

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-05-15-D-106 Perampanel

Stand: Oktober 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Perampanel

[Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Clobazam (CLB), Eslicarbazepin (ECB)¹, Gabapentin (GBP), Lacosamid (LZA)¹, Lamotrigin (LTG), Levetiracetam (LEV), Oxcarbazepin, Pregabalin (PGB)¹, Tiagabin (TGB), Topiramamat (TPM), Valproinsäure (VPA), Vigabatrin (VGB), Zonisamid (ZON)¹, Retigabin (RTG)¹
Die Wirkstoffe Tiagabin, Vigabatrin und Retigabin sind für die Zusatztherapie jeweils nicht als Wirkstoffe der ersten Wahl zugelassen.
¹ Zulassung für Erwachsene bzw. ab 16 Jahre

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Nutzenbewertung Retigabin: Beschluss nach § 35a SGB vom 3. Mai 2012
- Nutzenbewertung Perampanel Beschluss nach § 35a SGB vom 7. März 2013

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Perampanel N03AX22 Fycompa®	Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.
Oxcarbazepin (OXC) N03AF02	Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen. Zur Monotherapie oder Kombinationstherapie von Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.
Eslicarbazepin (ECB) N03AF04 Zebinix®	Begleittherapie bei Erwachsenen mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung angewendet.
Valproinsäure (VPA) N03AG01	Behandlung von - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen - partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
Vigabatrin (VGB) N03AG04 Sabitril®	In Kombination mit anderen Antiepileptika zur Behandlung von Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, bei denen alle anderen adäquaten Arzneimittelkombinationen nicht ausreichend wirksam waren oder nicht vertragen wurden.
Tiagabin (TGB) N03AG06 Gabitril®	Zusatzbehandlung bei Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung, die mit anderen Antiepileptika nicht ausreichend behandelbar sind. Dieses Arzneimittel darf nur bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.

Lamotrigin (LTG) N03AX09	Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren: Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren: Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle
Topiramamat (TPM) N03AX11	Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
Gabapentin (GBP) N03AX12	Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung
Levetiracetam (LEV) N03AX14 Keppra®	Zusatzbehandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
Zonisamid (ZON) N03AX15 Zonegran®	Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Zonegran® bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen.
Pregabalin (PGB) N03AX16 Lyrica®	Lyrica wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter..
Lacosamid (LZA) N03AX18 Vimpat®	Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 16 Jahren.
Retigabin (RTG) N03AX21 Trobal®	Trobal ist angezeigt als Zusatztherapie für pharmakoresistente fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren oder älter, bei denen andere geeignete Arzneimittelkombinationen unzureichend wirkten oder nicht vertragen wurden. (SPC, Stand Juli 2013)
Clobazam (CLB) N05BA09 Frisium®	Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Datum: 8. Oktober 2013

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche (Perampanel):.....	6
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	6
Systematische Recherche:	7
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	9
Cochrane Reviews	11
Systematische Reviews	18
Leitlinien.....	23
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	24
Literatur:	26

Indikation für die Recherche (Perampanel):

Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie im Alter ab 12 Jahre.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel: siehe Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie („Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“)

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Epilepsie“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 30.09.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 288 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

AED	antiepileptic drugs
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BRI	Brivaracetam
CAR	Carisbamate
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EBZ/ESL	Eslicarbazepin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBP	Gabapentin
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCS/LAC	Lacosamide
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
OXC	Oxcarbazepin
PER	Perampanel
PGB	Pregabalin
POS	Partialonset seizures
RTG	Retigabin
TGB	Tiagabin
TPM	Topiramate
TRIP	Turn Research into Practice Database
ZNS	Zonisamid

IQWIG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>IQWIG, 2012 [8]</p> <p>Perampanel - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Die Bewertung des Zusatznutzens von Perampanel gemäß Zulassung wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung</p> <p>Population: Epilepsiepatienten ab 12 Jahren</p> <p>Zweckmäßig Vergleichstherapie: Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamotrigin • In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pU schließt keine direkt vergleichenden Studien mit Perampanel versus Lamotrigin ein. Alle zu Perampanel identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und allein nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. • Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Perampanel im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.
<p>G-BA, 2012 [5]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation- Perampanel</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Perampanel (Fycompa®) gemäß Fachinformation: Fycompa® ist angezeigt als Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zusatztherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 12 Jahren ist Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramamat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Perampanel wie folgt bewertet: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p>
<p>IQWIG, 2012 [9]</p> <p>Retigabin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Retigabin wurde für folgende Indikation durchgeführt: Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei</p> <p>Population: Erwachsene mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren</p>

