

Neue und alte Antiepileptika

Ein Langzeitvergleich

Alt contra neu: Im Rahmen der britischen Doppelstudie SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs) kamen bewährte und neue Antiepileptika auf den Prüfstand. Dabei zeigten Lamotrigin bei fokaler Epilepsie und Valproat bei genereller nicht klassifizierbarer Epilepsie die besten Ergebnisse. Allerdings wurden entsprechende Empfehlungen in einem Kommentar in der gleichen Ausgabe der Zeitschrift «The Lancet» relativiert.

Die Konkurrenz unter den Antiepileptika wird härter. Seit Anfang der Neunzigerjahre wurden eine ganze Reihe neuer Medikamente zugelassen, vor allem der Markt von Ersttherapie-Medikamenten ist stark umkämpft. Zwar wurde die Wirksamkeit der neuen Antiepileptika in randomisierten Kurzzeitstudien untersucht, echte Vergleiche zu bereits etablierten Präparaten sind auf diese Weise jedoch nicht möglich. Weiterer Nachteil: Die wichtigen Parameter zur Lebensqualität wurden in den Kurzzeitstudien bisher nicht systematisch erfasst.

Trotzdem werden beispielsweise in Großbritannien neue Antiepileptika deutlich häufiger als früher verschrieben: Der Anteil neuer antiepileptischer Medikamente wuchs von knapp 0,1 Prozent im

Jahr 1991 auf 20 Prozent im Jahr 2002. In einer zweigeteilten, kürzlich in der Zeitschrift «Lancet» erschienenen Langzeitstudie wollte man die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Standardmedikation mit den neuen antiepileptischen Medikamenten (SANAD) vergleichen. Gleichzeitig sollten Daten zur Lebensqualität der Patienten und zur Kosteneffektivität erfasst werden. Zentrale Fragen: Welche der neu lizenzierten Antiepileptika sind als Therapeutika erster Wahl zu betrachten? Sind sie in der Lage, die bisherigen Standardmedikamente Carbamazepin und Valproat abzulösen?

Fokale Epilepsie

In einer ersten Studie zur fokalen Epilepsie (1) wurden nur Teilnehmer einbezogen, die im vorausgegangenen Jahr zwei oder mehr unprovokierte epileptische Anfälle erlebt hatten. Ausserdem mussten sie mit Carbamazepin als Standardtherapie behandelt worden sein. Die Teilnahmebedingungen erlaubten es, mehrere Patientengruppen in die Studie mit einzubeziehen: erstens Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie, zweitens Patienten nach fehlgeschlagener Monotherapie und drittens solche, die über längere Zeit eine Remission erreicht, aber nach dem Absetzen der Medikation ein Rezidiv erlitten hatten. Unter der Federführung von Anthony G. Marson, Universität Liverpool, begann die Randomisierung der Patienten im Dezember 1999 und wurde bis August 2004 fortgesetzt. Von den 1721 Patienten wurden 378 mit Carbamazepin, 377 mit Gabapentin, 378 mit Lamotrigin, 378 mit Topiramat und 210 mit Oxcarbazepin behandelt. In Bezug auf demografische und klinische Kriterien waren die so

entstandenen Behandlungsgruppen ausgewogen besetzt. 88 Prozent der Patienten hatten eine symptomatische fokale Epilepsie und 10 Prozent eine unspezifische Epilepsie. 49 Patienten wurden aufgrund veränderter Diagnosestellungen nicht in den Analysen berücksichtigt.

Dauer bis zum Therapieversagen unterschiedlich

Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum ersten Rezidiv sowie die Dauer bis zu einer zwölfmonatigen Remission. Die durchschnittliche Dauer bis zum Behandlungsversagen betrug 313 Tage wegen unzureichender Anfallskontrolle und 84 Tage wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Lamotrigin zeigte sich bezüglich des ersten primären Endpunktes, der «Dauer bis zum ersten Rezidiv», sowohl Carbamazepin (hazard ratio 0,78), Gabapentin (0,65) als auch Topiramat (0,64) überlegen. Gegenüber Oxcarbazepin (1,15) konnte hingegen kein signifikanter Vorteil festgestellt werden. Beim zweiten primären Endpunkt, der «Dauer bis zu einer zwölfmonatigen Anfallsfreiheit», hatte Carbamazepin einen signifikanten Vorteil gegenüber Gabapentin (0,75) und einen nicht signifikanten Vorteil gegenüber Lamotrigin (0,91), Topiramat (0,86) und Oxcarbazepin (0,92). Auch im Zwei- und Vier-Jahres-Vergleich schnitt Lamotrigin nicht schlechter ab als Carbamazepin und erzielte insgesamt eine höhere Anfallsfreiheit.

