

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Trends und Perspektiven in der
Neurologie: Epilepsitherapie:
Müssen wir unsere Leitlinien für
die Therapie neu diagnostizierter
Epilepsien ändern? Implikationen
der SANAD-II-Studie**

Baumgartner C, Koren JP

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2021; 22 (3), 119-121

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



Das **A.ö. Bezirkskrankenhaus Kufstein**,
zählt zu den modernsten Gesundheitseinrichtungen des Landes. Wir verbinden medizinische und pflegerische
Kompetenz auf höchstem Niveau mit modernem und effizientem Management.
Ab 1. Juli 2023 suchen wir eine:n

Leiter:in der Abteilung Neurologie

Die Abteilung für Neurologie besteht aus 34 stationären Betten, davon 4 Stroke-Unit- und 6 Nachsorgebetten (2B, 4C). Im Ambulanzbereich werden eine Akutambulanz, eine allgemeine Bestellambulanz sowie Spezialambulanzen vorgehalten.

Informationen und Details zur Ausschreibung, sowie zu Ihren wünschenswerten Voraussetzungen und unser Angebot finden Sie unter: **www.bkh-kufstein.at/20220404**

Haben wir Ihr Interesse geweckt? So richten Sie Ihre
Bewerbung bitte unter Angabe der Nummer KUP20220404 an:

Epilepsietherapie: Müssen wir unsere Leitlinien für die Therapie neu diagnostizierter Epilepsien ändern? Implikationen der SANAD-II-Studie

C. Baumgartner, J. P. Koren

Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing, Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, Medizinische Fakultät, Sigmund-Freud-Privatuniversität, Wien

Gemäß den gültigen Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie stellen Lamotrigin und Levetiracetam die bevorzugten Mittel der ersten Wahl für die Behandlung bei neu diagnostizierten fokalen Epilepsien dar. Bei neu diagnostizierten generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien wurde Valproat als Erstmedikation empfohlen, wobei hier die Einschränkungen von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter (signifikant erhöhtes teratogenes Risiko, negative Effekte auf die kognitive Entwicklung von Kindern, die in der Schwangerschaft gegenüber Valproat exponiert wurden) zu beachten sind [1]. Die Leitlinienempfehlungen basieren ganz wesentlich auf den beiden unverblindeten, randomisierten, kontrollierten SANAD I- (Standard and New Antiepileptic Drugs) Studien, die bereits 2007 publiziert wurden [2, 3]. Bei fokalen Epilepsien war Lamotrigin hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieabbruch (auf Grund von mangelnder Wirksamkeit oder auf Grund von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen) signifikant besser als Carbamazepin, Gabapentin und Topiramid und zeigte einen nicht-signifikanten Vorteil gegenüber Oxcarbazepin [2]. Bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien war Valproat besser verträglich als Topiramid und wirksamer als Lamotrigin und wurde deshalb als Mittel der ersten Wahl mit den oben genannten Einschränkungen empfohlen [3].

Eine Einschränkung der SANAD I-Studien für die Umsetzung in die Leitlinien und damit in die tägliche klinische Praxis besteht allerdings darin, dass kein Vergleich mit Levetiracetam erfolgte. Levetiracetam wurde gemäß den Leitlinien der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie bei fokalen Epilepsien aber als Mittel erster Wahl empfohlen und dementsprechend weit verbreitet eingesetzt. Zudem kam Levetiracetam auch bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien – insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter – zunehmend zur Anwendung.

Die aktuell publizierten SANAD II-Studien schließen nunmehr diese Informationslücke. Lamotrigin als der Sieger der SANAD I-Studie für fokale Epilepsien wurde dabei mit Levetiracetam und Zonisamid verglichen, Valproat als der Sieger der SANAD I-Studie für generalisierte und unklassifizierbare Epilepsien mit Levetiracetam [4, 5].