	<p>und darüber.</p> <p>Zweckmäßig Vergleichstherapie: Die Nutzenbewertung erfolgte gegenüber Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Der pU vergleicht im Dossier im Gegensatz dazu Retigabin mit Lacosamid. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Diese Abweichung ist jedoch nicht ausreichend begründet.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung zu der oben genannten Fragestellung durchgeführt, da er eine andere Vergleichstherapie gewählt hat. Dementsprechend wurde vom pU keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. • Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Retigabin wie folgt bewertet: Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen.
<p>GBA, 2012 [6]</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation- Retigabin</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Retigabin gemäß Fachinformation: Trobal® ist angezeigt als Zusatztherapie für fokale Krampfanfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit Epilepsie im Alter von 18 Jahren und darüber.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Lamotrigin. In den Fällen, in denen Lamotrigin als Monotherapie angewandt wird, stellt Topiramat als Zusatztherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Retigabin wie folgt bewertet: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>

Cochrane Reviews

<p>Hemming, 2013 [7] Vigabatrin for refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objectives were to evaluate the short-term efficacy and tolerability of vigabatrin when used as an add-on treatment for patients with drug resistant partial epilepsy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients of any age with drug-resistant partial epilepsy Intervention: treatment with vigabatrin in addition to an existing antiepileptic drug (AED) Komparator: placebo in addition to an existing antiepileptic drug regime Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch Suchzeitraum bis Oktober 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=747 mit 982 Beobachtungen) Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-32, meist 12 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Response: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.58, 95% KI 1.87-3.57; N=982, K=11)</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für Vigabatrin versus Placebo (RR= 2.49, 95% KI 1.05-5.88; N=398, K=4)</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Vigabatrin versus Placebo (signifikant für Müdigkeit)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This review of randomised controlled trials showed that vigabatrin can reduce seizure frequency in people with drug-resistant partial epilepsy. Short-term follow-up of patients showed that some side effects were associated with its use. Further analysis of longer-term observational studies is required to evaluate how likely patients are to develop visual field defects and whether such side effects are associated with dose and duration of drug use.</p>
<p>Pulman, 2012 [16] Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the effects of tiagabine upon seizures, adverse effects, cognition and quality of life when used as an add-on treatment for people with drug-resistant localisation-related seizures.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant localisation related seizures Intervention: tiagabine in addition to conventional antiepileptic</p>

