesen bzgl. Epilepsie	5 (23,8%)	9 (40,9%)

^a Mittelwert \pm Standardabweichung

Tabelle 3: Patientencharakteristika nach Therapiearm aufgeschlüsselt.

4.2 Anfallsrezidive und Nebenwirkungen

Treatment failure events (TFE), definiert als das Auftreten von epileptischen Anfällen während des Studienbehandlungszeitraums, traten bei vier Patienten (19,0%) im LEV Therapiearm und bei zwei (9,1%) Patienten im STM Therapiearm auf.

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei fünf Patienten (23,8%) im LEV Therapiearm auf und bei einem Patient (4,5%) im STM Therapiearm, wobei allerdings keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte.

Bei einem Patient mit einem UE im LEV Therapiearm traten Zephalgien, Schlafstörungen, Nausea und Bauchschmerzen auf, so dass die Therapie bei diesem Patienten letztendlich abgebrochen wurde.

Bei fünf der sechs Studienabbrecher bedingt durch das Auftreten von UE (vier im LEV Therapiearm und einer im STM Therapiearm), äußerten sich die UE in Form von Verhaltensstörungen.

Zwei Patienten im LEV Therapiearm zeigten im Verlauf suizidale Tendenzen und erfüllten so die Kriterien für ein SUSAR und damit den sofortigen Studienabbruch, während im STM Therapiearm keine SUSAR auftraten (siehe Abbildung 6).

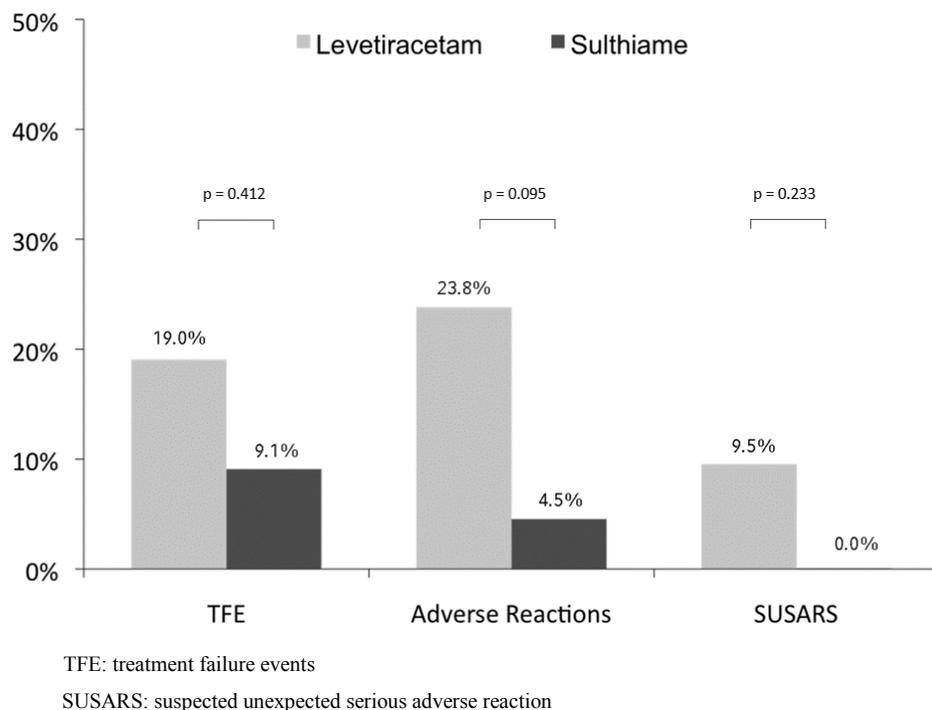


Abbildung 6: Outcome: Prozentanteil der Gründe für ein Studienabbruch (durch TFE oder SUSARS) sowie Prozentanteil der beobachteten Adverse Reactions (Unerwünschten Ereignisse, UE), aufgeschlüsselt nach Therapiearm.

Hinsichtlich beobachteter unerwünschter Ereignisse während des Therapiezeitraums gab es lediglich bei der Atemwegssymptomatik signifikant mehr Fälle in der Sultiam Gruppe als in der Levetiracetam Gruppe (fünf Patienten versus 14 Patienten, $p=0,014$ 95% CI 0,0011 – 0,0015) (siehe Tabelle 4).

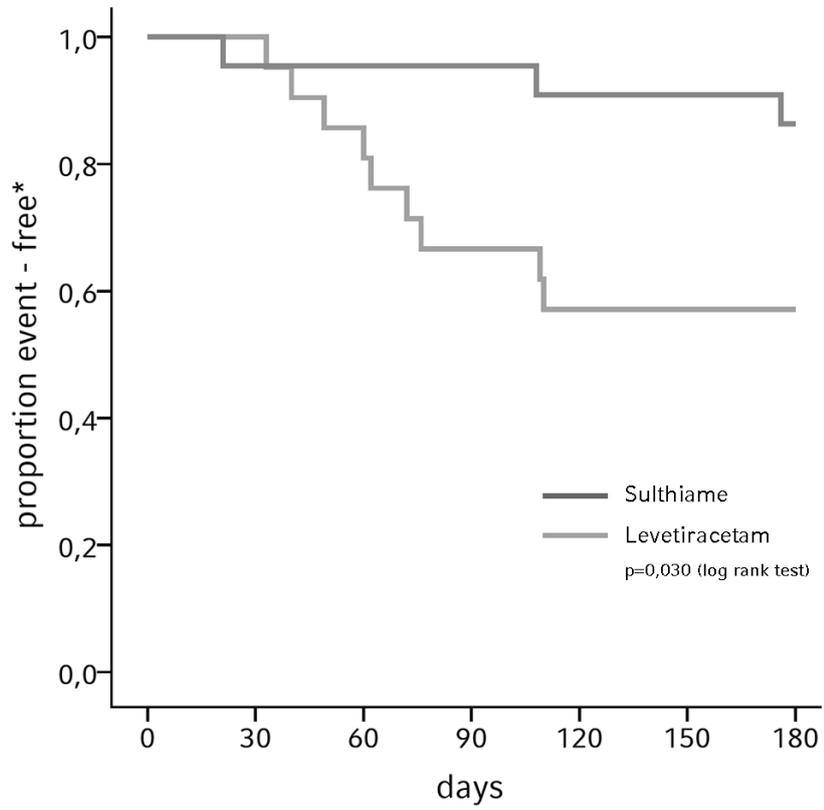
	LEV Gruppe (n=21)	STM Gruppe (n=22)	p-Wert
Generelle Symptome	15	17	nicht signifikant
ZNS-Symptomatik	13	16	nicht signifikant
Verhaltensauffälligkeiten	13	13	nicht signifikant
Atemwegssymptomatik	5	14	$p= 0,014$
Herzsymptomatik	0	1	nicht signifikant
Gastrointestinale Symptomatik	10	8	nicht signifikant
Muskuloskelettale Symptomatik	4	4	nicht signifikant
Andere	4	5	nicht signifikant
Downdosing wegen TFE	1	2	nicht signifikant

Tabelle 4: Beobachtete Unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Organsystem und Therapiearm.
Mehrfachnennungen waren erlaubt.

4.3 Post hoc Analyse der Gesamtstudienabbrecher

Die Gesamtzahl der durch Wiederauftreten von epileptischen Anfällen (TFE) oder SUE bedingten Studienabbrüchen war im LEV Therapiearm signifikant höher als im STM Therapiearm (neun Patienten = 42,9% gegenüber drei Patienten = 13,6%).

Die folgende Abbildung zeigt den Prozentanteil anfallsfreier Patienten unter Therapie (LEV oder STM) gegenüber der vergangenen Studienzeit auf (siehe Abbildung 7).



