

Levetiracetam in der Kombinationsbehandlung fokaler Epilepsien

Erfahrungen bei 80 Patienten

Levetiracetam (LEV, Keppra) ist in Deutschland seit 2000 zur Kombinationstherapie fokaler Epilepsien bei Patienten im Alter von mehr als 16 Jahren zugelassen. Chemisch handelt es sich um das S-Enantiomer eines Pyrrolidinderivates. Auch wenn spezifische ZNS-Bindungsstellen für LEV nachgewiesen werden konnten [28], ist bislang der Wirkmechanismus von LEV nicht bekannt. LEV erwies sich als unwirksam in Tiermodellen fokaler und generalisierter Epilepsien, die üblicherweise zum Screening antikonvulsiv wirksamer Substanzen eingesetzt wurden; der Wirkmechanismus unterscheidet sich von dem anderer bislang bekannter Antikonvulsiva [22, 38]. Tierexperimentell erwies sich LEV als wirksam in Kindling-Modellen fokaler Epilepsien und in genetischen Ratten-Modellen [19, 22, 28]; auch die bislang vorliegenden klinischen Erfahrungen legen ein breites Wirkspektrum nahe [3, 11, 16]. Toxizitätsuntersuchungen ergaben einen ungewöhnlich großen therapeutischen Index [25]. Klinische Zulassungsstudien zeigten eine Wirksamkeit bei fokalen Epilepsien [5, 10, 20] bei guter Verträglichkeit [17, 31].

LEV wird bei oraler Gabe vollständig resorbiert, wird zu weniger als 10% an Proteine gebunden und im Blut, nicht jedoch hepatisch, zum Teil hydrolysiert und anschließend renal eliminiert [36]. Insbesondere aufgrund fehlender pharmakokinetischer Medikamenteninteraktionen mit den bislang verfügbaren Antikonvulsiva mit Ausnahme von Phenytoin [29, 30, 34] stellt LEV eine interessante

Substanz zur Kombinationsbehandlung fokaler Epilepsien dar. Möglicherweise können zusätzlich überadditive pharmakodynamische Interaktionen die Wirksamkeit von LEV in Kombinationstherapie begünstigen [26].

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Antikonvulsivums bei 80 konsekutiv im Zeitraum von 2000–2002 am Epilepsiezentrum Freiburg neu zusätzlich mit LEV behandelten Patienten untersucht. Erfasst wurden der Anteil der unter Zusatztherapie mit Levetiracetam anfallsfrei gewordenen Patienten, der Anteil der Patienten mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz um 50 und 75% und die Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der verwendeten Dosis. Zusätzlich wurden Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Eindosierung von Levetiracetam und als globales Maß für Verträglichkeit und Effektivität die Quote der Patienten erhoben, die die Behandlung mit Levetiracetam im beobachteten Zeitraum von 3–36 Monaten beibehielten.

Patienten und Methode

Eingeschlossen wurden 80 konsekutive Patienten (37 männlich, 43 weiblich, mittleres Lebensalter bei Eindosierung $38,4 \pm 12,7$ Jahre) mit fokalen Epilepsien, die aufgrund bislang unzureichender Anfallskontrolle mit LEV add-on behandelt wurden. Die Eindosierung erfolgte, soweit verträglich, bis zu einer Dosis von 1000 oder 2000 mg/Tag; eine weite-

re Dosisescalation erfolgte in Abhängigkeit von der bisherigen Verträglichkeit und Persistenz von Anfällen. Die Eindosierung erfolgte entweder rasch (initial 1000 mg/Tag, weitere Steigerung um je 500 mg/Tag alle 2–7 Tage) oder langsam (250 mg–500 mg/Tag mit wöchentlicher Steigerung). Die mittlere Follow-up-Zeit unter LEV-Therapie betrug 12,3 Monate (3–37 Monate). Unter Berücksichtigung der Plasma-Halbwertszeit von 6–8 h wurde die Gesamttagesdosis auf zwei Teildosen verteilt.

Achtundzwanzig Patienten litten unter der vorbestehenden Medikation unter einfach-partiellen Anfällen, 46 unter komplex-partiellen Anfällen und 23 unter sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Basierend auf der vorliegenden Bildgebung waren die häufigsten mutmaßlichen Ätiologien fokale kortikale Dysplasien (12), Hippokampussklerosen (11), Tumoren (6) und posttraumatische Kontusionsherde (4). Dreiundzwanzig Patienten hatten kryptogene fokale Epilepsien. Bei 29 Patienten bestand Evidenz für ein temporales epileptogenes Areal, bei 11 Patienten für ein frontales epileptogenes Areal. Die vorbestehende Medikation betrug im Mittel 1,7 (1–3) weitere Antikonvulsiva. Häufigste in Kombi-kationen eingesetzte Substanzen waren Lamotrigin (34), Oxcarbazepin (29), Valproat (19) und Carbamazepin (17).

