

EPIRES 00565

## Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial

D. Schmidt<sup>a</sup>, R. Jacob<sup>a</sup>, P. Loiseau<sup>b</sup>, E. Deisenhammer<sup>c</sup>, D. Klinger<sup>c</sup>, A. Despland<sup>d</sup>,  
M. Egli<sup>e</sup>, G. Bauer<sup>f</sup>, E. Stenzel<sup>g</sup> and V. Blankenhorn<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Berlin, Germany, <sup>b</sup>Bordeaux, France, <sup>c</sup>Linz, Austria, <sup>d</sup>Lausanne, Switzerland, <sup>e</sup>Zürich, Switzerland, <sup>f</sup>Innsbruck, Austria, <sup>g</sup>Bielefeld, Germany and <sup>h</sup>Kehl-Kork, Germany

(Received 1 January 1993; revision received 15 January 1993; accepted 1 February 1993)

**Key words:** Zonisamide; Safety; Efficacy; Partial seizures; (Epilepsy)

The new antiepileptic drug zonisamide was evaluated in a European multicenter parallel-group double-blind trial as add-on treatment for 139 patients with refractory partial epilepsy. During treatment with zonisamide complex partial seizures decreased by 27.7% compared to placebo ( $P < 0.05$ ) and the median rate dropped from 12/month to 7.1/month with no changes in the placebo group ( $P < 0.007$ ). During the 12-week double-blind phase a 50% reduction of all seizures was recorded in 29.9% of the patients treated with zonisamide vs. 9.4% during placebo. Complete remission was observed during treatment with zonisamide in 6.2%.

The plasma concentrations of the concomitant antiepileptic drugs did not change markedly when zonisamide was added. Adverse events, mostly fatigue, somnolence, dizziness and ataxia, occurred in 59.2% of the patients compared to 27.9% during placebo. Zonisamide was withdrawn in two patients due to adverse events. Kidney stones were not observed nor any relevant clinical chemistry or hematological changes. Zonisamide is an effective antiepileptic drug for add-on treatment of refractory partial epilepsy.

### Introduction

Zonisamide, a 1,2-benzisoxazole 3-methanesulfonamide, is a new antiepileptic agent which is chemically distinct from commonly used antiepileptic drugs<sup>20</sup>. In animal models of epilepsy its antiepileptic spectrum has been found to be similar to that of phenytoin<sup>7,9,12</sup>. Clinical pilot studies demonstrated an antiepileptic effect of zonisamide in a dose range of 400–1200 mg/day in patients with refractory partial and generalized tonic-clonic seizures<sup>15,23</sup>. A double-blind trial in Japan compared zonisamide and carbamazepine as add-on

medication for patients with refractory partial epilepsy and found a similar rate of responders, i.e., 82% vs. 71%<sup>19</sup>. These encouraging results prompted this European nine-center double-blind parallel-group trial in patients with refractory complex partial seizures. Some of the data have been published as a preliminary abstract<sup>11</sup>.

### Methods and materials

#### *Study design*

The study consisted of a 12-week double-blind phase preceded by an 8–12-week baseline period. The baseline period was extended from 8 to 12 weeks when fewer than 15 seizures were recorded in the first 4 weeks or fewer than 30 seizures were observed in the first 8 weeks. Following 12 weeks

*Correspondence to:* Dieter Schmidt, M.D., Professor of Neurology (ret.), Epilepsy Research Group, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Augustenburger Platz 1, D-1000 Berlin 65, P.O. Box 370362, Germany.