	<p>drug treatment Komparator: placebo or a different add-on AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment. Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), side effects, Therapieabbruch, kognitive Effekte, Lebensqualität Suchzeitraum bis November 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=948) Beobachtungszeitraum in den Studien: 7-12 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 3.16, 95% KI 1.97-5.07; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramamat (RR= 0.54, 95% KI 0.19-1.58; N=41, K=1)</p> <p><u>Studienabbruch:</u> signifikanter Effekt für Tiagabin versus Placebo (RR= 1.81, 95% KI 1.25-2.62; N=769, K=3) kein signifikanter Unterschied Tiagabin versus Topiramamat (RR= 1.43, 95% KI 0.74-2.74; N=41, K=1)</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Tiagabin versus Placebo (außer Infektionen; signifikant für Dizziness)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Tiagabine reduces seizure frequency but is associated with some adverse effects when used as an add-on for people with drug-resistant localisation-related seizures.</p>
<p>Michael, 2011 [13]</p> <p>Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy, effectiveness and tolerability of clobazam as add-on therapy for refractory generalised onset and partial onset seizures, with or without secondary generalisation, in adults and children.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Children (<16 years) or adults with drug-resistant generalised or partial onset seizures (including simple partial, complex partial or secondary generalised seizures) Intervention: clobazam in addition to their usual treatment Komparator: placebo in addition to their usual treatment. Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Reduktion in Häufigkeit von Anfällen, Studienabbruch, Nebenwirkungen, kognitive Effekte, Lebensqualität Suchzeitraum bis Januar 2011 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=196) Beobachtungszeitraum in den Studien: 9-16, 2x 12 Wochen</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung (keine Metaanalyse möglich aufgrund Heterogenität)</p> <p>Response: Angaben zu Response in 2 Studien. Größere Response in Interventionsgruppe in beiden Studien (ohne Angabe von P-Werten/Konfidenzintervallen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Reduktion von Anfällen: Angaben zur Reduktion von Anfällen in 2 Studien. Größere Reduktion in Interventionsgruppe in beiden Studien. Nach Subgruppenanalysen signifikante Reduktion in „partial onset seizures“, nicht in „generalised onset seizures“. <p>Studienabbruch: unzureichende Daten</p> <p>Nebenwirkungen: mehr Nebenwirkungen für Clobazam versus Placebo (am häufigsten Drowsiness/Dizziness)</p> <p>Lebensqualität: Angaben zur Lebensqualität aus einer Studie. Signifikant bessere Lebensqualität in Interventionsgruppe.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>For patients with drug refractory epilepsy, clobazam when used as an add-on treatment may reduce seizure frequency. There are more data to support this for patients with partial onset seizures than for patients with generalised onset seizures. The quality of existing data is poor and it is not possible to define the size of treatment effect. The adverse effects most commonly reported were drowsiness and dizziness, but current data do not adequately define the adverse effect profile of clobazam.</p>
<p>Al-Bachari, 2013 [1] Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and tolerability of gabapentin when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures) Intervention: gabapentin in addition to conventional antiepileptic drug Treatment Komparator: placebo/different dose of gabapentin/alternative AED in addition to conventional antiepileptic drug treatment Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, Therapieabbruch, Nebenwirkungen Suchzeitraum bis Mai 2013 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=2125), (6 Studien (n=1206) wurden in eine Metaanalyse eingeschlossen, über die weiteren 5 Studien wurde narrativ berichtet)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>Gabapentin versus Placebo (6 trials, n=1206 in der Metaanalyse)</p> <p><u>Response</u> The overall risk ratio (RR) for 50% or greater reduction in seizures is 1.89 (95%confidence interval (CI) 1.40 to 2.55).</p> <p><u>Drug withdrawal</u> The overall RR for withdrawal for any reason is 1.05 (95% CI 0.74 to 1.49), hence there is insufficient evidence to conclude that individuals are more likely to withdraw from gabapentin than placebo.</p> <p><u>Adverse effects</u> Ataxia - RR 2.01, 99% CI 0.98 to 4.11 dizziness - RR 2.43, 99% CI 1.44 to 4.12 fatigue - RR 1.95, 99% CI 0.99 to 3.82 somnolence - RR 1.93, 99% CI 1.22 to 3.06 No significant differences were found for headache - RR 0.79, 99%CI 0.46 to 1.35 or nausea - RR 0.95, 99% CI 0.52 to 1.73</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of the overall efficacy analysis show that gabapentin reduces seizure frequency when used as an add-on antiepileptic drug (AED) in people with drug-resistant partial epilepsy. The dose response regression analysis shows increasing efficacy with increasing dose. There is considerable discrepancy between the results of the intention-to-treat and best and worst-case analyses, hence the intention-to-treat analyses need to be interpreted with some caution.</p>
<p>Pulman, 2012 [15] Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy (Update zu Cochrane Review aus 2008)</p>	<p>1.Fragestellung</p> <p>Our review aims to identify and evaluate data on the anticonvulsant effects and tolerability of add-on pregabalin in patients with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2.Methodik</p> <p>Population: People of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondary generalized tonic-clonic seizures).</p> <p>Intervention: Pregabalin in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation.</p> <p>Komparator: placebo or active control in addition to an existing AED regimen taken at time of randomisation</p> <p>Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), Seizure freedom, treatment withdrawal, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Mai 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 (n=2009)</p> <p>3.Ergebnisdarstellung</p> <p>Pregabalin versus placebo control</p> <p><u>Response (6 trials)</u> Those participants allocated pregabalin were significantly more likely to achieve a 50%or greater reduction in seizure frequency</p>