Ausgewertet wurde der Effekt der Zusatzbehandlung von LEV auf die Anfallsfrequenz (Reduktion der Anfallsfrequenz um 50%, 75% oder vollständige Anfalls-

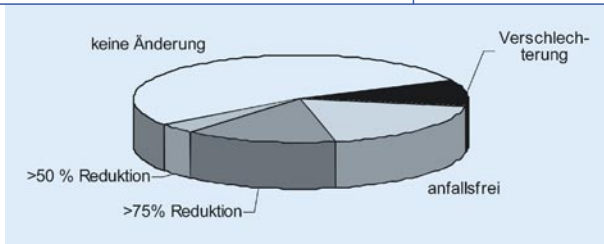


Abb. 1 ◀ **Effekt der Zusatzbehandlung mit Levetiracetam auf die Anfallsfrequenz bei Patienten mit fokaler Epilepsie**

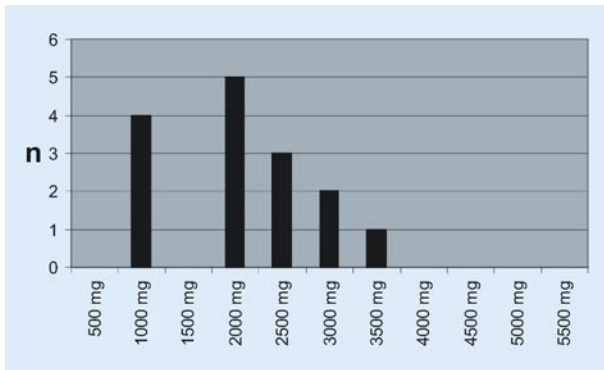


Abb. 2 ◀ **Dosisabhängigkeit des Erzielens von Anfallsfreiheit. Dargestellt ist die Zahl der Patienten, die unter der jeweiligen Dosis anfallsfrei wurden. Eine bei 22/80 weiteren Patienten durchgeführte Dosissteigerung auf 4000 mg/Tag und mehr führte in keinem Falle zu einer vollständigen Anfallskontrolle**

freiheit für einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten vor dem letzten Patientenkontakt) im Vergleich zu einem Behandlungszeitraum von 3 Monaten vor Beginn der Eindosierung von LEV. Die Dosisabhängigkeit des Therapieerfolges wurde bei anfallsfrei gewordenen Patienten evaluiert. Daneben wurden Art und Schwere von Nebenwirkungen innerhalb des Zeitraumes der Zusatztherapie erfasst und hinsichtlich ihrer Abhängigkeit von der Dosierung und Titrationsgeschwindigkeit analysiert. Als globales Maß von Verträglichkeit und Effizienz wurde die Retentionsrate bestimmt als Anteil der Patienten, bei dem für einen gegebenen Behandlungszeitraum bezogen auf die Gesamtzahl der insgesamt über diesen Zeitraum behandelten Patienten die Zusatztherapie mit LEV beibehalten wurde. Die Anfallsfrequenz wurde anhand der von den Patienten geführten Anfallskalender erhoben; Nebenwirkungen wurden anhand klinischer Untersuchungsbefunde und subjektiv vom Patienten wahrgenommener bzw. von Angehörigen der Patienten berichteter Beschwerden erfasst.

Ergebnisse

Wirksamkeit der Zusatzbehandlung mit Levetiracetam

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up waren 15 (18,8%) der mit LEV add-on behan-

delteten Patienten anfallsfrei, 12 (15,0%) hatten eine Anfallsreduktion um mindestens 75%, und 3 (3,8%) hatten eine Anfallsreduktion um mindestens 50%. Insgesamt profitierten somit ca. 40% der behandelten Patienten von der zusätzlichen Gabe von LEV. Bei 8 Patienten (10%) kam es im Verlaufe der Behandlung zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz um mehr als 100% (■ Abb. 1). Ein spezifischer Effekt der jeweiligen Komedikation auf die Effektivität war in der behandelten Patientengruppe nicht ersichtlich.

Eine Zunahme der Anfallsfrequenz unter Eindosierung von LEV um mehr als 100% der Ausgangsfrequenz wurde bei 9 (10%) Patienten beobachtet, hiervon bei 6 Patienten unter eine Dosierung von mindestens 3000 mg. Diese Patienten hatten in der Regel bereits initial im Rahmen der Eindosierung keinen positiven Effekt auf die Anfallsfrequenz gezeigt.