*definiert als die Gesamtzahl der Patienten ohne TFE oder UE/SUSAR

Abbildung 7: Kaplan-Meier Plot zum Aufzeigen der anfallsfreien Patienten über den Beobachtungszeitraum.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die HEAD-Studie ist die erste multizentrische, doppelblinde und randomisierte Studie, die die Wirksamkeit von Levetiracetam gegenüber Sultiam bei der Therapie von BECTS vergleicht.

Das Ziel der Studie war es zu zeigen, dass die LEV-Therapie bei BECTS im Vergleich zur STM-Therapie nicht unterlegen ist. Leider wurde aufgrund der zu geringen Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten und eines limitierten Studienbudgets das Studienziel nicht erreicht. Im Beobachtungszeitraum konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens epileptischer Anfälle unter LEV oder STM-Medikation ermittelt werden.

Zwar war die Studienabbruchrate bedingt durch UE im LEV-Therapiearm verglichen mit dem STM-Therapiearm höher (LEV: neun Patienten = 42,9% gegenüber STM: drei Patienten = 13,6%), es konnte aber keine signifikanter Unterschied ermittelt werden. Das mit Abstand häufigste UE war das Auftreten von Verhaltensstörungen.

SUSARs mit sofortigem Studienabbruch traten bei zwei Patienten in Form von depressiven Verhaltensauffälligkeiten und der Äußerung von suizidalen Gedanken im LEV-Therapiearm auf. Im STM-Therapiearm konnten keinerlei solcher SUSARs beobachtet werden.

Die Analyse der Rate an Studienabbrüchen aufgrund des Wiederauftretens von epileptischen Anfällen während des Beobachtungszeitraums sowie die Analyse des Auftretens von UE untersuchte zeigte eine signifikant höhere Abbruchrate im LEV-Therapiearm gegenüber dem STM-Therapiearm (42,9% versus 13,6%; $p=0,030$; 95% CI 0,041-0,049).

5.2 Diskussion von Material und Methoden

Eine der Stärken der vorliegenden Studie ist, dass es sich um eine prospektive Studie handelt und so bereits vor dem Beginn der medikamentösen Therapie eine ausführliche Datenerhebung inklusive der körperlichen Untersuchung, Anamnese und einer neuropsychologischen Testung durchgeführt werden konnten. Hierdurch war ein direkter Vergleich der subjektiven und objektiven Parameter hinsichtlich der Therapie der BECTS mittels LEV oder STM möglich. Ein Nachteil dieses prospektiven Studienaufbaus ist, dass alle Patienten sämtliche Einschlusskriterien erfüllen mussten, um in die Studie aufgenommen zu werden. Bestanden Zweifel hinsichtlich der Studienteilnahme seitens der Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten oder des Prüfarztes, so wurde auf eine Studienteilnahme verzichtet. Dieses führt zu niedrigeren Studienteilnehmerzahlen. Im Fall von retrospektiven Studien bestehen solche Einschränkungen nicht in diesem Ausmaß, so dass größere Patientenkollektive leichter erreicht werden können.

Bedingt durch den Aufbau als multizentrische Studie konnte einem möglicherweise regional vorherrschenden, genetisch homogenen Patientenkollektiv vorgebeugt werden. Ein Nachteil bei einer multizentrischen Studie ist jedoch der erhöhte administrative Aufwand und somit auch die erhöhten Kosten bei der Studiendurchführung, was wiederum auch ein Grund für die geringe Rekrutierungsrate sein konnte. Die Wahrscheinlichkeit repetitiver Fehler im Studienablauf durch einzelne Prüfärzte und somit eine Beeinflussung der Endergebnisse konnte durch den Aufbau als multizentrischen Studie reduziert werden.

Das Studiendesign als doppelblinde Studie ist eine weitere Stärke dieser Arbeit, da durch diese Methodenwahl eine Beeinflussung des Verlaufs und somit der Endergebnisse von Seiten der Patienten und der Prüfärzte minimiert werden konnte. Andererseits führte die Tatsache, dass nur die Studienzentrale, jedoch nicht die Patienten und Prüfärzte wussten, welches Medikament zum Einsatz kam, wohl auch dazu, dass viele gescreente Patienten bzw. deren Sorgeberechtigten aus Angst vor Unwissenheit die Teilnahme an der Studie ablehnten.

Durch die Blockrandomisierung der Studienteilnehmer auf die zwei Therapiearme wurde eine Homogenisierung der Therapiearme erreicht, was die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive erleichtert.

Die Verwendung standardisierter Fragebögen, Untersuchungen der Blut- und Urinwerte, die neuropsychologische Testung und das Durchführen des Wach-Schlaf EEGs ist ein weiterer Vorteil dieser Studie, da so einheitliche, objektivierbare Messwerte erhoben werden und in der Auswertung direkt verglichen werden konnten. Gleichzeitig bedeutete dies auch einen höheren Zeitaufwand bei der Datenerhebung für die Studienteilnehmer und deren Sorgeberechtigte sowie für die Prüfärzte. Dieser zeitliche Mehraufwand könnte ein weiterer Grund für die Ablehnung der Studienaufnahme sein, sowohl seitens der Patienten und deren Sorgeberechtigter wie auch der Prüfärzte. Eine weitere Schwäche der Studie ist die geringe Anzahl der letztendlich aufgenommenen und ausgewerteten Studienteilnehmer. Von geplanten 120 Studienteilnehmern konnten nur 43 Patienten eingeschlossen werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.

Einschränkungen

Eine ausreichend große Studienpopulation zum Erreichen des Studienziels, die non-inferiority der Therapie der BECTS mittels LEV gegenüber der Therapie mit STM, konnte nicht rekrutiert werden. Von den 89 für die vorliegende Studie gescreenten Patienten wurden nur 43 Patienten (38,3%) in die Studie aufgenommen. Der häufigste Grund für die Nicht-Rekrutierung in die Studie war die Ablehnung der Patienten oder der Sorgeberechtigten an einer doppelblinden,

randomisierten Studie teilzunehmen. Dieses ist ein häufiges Problem bei der Durchführung randomisierter, doppelblinder Studien, vor allem bei pädiatrischen Patientenkollektiven (106, 107).

5.3 Diskussion vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur

Wirksamkeit

Die Rate der Patienten, die unter der LEV oder STM-Medikation keine neuen epileptischen Anfälle erlitten, lag im Rahmen der in der Literatur geschilderten Ansprechraten, d.h. Anfallsfreiheit.

In der vorliegenden Studie waren innerhalb des 24-wöchigen Beobachtungszeitraums 91% der Patienten im STM-Therapiearm anfallsfrei. Rating et al. ermittelten in der einzigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von STM gegenüber einem Placebo innerhalb eines sechsmonatigen Beobachtungszeitraums eine Ansprechrate von 81% unter STM-Medikation gegenüber 29% in der Placebo-Gruppe (64).

Mehrere retrospektive Studien ermittelten eine Anfallsfreiheit oder einen Rückgang an Anfällen unter STM-Therapie von 62-100% der beobachteten Patienten. Bei diesen Studien müssen allerdings die großen Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation, die niedrige Patientenanzahl (sechs bis 39 Studienteilnehmer) und die verschiedenen Studiendesigns berücksichtigt werden (1, 33, 90, 115, 116).

In der vorliegenden Studie wurde eine Anfallsfreiheit unter LEV-Medikation von 81% innerhalb des Beobachtungszeitraums ermittelt (intention-to-treat). In der einzigen randomisierten, open-label Studie, die die Wirksamkeit der LEV-Medikation bei der Therapie von BECTS untersuchte, wurde eine Anfallsfreiheit von 91% gegenüber der parallelen OXC-Therapiegruppe ermittelt (72%) (70). Des Weiteren wurde die Wirksamkeit von LEV in drei retrospektiven Studien untersucht und eine Rate der Anfallsfreiheit von 67-100% ermittelt (71, 72, 117). Eine gravierende Einschränkung dieser Studien ist jedoch, dass die Studienpopulation bei zwei der drei Studien sehr niedrig war ($n = 3$ bis $n = 6$) und das jeweilige Studiendesign große Variationen aufwies.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Studien keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit, d.h. Anfallsfreiheit, zwischen der Therapie mit LEV oder STM von BECTS.