	<p>(RR 2.61; 95% CI 1.70 to 4.01) <u>Seizure freedom</u> (3 trials) Pregabalin was significantly associated with freedom from seizures (RR 2.59; 95% CI 1.05 to 6.36) <u>Treatment withdrawal for any reason</u> Participants allocated pregabalin were significantly more likely to have withdrawn from treatment (RR 1.39; 95% CI 1.13 to 1.72).</p> <p>Pregabalin versus lamotrigine (1 trial) <u>Response</u> Within this study, participants allocated to pregabalin were significantly more likely to achieve a 50% or greater reduction in seizure frequency (RR 1.47; 95% CI 1.03 to 2.12) than those allocated lamotrigine. <u>Seizure freedom</u> No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for seizure frequency (RR 1.39; 95% CI 0.40 to 4.83). <u>Treatment withdrawal for any reason</u> No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to any reason (RR 1.07; 95% CI 0.75 to 1.52; Analysis 6.3). <u>Treatment withdrawal due to adverse effects</u> No significant differences were found between pregabalin and lamotrigine for withdrawal from the study due to adverse events (RR 0.96; 95% CI 0.57 to 1.60). <u>Adverse events</u> Within this study, patients allocated to pregabalin were significantly more likely to experience dizziness (RR 2.94; 99% CI 1.32 to 6.52) than patients allocated lamotrigine. No other differences were found for the remaining adverse events between pregabalin and lamotrigine (ataxia: RR 1.72; 99% CI 0.54 to 5.55; fatigue: RR 1.72; 99% CI 0.77 to 3.83; somnolence: RR 1.99; 99% CI 0.91 to 4.33; weight gain: RR 4.33; 99% CI 0.86 to 21.68; headache: RR 0.52; 99% CI 0.26 to 1.05)</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren In the short term (12 weeks) 150 mg/day to 600 mg/day of pregabalin given in a three times regimen can significantly reduce seizure frequency and significantly increase seizure freedom rates in people with treatment-resistant partial epilepsy. Adverse events significantly associated with pregabalin were ataxia, dizziness, somnolence and weight gain.</p>
Mbizo, 2012 [12] Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy	<p>1. Fragestellung To evaluate the effects of levetiracetam when used as an add-on treatment for people with drug-resistant focal epilepsy.</p> <p>2. Methodik Population: Participants of any age, any gender, any ethnic background with drug-resistant focal epilepsy Intervention: levetiracetam in addition to conventional AED treatment. Komparator : placebo in addition to conventional AED treatment Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure</p>

	<p>frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen Suchzeitraum bis August 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 (n=1861, davon 1565 Erwachsene in 9 Studien und 296 Kinder in 2 Studien)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Response - adults</u></p> <p>Levetiracetam statistically significantly reduced focal seizure frequency relative to placebo in adults (significant statistical heterogeneity in the adult trials). The overall RR for 50% responders across these trials was 3.78 (95% CI 2.62 to 5.44) and 39% of adults in these trials responded to levetiracetam and 9% to placebo (implying a 30% 'real' response rate - i.e. not attributable to placebo).</p> <p>The overall RR for 50% responders across these trials was 1.97 (95% CI 1.55 to 2.51) and 49% of adults in these trials responded to levetiracetam and 25% to placebo (implying a 24% real response rate).</p> <p><u>Response - Paediatric trials</u></p> <p>For the two trials that tested levetiracetam on children, the results were sufficiently similar ($\text{Chi}^2 = 1.58$, $\text{df} = 1$, $P = 0.21$) to be combined to give an estimated RR for 50% or greater reduction in seizure frequency of 1.91 (95% CI 1.38 to 2.63). The implied real response rate for children was 27% (52% and 25% levetiracetam and placebo responses, respectively).</p> <p><u>Treatment withdrawal</u></p> <p>The overall RR for discontinuation for any reason, at any age, was 1.03 (95% CI 0.80 to 1.33); thus there was insufficient evidence to conclude that participants were more likely to discontinue levetiracetam than placebo. This conclusion was unchanged when analysis was limited to trials involving children ($\text{Chi}^2 = 3.04$, $\text{df} = 1$, $P = 0.08$; RR for treatment withdrawal 0.80; 95% CI 0.43 to 1.46) and trials involving adults ($\text{Chi}^2 = 5.79$, $\text{df} = 8$, $P = 0.67$; RR for treatment withdrawal 1.09; 95% CI 0.83 to 1.45).</p> <p>(5 most common) <u>Adverse effects</u> (n=1831)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. somnolence: affected 14% of participants (RR 1.58; 99% CI 1.14 to 2.18); 2. headache: affected 10% of participants (RR 0.95; 99% CI 0.65 to 1.39); 3. fatigue (asthenia): affected 8% of participants (RR 1.53; 99% CI 0.98 to 2.38); 4. accidental injury: affected 8% of participants (RR 0.72; 99% CI 0.49 to 1.06); 5. dizziness: affected 7% of participants (RR 1.63; 99% CI 0.99 to 2.66). <p>Only somnolence retained statistically significant risk over placebo.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Levetiracetam is effective as add-on treatment in people with drug</p>