Die Abhängigkeit des Erzielens von Anfallsfreiheit von der verwendeten Dosis ist in ■ Abb. 2 dargestellt. Bereits unter einer Dosis von 1000 mg/Tag wurde bei einigen Patienten Anfallsfreiheit erzielt. Bei 26 Patienten wurde die Dosis auf 4000–5500 mg/Tag gesteigert; keiner dieser Patienten wurde hierunter anfallsfrei.

Levetiracetam zeigte Wirksamkeit sowohl für einfach-partielle, als auch für komplex-partielle und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Drei von 23 Patienten mit sekundär generali-

siert tonisch-klonischen Anfällen wurden vollständig anfallsfrei; während in einem Zeitraum von 3 Monaten vor Eindosierung von Levetiracetam 23 Patienten sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle hatten, traten nur bei 11 Patienten in der letzten beobachteten 3-Monats-Follow-up-Periode sekundär generalisierte Anfälle auf. Zwei dieser Patienten hatten zwar in dem letzten 3-Monats-Zeitraum vor Eindosierung von Levetiracetam keine sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfälle gehabt, jedoch war bei diesen Patienten anamnestisch ihr Auftreten bekannt. Bei 2 Patienten nahm die Frequenz sekundär generalisierter Anfälle leicht zu (von 0,7/Monat auf 2,5/Monat bzw. von 1,3/Monat auf 2/Monat).

Sechs von 29 (20,7%) Patienten mit temporalem Fokus und 4 von 11 (36,4%) Patienten mit frontalem Fokus wurden anfallsfrei; insgesamt profitierten 11 von 29 (37,9%) Patienten mit Temporallappenepilepsien und 5 von 11 (45,5%) Patienten mit Frontallappenepilepsien von der Zusatzbehandlung durch Reduktion der Anfallsfrequenz um mindestens 50%.

Eine Abschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Behandlung zeigt der Kaplan-Meier-Plot der Retentionsrate (■ Abb. 3). Nach einem Behandlungszeitraum von 12 Monaten standen noch 40 von 60 Patienten (67%), nach 24 Monaten noch 11 von 31 Patienten (35%) unter Behandlung mit LEV. In dem vorliegenden Beobachtungszeitraum zeigten lediglich 4 Patienten, die initial von LEV profitiert hatten, einen Wirkverlust. Es ergab sich im Gesamtkollektiv kein nennenswerter Verlust an Akzeptanz der Behandlung. Insbesondere blieben 79% der Patienten, die Anfallsfreiheit für einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten erzielt hatten, bis zum letzten Follow-up-Termin anfallsfrei.

Verträglichkeit

Im gesamten Behandlungszeitraum traten bei 60,2% der Patienten Nebenwirkungen auf; am häufigsten waren ZNS-toxische Beschwerden in Form einer meist unmittelbar bei Eindosierung einsetzenden Müdigkeit (28%) und Schwindel (13%) sowie psychische Gereiztheit und Aggressivität (15%) (■ Abb. 4). Müdigkeit

als häufigste Nebenwirkung bildete sich in den meisten Fällen im Verlauf spontan zurück und war nicht streng mit der gewählten initialen Dosis korreliert; in Einzelfällen wurde jedoch bereits eine Eindosierung in einer Tagesdosis von 1000 mg nicht vertragen. Kognitive Nebenwirkungen wurden nicht beklagt. Bei 3 Patientinnen entwickelten sich stationär behandlungsbedürftige Psychosen; bei 2 dieser Patientinnen hatten sich psychische Symptome in Form einer depressiven Episode bzw. einer psychotischen Episode bereits in der Vorgeschichte unter anderen Medikationen manifestiert. 7 von 10 Therapieabbrüchen aufgrund mangelnder Verträglichkeit erfolgten aufgrund psychischer Nebenwirkungen in Form von Aggressivität, Gereiztheit, einer vom Partner und vom Patienten bemerkten Wesensänderung mit „feindseligen“ Zügen und psychotischen Episoden.

Die Untersuchung des Effektes der Titrationsgeschwindigkeit zeigte bei schneller Eindosierung (Initialdosis von 1000 mg/Tag, anschließend rasche Steigerung) Nebenwirkungen bei 61% der Patienten, bei langsamer Eindosierung bei 59%. Die Zahl angegebener Nebenwirkungen pro Patient betrug in der Gruppe der raschen Eindosierung im Mittel 1,6, bei langsamer Eindosierung 2,1. Auch die Art der Nebenwirkungen unterschied sich nicht wesentlich: bei rascher Eindosierung waren Müdigkeit (30%), psychische Nebenwirkungen (Aggressivität/Gereiztheit bei 20%), Schlafstörungen (15%), Schwindel (13%) und Ataxie (11%) am häufigsten, bei langsamer Eindosierung Müdigkeit (29%), Nervosität und Konzentrationsstörungen (je 18%), Aggressivität, Schwindel, Ataxie und Übelkeit (je 12%). Lediglich bei schweren psychischen Nebenwirkungen bestand intraindividuell eine Abhängigkeit von der gewählten Maximaldosis, während bei den eingesetzten Dosierungen eine Korrelation zu ZNS-toxischen Nebenwirkungen nicht ersichtlich war.