Unerwünschte Ereignisse

Die Anzahl der UE, die zum Studienabbruch führten, waren in der Studie im LEV-Therapiearm höher als im STM-Therapiearm (LEV: neun Patienten = 42,9% versus STM: drei Patienten = 13,6%,) ohne dass ein signifikanter Unterschied ermittelt werden konnte. Des Weiteren wurden nur unter der LEV-Medikation SUSARs in Form von Verhaltensveränderungen mit suizidaler Gedankenäußerung beobachtet (n = 2).

Die häufigsten beobachteten UE, die zum Studienabbruch im LEV-Therapiearm führten, waren Verhaltensveränderungen bzw. Wesensveränderungen. Dieses konnte auch im STM-Therapiearm beobachtet werden, allerdings im geringeren Ausmaß (LEV: vier Patienten versus STM: ein Patient).

Beschreibungen psychologischer Arzneimittelnebenwirkungen von LEV bei Kindern und Erwachsenen gab es bereits häufiger, mit speziellen Augenmerk auf Psychosen und verwandter Verhaltensänderungen (118). In einer aktuellen Studie von Verotti et al. konnte eine Inzidenz von 3,3-9,5% hinsichtlich Verhaltensveränderungen in Verbindung mit einer LEV-Medikation ermittelt werden. Es zeigte sich zudem, dass Patienten die LEV als add-on Medikation erhielten anfälliger für das Auftreten von Verhaltensänderungen waren als Patienten die andere antiepileptische Medikation erhielten (119).

Solche Arzneimittelnebenwirkungen traten in der vorliegenden Studie vergleichsweise häufiger auf als in der Literatur beschrieben. Jedoch wurden im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Studien, in der hier vorliegenden Studie ein anderes Studiendesign, eine andere Studienpopulation sowie unterschiedliche epileptische Erkrankungen untersucht. Keine der bereits erwähnten Studien untersuchte explizit die Sicherheit und Tolerabilität von LEV zur medikamentösen Therapie der BECTS, so dass ein direkter Vergleich nur bedingt möglich ist. In der sehr viel kleiner angelegten Studie von Wirrell et al. mit insgesamt nur sechs untersuchten Patienten wurde eine negative Beeinträchtigung der kognitiven bzw. neuropsychologischen Funktion bei der Behandlung von BECTS mit STM gezeigt (1). Jedoch wurden in der o.g. Studie höhere Wirkstoffdosen von STM als in unserer Studie eingesetzt (8 - 9,3 mg/kg KG versus 6 mg/kg KG), was die höhere Rate an Nebenwirkungen erklären könnte.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Für die medikamentöse Behandlung von BECTS sind LEV und STM effektive Arzneimittel mit vergleichbaren Raten hinsichtlich Anfallsfreiheit der Patienten. Hinsichtlich unserer Fragestellung, ob die LEV-Therapie gegenüber der STM-Therapie unterlegen ist, kann aufgrund einer zu geringen eingeschlossenen Studienpopulation keine Aussage getroffen

werden. Es mussten signifikant mehr Patienten die Studie abbrechen, die mit LEV behandelt wurden, als im STM-Therapiearm. Dies trifft auch für den Vergleich hinsichtlich Sicherheit und Tolerabilität von LEV und STM in der vorliegenden Studie zu.

Hervorzuheben ist, dass mehr Fälle von Verhaltensänderungen im LEV-Therapiearm auftraten als im STM-Therapiearm. Zudem gab es die einzigen zwei SUSAR mit anschließendem Studienabbruch lediglich unter LEV-Medikation. Die Anzahl der Patienten, die die Studie anfallsfrei abgeschlossen haben (Responderrate LEV 81% gegenüber STM 91%), war unter STM-Medikation signifikant höher als unter der LEV-Medikation, so dass insgesamt die STM Medikation der LEV Medikation überlegener scheint.

6 Zusammenfassung

Die benigne Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes ist die am häufigsten auftretende Form der fokalen Kindheitsepilepsien. Sie wird als benigne klassifiziert, da sie in der Regel eine komplette Remission im Erwachsenenalter aufweist. Allerdings zeigen einige neuere Studien, dass die BECTS möglicherweise mit dem Auftreten von neuropsychologischen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten im Erwachsenenalter in Zusammenhang stehen kann.

Aktuell wird diskutiert, ob der Einsatz medikamentöser Therapien zur Behandlung der BECTS überhaupt notwendig ist und welche Medikamente eingesetzt werden sollten. Die möglichen medikamentösen Therapieansätze unterscheiden sich regional: Während in den europäischen Staaten am häufigsten STM zum Einsatz kommt, werden auch Therapien mit Valproinsäure, sowie in den USA CBZ/OXC, gefolgt von Gabapentin, LTG und LEV angewandt.

In der vorliegenden Studie wurden zwei Wirkstoffe, Levetiracetam (LEV) und Sultiam (STM), hinsichtlich ihrer Wirkung bei der Behandlung der BECTS verglichen. Insgesamt wurden 89 Patienten für die Studie gescreent, von denen 44 Patienten rekrutiert werden konnten. Treatment failure events (TFE), also das Auftreten von epileptischen Anfällen unter Therapie, traten im LEV-Therapiearm bei vier (19,0%) Patienten und im STM-Therapiearm bei zwei (9,1%) Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse (UE), also Ereignisse die zu einem Studienabbruch führten, traten im LEV-Therapiearm bei fünf Patienten (23,8%) und im STM-Therapiearm bei einem Patient (4,5%) auf. Diese unerwünschten Ereignisse waren bei fünf der sechs Patienten schwerwiegende Verhaltensauffälligkeiten. Zwei Patienten im LEV-Therapiearm erfüllten die Kriterien für ein SUSAR, da sie suizidale Absichten äußerten. Die Anzahl der Studienabbrüche bedingt durch ein TFE oder schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) waren im LEV-Therapiearm signifikant höher als im STM-Therapiearm (neun Patienten LEV = 42,9% versus drei Patienten STM = 13,6%, $p= 0,030$).

Unter der Einschränkung der geringen Studienpopulation sowie der bis auf die SUE fehlenden Signifikanz zeigt die vorliegende Studie, dass STM und LEV eine ähnliche Erfolgsrate hinsichtlich anfallsfreier Therapiezeit aufweisen. Eine nicht signifikante Anzahl an SUSARS trat nur in der LEV-Therapiegruppe auf. Die Anzahl der Studienabbrecher am Ende der Studie war in der STM-Gruppe signifikant geringer als in der LEV-Gruppe. Im Falle einer medikamentösen Therapie der BECTS sollte die STM Therapie der LEV Therapie bevorzugt werden, da bei vergleichbarer Wirksamkeit die Tolerabilität der STM Therapie besser ist.

