

Zasady leczenia nowo rozpoznanej padaczki

Ewa Nagańska

Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP

Zasady ogólne

jeden incydent napadowy



„wait and see”

diagnostyka:

wywiad !!!!

EEG, TK + kontrast, MRI, wideo-EEG

Rozpoczęcie leczenia padaczki

- rozpoczęcie leczenia = rozpoznanie padaczki – kryteria:
 - min. dwa napady padaczkowe (bez prowokacji)
- wyjątki:
 - ciężki uraz głowy → jeden napad padaczkowy + patologiczny zapis EEG
 - krwawienie wewnątrzczaszkowe
- ocena ryzyka nawrotu napadów
- ryzyko stosowania LPP a ryzyko napadów (np. padaczka miokloniczna w ciąży)

Leczenie po pierwszym napadzie padaczkowym

Leczenie należy rozważyć	Nie leczyć
<ul style="list-style-type: none">• nieprawidłowy zapis EEG• znana przyczyna (guz, udar)• uogólnione napady toniczno-kloniczne• zawód o dużym narażeniu (kierowca, pilot)	<ul style="list-style-type: none">• prawidłowy zapis EEG• nieznana przyczyna• proste napady częściowe• napady podczas snu• napady poalkoholowe, polekowe

Cel leczenia padaczki

- kontrola napadów padaczkowych (eliminacja / ↓ częstotliwości)
- dobrostan psychiczny i fizyczny (jakość życia)
↓ ↓ ↓ ↓
- * leczenie farmakologiczne
- * leczenie nefarmakologiczne (neurochirurgiczne, psychoterapia, rehabilitacja, eliminacja czynników prowokujących napady, poradnictwo genetyczne – jedyne formy profilaktyki)

Nowoczesne leczenie padaczki

znajomość



3. diagnostyki różnicowej napadów padaczkowych i innych incydentów napadowych (niepadaczkowych)
4. patomechanizmu napadów padaczkowych
5. farmakokinetyki LPP
6. farmakodynamiki LPP

Główne zasady farmakologicznego leczenia padaczki

- właściwie dobrany lek
- monoterapia (60-75%)
- racjonalna politerapia
- akceptacja przez pacjenta różnych aspektów leczenia (długotrwałe, objawy uboczne leków, ograniczenia)

„start low – go slow”

Właściwy lek dla pacjenta

- Kontrolowane badania kliniczne, randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo
 - pacjenci z padaczką nowo rozpoznaną (nie ma kryteriów wykluczających)
 - pacjenci z padaczką lekooporną (liczne kryteria wykluczenia)

Właściwy lek dla pacjenta

- Napady odogniskowe (częściowe z/bez wtórnego uogólnienia):
- Kryterium oceny skuteczności:
 - Czas jaki upłynął do wystąpienia pierwszego napadu
 - Czas jaki upłynął do chwili rocznej remisji
- Wyniki : CBZ=VPA=PHT=PB
(da Silva, 1996)

Właściwy lek dla pacjenta

- Skuteczność zależna od typu napadu
Napady częściowe wtórnie uogólnione:
Całkowita kontrola napadów wg Ramsay i Toledo, 1997 r.:
CBZ - 48%
PHT - 49%
VPA - 52%

Właściwy lek dla pacjenta

- Karbamazepina vs kwas walproinowy w terapii padaczki nowo rozpoznanej
- Badanie otwarte
- Dobór rodzaju leku i dawki przez lekarza prowadzącego
- Skuteczność:
 - CBZ - 76%
 - VPA - 72% (Richens i wsp., 1994)

Skuteczność leczenia

- W ciągu roku 63% pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką jest wolna od napadów (Brodie, 2001)
- 50% pacjentów z padaczką uzyskuje dobrą kontrolę napadów stosując jeden lek (Kalviainen, 2001)
- U 58% pacjentów z padaczką ogniskową kontrolujemy napady (Brodie, 2001)

Właściwy lek dla pacjenta

- Czy w wyborze leku dla pacjenta możemy kierować się przypadkiem (ślepym losem) np. rzucić kostką?
- Czy trzymać się zasady:
CZB - napady częściowe
VPA - napady uogólnione ?