Diskussion

Levetiracetam führte bei insgesamt 40% der in Zusatztherapie behandelten Patienten zu einer Besserung der Anfallsituation. Auffällig hierbei ist der hohe Anteil

Nervenarzt 2004 · 75:749–754
DOI 10.1007/s00115-004-1696-5
© Springer-Verlag 2004

A. Schulze-Bonhage · B. Feil · S. Fauser · V. Homberg

Levetiracetam in der Kombinationsbehandlung fokaler Epilepsien. Erfahrungen bei 80 Patienten

Zusammenfassung

Hintergrund. Levetiracetam wurde im Jahre 2000 in Deutschland als Antikonvulsivum zur Zusatztherapie fokaler Epilepsien zugelassen. Die Effektivität und Verträglichkeit wird in der vorliegenden retrospektiven Analyse untersucht.

Methoden. Bei 80 konsekutiv mit Levetiracetam add-on behandelten Patienten mit fokalen Epilepsien wurde der Effekt von Levetiracetam auf die Anfallsfrequenz sowie die Inzidenz von Nebenwirkungen untersucht.

Ergebnisse. Bei einem mittleren Follow-up-Zeitraum von 12,3 Monaten wurde bei 18,8% der mit Levetiracetam behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, bei 15,0% eine Anfallsreduktion um mindestens 75% und bei weiteren 3,8% um mindestens 50%. Eine Dosissteigerung über 3500 mg/Tag hinaus führte nicht zu einer Steigerung der Effektivität, ging jedoch mit einem erhöhten Risiko paradoxer Effekte auf die Anfallsfre-

quenz und psychischer Nebenwirkungen einher. Levetiracetam war wirksam gegen alle Anfallstypen und unabhängig von der Fokuslokalisation. Ein Wirkverlust bei längerer Behandlungsdauer war selten. Häufigste unerwünschte Effekte der Therapie stellten Somnolenz und Aggressivität dar; eine rasche Eindosierung beeinträchtigte die Verträglichkeit nicht.

Schlussfolgerung. Levetiracetam stellt ein potentes, gut handhabbares und überwiegend gut verträgliches Antikonvulsivum dar, mit dem auch bei schwierig therapierbaren Patienten mit fokalen Epilepsien eine deutliche Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit erzielt werden können.

Schlüsselwörter

Fokale Epilepsie · Levetiracetam · Kombinationsbehandlung · Effektivität · Verträglichkeit

Levetiracetam in combined therapy for focal epilepsy: experience with 80 patients

Summary

Background. Levetiracetam was released in 2000 as an antiepileptic drug for add-on treatment of focal epilepsies. Its efficacy and tolerability were investigated in this retrospective study.

Methods. The effects of add-on treatment with levetiracetam on seizure frequency and side effects were analyzed retrospectively in 80 consecutive patients with focal epilepsy.

Results. With a mean follow-up of 12.3 months, 18.8% of patients treated with levetiracetam became seizure-free, and additional 15.0% and 3.8% had reductions in seizure frequency of 75% and 50%, respectively. Increasing the dosage to more than 3,500 mg/day did not improve efficacy but could induce a paradoxical increase in seizure frequency and psychic side effects. Levetirac-

etam was efficacious against all seizure types independently of focus localization. There was no evidence for the development of tolerance with longer periods of treatment. The most common adverse effects were somnolence and aggressiveness; tolerability did not decrease with rapid titration.

Conclusions. Levetiracetam is a potent and generally well tolerable new antiepileptic drug which is also efficacious in patients with difficult-to-treat focal epilepsies.

