

SANAD-Studie

Neues und Bewährtes bei Epilepsie

Bei fokaler Epilepsie kann Lamotrigin jetzt als ein Mittel der ersten Wahl gelten. Für generalisierte Anfälle bleibt Valproat erste Option.

Eine Vielzahl von Substanzen steht für die Therapie von Krampfleiden zur Verfügung. Mittel der Wahl mit umfangreicher Datenlage sind Valproat für die generalisierte Epilepsie und Carbamazepin für fokale Anfälle. Eine Reihe neuerer Arzneistoffe sind als Kombinationspartner verfügbar, einige davon auch zur Monotherapie. Über die Wirksamkeit dieser Stoffe im direkten Vergleich ist wenig bekannt, da große und länger dauernde Vergleichsstudien fehlen. Dieses Wissen will die öffentlich finanzierte, multizentrische, pragmatisch konzipierte SANAD-Studie schaffen.

Die Patienten werden in Klinikambulanzen englischer Krankenhäuser rekrutiert. Bewusst wird auf eine weitergehende nosologische Differenzierung der Epilepsien verzichtet, um diagnostische Unsicherheiten und damit die Versorgungsrealität im Praxisalltag abzubilden. Die Studie wird offen durchgeführt; die Ärzte bestimmen das Handelspräparat und die Auftitration erfolgt nach einem empfohlenen Schema. Sie ist in zwei große, separat publizierte Arme aufgeteilt. Der eine umfasst Patienten mit hauptsächlich fokalen Anfällen, die nach Einschätzung des Studienarztes vorzugsweise mit Carbamazepin, der andere Patienten mit hauptsächlich generalisierten Anfällen, die mit Valproat behandelt werden müssten. Die übrigen Einschlusskriterien sind weit gefasst (mindestens zwei Anfälle im Vorjahr), die Ausschlusskriterien eng (Alter unter vier Jahre, ausschließlich symptomatische Anfälle, progrediente neurologische Erkrankung, Kontraindikation für Prüfmittel).

Fokale Epilepsie

Die 1.721 Patienten dieses Armes sind zu 55 Prozent männlich, durchschnittlich 38 Jahre alt und zu 82 Prozent nicht vorbehandelt. Im Mittel hatten sie in den 1,3 Jahren zuvor zwölf Anfälle (88 Prozent symptomatische

oder kryptogene partielle; 10 Prozent unklassifizierte). 10 Prozent wiesen anamnestisch eine positive Familienanamnese auf, 6 Prozent einen zerebrovaskulären Insult, 8 Prozent ein neurologisches Defizit. Die Teilnehmer wurden zentral per Computer auf die Behandlungsarme Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin und Topiramat randomisiert. Später wurde noch Oxcarbazepin aufgenommen; um die statistische Power zu erhalten, musste die Laufzeit von geplanten 2,5 Jahren auf durchschnittlich 4,5 Jahre verlängert werden. Die Patienten wurden im Monat 0, 3, 6, 12 und dann jährlich gesehen. Es gab nur wenige drop-outs, die sich gleichmäßig auf die Arme verteilten. Es wurden zwei primäre Endpunkte untersucht: "Time to treatment failure" als Zeit, bis das Medikament wegen Wirkungslosigkeit oder Unverträglichkeit abgesetzt, umgesetzt oder durch ein anderes ergänzt wird, und "time to 12 month remission" als Zeit, bis ein Patient über zwölf Monate ununterbrochen anfallsfrei ist. Lebensqualität und vom Arzt als relevant eingeschätzte Nebenwirkungen waren sekundäre Endpunkte.

Unter Lamotrigin kommt es signifikant später zum Therapieversagen als unter Carbamazepin; die anderen Antiepileptika sind dem Carbamazepin nicht-signifikant unterlegen. Eine zwölf-monatige Remission wird unter Carbamazepin signifikant schneller erreicht als unter Gabapentin; den anderen Substanzen ist Carbamazepin nicht signifikant überlegen. In der Intention-to-treat Analyse nehmen bei Erreichen einer zwölf-monatigen Remission noch 74 Prozent der Patienten Carbamazepin und noch 83 Prozent Lamotrigin ein; die anderen Mittel schneiden schlechter ab. Topiramat und Carbamazepin fallen durch ihre schlechte Verträglichkeit auf, Gabapentin durch seine schlechte Wirksamkeit. Dabei wurden Lamotrigin und Carbamazepin wie empfohlen gesteigert; die Unterschiede bei der Verträglichkeit waren somit nicht auf eine inadäquate Titration zurückzuführen. Die Ergebnisse zur Lebensqualität sind nicht verwertbar, da nur die gesünderen Patienten Fragebögen ausgefüllt haben. Die Autoren schließen, dass Lamotrigin Mittel der ersten Wahl sein sollte, da es beim Endpunkt „time to treatment

failure" besser als Carbamazepin und beim Endpunkt „time to 12 month remission" nicht unterlegen ist und besser verträglich erscheint. Das offene Design der Studie könnte allerdings eine Verzerrung bewirkt haben.

Generalisierte/unklassifizierte Epilepsie

Die 716 Patienten dieses Armes sind zu 60 Prozent männlich, durchschnittlich 23 Jahre alt und zu 88 Prozent nicht vorbehandelt. Zuvor hatten sie in 1,1 Jahren im Mittel acht Anfälle (63 Prozent idiopathisch generalisierte; 27 Prozent unklassifizierte). Die Familienanamnese war bei 18 Prozent positiv, 2 Prozent hatten ein neurologisches Defizit. Die Teilnehmer wurden auf die Therapie mit Valproat, Lamotrigin und Topiramat randomisiert. Auch hier musste die Laufzeit verlängert werden. Bei "time to treatment failure" ist Valproat dem Topiramat signifikant und Lamotrigin nicht-signifikant überlegen. Dagegen zeigt sich Valproat bei der Zeit bis zum Erreichen einer zwölf-monatigen Remission dem Lamotrigin signifikant und Topiramat nicht-signifikant überlegen. Die Vorteile für Valproat zeigen sich nach Ausschluss unklassifizierter Epilepsien als Sensitivitätstest noch deutlicher. Topiramat ist schlechter verträglich als die übrigen beiden Vergleichssubstanzen. Die Autoren schließen, dass Valproat Mittel der ersten Wahl sein sollte, da Lamotrigin weniger effektiv und Topiramat weniger gut verträglich ist.

Fazit

Die SANAD-Studie untersucht ein wichtiges Problem aus der Perspektive des Versorgungsalltags. An Patientenzahl und Behandlungsjahren liefert sie bisher einzigartige Daten, methodische Kritikpunkte gibt es nur wenig. Bei fokaler Epilepsie kann Lamotrigin jetzt als ein Mittel der ersten Wahl gelten; wurde Carbamazepin aber bisher gut vertragen, kann es bedenkenlos weiter gegeben werden. Die generalisierte Epilepsie wird von den untersuchten Präparaten am besten mit Valproat behandelt.

Martin Gerken, Dr. Hans Wille,
Institut für Pharmakologie,
Klinikum Bremen-Mitte

