

SANAD II

Das SANAD-II-Studienprogramm (A study of new and standard antiepileptic drugs) wurde 2012 vom britischen National Health Service aufgelegt, um unter Alltagsbedingungen die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der neuen Antiepileptika Levetiracetam und Zonisamid mit den Standard-Antiepileptika Lamotrigin und Valproinsäure zu vergleichen.

Während der Studie gab es 37 Todesfälle. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 108 (33 %) Teilnehmern berichtet, die mit Lamotrigin behandelt wurden, 144 (44 %) Teilnehmern unter Levetiracetam und 146 (45 %) Teilnehmern unter Zonisamid. Unter Levetiracetam und Zonisamid war insbesondere die Zahl psychiatrischer Nebenwirkungen höher (30 % bzw. 23 %) als unter Lamotrigin (14 %).

In der Kosten-Nutzen-Analyse war Lamotrigin überlegen, mit einem höheren Netto-Gesundheitsnutzen von 1,403 QALYs (97,5%-KI 1,319–1,458) verglichen mit 1,222 QALYs (97,5%-KI 1,110–1,283) für Levetiracetam und 1,232 QALYs (97,5%-KI 1,112–1,307) für Zonisamid bei einem Kosteneffektivitätsschwellenwert von 20000 £ pro QALY (qualitätskorrigiertes Lebensjahr; englisch: quality-adjusted life year).

Kommentar

Das SANAD-Studienprogramm in Großbritannien untersucht sehr pragmatisch den Einsatz verschiedener Antikonvulsiva bei fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen. Der große Vorteil dieses Studienansatzes ist, dass Patienten eingeschlossen werden, bei denen die Epilepsie erstmalig auftritt und bei denen es daher ethisch nicht vertretbar wäre, Placebo einzusetzen. Der wichtigste Aspekt dieser Studien ist die Untersuchung der Retention einer

bestimmten antiepileptischen Therapie. Die Zeit bis zum Abbruch der Therapie resultiert aus mangelnder Wirksamkeit und potenziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die den Patienten veranlassen, das Medikament abzusetzen. In früheren Studien (SANAD I) war bezüglich der Retention Lamotrigin wirksamer als Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Topiramamat [1, 2]. In der hier durchgeführten offenen Studie zeigte sich, dass die Hauptunterschiede zwischen den drei Antikonvulsiva weniger in der Wirksamkeit liegen als in der Zahl der Studienabbrüche infolge unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Levetiracetam und Zonisamid.

Der Vorteil der Studie liegt darin, dass sie den klinischen Alltag widerspiegelt. Ein möglicher Nachteil mag daran liegen, dass die Anfallshäufigkeit über Tagebücher erfasst wurde. Ein weiterer Nachteil war, dass die Zahl von Kindern und Jugendlichen in der Studie sehr gering war und daher für diese Patien-

tenpopulation keine gültigen Aussagen möglich sind. Trotz der Tatsache, dass Lamotrigin nur langsam eingeschlichen werden kann, belegt aber diese Studie, dass Lamotrigin das Antiepileptikum der ersten Wahl für die Behandlung von neu aufgetretenen fokalen Epilepsien ist.

Quelle

Marson A, 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.

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. *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. *Lancet* 2007;369:1016–26.

Die SANAD-II-Studie



Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Valproinsäure versus Levetiracetam bei neu diagnostizierter, generalisierter und nicht klassifizierbarer Epilepsie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen

Mit einem Kommentar des Autors

In der SANAD-II-Studie wurde in Großbritannien in einem pragmatischen Design die Wirksamkeit von Valproinsäure und Levetiracetam zur Behandlung von Patienten mit Epilepsie und Grand-mal-Anfällen untersucht. Im Vergleich zu Valproinsäure erwies sich Levetiracetam weder als klinisch wirksamer noch als kosteneffektiv. Bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollte allerdings Valproinsäure nicht eingesetzt werden.

Valproinsäure ist die Erstlinientherapie für Patienten mit neu diagnostizierter, idiopathischer, generalisierter oder schwer zu klassifizierender

Epilepsie. Dies gilt aufgrund der Teratogenität jedoch nicht für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter [1]. Levetiracetam wird zunehmend für diese

Patientenpopulationen verschrieben, obwohl es kaum Belege für die klinische Wirksamkeit oder Kosteneffektivität bei generalisierten Anfällen gibt. Das SANAD (Standard and new antiepileptic drug)-II-Studienprogramm zielt unter anderem darauf ab, die langfristige klinische Wirksamkeit und Kosteneffektivität von Levetiracetam im Vergleich zu Valproinsäure bei Patienten mit neu diagnostizierter, generalisierter oder nicht klassifizierbarer Epilepsie zu vergleichen.