Key words

Focal epilepsy · Levetiracetam · Combination therapy · Efficacy · Tolerability

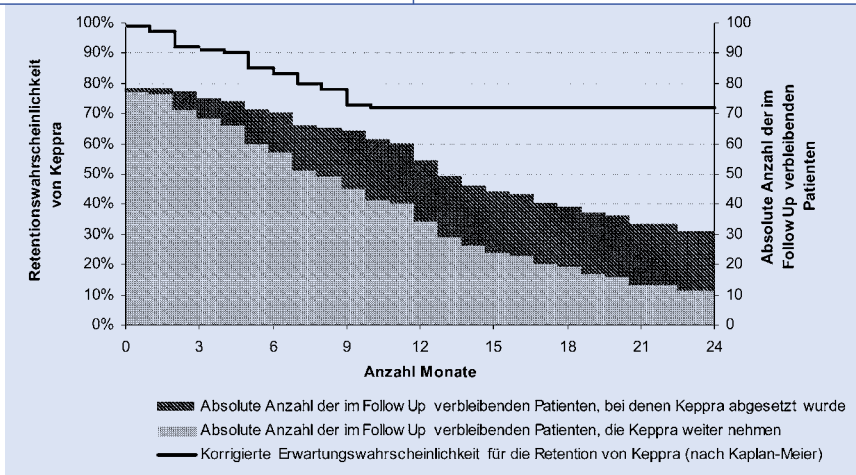


Abb.3 ▲ Kaplan-Meier-Kurve der Retention der Keppra- (Levetiracetam-)Behandlung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. Die Retentionsrate ist jeweils auf die Zahl der über den gegebenen Untersuchungszeitraum behandelten Patienten bezogen. Es ergab sich kein Hinweis für einen Wirkverlust bei länger dauernder Behandlung

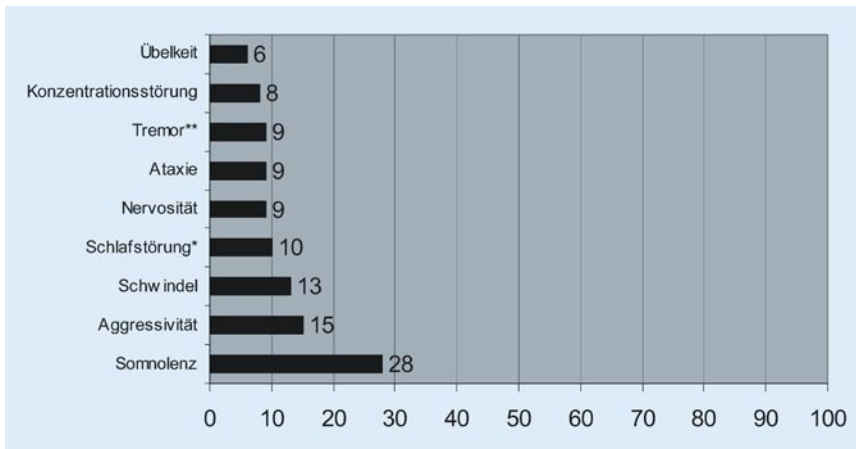


Abb.4 ▲ Inzidenz von Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von mindestens 5% im Verlauf der gesamten Follow-up-Periode unter Zusatztherapie mit Levetiracetam behandelter Patienten (in Prozent). *6 von 8 Patienten mit Schlafstörungen hatten eine Kombinationstherapie mit Lamotrigin. **Ein Tremor kam ausschließlich bei Patienten vor, die mit Valproat oder Lamotrigin vorbehandelt waren

von Patienten, die eine erhebliche Reduktion der Anfallsfrequenz hatten (75% Reduktion) oder im Verlaufe des Beobachtungszeitraums anfallsfrei wurden. Diese starke Repräsentation erheblicher Besserungen entspricht Ergebnissen der offenen KEEPER-Studie [27], in der bei einem allerdings auf 4 Monate begrenzten Beobachtungsintervalls bei einem noch höheren Anteil neu mit Levetiracetam behandelter Patienten eine Anfallsreduktion um 75 bzw. 100% erzielt wurde. Die im Vergleich etwas geringere Effektivität in der hier berichteten Patientengruppe kann Folge der Einschlusskriterien sein (im Gegensatz zum KEEPER-trial wurde keine Begrenzung der Anfallsfrequenz

nach oben vorgenommen; die untersuchten Patienten repräsentieren das Klientel eines tertiären Epilepsiezentrums); daneben kann der längere Follow-up-Zeitraum in der hier vorgestellten Analyse hierzu beigetragen haben.

Ein dosisabhängiger Behandlungseffekt von Levetiracetam wurde bislang im Rahmen zweier Doppelblindversuche im Vergleich von 1000 mg/Tag und 2000 mg/Tag nachgewiesen [9, 35]. Es ist jedoch bislang unklar, ob eine weitere Dosissteigerung über 2000 mg/Tag hinaus zu einem signifikant besseren Behandlungserfolg führt. So ergab sich zwar in einer Studie mit Dosierungen von 1000–3000 mg/Tag ein Trend zu einer dosisabhängig stärkeren

Reduktion der Anfallsfrequenz [35]; eine Doppelblindstudie mit Dosierungen von 2000 und 4000 mg/Tag wies hingegen keine Tendenz zu einer höheren Effektivität bei Behandlung in der höheren Dosis nach und postulierte eine optimale Wirkung bei 3000 mg/Tag [6]. Die Unklarheit hinsichtlich der besten Wirkdosis ist von besonderer Relevanz, da die Dosisescalation von LEV im Gegensatz zu vielen anderen verfügbaren Antikonvulsiva auch noch in sehr hohen Dosierungen (über 4000 mg/Tag) nur bei einem geringen Anteil der behandelten Patienten durch ZNS-toxische Nebenwirkungen limitiert wird [21].