	<p>resistant focal epilepsy. Substantial amounts of inter-trial heterogeneity have largely prevented provision of overall estimates of effect (ignoring dose).</p>
<p>Jette, 2008 [10] Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2008</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the effects of topiramate when used as an add-on treatment for people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>2. Methodik Population: Participants of any age with drug-resistant partial epilepsy (i.e. experiencing simple partial, complex partial or secondarily generalized tonic-clonic seizures). Intervention: topiramate in addition to conventional antiepileptic drug treatment Komparator: placebo in addition to conventional antiepileptic drug treatment Endpunkte: Response (=50% or greater reduction in seizure frequency), treatment withdrawal, Nebenwirkungen Suchzeitraum bis Mai 2007 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=1312)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <u>Response</u> The overall RR for a response (irrespective of dose) to topiramate compared to placebo using the fixed-effect model is 2.85 (95% CI 2.27 to 3.59) and using the random-effect model is 2.78 (95% CI 2.11 to 3.67). A fixed effect meta-analysis, examining dose response relationships in nine trials suggests there is evidence of a dose response relationship, with increasing daily doses, up to about 300 or 400 mg, increasing the likelihood of a 50% response. However, there is also evidence of a plateauing of the effect of dose. That is, doses in excess of 300 or 400 mg do not increase the likelihood of a response. The likelihood of response at 200 mg is not as great as those observed at higher doses. <u>Treatment withdrawal</u> The overall RR (95% CIs) for withdrawal for any reason is 2.26 (95% CI 1.55 to 3.31), and participants are significantly more likely to withdraw from topiramate than placebo. <u>Side effects</u> The RRs for the following side effects do not include unity, indicating statistical significance: ataxia 1.95 (99%CI 1.04 to 3.65); dizziness 1.55 (99% CI 1.08 to 2.22); fatigue 2.19 (99%CI 1.43 to 3.35); nausea 2.35 (99% CI 1.28 to 4.29); somnolence 2.18 (99% CI 1.47 to 3.21) 'thinking abnormally' 5.77 (99% CI 2.50 to 13.35).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren The ten trials included in this review used adequate methods of concealment of randomization and were double blinded. All analyses were by intention-to-treat.</p>