Studiendesign

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Levetiracetam mit Valproinsäure als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit generalisierter oder unklassifizierter Epilepsie. 69 Epilepsiezentren in Großbritannien rekrutierten Teilnehmer im Alter ab fünf Jahren mit mindestens zwei unprovokierten generalisierten oder nicht klassifizierbaren Anfällen. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder Levetiracetam oder Valproinsäure zugewiesen. Die Teilnehmer und die Prüfarzte waren über die Behandlungszuweisung informiert. Für Teilnehmer im Alter von 12 Jahren oder älter betrug die empfohlene Erhaltungsdosis für Levetiracetam oder Valproinsäure 500 mg zweimal täglich. Bei Kindern im Alter von fünf bis 12 Jahren betrug die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis 25 mg/kg für Valproinsäure und 40 mg/kg für Levetiracetam. Im weiteren Verlauf konnten die Dosierungen angepasst werden. Alle Medikamente wurden oral verabreicht.

Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur 12-monatigen Anfallsfreiheit (Remission), und Ziel der Studie war, die Nichtunterlegenheit von Levetiracetam im Vergleich zu Valproinsäure für diesen Endpunkt zu bewerten. Der Grenzwert für die Nichtunterlegenheit war eine Hazard-Ratio (HR) von 1,314 (was einem absoluten Unterschied von 10% entspricht), das heißt, die obere Grenze des 97,5%-Konfidenzintervalls (KI) musste

unter diesem Wert liegen, um Nichtunterlegenheit zu belegen. Eine HR größer als 1 zeigte an, dass der Endpunkt unter Valproinsäure wahrscheinlicher war.

Alle Teilnehmer wurden in die Intention-to-treat (ITT)-Analyse eingeschlossen. Die Per-Protocol (PP)-Analyse schloss Teilnehmer mit größeren Protokollabweichungen aus und solche, bei denen später die Diagnose einer Epilepsie nicht bestätigt werden konnte.

Ergebnisse

520 Patienten wurden zwischen dem April 2013 und August 2016 rekrutiert und für weitere zwei Jahre nachbeobachtet. 260 Teilnehmer wurden zu einer Behandlung mit Levetiracetam und 260 Teilnehmer zu einer Behandlung mit Valproinsäure randomisiert. Die PP-Analyse schloss 255 Teilnehmer ein, die Valproinsäure und 254 Teilnehmer, die Levetiracetam zugeteilt wurden. Das mediane Alter der Teilnehmer betrug 13,9 Jahre (Bereich 5,0–94,4), 65% waren männlich, 397 Teilnehmer hatten eine generalisierte Epilepsie und 123 eine nicht klassifizierte Epilepsie. Die Studienteilnehmer hatten im Median in der Vergangenheit zehn epileptische Anfälle erlitten. Der Zeitraum vom letzten epileptischen Anfall bis zum Studieneinschluss betrug im Median vier Tage.

In der ITT-Analyse der Zeit bis zur 12-monatigen Remission erfüllte Levetiracetam im Vergleich zu Valproinsäure nicht die Kriterien für Nichtunterlegenheit (HR 1,19; 95%-KI 0,96–1,47). Die PP-Analyse zeigte, dass die 12-Monats-Remission mit Valproinsäure besser war als mit Levetiracetam.

Valproinsäure war auch überlegen in Bezug auf ein Therapieversagen nach zwei Jahren. Dieser Endpunkt umfasst Patienten mit erneuten epileptischen Anfällen und Patienten, die die Therapie wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen abbrachen. Nach zwei Jahren war die Therapieabbruchrate für Levetiracetam um 15% höher als für Valproinsäure. Es gab zwei Todesfälle, einen

in jeder Gruppe, die nicht mit den Studienbehandlungen in Zusammenhang standen. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden von 96 (37%) Teilnehmern, die Valproinsäure erhielten, und 107 (42%) Teilnehmern, die Levetiracetam erhielten, berichtet.

In der Kosten-Nutzen-Analyse ergab sich für Levetiracetam im Vergleich mit Valproinsäure ein negativer inkrementeller Netto-Gesundheitsnutzen von -0,040 QALYs (95%-KI -0,175 bis 0,037) und eine Wahrscheinlichkeit von 0,17 für die Kosteneffektivität bei einem Schwellenwert von 20 000 £ pro qualitätsbereinigtem Lebensjahr (QALY).