Wybór leku pierwszego rzutu

- rodzaj napadu / zespołu padaczkowego
- profil bezpieczeństwa / toksyczność
 - wiek
 - płeć
 - zawód
- „specjalne” grupy chorych
 - dzieci
 - osoby w starszym wieku
 - kobiety w ciąży

Znaczenie nowych leków
przeciwpadaczkowych
w leczeniu padaczki nowo
rozpoznanej

Therapeutics and Technology
Assessment Subcommittee of
the American Academy of
Neurology

American Epilepsy Society

NEUROLOGY 2004;62: 1252-
1260

Klasyfikacja badań klinicznych

Klasa I – badanie z randomizacją, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów. Muszą być spełnione kryteria:

- jednoznacznie określone główne punkty końcowe
- jednoznacznie określone kryteria włączenia i wykluczenia
- prawidłowy opis losu chorych, którzy przedwcześnie ukończyły badanie lub otrzymały leczenie niezgodne z wyjściowym przydziałem do grupy; odpowiednio mała grupa takich osób, by ryzyko błędu systematycznego było jak najmniejsze
- Przedstawione wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne badanych grup; brak znamiennej różnicy tych cech lub wprowadzenie odpowiedniej statystycznej poprawki na nierównowagę czynników zakłócających

Klasyfikacja badań klinicznych

Klasa II –prospektywne badanie kohortowe, w którym punkty końcowe oceniano bez znajomości przynależności do grupy, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów i spełniające wszystkie wymienione wyżej kryteria lub badanie z randomizacją, obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, które nie spełnia jednego z wymienionych wyżej kryteriów a-d.

Klasa III – wszystkie pozostałe badania z grupą kontrolną (także przeprowadzone metodą grup naprzemiennych lub te, w których grupę kontrolną stanowiła kohorta osób z dokładnie określonym naturalnym przebiegiem choroby), obejmujące odpowiednią grupę pacjentów, w których wyniki oceniano niezależnie od stosowanego leczenia.

Klasa IV – dane z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, serii przypadków lub stanowisko ekspertów

Klasyfikacja wiarygodności danych i siły zaleceń

Siła zaleceń	Wiarygodność danych
A =potwierdzona skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji	Stopień A. Przekonujące wyniki minimum 1 badania klasy I lub przekonujące i zgodne wyniki min. 2 badań klasy II
B =prawdopodobna skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji	Stopień B. Przekonujące wyniki minimum 1 badania klasy II lub zgodne wyniki min. 3 badań klasy III
C =możliwa skuteczność, nieskuteczność lub szkodliwość terapii w określonej jednostce chorobowej w danej populacji	Stopień C. Przekonujące i zgodne wyniki minimum 2 badań klasy III
U =niepełne lub sprzeczne dane. Nie można sformułować wiarygodnych zaleceń, gdyż w świetle dostępnej wiedzy terapia nie jest sprawdzona	

Główne założenia badań

- Co najmniej 2 nieleczone napady częściowe i uogólnione
- Badania porównawcze
- Grupa kontrolna – chorzy otrzymujący inny LPP

Różnice metodologiczne między poszczególnymi badaniami

- Różna liczba napadów przed wdrożeniem LPP
- Główne parametry skuteczności
 - czas do zakończenia udziału w badaniach
 - czas do wystąpienia pierwszego napadu
 - odsetek pacjentów, u których napady ustąpiły

Ograniczenia wartości/mocy badań

- liczba uczestników badania 200-300
(pożądana 500 – 1000)
- brak badań porównujących nowe LPP
między sobą