Systematische Reviews

<p>Bodalia, 2013 [2] Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antiepileptika (AED)</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie</p> <p>Intervention: AED (<i>acetazolamide, carbamazepine, clobazam, clonazepam, ethosuximide, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, primidone, sodium valproate, tiagabine, topiramate, valproic acid, vigabatrin, or zonisamide; Clobazam nicht untersucht, da Studien nicht Einschlusskriterien entsprachen.</i>)</p> <p>Komparator: Andere AED, Placebo</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p> <p>Suchzeitraum: bis März 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 (n=6346) (davon 2 direkte Vergleiche: Vigabatrin vs. Valproinsäure und vs. Gabapentin) <p>Beobachtungszeitraum in den Studien: 8-23 Wochen</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.78, 95% KI 3.14-4.55; N=6030)</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.27, 95% KI 2.37-4.52; N=6176)</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse: Levetiracetam, vigabatrin, sodium valproate and gabapentin emerged as agents with the best combination of short-term efficacy and tolerability.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Of the wide range of AEDs licensed for the treatment of refractory epilepsy, sodium valproate, levetiracetam, and gabapentin demonstrated the best balance of efficacy and tolerability.</p>
<p>Gao, 2013 [4] Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs (AEDs), namely, Eslicarbazepine, Retigabine/Ezogabine, Carisbamate, Lacosamide, Brivaracetam or Perampanel as adjunctive therapy for adults with partialonset seizures.</p>
	<p>2. Methodik</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie <p>Intervention: Eslicarbazepin, Retigabine/Ezogabine, Carisbamat, Lacosamid, Brivaracetam, Perampanel als adjunktive Therapie (Clobazam nicht untersucht, da kein neues AED)</p> <p>Komparator: Placebo bzw. gepoolte Vergleiche von jedem AED vs. alle übrigen AEDs zusammen</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch, Nebenwirkungen</p> <p>Suchzeitraum bis Januar 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=dddd) <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Response</u>: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 2.16, 95% KI 1.82-2.57; N=6313, K=15), alle AED signifikant besser als Placebo (außer Perampanel: kein signifikanter Unterschied) • <u>Studienabbruch</u>: signifikanter Effekt für Placebo versus AED (OR= 0.65, 95% KI 0.48-0.89; N=6016, K=14) Lacosamid und Retigabin signifikant schlechter als Placebo Brivaracetam signifikant besser als Placebo • <u>Nebenwirkungen</u>: mehr Nebenwirkungen für AED versus Placebo (signifikant für Dizziness, Fatigue, Somnolence) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The pooled ORs suggested newer AEDs might be more effective than placebo while with higher incidence of adverse effects.</p>
<p>Costa, 2011 [3] Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Evaluate the clinical comparability of new antiepileptic drugs (AEDs) in partial refractory epilepsy.</p> <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population: Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie <p>Intervention: Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramat, Gabapentin, Pregabalin, Levetiracetam, Tiagabin, Zonisamid, Eslicarbazepin, Lacosamid</p> <p>Komparator: Placebo oder andere AED</p> <p>Endpunkte: Response (50% Reduktion in Häufigkeit von Anfällen), Studienabbruch</p>

	<p>Suchzeitraum bis Oktober 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 70 (n=14.272) (davon 8 direkte Vergleiche: 7 Studien von Lamotrigen vs. andere AEDs und 1 Studie Tiagabin vs. Topiramat)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>AEDs versus placebo Response: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 3.00, 95% KI 2.63-3.41; N=12218, K=59) alle AED signifikant besser als Placebo</p> <p>Studienabbruch: signifikanter Effekt für AED versus Placebo (OR= 1.48, 95% KI 1.30-1.68; N=12748, K=60) alle AED signifikant schlechter als Placebo (außer Lamotrigin, Gabapentin, Levetiracetam, Eslicarbazepin: kein signifikanter Unterschied)</p> <p>Combined evidence from indirect and direct comparisons 8 head-to-head trials (7 LTG vs. other AEDs and 1 TGB vs. TPM) <u>LTG versus GBP:</u> Combined results for indirect and direct comparisons showed no differences in responder rate (OR 1.22; CI 95% 0.85–1.75) withdrawal rate (OR 1.23; CI 95% 0.86–1.75) or seizure-free rate (OR 1.08; CI 95% 0.64–1.83) <u>LTG versus TPM:</u> Combined analyses favored TPM for responder rate (OR 0.53; CI 95% 0.37–0.77) and seizure-free rate (OR 0.54; CI 95% 0.31–0.93), and LTG for withdrawal rate (OR 0.55; CI 95% 0.37–0.81) <u>LTG versus PGB:</u> Combined analyses favored PBG for responder rate (OR 0.61; CI 95% 0.41–0.89). There were no differences in seizure-free rate (OR 0.86; CI 95% 0.26–2.83) or withdrawal rate (OR 0.83; CI 95% 0.61–1.12). <u>LTG versus LEV:</u> Combined results showed no significant differences in responder rate (OR 0.77; CI 95% 0.48–1.22), seizure-free rate (OR 1.01; CI 95% 0.62–1.65), or withdrawal rate (OR 1.08; CI 95% 0.77–1.51).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The differences found are of relatively small magnitude to allow a definitive conclusion about which new AED(s) has superior effectiveness.</p>
<p>Maguire, 2009 [11]</p> <p>Epilepsy (partial) – Clinical Evidence</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>What are the effects of additional drug treatments in people with drug-resistant partial epilepsy?</p> <p>2. Methodik</p> <p>Suchzeitraum der syst. Literaturrecherche bis Juli 2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 83 (n=k.A.) Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte nach GRADE. High-quality evidence: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</p>