7 Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptic drugs / Antikonvulsive Arzneimittel
BECTS	Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes
BEOP	Benigne Epilepsie mit okzipitalen Paroxysmen
CBZ	Carbamazepin
CLE	Critical life event / Kritisches Lebensereigniss
CRF	Case Report Form / Dokumentationsbögen
CSWS	Continuous spike waves during slow sleep
EEG	Elektroenzephalographie
ETP	Epilepsie-typische Potentiale
IFE	Idiopathische fokale Epilepsien
ILAE	International league against epilepsy
IQ	Intelligenzquotient
KG	Körpergewicht
LTG	Lamotrigin
LEV	Levetiracetam
OXC	Oxcarbazepin
PTS	Panayiotopoulos-Syndrom
REM	Rapid-Eye-Movement / Schnelle Augenbewegungen
STM	Sultiam
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SUSAR	Sudden unexpected serious adverse reaction / Unerwartetes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFE	Treatment failure event / Versagensfall der Therapie
TPM	Topiramat
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Literaturverzeichnis

- [1] Wirrell E, Sherman EM, Vanmastrigt R, Hamiwka L (2008). "Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame" J Child Neurol **23**(1): 14-21.
- [2] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. (2005). "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)" Epilepsia **46**(4): 470-2.
- [3] (1993). "Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy" Epilepsia **34**(4): 592-6.
- [4] (2008). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- [5] Korff C, Nordli DR, Jr. (2005). "Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist?" Neurology **65**(11): 1750-3.
- [6] Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T (2006). "Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan" Epilepsia **47**(3): 626-30.
- [7] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). "Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980" Epilepsia **32**(4): 429-45.
- [8] Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM (1996). "Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985" Epilepsia **37**(1): 19-23.
- [9] Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M (1995). "Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study" Epilepsia **36**(9): 866-72.
- [10] Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA (1996). "Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project" Mayo Clin Proc **71**(6): 570-5.
- [11] Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA (1995). "Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984" Epilepsia **36**(4): 327-33.
- [12] Kellinghaus C, Loddenkemper T, Wyllie E, Najm I, Gupta A, Rosenow F, et al. (2006). "[Suggestion for a new, patient-oriented epilepsy classification]" Nervenarzt **77**(8): 961-9.
- [13] Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, et al. (1998). "Semiological seizure classification" Epilepsia **39**(9): 1006-13.
- [14] Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M (2008). "Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes" Brain **131**(Pt 9): 2264-86.

- [15] Panayiotopoulos CP (1993). "Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes" J Neurol Neurosurg Psychiatry **56**(1): 2-5.
- [16] Panayiotopoulos CP, Ed. (2007). A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. London, Springer.
- [17] Gleixner C, Müller M, Wirth S (2011). Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis, Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach.
- [18] Muntau AC (2009). Intensivkurs Pädiatrie, Urban&Fischer, Elsevier GmbH, München.
- [19] Teichler J (2010). "Die idiopathisch fokalen Epilepsien - Nicht nur Rolando-Epilepsie" Epileptologie(27): 2-9.
- [20] Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A (2003). "A study of 43 patients with panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility" Epilepsia **44**(1): 81-8.
- [21] Dura-Trave T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F (2008). "Panayiotopoulos syndrome: epidemiological and clinical characteristics and outcome" Eur J Neurol **15**(4): 336-41.
- [22] Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N (2009). "Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies" J Child Neurol **24**(12): 1536-42.
- [23] Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H (2008). "Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood" Brain Dev **30**(10): 624-8.
- [24] Covanis A, Lada C, Skiadas K (2003). "Children with Rolandic spikes and ictal vomiting: Rolandic epilepsy or Panayiotopoulos syndrome?" Epileptic Disord **5**(3): 139-43.
- [25] Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N (2008). "Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients" Epilepsia **49**(2): 288-97.
- [26] Bate L, Gardiner M (1999). "Genetics of inherited epilepsies" Epileptic Disord **1**(1): 7-19.
- [27] Patariaia E, Feucht M, Lindinger G, Aull-Watschinger S, Baumgartner C (2008). "Combined electroencephalography and magnetoencephalography of interictal spikes in benign rolandic epilepsy of childhood" Clin Neurophysiol **119**(3): 635-41.
- [28] Guerrini R, Belmonte A, Veggiotti P, Mattia D, Bonanni P (1997). "Delayed appearance of interictal EEG abnormalities in early onset childhood epilepsy with occipital paroxysms" Brain Dev **19**(5): 343-6.
- [29] Gilbert DL, Sethuraman G, Kotagal U, Buncher CR (2003). "Meta-analysis of EEG test performance shows wide variation among studies" Neurology **60**(4): 564-70.

- [30] Eeg-Olofsson O, Petersen I, Sellden U (1971). "The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity" Neuropadiatrie **2**(4): 375-404.
- [31] Mizrahi EM (1984). "Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy" J Pediatr **105**(1): 1-9.
- [32] Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C (1999). "The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology" Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **52**: 3-6.
- [33] Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Shahar E (2002). "Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: clinical characteristics and identification of patients at risk for multiple seizures" J Child Neurol **17**(1): 17-9.
- [34] Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S (1998). "Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients" Pediatr Neurol **18**(1): 46-50.
- [35] Cavazzuti GB (1980). "Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy" Epilepsia **21**(1): 57-62.
- [36] Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF (1997). "The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis" Neurology **48**(2): 430-7.
- [37] Vadlamudi L, Harvey AS, Connellan MM, Milne RL, Hopper JL, Scheffer IE, et al. (2004). "Is benign rolandic epilepsy genetically determined?" Ann Neurol **56**(1): 129-32.
- [38] Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Pellock JM, et al. (2006). "Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration" Epilepsia **47**(3): 550-5.
- [39] Neubauer BA (2000). "The genetics of rolandic epilepsy" Epileptic Disord **2 Suppl 1**: S67-8.
- [40] Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, Hahn A, Kurlmann G, Fiedler B, et al. (2008). "KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes" Neurology **71**(3): 177-83.
- [41] Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. (2001). "Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes" Dev Med Child Neurol **43**(6): 407-12.
- [42] Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, Croona C, Lundberg S, Eeg-Olofsson O (2004). "Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy" Epilepsy Behav **5**(6): 903-10.
- [43] Northcott E, Connolly AM, Berroya A, Sabaz M, McIntyre J, Christie J, et al. (2005). "The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic

epilepsy" Epilepsia **46**(6): 924-30.

[44] Clarke T, Strug LJ, Murphy PL, Bali B, Carvalho J, Foster S, et al. (2007). "High risk of reading disability and speech sound disorder in rolandic epilepsy families: case-control study" Epilepsia **48**(12): 2258-65.

[45] Perkins FF, Jr., Breier J, McManis MH, Castillo E, Wheless J, McGregor AL, et al. (2008). "Benign rolandic epilepsy -- perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome" J Child Neurol **23**(4): 389-93.

[46] Vago C, Bulgheroni S, Franceschetti S, Usilla A, Riva D (2008). "Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes" Epilepsy Behav **13**(4): 600-6.

[47] Loiseau P, Beaussart M (1973). "The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges" Epilepsia **14**(4): 381-9.

[48] Uematsu S, Lesser R, Fisher RS, Gordon B, Hara K, Krauss GL, et al. (1992). "Motor and sensory cortex in humans: topography studied with chronic subdural stimulation" Neurosurgery **31**(1): 59-71; discussion -2.

[49] Lombroso CT (1967). "Sylvian seizures and midtemporal spike foci in children" Arch Neurol **17**(1): 52-9.

[50] Ma CK, Chan KY (2003). "Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children" Brain Dev **25**(6): 390-5.

[51] Gregory DL, Farrell K, Wong PK (2002). "Partial status epilepticus in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: are independent right and left seizures a risk factor?" Epilepsia **43**(8): 936-40.

[52] Camfield P, Camfield C (2002). "Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment" Epilepsia **43 Suppl 3**: 27-32.

[53] Blom S, Heijbel J (1975). "Benign epilepsy of children with centro-temporal EEG foci. Discharge rate during sleep" Epilepsia **16**(1): 133-40.

[54] (2007). Pädiatrie, Urban&Fischer, Elsevier GmbH, München.

[55] Gregory DL, Wong PK (1984). "Topographical analysis of the centrotemporal discharges in benign rolandic epilepsy of childhood" Epilepsia **25**(6): 705-11.

[56] Berroya AM, Bleasel AF, Stevermuer TL, Lawson J, Bye AM (2005). "Spike morphology, location, and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes" J Child Neurol **20**(3): 188-94.

[57] Wohrab G, Bölsterli B (2010). "Von der benignen Rolando-Epilepsie (BRE) zum elektrophysiologischen Status im Schlaf (ESES): elektrophysiologische und klinische Evolution – Definition und EEG-Diagnostik" Epileptologie **27**: 19-26.