Prim. Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner

Im Studienarm für neu diagnostizierte fokale Epilepsien wurden 990 Patienten im Alter von ≥ 5 Jahren im Zeitraum vom 2. Mai 2013 bis 20. Juni 2017 eingeschlossen und für 2 Jahre nachverfolgt [4]. Die Patienten wurden zufällig einer Therapie mit Lamotrigin ($n = 330$), Levetiracetam ($n = 332$) oder Zonisamid ($n = 328$) zugeordnet. In die Intention-to-Treat- (ITT-) Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, für die Per-Protocol- (PP-) Analyse wurden Patienten mit gröberen Protokollabweichungen und Patienten, bei denen

im weiteren Verlauf die Diagnose einer Epilepsie nicht bestätigt werden konnte, ausgeschlossen, sodass in die PP-Analyse schließlich 324 Patienten mit Lamotrigin, 320 Patienten mit Levetiracetam und 315 Patienten mit Zonisamid eingeschlossen werden konnten. Als Non-Inferiority-Limit für den primären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission – wurde ein Hazards-Ratio (HR) von 1,329 entsprechend einer absoluten Differenz von 10 % festgelegt. Dieser Schwellenwert wird von der „International League Against Epilepsy“ für den Nachweis einer Äquivalenz empfohlen [6].

In der ITT-Analyse für den primären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission – erreichte Levetiracetam gegenüber Lamotrigin die Non-Inferiority-Kriterien nicht (HR 1,18; 97,5 % Konfidenzintervall [KI] 0,95–1,47; das KI beinhaltet das vordefinierte Non-Inferiority-Limit von 1,329), Zonisamid hingegen erreichte gegenüber Lamotrigin die Non-Inferiority-Kriterien (HR 1,03; 97,5 % KI 0,83–1,28). In der PP-Analyse war die Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission für Lamotrigin signifikant besser als für Levetiracetam (HR 1,32; 97,5 % KI 1,05–1,66) und für Zonisamid (HR 1,37; 97,5 % KI 1,08–1,73).

Für den sekundären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 24-monatigen Anfallsremission – ergab sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen. Für die Zeit bis zum Therapieabbruch jeglicher Ursache (inadäquate Anfallskontrolle und/oder nicht akzeptable Nebenwirkungen) war Lamotrigin signifikant besser als Levetiracetam und als Zonisamid. Zu einem Therapieversagen kam es dabei sowohl für Levetiracetam als auch für Zonisamid signifikant häufiger als für Lamotrigin auf Grund von Nebenwirkungen, während sich bezüglich der inadäquaten Anfallskontrolle kein signifikanter Unterschied zeigte.

Nebenwirkungen wurden von 33 % der Patienten unter Lamotrigin, von 44 % unter Levetiracetam und von 45 % unter Zonisamid berichtet. Die Hauptdifferenz lag dabei bei den psychiatrischen Nebenwirkungen (13 % bei Lamotrigin, 30 % bei Levetiracetam, 23 % bei Zonisamid). In der Kosten-Nutzen-Analyse zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für Lamotrigin.

Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass Levetiracetam und Zonisamid nicht als Mittel der ersten Wahl in der Therapie von neu diagnostizierten fokalen Epilepsien empfohlen werden können, dass Lamotrigin das alleinige Mittel der ersten Wahl sein sollte und dass Lamotrigin als Standard-Therapie bzw. Referenzsubstanz für zukünftige Studien herangezogen werden sollte [4].

Im Studienarm für neu diagnostizierte generalisierte und nicht-klassifizierbare Epilepsien wurden 520 Patienten im Alter von 5 Jahren oder älter im Zeitraum vom 30. April 2013 bis 2. August 2016 eingeschlossen und für 2 Jahre nachverfolgt [5]. Die Patienten wurden zufällig einer Therapie mit Valproat (n = 260) oder Levetiracetam (n = 260) zugeordnet. In die ITT-Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, in der PP-Analyse verblieben 255 Patienten mit Valproat und 254 Patienten mit Levetiracetam (Patienten mit größeren Protokollverletzungen und Patienten, bei denen im weiteren Verlauf die Diagnose einer Epilepsie nicht bestätigt werden konnte, wurden für die PP-Analyse ausgeschlossen). Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 13,9 Jahre (Bereich 5,0–94,4 Jahre), 65 % waren Männer, 35 % Frauen, 397 (76,3 %) hatten generalisierte Epilepsien, 123 (23,7 %) nicht-klassifizierbare Epilepsien. Als Non-Inferiority-Limit für den primären Outcome-Parameter – Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsremission – wurde ein Hazards-Ratio (HR) von 1,314 entsprechend einer absoluten Differenz von 10 % festgelegt.