Low-quality evidence: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Moderate-quality evidence: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Very low-quality evidence: Any estimate of effect is very uncertain.
Die vorliegende Übersichtsarbeit inkl. der zugrundeliegenden Recherche stellt die partielle Epilepsie insgesamt dar. Im Weiteren wird nur die Zusatztherapie dargestellt.

3. Ergebnisdarstellung

Seizure frequency

Allopurinol compared with placebo: Adding allopurinol to usual care may be more effective at reducing the total number of seizures over 6 months in people with epilepsy (*low-quality evidence*).

Eslicarbazepine compared with placebo: Adding eslicarbazepine to usual care seems more effective at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Gabapentin compared with placebo: Adding gabapentin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lacosamide compared with placebo: Adding lacosamide to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Lamotrigine compared with placebo: Adding lamotrigine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Levetiracetam compared with placebo: Adjunctive levetiracetam seems more effective at reducing partial-onset seizure frequency/week and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Losigamone compared with placebo: Adding losigamone to usual care seems more effective at reducing partial seizure frequency and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate quality evidence*).

Oxcarbazepine compared with placebo: Adding oxcarbazepine to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*high-quality evidence*).

Pregabalin compared with placebo: Adding pregabalin is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*high-quality evidence*).

Retigabine compared with placebo: Adjunctive retigabine seems more effective at reducing the frequency of monthly seizures and at increasing the proportion of 50% responders in people with partial epilepsy (*moderate-quality evidence*).

Tiagabine compared with placebo: Adding tiagabine to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (*high-quality evidence*).

	<p><u>Topiramate</u> compared with placebo: Adding topiramate to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Vigabatrin</u> compared with placebo: Adding vigabatrin to usual treatment seems more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>moderate-quality evidence</i>).</p> <p><u>Zonisamide</u> compared with placebo: Adding zonisamide to usual treatment is more effective at reducing seizure frequency in people with partial epilepsy (<i>high-quality evidence</i>).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>We found no clinically important results from RCTs about second-line treatment antiepileptic drugs compared with each other in people with drug-resistant partial epilepsy.</p> <p>5. Anmerkung FBMed</p> <p>Die vorliegende Übersichtsarbeit hat den Charakter einer Leitlinie.</p>
<p>Sawh, 2013 [17]</p> <p>Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this systematic review was to determine the relative benefits and harm of lacosamide therapy compared to other AEDs or placebo, as adjunctive therapy for adults with partial-onset seizures.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with partial-onset seizures for at least the previous two years despite treatment with at least two AEDs Intervention: adjunctive oral lacosamide in multiple doses Komparator: placebo(no active comparators) Endpunkte: change in seizure frequency (per 28 days from baseline to the maintenance period) and 50% responder rate. Suchzeitraum bis Januar 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=1311) Beobachtungszeitraum: 4-8 Wochen</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>50% responder rate (ITT), 3 Trials Lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher 50% response rate compared to placebo (RR 1.68, 95% CI 1.36, 2.08). Discontinuation of study, 3 Trials In the meta-analysis of this outcome (ITT), lacosamide (all dosage arms pooled) was associated with a significantly higher rate of discontinuation with an RR 3.13 (95% CI 1.94, 5.06).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The post-hoc analyses indicate the possible presence of a dose-response for efficacy and adverse effects for lacosamide. All of the included studies (which formed the basis of regulatory approvals) were of a very short duration (three months of maintenance therapy), which may have exaggerated the efficacy of lacosamide as adjunctive AED therapy, given that these therapies are usually administered for many years.</p>