- [58] Chahine LM, Mikati MA (2006). "Benign pediatric localization-related epilepsies" Epileptic Disord **8**(4): 243-58.
- [59] Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J (2004). Aicardi's Epilepsy in Children. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.
- [60] Bourgeois BF (2000). "Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood" Epilepsia **41**(8): 1057-8.
- [61] Hughes JR (2010). "Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question" Epilepsy Behav **19**(3): 197-203.
- [62] Shields WD, Snead OC, 3rd (2009). "Benign epilepsy with centrotemporal spikes" Epilepsia **50 Suppl 8**: 10-5.
- [63] Doose H, Baier WK, Ernst JP, Tuxhorn I, Volzke E (1988). "Benign partial epilepsy--treatment with sulthiame" Dev Med Child Neurol **30**(5): 683-4.
- [64] Rating D, Wolf C, Bast T (2000). "Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group" Epilepsia **41**(10): 1284-8.
- [65] Gross-Selbeck G (1995). "Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms" Neuropediatrics **26**(1): 45-50.
- [66] Wirth W, Hoffmeister F, Friebel H, Sommer S (1960). "Zur Pharmakologie des N-(4'-Sulfamylphenyl)-butansultam-(1-4)" Deut Med Wschr **85**: 2195-9.
- [67] Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D (2007). "Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007" Epileptic Disord **9**(4): 353-412.
- [68] Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. (2007). "The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial" Lancet **369**(9566): 1016-26.
- [69] Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C (2005). "Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation" Epilepsy Behav **7**(3): 458-67.
- [70] Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajlija J, Operto FF, et al. (2007). "Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial" Brain Dev **29**(5): 281-4.
- [71] Verrotti A, Coppola G, Manco R, Ciambra G, Iannetti P, Grosso S, et al. (2007). "Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures" Seizure **16**(3): 271-5.

- [72] Bello-Espinosa LE, Roberts SL (2003). "Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes-three cases" Seizure **12**(3): 157-9.
- [73] Karow T, Lang-Roth R (2007). Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Karow/Lang.
- [74] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. (2006). "ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes" Epilepsia **47**(7): 1094-120.
- [75] Fay MA, Sheth RD, Gidal BE (2005). "Oral absorption kinetics of levetiracetam: the effect of mixing with food or enteral nutrition formulas" Clin Ther **27**(5): 594-8.
- [76] Klitgaard H (2001). "Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs?" Epilepsia **42 Suppl 4**: 13-8.
- [77] Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. (2004). "The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam" Proc Natl Acad Sci U S A **101**(26): 9861-6.
- [78] Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG (2001). "Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca(2+) current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices" Neurosci Lett **306**(1-2): 5-8.
- [79] Radtke RA (2001). "Pharmacokinetics of levetiracetam" Epilepsia **42 Suppl 4**: 24-7.
- [80] Pellock JM, Glauser TA, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Coupez RM, et al. (2001). "Pharmacokinetic study of levetiracetam in children" Epilepsia **42**(12): 1574-9.
- [81] Ben-Menachem E, Falter U (2000). "Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group" Epilepsia **41**(10): 1276-83.
- [82] Cohen J (2003). "Levetiracetam monotherapy for primary generalised epilepsy" Seizure **12**(3): 150-3.
- [83] Ben-Menachem E, Gilland E (2003). "Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy" Seizure **12**(3): 131-5.
- [84] Alsaadi TM, Thieman C (2003). "Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients" Seizure **12**(3): 154-6.
- [85] Harden C (2001). "Safety profile of levetiracetam" Epilepsia **42**(Suppl 4): 36-9.
- [86] Mintz M, Graner C, Blumenfeld S, Alberts L (2002). "Levetiracetam monotherapy in pediatric patients" Epilepsia **43**(Supplement s7): 62.
- [87] Lagae L, Buyse G, Ceulemans B (2005). "Clinical experience with levetiracetam in

childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial" Seizure **14**(1): 66-71.

[88] Mordekar S, Peake D, Gosalakal J, Mukhtyar B (2003). "Clinical experience of levetiracetam (Keppra) in children with intractable epilepsy: preliminary results" Epilepsia **44**(s9): 93.

[89] Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM, et al. (2002). "Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial" Epilepsia **43**(5): 518-24.

[90] Grosso S, Franzoni E, Coppola G, Iannetti P, Verrotti A, Cordelli DM, et al. (2005). "Efficacy and safety of levetiracetam: an add-on trial in children with refractory epilepsy" Seizure **14**(4): 248-53.

[91] Coppola G, Mangano S, Tortorella G, Pelliccia A, Fels A, Romano A, et al. (2004). "Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy" Epilepsy Res **59**(1): 35-42.

[92] Hovinga CA (2001). "Levetiracetam: a novel antiepileptic drug" Pharmacotherapy **21**(11): 1375-88.

[93] Barron T, Faircloth V, Yuncker L, Hunt S (2002). "Levetiracetam adjunctive therapy for refractory pediatric generalized epilepsies" Epilepsia **42**(s7): 1.165.

[94] Faircloth V, Hunt S, Yuncker L, Barron T (2002). "Levetiracetam adjunctive therapy for refractory pediatric focal-onset epilepsy" Epilepsia **42**(s7): 1.169.

[95] Gustafson M, Ritter FJ, Frost M, Karney V, Hoskin C (2002). "Clinical Experience With Levetiracetam Treating Refractory, Symptomatic Seizures In Children" Epilepsia **42**(s7): 1.171.

[96] Strunc M, Levisohn P (2002). "Tolerability and efficacy of Levetiracetam in children" Epilepsia **42**(s7): 1.290.

[97] Mandelbaum DE, Bunch M, Kugler SL, Venkatasubramanian A, Wollack JB (2005). "Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous anticonvulsant drug use" J Child Neurol **20**(7): 590-4.

[98] Tan MJ, Appleton RE (2004). "Efficacy and tolerability of levetiracetam in children aged 10 years and younger: a clinical experience" Seizure **13**(3): 142-5.

[99] Opp J, Tuxhorn I, May T, Kluger G, Wiemer-Kruel A, Kurlemann G, et al. (2005). "Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany" Seizure **14**(7): 476-84.

[100] Wannag E, Eriksson A, Brockmeier K (2001). "Tolerability of levetiracetam in children with refractory epilepsy" Epilepsia **42**(s7): 1.178.

[101] Aksu F (2004). "Levetiracetam bei Kindern - neue Ergebnisse und erste Langzeiterfahrungen" Neuropädiatrie in Klinik und Praxis **4**: 126-30.

- [102] Aksu F (2002). "Levetiracetam bei Kindern mit therapierefraktären Epilepsien: Eine Literaturübersicht" Neuropädiatrie in Klinik und Praxis **1**: 21-4.
- [103] Aksu F (2003). "Levetiracetam in der Behandlung von Epilepsien im Kindesalter - Ein Statusbericht" Neuropädiatrie in Klinik und Praxis **2**: 68-71.
- [104] Glauser TA, Dulac O (2003). "Preliminary efficacy of levetiracetam in children" Epileptic Disord **5**(Suppl 1): S45-50.
- [105] Vigevano F (2005). "Levetiracetam in pediatrics" J Child Neurol **20**(2): 87-93.
- [106] Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC (2004). "Clinical trials in children" Lancet **364**(9436): 803-11.
- [107] Martinez-Castaldi C, Silverstein M, Bauchner H (2008). "Child versus adult research: the gap in high-quality study design" Pediatrics **122**(1): 52-7.
- [108] Yu-tze N, JW W (2001). "Pediatric experience" Epilepsia **42**(s7): 1.173.
- [109] Kelly K, Stephen LJ, Brodie MJ (2004). "Levetiracetam for people with mental retardation and refractory epilepsy" Epilepsy Behav **5**(6): 878-83.
- [110] Gustafson M, Ritter FJ, Frost M, Karney V, Hoskin C (2002). "Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy" Epilepsia **43**(Suppl 7): 58-9.
- [111] White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, et al. (2003). "Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study" Neurology **61**(9): 1218-21.
- [112] Miller GS (2002). "Pyridoxine ameliorates adverse behavioral effects of levetiracetam in children" Epilepsia **43**(Suppl 7): 62.
- [113] Huerter V, Thiele E (2003). "The role of levetiracetam in pediatric epilepsy and tuberous sclerosis complex" Epilepsia **44**(Suppl 9): 134-5.
- [114] WHO. (2014). "The WHO Child Growth Standards." Retrieved 13.07.2014, from: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
- [115] Ben-Zeev B, Waternberg N, Lerman P, Barash I, Brand N, Lerman-Sagie T (2004). "Sulthiame in childhood epilepsy" Pediatr Int **46**(5): 521-4.
- [116] Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T (2003). "Treatment with Sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study" Neuropediatrics **34**(2): 105-9.
- [117] Kossoff EH, Los JG, Boatman DF (2007). "A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy" Epilepsy Behav **11**(4): 514-7.