Nur wenig Unterschiede bei den Nebenwirkungen

Im Hinblick auf Nebenwirkungen konnten zwischen den Medikamenten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, alle Präparate waren in ähnlichem Masse betroffen. Ungefähr die Hälfte der Patienten berichtete im mehrjährigen Studienverlauf über unerwünschte Nebenwirkungen. Die häufigsten waren Kopfschmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung. Auch Depressionen, Erinnerungsstörungen und diverse psychiatrische Symptome wurden beobachtet. Hautausschläge traten eher bei Carbamazepin (7%) und Oxcarbazepin (6%) und weniger bei Lamotrigin (3%) auf. Insgesamt

Studienkritik

Viele methodische Probleme, die in früheren Antiepileptika-Untersuchungen gemacht wurden, konnte man in den beiden langfristig angelegten SANAD-Studien vermeiden. Trotzdem zeigt ein kritischer Kommentar gewisse Schwächen der Studien auf.

So seien die Patientenzahlen zu klein, um auch nur die häufigsten ernststen Nebenwirkungen zu evaluieren. Beispielsweise seien eine potenziell lebensbedrohende Pankreatitis bei Valproat (1:3000 Patienten) oder auch die seltenere Gefahr eines Leberversagens nicht berücksichtigt worden. Sehr wichtig sei auch die richtige Titration der Medikamente, was in der Praxis häufig nicht der Fall sei. Denn bei niedrig dosierter und langsamer Carbamazepin-Titration würden sich Hautausschläge deutlich vermindern.

Man solle daher lieber eine Studie entwerfen, in der die empfohlene mit der in der Praxis durchgeführten Carbamazepin-Anwendung verglichen wird, meint die Kommentatorin Dr. Jacqueline A. French. Zudem führe die Empfehlung nur eines einzigen Medikamentes dazu, dass die Anstrengungen um eine individuell abgestimmte Medikation geringer würden. Zum Beispiel kämen zu den bekannten Problemen von Valproat bei Schwangerschaften auch mögliche Gewichtszunahmen und anderes: «Einfach ist gut, aber zu einfach verspricht nicht den optimalen Benefit für die Patienten», resümiert French.

French AJ.: First-choice drug for newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 2007; 369: 970-972.

waren Hautausschläge diejenigen unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zum Therapieversagen führten.

Lebensqualität

Zur Bestimmung der Lebensqualität wurden die über einen Fragebogen ermittelten Angaben der erwachsenen Patienten (n = 1345) mit einbezogen. Dabei betrug die Rücklaufquote für den ersten Fragenbogen 84 Prozent, für den zwei Jahre später ausgegebenen Fragebogen immerhin noch 75 Prozent. Wesentlicher Massstab war hier der EQ-5D (European Quality of Life Score), aber auch andere Kriterien wie das Auftreten von Depressionen, Angstzuständen, Neurotoxizität sowie anderer unerwünschter Ereignisse. Insgesamt gab es im Hinblick auf die Lebensqualität zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede. Jedoch hatten Patienten, die nach dem Zwei-Jahres-Follow-up eine zwölfmonatige Remission erreichten, ein geringeres Risiko für Angstzustände und Depressionen. Sie verfügten auch über eine kleine, aber signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Dies verdeutlicht die grosse Be-

deutung einer erfolgreichen Remission. Dagegen hatten Patienten, deren Behandlung im Zwei-Jahres-Follow-up scheiterte, ein höheres Risiko für kognitive Störungen, Depressionen und andere unerwünschte Ereignisse. Auch die Kostenrechnung scheint für Lamotrigin zu sprechen: Es sei zwar teurer als Carbamazepin, besitze jedoch dank der höheren Anfallsfreiheit letztlich sogar eine bessere Kosteneffektivität, schreiben die Autoren.

Valproat bleibt Standard bei nicht klassifizierbarer Epilepsie

In der zweiten SANAD-Studie (2) wollte man anhand von 716 Patienten mit genereller, nicht klassifizierbarer Epilepsie die Wirkung und Verträglichkeit des Standardmedikaments Valproat mit Lamotrigin und Topiramamat vergleichen. In dieser Langzeitstudie wies Valproat bezüglich der Dauer bis zum ersten Rezidiv gegenüber Topiramamat (hazard ratio 1,57) signifikante Vorteile auf, nicht aber gegenüber Lamotrigin (1,25). In der Zeit bis zur zwölfmonatigen Remission war Valproat hingegen Lamotrigin (0,76) signifikant überlegen. Kein Unterschied

konnte hier zwischen Valproat und Topiramamat festgestellt werden. Da Valproat im Studienverlauf eine höhere Wirksamkeit als Lamotrigin und eine bessere Verträglichkeit als Topiramamat zeige, empfehle es sich als Firstline-Therapie für Patienten mit generalisierter Epilepsie, erklären die Autoren. Allerdings sollte das vielfältige Nebenwirkungsprofil von Valproat im Auge behalten bleiben. Wird eine Schwangerschaft in Betracht gezogen, sollte man auf andere Antiepileptika ausweichen.

Fazit

Bei der Behandlung fokaler Epilepsien erwies sich Lamotrigin bezüglich der Dauer bis zum Behandlungsversagen den anderen Antiepileptika überlegen. Nach Meinung der britischen Wissenschaftler sollte bei der Behandlung genereller nicht klassifizierbarer Epilepsien aufgrund der Studienergebnisse Valproat der Standard bleiben. ■

Literatur:

1. Marson AG et al.: The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 369: 1000-15.
2. Marson AG et al.: The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 2007; 369: 1016-26.

Klaus Duffner