In der hier untersuchten Patientengruppe wurde Anfallsfreiheit bei einem Teil der Patienten bereits unter einer Dosis von 1000 mg/Tag erreicht. Es fanden sich nur wenige Patienten, die bei einer Dosissteigerung über 3000 mg/Tag hinaus noch vollständige Anfallsfreiheit erreichten. Patienten, die bis zu 2000 mg/Tag keine relevante Besserung der Anfallsfrequenz zeigten, profitierten von einer weiteren Dosissteigerung durchweg nicht. Hingegen nahm die Häufigkeit vor allem psychischer Nebenwirkungen auch bei Patienten, die Levetiracetam bislang gut toleriert hatten, zu. Zusätzlich traten paradoxe Steigerungen der Anfallsfrequenz überwiegend unter Dosierungen von 3000 mg/Tag und mehr auf. Es erscheint somit sinnvoll, bereits nach Erreichen einer initialen Zieldosis von 1000–2000 mg/Tag zunächst eine Evaluation der bisherigen Wirksamkeit durchzuführen, bevor eine weitere Steigerung von Levetiracetam erwogen wird. Dies kann dazu beitragen, ein teures „overtreatment“ [33], paradoxe Effekte auf die Anfallsfrequenz und in höheren Dosierungen häufiger auftretende psychische Nebenwirkungen zu vermeiden.

Im Gegensatz zu der Studie von Shorvon et al. [35] zeigte LEV in der hier behandelten Patientengruppe auch eine gute Wirksamkeit gegen sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die vor Eindosierung von Levetiracetam unter sekundäreren Generalisierungen gelitten hatten, traten im letzten Follow-up-Zeitraum nur noch partielle Anfälle auf. Auch eine Zunahme der Anfallsfrequenz

trat bei Patienten mit sekundärer Generalisierung nicht häufiger als bei anderen Anfallsformen auf.

Von Bazil et al. [2] wurde anhand einer Stichprobe von insgesamt 44 Patienten eine geringere Wirksamkeit der Zusatztherapie mit Levetiracetam bei den 4 eingeschlossenen Patienten mit Frontallappenepilepsien berichtet. In der hier durchgeführten Analyse wurde sowohl bei Patienten mit temporalen als auch mit frontalen Läsionen und kryptogenen Epilepsien eine Reduktion der Anfallsfrequenz und Anfallsfreiheit erzielt; es ergab sich kein Hinweis auf eine spezifisch bessere Wirkung bei Temporallappenepilepsien. Es erscheint somit nicht gerechtfertigt, basierend auf der Lokalisation des epileptogenen Fokus eine Selektion von Patienten zur Behandlung mit Levetiracetam vorzunehmen.

Aufgrund tierexperimenteller Befunde [18] wird diskutiert, ob eine Behandlung mit LEV mit einem erhöhten Risiko für einen Wirkverlust bei längerer Behandlungsdauer einhergeht. Soweit in dem bisher vorliegenden Untersuchungszeitraum von maximal 3 Jahren beurteilbar, war ein solcher Wirkverlust in dieser Untersuchung nicht ersichtlich. Dies stimmt überein mit einer kürzlich publizierten Verlaufsbeobachtung einer größeren Patientenpopulation aus offenen Extensionsphasen nach Doppelblindstudien [1, 4, 7, 24].

Das Spektrum der Nebenwirkungen in dieser offenen Beobachtung ähnelte Studien mit einem Überwiegen von Müdigkeit, Schwindel und psychischen Nebenwirkungen [14]. Psychische Nebenwirkungen bis hin zu stationär behandlungsbedürftigen paranoiden Psychosen stellen eine relevante Nebenwirkung von LEV dar, die in der hier behandelten Patientengruppe im Gegensatz zu einem Teil anderer Berichte [8, 12, 27] überwiegend nicht milde waren, bei mehreren Patienten stationär behandelt werden mussten und am häufigsten zum Absetzen der Medikation führten [13, 15]. In einer Analyse von Studiendaten wiesen Cramer et al. [12] darauf hin, dass andere Antikonvulsiva der 2. Generation z. T. häufiger als Levetiracetam Nebenwirkungen im psychischen und Verhaltenssektor auslösten. Gerade angesichts der im Übrigen guten Verträglichkeit von Levetiracetam stellen diese Nebenwirkungen eine zwar

nicht spezifische, aber doch besondere Beachtung verdienende Komplikation der Behandlung dar.