[118] Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EP (2001). "Levetiracetam psychosis in children with epilepsy" Epilepsia **42**(12): 1611-3.

[119] Verrotti A, D'Adamo E, Parisi P, Chiarelli F, Curatolo P (2010). "Levetiracetam in childhood epilepsy" Paediatr Drugs **12**(3): 177-86.

9 Anhang

9.1 CRF

<h1>HEAD - STUDIE</h1> <p>HEAD-TO-HEAD evaluation of the anti-epileptic drugs • LEVETIRACETAM (LEV) vs. SULTHIAME (STM) • in a German multi-centre, doubleblind controlled trial • in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes</p> <p>Optimierung der Behandlung von Kindern mit BECTS</p>
<h2>Visite V0 Baseline</h2>
Zentrumsnummer: <input type="text"/> <input type="text"/>
Patientennummer: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Datum dieser Visite: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<h2>HEAD – Studienleitung</h2> <p>Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München (F. Heinen) Universitätskinderklinik Giessen (B. Neubauer) Epilepsiezentrum Bethel (I. Tuxhorn)</p>
<h3>Sponsor-Investigator</h3> <p>Prof. Florian Heinen Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital Ludwig-Maximilians-Universität München Lindwurmstr. 4 80337 München Telefon: 089-5160 7851 Telefax: 089-5160 7812 E-Mail: florian.heinen@med.uni-muenchen.de</p>

HEAD-STUDIE	Visite V0	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
-------------	-----------	-------------------------------	--------------------------------

Einschlusskriterien	ja	nein
1. Alter des Kindes zwischen 6 und 12 Jahren	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Gewicht des Kindes zwischen 15 kg und 60 kg	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Mindestens 2 Anfälle in den letzten 6 Monaten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. EEG mit Rolando-Fokus (centro-temporaler Spike/Sharp-wave-Fokus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Diagnose Rolando-Epilepsie G 40.08 (gutartige Epilepsie des Kindesalters mit centro-temporalen Spikes)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Unterschriebene Einverständniserklärung des Erziehungsberechtigten und des Kindes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alle Einschlusskriterien sind erfüllt	ja	nein
→ nein = Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ausschlusskriterien	ja	nein
1. Vorliegen einer anderen Epilepsieform (z. B. CSWS, Landau-Kleffner-Syndrom)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Vorbehandlung mit Antiepileptika	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Mentale Retardierung (IQ < 85)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Fokales neurologisches Defizit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Relevante internistische Erkrankung (z. B. Hepatopathie, Nephropathie, Endokrinopathie)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 30 Tagen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ein/mehrere Ausschlusskriterium/en liegen vor	ja	nein
→ ja = Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patient wird in die Studie aufgenommen	ja	nein
	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>

Stammdaten	
1. Patientennummer	<input type="text"/>
2. Geschlecht	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich
3. Geburtsdatum	<input type="text"/>
4. Alter	<input type="text"/> Jahre <input type="text"/> Monate
5. Größe	<input type="text"/> cm
6. Gewicht	<input type="text"/> kg
7. Ethnizität	<input type="checkbox"/> kaukasisch <input type="checkbox"/> afrikanisch <input type="checkbox"/> asiatisch <input type="checkbox"/> andere
8. Muttersprache	<input type="checkbox"/> Deutsch <input type="checkbox"/> Türkisch <input type="checkbox"/> andere
9. Erlernen der deutschen Sprache seit dem Alter	<input type="text"/> Jahre <input type="text"/> Monate
10. Critical life events	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Falls JA bitte Kommentar: _____	
11. Diagnose	<input type="checkbox"/> Rolando-Epilepsie G 40.08 (gutartige Epilepsie des Kindesalters mit centro-temporalen Spikes)

HEAD-STUDIE	Visite V0	Zentrum: <input type="text"/> <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
-------------	-----------	--	---

Allgemeine Anamnese		
12. Komplikationen während der Schwangerschaft	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
13. Komplikationen während der Geburt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
14. Geburtsmaße	Gewicht: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g	Länge: <input type="text"/> <input type="text"/> cm
		Kopfumfang: <input type="text"/> <input type="text"/> cm
15. Bisherige psychomotorische Entwicklung (insbesondere sprachliche Entwicklung)	<input type="radio"/> auffällig	<input type="radio"/> normal
16. Liegen andere Erkrankungen vor	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
17. Sind Allergien gegen Medikamente bekannt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
18. Sind Allergien gegen andere Stoffe bekannt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
19. Welche Schule/Klasse besucht das Kind	<input type="radio"/> Kindergarten <input type="radio"/> Grundschule <input type="radio"/> Hauptschule <input type="radio"/> Realschule <input type="radio"/> Gymnasium <input type="radio"/> andere: _____	
20. Sind in der Familie Epilepsien bekannt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
21. Hatte das Kind Neugeborenenkrämpfe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
22. Hatte das Kind Fieberkrämpfe	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Bei Beantwortung einer Frage mit JA bitte Kommentar: _____		

23. Begleitmedikation		
Nimmt das Kind Medikamente	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wenn JA bitte Angabe im Bogen Begleitmedikation!		

Anfallssemiologie	
24. Alter bei 1. Anfall	<input type="text"/> Jahre <input type="text"/> Monate
25. Anzahl der bisherigen Anfälle	<input type="text"/>
26. Datum des 1. Anfalls:	<input type="text"/>
Datum des letzten Anfalls:	<input type="text"/>
27. Dauer der Anfälle	<input type="text"/> min
28. Fokale Anfälle	<input type="radio"/> einfach fokal <input type="radio"/> komplex fokal
29. Sekundäre Generalisierung	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
30. Parästhesien	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> rechtsseitig <input type="radio"/> linksseitig <input type="radio"/> oral <input type="radio"/> lingual <input type="radio"/> fazial <input type="radio"/> brachial
31. Myotonien/Myoklonien	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> rechtsseitig <input type="radio"/> linksseitig <input type="radio"/> oral <input type="radio"/> lingual <input type="radio"/> fazial <input type="radio"/> brachial
32. Hypersalivation	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
33. Spracharrest	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dauer: <input type="text"/> min
34. Pharyngo-laryngeale Laute	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein
35. Postiktale Parese (Todd'sche Parese)	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Lokalisation: <input type="radio"/> re. Arm <input type="radio"/> li. Arm Dauer: <input type="text"/> min
36. Freikommentar:	<hr/> <hr/> <hr/>

HEAD-STUDIE	Visite V0	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
-------------	-----------	-------------------------------	--------------------------------