Leczenie nowo rozpoznanej padaczki napady częściowe i uogólnione

Skuteczność, tolerancja i bezpieczeństwo stosowania leków:

- gabapentyna (Neurontin, Gabax)
- lamotrygina (Lamitrin, Lamitrin S, Plexxo)
- topiramata (Topamax)
- tiagabina (Gabitril)
- okskarbazepina (Trileptal, Apydan)
- lewetiracetam (Keppra)
- zonisamid (w Polsce niedostępny)

Skuteczność i tolerancja nowe lpp vs standardowe lpp

- Gabapentyna – 1 badanie klasy I
- Lamotrygina – 3 badania klasy I
- Topiramata - 2 badania klasy I
- Okskarbazepina – 3 badania klasy I
1 badanie klasy II

Wnioski z w/w badań

- Nowe lpp są lepiej tolerowane niż standardowe lpp przy podobnej skuteczności
- Brak szczegółowych danych dotyczących różnic
 - farmakokinetyki, farmakodynamiki lpp
 - wpływu na układ hormonalny
 - bezpieczeństwa stosowania
 - kosztów leczenia (nowe lpp są droższe od standardowych lpp)
- Brak wystarczających danych dotyczących ustalenia skuteczności tiagabiny, zonisamidu, lewetiracetamu w leczeniu nowo rozpoznanej padaczki

ZALECENIE

Leczenie przeciwpadaczkowe u chorych z nowo rozpoznaną padaczką można rozpocząć z zastosowaniem standardowego lpp (karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, fenobarbital) albo nowego lpp (lamotrygina, gabapentyna, okskarbazepina, topiramata)

Wybór zależy od indywidualnych cech każdego chorego.

SIŁA ZALECENIA - A

Nowe lpp u dorosłych i dzieci z padaczką pierwotnie lub wtórnie uogólnioną

- lamotrygina – 1 badanie klasy II
 - gabapentyna – 1 badanie klasy I
- } u dzieci
- Brak badań z zastosowaniem okskarbazepiny, topiramatu, tiagabiny, lewetiracetamu, zonisamidu – u dzieci
 - Brak badań oceniających jakikolwiek nowy lpp u dorosłych z nowo rozpoznaną idiopatyczną lub objawową padaczką uogólnioną

Wniosek z w/w badań

- Lamotrygina jest skuteczna w leczeniu nowo rozpoznanych napadów nieświadomości u dzieci

ZALECENIE

U dzieci z nowo rozpoznanymi napadami nieświadomości można rozważyć zastosowanie lamotryginy

SIŁA ZALECENIA - B

podsumowanie

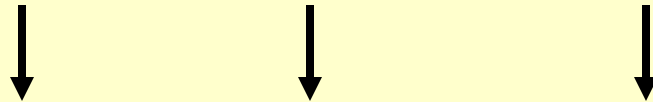
Lek	monoterapia nowo rozpoznanej padaczki z napadami częściowymi lub mieszanymi	nowo rozpoznane napady nieświadomości
gabapentyna	tak*	nie
lamotrygina	tak *	tak *
topiramant	tak *	nie
tiagabina	nie	nie
okskarbazepina	tak	nie
lewetiracetam	nie	nie
zonisamid	nie	nie

Kierunki przyszłych badań

- Badanie leku stosowanego w monoterapii
 - porównanie z grupą otrzymującą placebo ????????????
 - **badania porównawcze** jako podstawowa metoda badawcza
- Wystandaryzowanie protokołów badań i kryteriów włączających

Kierunki przyszłych badań

- Analiza ekonomiczna decyzji terapeutycznych



- Kliniczne znaczenie
 - indukcji enzymów wątrobowych
 - zmian środowiska hormonalnego
 - odległe działania niepożądane
- Ocena preparatów o przedłużonym działaniu
- Grupy chorych
 - idiopatyczne uogólnione napady toniczno-kloniczne
 - młodzieńcza padaczka miokloniczna