

Vergleichsstudie zur sofortigen oder aufgeschobenen Behandlung mit Antiepileptika nach ersten Anfällen

Beobachtungsstudien ergaben, dass 50% der Patienten nach einem ersten epileptischen Anfall (meist Grand mal) in den nächsten fünf Jahren keinen weiteren Anfall erleiden. Nach zwei oder mehr initialen Anfällen nimmt diese Wahrscheinlichkeit auf ca. 30% ab. Behandelt man nach einem ersten Anfall sofort mit Antiepileptika, dann werden viele Patienten umsonst behandelt und zusätzlich den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Antiepileptika ausgesetzt.

Vor diesem Hintergrund führten A. Marson et al. aus Großbritannien (1) eine vom Medical Research Council finanzierte pragmatische Multicenter-Studie über fünf Jahre bei 1443 Patienten durch, in der die Kurz- und Langzeitergebnisse einer sofortigen bzw. verzögerten antiepileptischen Therapie (überwiegend mit Carbamazepin und Valproat) verglichen wurde. Die Studie war offen, wurde aber von einer Zentrale aus randomisiert nach den Gesichtspunkten der geografischen Region und der Zahl der Anfälle vor Randomisierung (ein Anfall bzw. zwei oder mehr bei neu diagnostizierter Epilepsie). Von ursprünglich 1847 angesprochenen Patienten lehnten 404 oder deren Eltern die Gruppenzuteilung nach dem Zufallsprinzip ab. Die Patienten mussten älter als einen Monat sein, es durfte sich nicht um Fieberkrämpfe gehandelt haben, und sie durften nicht bereits für längere Zeit mit Antiepileptika behandelt worden sein. In der Gruppe mit verzögerter (zum Teil auch gar keiner) Behandlung entschied der behandelnde Studienarzt aufgrund des weiteren Verlaufs über die Indikation einer Behandlung. Die Wahl der Medikamente war dem Arzt freigestellt.

Haupt-Endpunkte der Studie waren die Häufigkeit von Anfällen nach definierten Zeitabständen und die Zahl der Patienten, die zwischen dem ersten und dritten Jahr bzw. zwischen dem dritten und fünften Jahr nach Randomisierung anfallsfrei waren. Sekundäre Endpunkte waren UAW und die mittels Fragebogen bei einem Teil der Patienten erfragte Lebensqualität (QOL).

Die Verteilungskurve des Lebensalters der Patienten zeigte einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. Im ersten Jahr nach Randomisierung hatten, wie zu erwarten, die sofort behandelten Patienten (Gruppe 1) etwas seltener weitere Anfälle als die verzögert oder gar nicht behandelten (Gruppe 2). Danach verliefen die Kurven (kumulative Wahrscheinlichkeit von Anfällen versus Zeit in Jahren) parallel. Bei Patienten mit nur einem Anfall vor Randomisierung war diese Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren ca. 40% (Gruppe 1) bzw. knapp 50% (Gruppe 2). Bei zwei oder mehr Anfällen vor Randomisierung war diese Wahrscheinlichkeit nach fünf Jahren ca. 55% in Gruppe 1 und ca. 65% in Gruppe 2. In Gruppe 1 wurde die Zeit bis zu einem bzw. einem zweiten weiteren Anfall signifikant verzögert, und in dieser Gruppe wurde eine 2-jährige Anfallfreiheit signifikant ($p = 0,023$) früher erreicht als in Gruppe 2. Im Zeitraum drei bis fünf Jahre nach Randomisierung waren jedoch gleich viele Patienten in den beiden Gruppen (76% bzw. 77%) anfallsfrei.

UAW waren mit 39% häufiger in Gruppe 1 als Gruppe 2 (31%), z.B. Depression und Angst, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Magen-Darm- und Hautsymptome. Die Zahl der vermutlich durch das Anfallsleiden arbeitslosen Patienten war in beiden Gruppen gleich. Etwas mehr Patienten der Gruppe 2 waren mit der Art ihrer Behandlung innerhalb der Studie zufrieden, und mehr Patienten der Gruppe 1 als der Gruppe 2 gaben nach zwei Jahren an, sie wären lieber der anderen Gruppe zugeteilt worden. Die Number Needed to Treat (NNT) für die Verhinderung eines zweiten Anfalls durch *sofortige Behandlung* war bei Patienten mit nur *einem Anfall* vor Randomisierung ca. 14; bei Patienten mit *zwei oder mehr Anfällen* vor Randomisierung war die NNT ca. 5. Insgesamt führte die verzögerte Behandlung nicht zu einer erkennbaren Verschlechterung des neurologischen oder mentalen Status im Vergleich mit Gruppe 1.

Die Autoren ziehen den Schluss, dass die sofortige Behandlung erstmalig aufgetretener epileptischer Anfälle die Häufigkeit weiterer Anfälle in den nächsten ein bis zwei Jahren verringert ohne aber einen Einfluss zu haben auf die Remissionsrate nach drei bis fünf Jahren. Die Verringerung der Anfälle nach sofortigem Therapiebeginn wird mit mehr Kosten und UAW erkaufte. Ein lesenswerter Kommentar von Epilepsie-Spezialisten aus Australien zu diesem Artikel (2) stimmt der Meinung von Marson et al. zu, dass eine nicht sofort eingeleitete Therapie bei neu aufgetretener Epilepsie eine vernünftige Option ist. Individuelle Anamnesen sowie Befunde und Wünsche der Patienten (ggf. der Eltern) sollten berücksichtigt werden. Bei alten Menschen sei in der Regel wegen der größeren Verletzungsgefahr die sofortige Therapie indiziert.

Fazit: Diese bemerkenswerte pragmatische Studie von Marson et al. ergab, dass die Langzeitprognose von Patienten, die nach Auftreten eines epileptischen Anfalls nicht sofort antikonvulsiv behandelt werden, nicht schlechter ist als die sofort behandelte Patienten. Letztere haben in den nächsten zwei Jahren etwas seltener Anfälle, müssen aber mehr UAW in Kauf nehmen.

Literatur

1. Marson, A., et al. (MRC MESS study group): Lancet [2005, 365, 2007](#).
2. McIntosh, A.M., und Berkovic, S.F.: Lancet [2005, 365, 1985](#).