Internistische Untersuchung	(Bei Auffälligkeiten bitte Kommentar)			
37. Allgemeinzustand	<input type="radio"/> sehr gut	<input type="radio"/> gut	<input type="radio"/> reduziert	<input type="radio"/> schlecht
38. Ernährungszustand	<input type="radio"/> sehr gut	<input type="radio"/> gut	<input type="radio"/> reduziert	<input type="radio"/> schlecht
39. Haut	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
40. Lymphknotenstatus	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
Kardio-pulmonales System				
41. Pulse peripher	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
42. Herzaktion	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
43. Herzgeräusch	<input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> ja Punctum maximum:	
44. Lunge	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
Abdomen				
45. Darmgeräusch	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
46. Druckschmerz	<input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> ja, Lokalisation:	
47. Resistenz	<input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> ja, Lokalisation:	
48. Leber	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
49. Milz	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
50. Nierenlager	<input type="radio"/> frei		<input type="radio"/> klopfschmerzhaft	
51. Genitale	<input type="radio"/> infantil			
	<input type="radio"/> pubertär: _____		_____ nach Tanner	
HNO				
52. Trommelfelle	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
53. Rachen	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
54. Gebiss	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
55. Schilddrüse	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	
56. Wirbelsäule	<input type="radio"/> o. p. B.		<input type="radio"/> auffällig	

HEAD-STUDIE	Visite V0	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
-------------	-----------	-------------------------------	--------------------------------

Neurologische Untersuchung		(Bei Auffälligkeiten bitte Kommentar)			
57. Hirnnerven (orientierend)	O o. p. B.	O auffällig			
58. Muskeltonus	O hyperton	O normoton	O hypoton		
59. Kraft	obere Extremität	re /5	li /5		
	untere Extremität	re /5	li /5		
Reflexe					
60. BSR	O re	O li			
61. TSR	O re	O li			
62. PSR	O re	O li			
63. ASR	O re	O li			
64. Babinski	O re	O li			
65. Bauchhautreflexe	O re	O li			
66. Sensibilität (orientierend)	O o. p. B.	O auffällig			
Koordination					
67. Gangbild	O o. p. B.	O auffällig			
68. Einbeinstand	O o. p. B.	O auffällig			
69. Seiltänzerengang	O o. p. B.	O auffällig			
70. Romberg	O o. p. B.	O auffällig			
71. Finger-Nase-Versuch	O o. p. B.	O auffällig			
72. Fingerreihe	O o. p. B.	O auffällig			
73. Diadochokinese	O o. p. B.	O auffällig			
Kommunikation					
74. Sprachverständnis	O altersgerecht	O auffällig			
75. Spontansprache	O altersgerecht	O auffällig			
76. Schreiben/Lesen	O altersgerecht	O auffällig			
Verhalten während der Visite					
77. Aufmerksamkeit	O sehr gut	O gut	O mäßig	O schlecht	
78. Mitarbeit	O sehr gut	O gut	O mäßig	O schlecht	
79. Umsetzen von Instruktionen	O sehr gut	O gut	O mäßig	O schlecht	
80. Händigkeit	O re	O li			

HEAD-STUDIE	Visite V0	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
-------------	-----------	-------------------------------	--------------------------------

81. Laboruntersuchungen	(bei abweichenden Units bitte	Angabe rechte Spalte)
Blutbild	Hämoglobin _____	g/dl
	Hämatokrit _____	l/l
	Erythrozyten _____	/pl
	Leukozyten _____	/nl
	Neutrophile _____	%
	Lymphozyten _____	%
	Monozyten _____	%
	Eosinophile _____	%
	Basophile _____	%
	Thrombozyten _____	/nl
Nierenfunktionsparameter	Kreatinin _____	mg/dl
	Harnstoff _____	mg/dl
Elektrolyte	Natrium _____	mmol/l
	Kalium _____	mmol/l
Urin (Stix)	pH _____	
		0/+/++/+++
	Glucose _____	
	Eiweiss _____	
	Erythrozyten _____	
	Leukozyten _____	
	Ketone _____	
Nitrit _____		

HEAD-STUDIE	Visite V0	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
-------------	-----------	-------------------------------	--------------------------------

82. Checkliste weiterer Regularien		
Ev. Begleitmedikation wurde in den Bogen Begleitmedikation übertragen	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Wach-Schlaf-EEG wurde durchgeführt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Blutproben für Labor wurden entnommen (1x EDTA, 1x Lithium-Heparin)	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Urinstix wurde durchgeführt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Der „Notizbogen“ wurde dem Erziehungsberechtigtem erläutert und mitgegeben	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Der Patientenausweis wurde dem Erziehungsberechtigtem ausgehändigt	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Die Termine für die Studien-Visiten wurden vereinbart	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Die Termine für die EEGs im Rahmen der Studien-Visiten wurden vereinbart	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein
Die Termine für die kognitive Testung wurden vereinbart	<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein

Nächste Visite:

Datum der ersten Neuropsychologischen Testung 1 (V0K): _____

Datum der Visite V1 (Ausgabe der Studienmedikation): _____

Weitere Visiten (Angaben optional):

Datum der Visite V2 (Verlauf-Visite; Datum Visite V1 + 4 Wochen): _____

Datum der Visite V3 (Verlauf-Visite; Datum Visite V2 + 8 Wochen): _____

Datum der Visite V4 (Ziel-Visite; Datum Visite V3 + 12 Wochen): _____

Datum der zweiten Neuropsychologischen Testung 2 (V4K): _____
(Datum Visite V4 + max. 1 Woche)

.....
Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes

HEAD - STUDIE

HEAD-TO-HEAD evaluation of the anti-epileptic drugs • LEVETIRACETAM (LEV) vs. SULTHIAME (STM) • in a German multi-centre, doubleblind controlled trial • in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes

Optimierung der Behandlung von Kindern mit BECTS

Erfassungsbogen für unerwünschte Ereignisse (UEs)

Zentrumsnummer:

--	--

Patientennummer:

--	--	--	--

HEAD – Studienleitung

Dr. von Haunersches Kinderspital, LMU München (F. Heinen)
Universitätskinderklinik Giessen (B. Neubauer)
Epilepsiezentrum Bethel (I. Tuxhorn)

Sponsor-Investigator

Prof. Florian Heinen
Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstr. 4
80337 München
Telefon: 089-5160 7851
Telefax: 089-5160 7812
E-Mail: florian.heinen@med.uni-muenchen.de

HEAD-STUDIE	Unerwünschte Ereignisse	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
--------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

	1. UE	2. UE	3. UE
1. Symptom			
2. Start-Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Stopp-Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4. Dauer (Stunden, Tage)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5. Schweregrad	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer
6. Häufigkeit	<input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> ständig	<input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> ständig	<input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> ständig
7. Schwerwiegendes UE	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
	→ wenn JA, bitte sofort Prof. Heinen (089-5160-2811) benachrichtigen! → Ausfüllen eines Bogen zur Dokumentation eines SUE!		
8. Zusammenhang mit der Studienmedikation	<input type="radio"/> gesichert <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> möglich <input type="radio"/> unwahrscheinlich <input type="radio"/> kein Zusammenhang <input type="radio"/> nicht zu beurteilen	<input type="radio"/> gesichert <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> möglich <input type="radio"/> unwahrscheinlich <input type="radio"/> kein Zusammenhang <input type="radio"/> nicht zu beurteilen	<input type="radio"/> gesichert <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> möglich <input type="radio"/> unwahrscheinlich <input type="radio"/> kein Zusammenhang <input type="radio"/> nicht zu beurteilen
9. Gegenmaßnahme(n)	<input type="radio"/> Keine Änderung <input type="radio"/> Down-Dosing <input type="radio"/> Therapieabbruch <input type="radio"/> Andere: _____	<input type="radio"/> Keine Änderung <input type="radio"/> Down-Dosing <input type="radio"/> Therapieabbruch <input type="radio"/> Andere: _____	<input type="radio"/> Keine Änderung <input type="radio"/> Down-Dosing <input type="radio"/> Therapieabbruch <input type="radio"/> Andere: _____
10. Befund bei Studienende	<input type="radio"/> wiederhergestellt <input type="radio"/> wiederhergestellt mit Folgeschaden <input type="radio"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Tod	<input type="radio"/> wiederhergestellt <input type="radio"/> wiederhergestellt mit Folgeschaden <input type="radio"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Tod	<input type="radio"/> wiederhergestellt <input type="radio"/> wiederhergestellt mit Folgeschaden <input type="radio"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Tod