Psychotische Episoden wurden in einer Übersichtsarbeit mit 0,7% unter Therapie mit Levetiracetam vs. 0,2% unter Placebo angegeben [21], bei 4 Kindern beobachtet [23] sowie als ein Einzelfall im Rahmen einer Zulassungsstudie [20] publiziert; letzterer Patient hatte bereits vor Gabe von Levetiracetam unter ähnlichen psychotischen Episoden gelitten. Die hier beobachteten drei psychotischen Episoden sind wahrscheinlich als Folge der Zusatztherapie mit Levetiracetam anzusehen, wenngleich 2 der 3 Patientinnen bereits anamnestic psychiatisch auffällig gewesen waren [37]. Bei 2 Patientinnen, die eine Psychose entwickelten, war die Eindosierung rasch erfolgt [21], nur in einem Falle trat die Psychose jedoch innerhalb der ersten Wochen der Behandlung unter einer Dosis von 2000 mg auf; die beiden anderen Psychosen entwickelten sich nach Dosissteigerung nach einer Behandlungszeit von 3 Monaten auf 3000 mg/Tag bzw. nach 12 Monaten auf 4.500 mg/Tag. Verlaufsstudien an größeren Patientenpopulationen müssen erweisen, ob psychiatrische Vorerkrankungen relevante Risikofaktoren für die Entwicklung aggressiv-feindseligen Verhaltens oder produktiv psychotischer Symptome darstellen.

Aufgrund der vergleichsweise guten Verträglichkeit von Levetiracetam wurden in Zulassungsstudien rasche Formen der Eindosierung mit initialen Dosierungen von bis zu 4000 mg/Tag gewählt; hierbei wurde keine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungsrate gefunden [6, 21]. Dies bestätigte sich auch bei den hier untersuchten Patienten; die Zahl der Patienten mit Nebenwirkungen und die Zahl der beklagten Nebenwirkungen waren bei initialer Behandlung mit 1000 mg/Tag und rascher weiterer Dosissteigerung auf 2000 mg/Tag nicht höher als bei wesentlich langsamerer Eindosierung. Bei Patienten mit hoher Anfallsfrequenz kann somit eine wirksame Zieldosis ohne ein in relevanter Weise erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen angestrebt werden. Dies ermöglicht bei dieser Patientengruppe auch unter den sich wandelnden Bedingungen der Krankenhausfinan-

zierung bereits im stationären Setting eine erste Abschätzung von Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Schlussfolgerung

Zusammengefasst erwies sich anhand der untersuchten Patientengruppe eine antikonvulsive Zusatztherapie mit Levetiracetam bei ca. 40% der behandelten Patienten als wirksame und überwiegend gut verträgliche Behandlungsoption, obwohl es sich um ein schwieriges Patientenkollektiv an einem tertiären Epilepsiezentrum handelte. Bei einem auffallend hohen Anteil der behandelten Patienten wurde eine erhebliche Reduktion der Anfallsfrequenz (>75%) oder vollständige Anfallsfreiheit erzielt. Eine schnelle Titration war möglich, ein Wirkverlust trat im Verlauf der Behandlung nur selten auf. Häufigste Nebenwirkungen stellten Müdigkeit und psychische Symptome dar. Eine Steigerung der Dosis über 3500 mg/Tag hinaus verbesserte die Anfallskontrolle nicht, erhöhte jedoch das Risiko für eine paradoxe Zunahme der Anfallsfrequenz und für das Auftreten psychischer Nebenwirkungen.

Korrespondierender Autor

Dr. A. Schulze-Bonhage

Epilepsiezentrum, Neurozentrum des
Universitätsklinikums Freiburg,
Breisacher Straße 64, 79106 Freiburg
E-Mail: schulzeb@nz.ukl.uni-freiburg.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD (2003) An open-label study of levetiracetam at individualised doses between 1,000 and 3,000 mg day⁻¹ in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure* 12:141–149
2. Bazil CW, Rose A, Resor S et al. (2002) Levetiracetam may be more effective for late-onset partial epilepsy. *Arch Neurol* 59:1905–1908
3. Bello-Espinosa LE, Roberts SL (2003) Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes – three cases. *Seizure* 12:157–159
4. Ben-Menachem E, Falter U (2000) Efficacy and tolerability of levetiracetam 3,000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 41:1276–1283

Michael-Preis zur Förderung der Epilepsieforschung

Die Stiftung Michael vergibt alle 2 Jahre einen Preis für die beste, zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragende Arbeit auf dem Gebiet der Epileptologie. Der von Novartis Pharma unterstützte Forschungspreis ist mit einem Preisgeld von heute EUR 12.500,00 dotiert und wird für Arbeiten jüngerer Wissenschaftler (bis zu 40 Jahren) ausgeschrieben. Für den Michael-Preis 2003/2004 werden bis zu 4 Manuskripte oder Publikationen in deutscher oder englischer Sprache aus diesen beiden Jahren berücksichtigt. Der Bewerber wird gebeten, diejenige Arbeit zu kennzeichnen, die er als Preisarbeit ansieht. Die Arbeiten und ein Lebenslauf sind in 3-facher Ausfertigung bis zum 30.11.2004 bei der Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, einzureichen.