## Zonisamid in der Zusatzbehandlung der therapieresistenten fokalen Epilepsie: eine europäische Doppelblindstudie

D. Schmidt<sup>a</sup>, R. Jacob<sup>a</sup>, P. Loiseau<sup>b</sup>, E. Deisenhammer<sup>c</sup>, D. Klinger<sup>c</sup>, A. Despland<sup>d</sup>,  
M. Egli<sup>e</sup>, G. Bauer<sup>f</sup>, E. Stenzel<sup>g</sup> und V. Blankenhorn<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Berlin, Deutschland, <sup>b</sup>Bordeaux, Frankreich, <sup>c</sup>Linz, Österreich, <sup>d</sup>Lausanne, Schweiz, <sup>e</sup>Zürich, Schweiz, <sup>f</sup>Innsbruck, Österreich, <sup>g</sup>Bielefeld, Deutschland und <sup>h</sup>Kehl-Kork, Deutschland

(Eingereicht am 1. Januar 1993; Revision eingereicht am 15. Januar 1993; angenommen am 1. Februar 1993)

*Schlüsselwörter:* Zonisamid; Sicherheit; Wirksamkeit; Fokale Anfälle; (Epilepsie)

Das neue Antiepileptikum Zonisamid wurde in der Zusatztherapie bei 139 Patienten mit therapieresistenter fokaler Epilepsie in einer europäischen multizentrischen doppelblinden Parallelgruppenstudie untersucht. Unter der Behandlung mit Zonisamid nahmen komplex fokale Krampfanfälle im Vergleich zum Placebo um 27,7% ab ( $p < 0,05$ ). Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit sank von zwölf pro Monat auf 7,1 pro Monat, wobei in der Placebogruppe keine Veränderung zu verzeichnen war ( $p < 0,007$ ). In der zwölfwöchigen Doppelblindphase kam es bei 29,9% der mit Zonisamid behandelten Patienten zu einer Abnahme aller Krampfanfälle um 50% gegenüber 9,4% der Patienten in der Placebogruppe. In 6,2% der Fälle kam es unter der Therapie mit Zonisamid zu einer Komplettremission. Die Plasmakonzentrationen der gleichzeitig verabreichten Antiepileptika änderten sich nicht markant nach zusätzlicher Gabe von Zonisamid. Nebenwirkungen, meistens Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie, traten bei 59,2% der Patienten unter Zonisamid und bei 27,9% der Patienten unter Placebo auf. Bei zwei Patienten wurde die Behandlung mit Zonisamid aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Es wurden weder Nierensteine noch relevante klinisch-chemische oder hämatologische Veränderungen festgestellt. Zonisamid ist ein wirksames Antiepileptikum für die Zusatzbehandlung der therapieresistenten fokalen Epilepsie.

### Einführung

Zonisamid, ein 1,2-Benzisoxazol-3-Methylsulfonamid, ist ein neuer Wirkstoff zur Behandlung der Epilepsie, der sich im chemischen Aufbau von anderen üblicherweise eingesetzten Antiepileptika unterscheidet<sup>20</sup>. In Tiermodellen zur Epilepsie hat sich gezeigt, dass sein antiepileptisches Wirkspektrum mit dem von Phenytoin verglichen werden kann<sup>7,9,12</sup>. Klinische Pilotstudien zeigten im Dosisbereich zwischen 400–1200 mg/Tag eine antiepileptische Wirksamkeit von Zonisamid bei Patienten mit refraktären fokalen und generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen<sup>15,23</sup>. Eine in Japan durchgeführte

Doppelblindstudie verglich Zonisamid und Carbamazepin als Zusatztherapie bei Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie. Dabei zeigten sich mit 82% vs. 71% ähnliche Ansprechraten<sup>19</sup>. Diese ermutigenden Ergebnisse haben zur vorliegenden europäischen doppelblinden Parallelgruppenstudie an neun Zentren geführt. Eingeschlossen waren Patienten mit refraktären komplex fokalen Anfällen. Einige Ergebnisse wurden bereits in einem Vorabbericht veröffentlicht<sup>11</sup>.

### Methoden und Materialien

#### Studiendesign

Die Studie setzte sich aus einer acht- bis zwölfwöchigen Baseline und einer anschließenden zwölfwöchigen doppelblinden Untersuchungsphase zusammen. Der Zeit-

*Korrespondenz an:* Dieter Schmidt, M.D., Professor für Neurologie (ret.), Epilepsie-Forschungsgruppe, Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Postfach 370362, Deutschland