.....
Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes

HEAD-STUDIE	Unerwünschte Ereignisse	Zentrum: <input type="text"/>	Pat.-Nr.: <input type="text"/>
--------------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------

	4. UE	5. UE	6. UE
11. Symptom			
12. Start-Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13. Stopp-Datum	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14. Dauer (Stunden, Tage)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15. Schweregrad	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer	<input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer
16. Häufigkeit des	<input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> ständig	<input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> ständig	<input type="radio"/> einmalig <input type="radio"/> mehrmalig <input type="radio"/> ständig
17. Schwerwiegendes UE	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein <input type="radio"/> ja
	→ wenn JA, bitte sofort Prof. Heinen (089-5160-2811) benachrichtigen! → Ausfüllen eines Bogen zur Dokumentation eines SUE!		
18. Zusammenhang mit der Studienmedikation	<input type="radio"/> gesichert <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> möglich <input type="radio"/> unwahrscheinlich <input type="radio"/> kein Zusammenhang <input type="radio"/> nicht zu beurteilen	<input type="radio"/> gesichert <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> möglich <input type="radio"/> unwahrscheinlich <input type="radio"/> kein Zusammenhang <input type="radio"/> nicht zu beurteilen	<input type="radio"/> gesichert <input type="radio"/> wahrscheinlich <input type="radio"/> möglich <input type="radio"/> unwahrscheinlich <input type="radio"/> kein Zusammenhang <input type="radio"/> nicht zu beurteilen
19. Gegenmaßnahme(n)	<input type="radio"/> Keine Änderung <input type="radio"/> Down-Dosing <input type="radio"/> Therapieabbruch <input type="radio"/> Andere: _____	<input type="radio"/> Keine Änderung <input type="radio"/> Down-Dosing <input type="radio"/> Therapieabbruch <input type="radio"/> Andere: _____	<input type="radio"/> Keine Änderung <input type="radio"/> Down-Dosing <input type="radio"/> Therapieabbruch <input type="radio"/> Andere: _____
20. Befund bei Studienende	<input type="radio"/> wiederhergestellt <input type="radio"/> wiederhergestellt mit Folgeschaden <input type="radio"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Tod	<input type="radio"/> wiederhergestellt <input type="radio"/> wiederhergestellt mit Folgeschaden <input type="radio"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Tod	<input type="radio"/> wiederhergestellt <input type="radio"/> wiederhergestellt mit Folgeschaden <input type="radio"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="radio"/> unbekannt <input type="radio"/> Tod

.....
Datum

.....
Unterschrift des Prüfarztes

Seite 3 von 3

9.3 SUE

Abteilung für Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU

Serious Adverse Event Report – Clinical Study

Study Code	Centre No.	Patient No.	Report type (DD-MM-YY)		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Initial	<input type="radio"/> Follow Up	
			<input type="text"/>	<input type="text"/>	
1. Patient Information					
Patient Initials (first-surname)	Date of Birth (DD-MM-YY)	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Sex
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> male <input type="radio"/> female
2. AE Information					
AE No.	Adverse Event	AE started (DD-MM-YY) (date of first occurrence of symptoms)		AE stopped (if resolved) (DD-MM-YY)	
1.		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
2.		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
3.		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
Brief description of the above SAE (including related signs, symptoms, treatment, course outcome and suspected cause of SAE)		AE met Serious Criteria (DD-MM-YY)			
		<input type="text"/>			
		Detection Date (DD-MM-YY)			
		<input type="text"/>			
		(date when investigator became aware that event was a serious AE)			
		The Event is Serious due to			
		<input type="radio"/> Death <input type="radio"/> Life-threatening <input type="radio"/> In-patient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation <input type="radio"/> Persistent or significant disability/incapacity <input type="radio"/> Important medical event			
If hospitalised					
Date of hospitalisation (DD-MM-YY)		<input type="text"/>			
Date of discharge (DD-MM-YY)		<input type="text"/>			
3. Trial Drug Information					
Trial drug(s) at or before onset of SAE (if blinded provide trial drug package number)	Route (eg. oral, i.v.)	Daily frequency (eg. qd., bid)	Total daily dose (specify unit)	Therapy dates (From – To DD-MM-YY)	
				<input type="text"/>	
				<input type="text"/>	
Treatment code broken by investigator <input type="radio"/> YES <input type="radio"/> NO					
Therapy duration until onset of first signs/symptoms of SAE:					
Time elapsed between last drug administration and onset of first signs/symptoms of SAE:					
Trial Indication:					

Serious Adverse Event Report – Clinical Study

Study Code	Centre No.	Patient No.	Report type (DD-MM-YY)		
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="radio"/> Initial	<input type="radio"/> Follow Up	
			<input type="text"/>	<input type="text"/>	
4. Patients past medical history (eg. co-existing medical conditions such as diseases, allergies)					
5. Concomitant drugs relevant to the SAE (exclude therapy to treat the SAE)					
	Generic drug name	Route	Daily Frequency	Total daily dose	Therapy dates (From – To DD-MM-YY)
1.					<input type="text"/>
	Reason for use:				<input type="text"/>
2.					<input type="text"/>
	Reason for use:				<input type="text"/>
3.					<input type="text"/>
	Reason for use:				<input type="text"/>
Comments (if AE ist considered to be caused by a comedication, please note it here)					
6. Action taken (mark all as appropriate)					
<input type="checkbox"/> No Action taken					
<input type="checkbox"/> Trial drug dosage adjusted. Actual dosage:					
<input type="checkbox"/> Trial drug temporarily interrupted. Dates from – to:					
<input type="checkbox"/> Trial drug permanently discontinued due to AE. Discontinuation date:					
<input type="checkbox"/> Concomitant medication taken. Medication taken:					
7. Test/Laboratory findings (enter only those findings necessary for SAE diagnosis or course description)					
Lab Name	Test	Value	Unit	Date (DD-MM-YY)	
				<input type="text"/>	
				<input type="text"/>	
				<input type="text"/>	
				<input type="text"/>	
				<input type="text"/>	

Serious Adverse Event Report – Clinical Study

Study Code	Centre No. <input type="text"/>	Patient No. <input type="text"/>	Report type (DD-MM-YY) <input type="radio"/> Initial <input type="radio"/> Follow Up <input type="text"/>
Comments on test/laboratory findings			
8. Outcome of the patient/SAE			
<input type="radio"/> Completely recovered. Date of recovery (DD-MM-YY): <input type="text"/>			
<input type="radio"/> Recovered with sequelae			
<input type="radio"/> Condition improving			
<input type="radio"/> Condition still present and unchanged			
<input type="radio"/> Condition deteriorated			
<input type="radio"/> Death. Date of death (DD-MM-YY): <input type="text"/> Autopsy: <input type="radio"/> YES <input type="radio"/> NO			
9. Assesment of causality (relationship to study drug)			
<input type="radio"/> Suspected			
<input type="radio"/> Not suspected			
10. For additional information:			
11. Information Source			
Name of investigator:			
Adress of investigator:			
Telephone number of investigator:			
12. Reporting date by investigator/person reporting event (DD-MM-YY): <input type="text"/>			
13. Signature of investigator/person reporting event:			

Please fax form to Prof. Dr. med. Florian Heinen 089-5160 7745

Please keep original form and sending report with the patients study documents

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Prospektive, multizentrische, doppelblinde und randomisierte Studie zum Vergleich von Levetiracetam versus Sultiam zur Behandlung der benignen Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS)“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Danksagung

Herrn Professor Dr. Klein danke ich für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit an seiner Einrichtung.

Herrn PD Dr. Ingo Borggräfe danke ich für die Betreuung, Geduld und Hilfe beim Auswerten und Schreiben dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, die mir das Studium und die Ausbildung erst ermöglicht haben.

Ganz herzlich danke ich auch meiner Jarmila, die mich über all die Jahre unterstützt, motiviert und immer wieder auf den Weg gebracht hat, diese Arbeit fertigzustellen.