Leitlinien

<p>NICE, 2012 [14]</p> <p>“The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care”</p>	<p>Leitlinie des National Institute of Health and Care Excellence</p> <p>Fragestellung: “This guideline is a partial update of the 2004 guideline and offers best practice advice on the treatment and management of the epilepsies in children and adults.”</p>
	<p>Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review: Einschluss von englischsprachigen systematischen Reviews/Metaanalysen und Primärstudien (RCT); genaue Einschlusskriterien beschrieben • Suchzeitraum bis: 2011 (teilweises Update einer LL aus 2004) • Standardisierte Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien und anschließende Empfehlungen nach GRADE <p>Low quality—further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate,</p> <p>Very low quality—any estimate of effect is very uncertain</p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Offer carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate or topiramate as adjunctive treatment to children, young people and adults with focal seizures if first-line treatments are ineffective or not tolerated. Be aware of teratogenic risks of sodium valproate.</p> <p>(The quality overall was generally low oder very low.)</p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 30.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Epilepsies, Partial] explode all trees	557
#2	partial:ti,ab	10814
#3	focal:ti,ab	1360
#4	epilep*:ti,ab	3321
#5	#2 or #3	12107
#6	#5 and #4	859
#7	partial seizure*:ti,ab or focal seizure*:ti,ab	998
#8	(localisation related epilepsies):ti,ab or (localisation related epilepsy):ti,ab or (localization related epilepsies):ti,ab or (localization related epilepsy):ti,ab	41
#9	(benign occipital epilepsies):ti,ab or (benign occipital epilepsy):ti,ab	1
#10	(partial seizure disorder):ti,ab or (partial seizure disorders):ti,ab or (partial seizure epilepsy):ti,ab or (partial seizure epilepsies):ti,ab	565
#11	(focal seizure disorder):ti,ab or (focal seizure disorders):ti,ab or (focal seizure epilepsy):ti,ab or (focal seizure epilepsies):ti,ab	65
#12	#1 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	1367
#13	#12 from 2008 to 2013	314

MEDLINE (PubMed) am 30.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	18252
#2	Search (focal or partial) AND epilep*	20664
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	561
#4	Search partial seizure* OR focal seizure*	6554
#5	Search benign occipital epilep*	32
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	29637
#7	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) published in the last 5 years	6102
#8	Search (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND	156672

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
	analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))	
#9	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years	157
#10	Search (#7 AND #8) Filters: published in the last 5 years	131
#11	Search (#10 OR #9)	204

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 30.09.2013

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "epilepsies, partial"[MeSH Terms]	18383
#2	Search (focal or partial) AND epilep*	20786
#3	Search localisation related epilep* OR localization related epilep*	569
#4	Search partial seizure* OR focal seizure*	6604
#5	Search benign occipital epilep*	32
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	29850
#7	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) published in the last 5 years	6102
#8	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) Filters: Guideline; Practice Guideline; published in the last 5 years	8
#9	Search guideline*[Title]	46971
#10	Search (#9 AND #7)	3
#11	Search (#10 OR #8)	11

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **288** Quellen.

Literatur:

1. Al Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7): CD001415.
2. Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casas JP, Wonderling D, Hingorani AD. Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol* 2013;
3. Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52 (7): 1280-91.
4. Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2013; 103 (1): 31-44.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Perampanel. Stand: 7. März, 2012. Berlin: G-BA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1664/2013-03-07_AM-RL-XII_Perampanel_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Retigabin. Stand: 3. Mai, 2012. Berlin: G-BA, 2012 http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1975/2012-05-03_AM-RL-XII_Retigabin_ZD.pdf.
7. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD007302.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Perampanel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Version 1.0). Stand: 13.12.2012. Köln: IQWiG, 2012 Dossierbewertung A12 - 12 https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Retigabin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Version 1.0. Köln: IQWiG, 2012 (A11-28): https://www.iqwig.de/download/A12-12_Perampanel_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf.
10. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD001417.
11. Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *Clin Evid* (Online) 2011; 2011
12. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD001901.
13. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD004154.
14. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Stand: Januar 2012. London:NICE, 2012 CG137 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13635/57779/57779.pdf>, Zugriff am 30.09.2013.
15. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD005612.
16. Pulman J, Marson AG, Hutton JL. Tiagabine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD001908.
17. Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ* 2013; 1 e114.