Quelle: Stiftung Michael
(www.stiftung-michael.de)

5. Ben-Menachem E, Edrich P, van Vleymen B et al. (2003) Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Res* 53:57–64
6. Betts T, Waegemans T, Crawford P (2000) A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2,000 mg daily and 4,000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 9:80–87
7. Betts T, Yarrow H, Greenhill L et al. (2003) Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic – a one year follow up study. *Seizure* 12:136–140
8. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ et al. (2002) Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the sixth Eilat conference (EILAT VI). *Epilepsy Res* 51:31–71
9. Boon P, Chauvel P, Pohlmann-Eden B et al. (2002) Dose-response effect of levetiracetam 1,000 and 2,000 mg/day in partial epilepsy. *Epilepsy Res* 48:77–89
10. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B et al. (2000) Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 55:236–242
11. Cohen J (2003) Levetiracetam monotherapy for primary generalised epilepsy. *Seizure* 12:150–153
12. Cramer JA, DeRue K, Devinsky O et al. (2003) A systematic review of the behavioural effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epil Behav* 4:124–132
13. Dinkelacker V, Dietl T, Widman G et al. (2003) Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epil Behav* 4:537–547
14. French J, Edrich P, Cramer JA (2001) A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 47:77–90
15. Gates JR, Folland C, Berhrov J et al. (2002) Behavioral side-effects of levetiracetam. *Epilepsia* 43(57):187
16. Gélisse P, Crespel A, Genton P et al. (2003) Dramatic effect of levetiracetam on epileptic negative myoclonus. *Acta Neurol Scand* 107:302–303
17. Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM et al. (2002) Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 43:518–524
18. Glien M, Brandt C, Potschka H et al. (2002) Effects of the novel antiepileptic drug levetiracetam on spontaneous recurrent seizures in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 43:350–357
19. Gower AJ, Hirsch E, Boehrner A et al. (1995) Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy. *Epilepsy Res* 22:207–213
20. Grant R, Shorvon SD (2000) Efficacy and tolerability of 1,000–4,000 mg per day of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 42:89–95
21. Harden C (2001) Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 42(54):36–39
22. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J et al. (1998) Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 353:191–206
23. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman J et al. (2001) Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 42:1611–1613
24. Krakow K, Walker M, Otoul C et al. (2001) Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 56:1772–1774
25. Löscher W, Hönack D (1993) Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 232:147–158
26. Matagne AC, Baltès E, Coupez R et al. (2001) Levetiracetam enhances markedly the seizure suppression of other antiepileptic drugs in audiogenic susceptible mice. *Epilepsia* 42(57):82
27. Morrell MJ, Leppik I, French J et al. (2003) The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Res* 54:153–161
28. Noyer M, Gillard M, Matagne A et al. (1995) The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 286:137–146
29. Patsalos PN (2000) Pharmacokinetic profile of levetiracetam: towards ideal characteristics. *Pharmacol Therap* 85:77–85
30. Perrucca E, Gidal BE, Baltès E (2003) Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Res* 53:47–56
31. Rijkvevorse K (2001) The 'number needed to treat' with levetiracetam (LEV): comparison with the other new antiepileptic drugs (AEDs). *Seizure* 10:235–26
32. Sadek A, Fix A, French J (2002) Levetiracetam-related behavioural adverse effects: a post-marketing study. *Epilepsia* 43(58):151
33. Schmidt D, Elger CE, Holmes GL (2002) Pharmacological over-treatment in epilepsy. *Epilepsy Res* 51:1–12
34. Sharief M, Singh P, Sander J et al. (1996) Efficacy and tolerability study of ucb L059 in patients with refractory epilepsy. *J Epilepsy* 9:106–112
35. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D et al. (2000) Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 41:1179–1186
36. Walker MC, Patsalos PN (1995) Clinical pharmacokinetics of new antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 67:351–384
37. White JR, Walczak TS, Leppik IE et al. (2003) Discontinuation of levetiracetam because of behavioural side effects. *Neurology* 61:1218–1221
38. Zona C, Niespodziany I, Marchetti C et al. (2001) Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents. *Seizure* 10:279–286