Kommentar

Auf den ersten Blick sind die Ergebnisse der pragmatischen Studie aus Großbritannien überraschend. Viele Neurologen bevorzugen Levetiracetam zur Behandlung generalisierter Epilepsien, da dieses Antikonvulsivum die wenigsten Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und anderen Antikonvulsiva hat. Die Ergebnisse der SANAD-Studie legen allerdings nahe, dass die Erstlinientherapie generalisierter epileptischer Anfälle mit Valproinsäure durchgeführt werden sollte. Dies gilt allerdings nicht für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter, da Valproinsäure erhebliche teratogene Eigenschaften hat. Wenn Valproinsäure in der Schwangerschaft eingenommen wird, kommt es nicht nur zu vermehrten Missbildungen, sondern auch zu langfristigen Einschränkungen intellektueller Funktionen in der weiteren Entwicklung. Überraschend war auch das Ergebnis, dass unter Levetiracetam mehr unerwünschte Arzneimittelwirkungen insbesondere im psychiatrischen Bereich beobachtet wurden als unter Valproinsäure. Die erste SANAD-Studie hatte 2007 gezeigt, dass Valproinsäure besser verträglich ist als Topiramate und wirksamer als Lamotrigin [2].

Quelle

Marson A, 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.

Literatur

1. Tomson T, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different anti-epileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol* 2018;17:530–8.

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. *Lancet* 2007;369:1016–26.

Generalisierte Myasthenia gravis

Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Efgartigimod – die ADAPT-Studie

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

Efgartigimod, ein humanes IgG1-Antikörper-Fc-Fragment, war bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis über einen Zeitraum von acht Wochen gut verträglich und wirksam. Die Wirkung in der klinischen Praxis mit längerfristigen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten wird durch die laufende offene Langzeitstudie geklärt.

Die Myasthenia gravis ist eine sehr seltene Muskelerkrankung mit belastungsabhängigen Paresen zahlreicher Muskelgruppen. Pathophysiologisch entwickeln die Patienten IgG1-Autoantikörper die in 85% der Fälle gegen den Acetylcholinrezeptor gerichtet sind. Die Antikörper können sich in seltenen Fällen auch gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase richten oder das Low-Density-Lipoprotein-Receptor-related Protein 4. Eine unspezifische Immunsuppression mit Glucocorticoiden ist wirksam. In Notfallsituationen können die IgG1-Antikörper durch Plasma-separation oder Immunabsorption eliminiert werden. Neue Therapieansätze umfassen die Aktivierung von Komplement. Eine Wirksamkeit konnte für Eculizumab gezeigt werden [1].

Ein neuer Therapieansatz zielt auf den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn). Das ist ein intrazellulärer Rezeptor, der IgG1-Immunglobuline recycelt: Immunglobuline, die nach Aufnahme in die Zelle an FcRn binden, werden vor dem lysosomalen Abbau geschützt und wieder aus der Zelle freigesetzt. Dadurch verlängert

sich die Wirkung der Immunglobuline, somit auch der IgG1-Autoantikörper. *Efgartigimod* (ARGX-113) ist ein humanes IgG1-Antikörper-Fc-Fragment. Es belegt einen Teil der FcRn und verringert so die Recyclingmöglichkeiten für vollständiges IgG. *Efgartigimod* senkt bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis die pathogenen IgG1-Autoantikörper. Ziel der Studie war es, seine Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen.

Studiendesign

ADAPT war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die an 56 neuromuskulären Zentren in 15 Ländern in Nordamerika, Europa und Japan durchgeführt wurde. Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (MG) konnten, unabhängig vom Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörperstatus, an der Studie teilnehmen, wenn sie einen MG-ADL-Score (Activities of daily living) von mindestens 5 (>50% nicht-okulär) aufwiesen und mindestens eine Therapie für eine generalisierte Myasthenia gravis in stabiler

Dosis einnahmen. Der MG-ADL-Score hat acht Items und reicht von 0 bis 24.

Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip zu *Efgartigimod* (10 mg/kg) oder einem entsprechenden Placebo zugewiesen. Die Medikamentengabe erfolgte in Form von vier Infusionen (eine Infusion pro Woche) pro Zyklus. Die Zyklen konnten je nach klinischem Ansprechen nach Bedarf, frühestens fünf Wochen nach der letzten Infusion, wiederholt werden. Die Doppelblindstudie dauerte 26 Wochen, sodass bis zu drei Zyklen möglich waren. Die Patienten, die Prüfarzte und das Personal der Klinik waren hinsichtlich der Behandlungszuordnung maskiert.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Patienten, die im ersten Behandlungszyklus in Hinblick auf MG-ADL ansprachen, definiert als ≥ 2 Punkte Verbesserung, die für mindestens 4 Wochen anhält. Die primäre Analyse wurde in der modifizierten Intention-to-treat-Population aller Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Patienten durchgeführt, die eine gültige MG-ADL-Bewertung zu Beginn der Behandlung und mindestens eine Bewertung nach dem Beginn der Behandlung hatten. Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis oder Teildosis von *Efgartigimod* oder Placebo erhielten. Eine Open-Label-Erweiterung der Studie ist im Gange.

Ergebnisse

Zwischen September 2018 und November 2019 wurden 167 Patienten rekrutiert, randomisiert und behandelt, davon 84 in der *Efgartigimod*-Gruppe und 83 in der Placebo-Gruppe. Die Patienten waren im Mittel 47 Jahre alt und