In der ITT-Analyse für den primären Outcome-Parameter erreichte Levetiracetam gegenüber Valproat die Non-Inferiority-Kriterien nicht (HR 1,19; 95 % KI 0,96–1,47; das KI beinhaltete das vordefinierte Non-Inferiority-Limit von 1,314). In einer Post-hoc-Subgruppen-Analyse zeigte sich ein deutlicher Vorteil für Valproat bei Patienten mit generalisierten Epilepsien, bei denen das exakte idiopathische generalisierte Epilepsiesyndrom unklar blieb (z. B. Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und generalisierten Spike-Wave-Entladungen im EEG), hingegen nicht für Absence-Epilepsien und nicht für nicht-klassifizierbare Epilepsien.

Auch für den sekundären Outcome-Parameter für die Anfallskontrolle – Zeit bis zur 24-monatigen Remission – war Valproat gegenüber Levetiracetam signifikant überlegen (HR 1,43; 95 % KI 1,06–1,92). Therapieabbrüche jeglichen Grundes (inadäquate Anfallskontrolle und/

oder nicht akzeptable Nebenwirkungen) waren unter Valproat signifikant seltener als unter Levetiracetam, wobei sich bei Therapieabbrüchen auf Grund von mangelnder Wirksamkeit ein signifikanter Vorteil für Valproat zeigte, bei Therapieabbrüchen auf Grund von Nebenwirkungen war hingegen kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

Nebenwirkungen wurden von 37 % der Patienten unter Valproat und von 42 % unter Levetiracetam berichtet. Psychiatrische Nebenwirkungen waren häufiger unter Levetiracetam (26 % vs. 14 %), Gewichtszunahmen häufiger unter Valproat (10 % vs. 3 %). Die Kosten-Nutzen-Analyse zeigte einen signifikanten Vorteil für Valproat. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass Levetiracetam – verglichen mit Valproat – weder klinisch noch kosteneffektiv ist. Für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter erbringen die Studienergebnisse einen informativen Diskussionsbeitrag über den Nutzen und die Risiken, eine Therapie mit Valproat zu vermeiden [5].

Zusammenfassend stellen die beiden SANAD II-Studien die derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Neurologie für die Therapie von neu diagnostizierten Epilepsien, insbesondere für die fokalen Epilepsien, somit in Frage. Derzeit wird die S2k-Leitlinie zur Epilepsitherapie von der Leitlinienkommission komplett neu erarbeitet. Man darf gespannt sein, welchen Niederschlag die Ergebnisse der SANAD II-Studien in dieser neuen S2k-Leitlinie haben werden.

Literatur:

1. Bast T, Bauer J, Berkenfeld R et al. Erster epileptische Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. *Akt Neurol* 2017; 44: 603–36.
2. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–15.
3. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.
4. Marson A, Burnside G, Appleton R et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 1363–74.
5. Marson A, Burnside G, Appleton R et al. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalised and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 1375–86.
6. Chadwick D. Considerations on designing clinical trials to evaluate the place of new antiepileptic drugs in the treatment of newly diagnosed and chronic patients with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 799–803.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. DI Dr. Christoph Baumgartner
Neurologische Abteilung, Klinik Hietzing
Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung
und Kognitive Neurologie
Medizinische Fakultät, Sigmund Freud Privatuniversität
A-1130 Wien, Wolkersbergstraße 1
E-mail: christoph.baumgartner@gesundheitsverbund.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)