

## Editorial

# Levetiracetam intraveneus, ook bij de behandeling van status epilepticus?

Onderzoek dringend gewenst

T.W. Rentmeester

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:127-8)*

Een ernstig en acuut ziektebeeld als status epilepticus (SE) vereist een snelle, efficiënte en veilige behandeling. Geneesmiddelen, zoals benzodiazepines, zijn voor de behandeling relatief veilig en zeer geschikt, met als grootste risico ademdepressie. Het grote voordeel van een aantal benzodiazepines is de eenvoudige toedieningsmogelijkheid. Naast de bekende rectioles is het mogelijk sommige benzodiazepines nasaal en buccaal te geven. Helaas zijn benzodiazepines niet altijd werkzaam bij de behandeling van een SE en dan volgt de volgende stap.

In Nederland is dat intraveneuze toediening van fenytoïne en sinds enige tijd ook van valproïnezuur. Deze behandeling met valproïnezuur wordt echter nog niet vermeld in de tweede versie van de richtlijn Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie.<sup>1</sup> Met valproïnezuur is overigens ook snel een adequate plasmaconcentratie te verkrijgen door rectale toediening in capsule vorm. Over deze toedieningsvorm van valproïnezuur zijn mij echter geen publicaties bekend. Snelle toediening van levetiracetam, zoals vermeld in het artikel van Van der Meer et al., hoeft niet per se via een infuus, maar lijkt ook mogelijk via een sonde.<sup>2</sup>

Het is opmerkelijk dat fenytoïne nog zo populair is, terwijl het middel vele nadelen heeft en bij intraveneus gebruik nog veel meer risico's kent, in het bijzonder cardiovasculair. Fosphenytoïne heeft vermoedelijk minder ernstige cardiovasculaire risico's en geeft minder aanleiding tot purple-glovesyndroom en - met uitzondering van pruritis - cutane reacties, maar is in Nederland niet geregistreerd.<sup>3</sup> Wie ooit de desastreuze effecten van fenytoïne met destructie van spierweefsel en huid gezien heeft na extravasatie - altijd een risico

bij onrustige, schokkende patiënten - zal zich wel meermalen bedenken alvorens over te gaan tot toediening van dit oude en schijnbaar vertrouwde middel. Een voordeel van de oude middelen is dat er zoveel van bekend is, net zoals van de trekschuit, die anno nu uit milieuoogpunt een aantrekkelijk alternatief zou zijn voor het autoverkeer.

Voor uitgebreid - al dan niet door de industrie gesponsord - onderzoek bij SE is de markt kennelijk niet zo aantrekkelijk. De intraveneuze toedieningsvormen van carbamazepine en oxcarbazepine die wel ontwikkeld zijn, hebben tot heden zich evenmin mogen verheugen in de wetenschappelijke spoedeisende neurologische belangstelling. Hoe moeilijk onderzoek naar behandeling van SE is, heeft Scholtes reeds uitgebreid beschreven in zijn proefschrift.<sup>4</sup>

Toch verdienen alternatieven voor behandeling van SE als valproïnezuur en waarschijnlijk dus ook levetiracetam meer aandacht, omdat deze middelen naar het zich laat aanzien minder bijwerkingen hebben en mogelijk superieur in effectiviteit zijn.

Uit dierexperimenteel onderzoek lijkt levetiracetam een goede kandidaat te zijn voor snelle en effectieve behandeling van SE, maar of het neuroprotectief is, is vooralsnog onzeker.<sup>5-7</sup> Een van de voordelen van levetiracetam zou zijn dat door de hoge wateroplosbaarheid bij ernstige obesitas sneller adequate plasmaconcentraties bereikt worden. Of op lange termijn levetiracetam even veilig of onveilig is als de gevestigde anti-epileptica, moeten we afwachten.

De vraag of chronische behandeling met levetiracetam invloed heeft op de effectiviteit van SE-behandeling is nog veel minder beantwoord. Dit geldt echter ook voor de effectiviteit van benzodiazepines bij SE als een patiënt ze chronisch gebruikt. Er zijn suggesties

Auteur: dr. T.W. Rentmeester, neuroloog, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Postbus 61, 5590 AB Heeze, e-mailadres: rentmeestert@kempenhaeghe.nl

Belangenconflict: geneesmiddelenonderzoek en studiegrants van/voor (onder andere) Sanofi, Ciba-Geigy, Schering-Plough, Yamanouchi, Fisons, Pfizer, Janssen-Cilag, NovoNordisk, GSK, UCB, Wyeth. Financiële vergoeding: geen.

dat in die gevallen de benzodiazepines minder werkzaam zijn, maar stelselmatig is dat niet onderzocht. Terecht wijzen de auteurs erop dat er op dit moment nog geen bewezen rechtvaardiging voor behandeling van SE met levetiracetam is, maar de vooruitzichten en tot heden gebleken veiligheid van het middel rechtvaardigen wel verdere inzet van levetiracetam bij SE, zeker in het kader van onderzoek. Of dat dan moet in vergelijking met fenytoïne is wel logisch. Een driedig onderzoek met naast levetiracetam en fenytoïne ook valproïnezuur, zou beter zijn. Mijns inziens is er, anders dan in de 'Aanwijzingen voor de praktijk', zeker wel plaats voor behandeling met levetiracetam.

Op 23 januari 2007 schreven Desain et al. een aardig artikel in NRC Handelsblad over genezen zonder pillen in de neurologie.<sup>8</sup> Misschien dat behandeling met neurostimulatie werkt bij mensen met (recidiverende) SE. Vooralsnog zijn medicijnen aangewezen bij de behandeling van SE en betere behandeling blijft een boeiende uitdaging.

## Referenties

1. *Epilepsie Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Herziene, tweede versie, januari 2006. Werkgroep Richtlijnen Epilepsie. Samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. In: Neurologie.nl. <http://www.neurologie.nl/richtlijnen?noCache=583;11749112> 22 (26 maart 2007)*
2. Feleppa MM, De Cillis PP, Esposito GG. Refractory status epilepticus treated by nasogastric levetiracetam: a case report of excellent neurological recovery. *Annual meeting AES 2006*;2:113.
3. Lin T. Fosphenytoin (Cerebyx®). *Pharmacotherapy Update 2004*;VII: no. 6.
4. Scholtes F. *Status epilepticus in the Netherlands. A study on causes, therapy and outcome [dissertatie]. Nijmegen: Radboud Universiteit Nijmegen; 2005.*
5. Treiman DM, Wang N, Good LB, Marsh ST, Garvey KJ. *Efficacy of levetiracetam in experimental status epilepticus. Annual meeting AES 2006*;4:107.
6. Zhao Q, Zhou J, Holmes G. *Effect of levetiracetam on visual-spatial memory impairment following status epilepticus. Annual meeting AES 2006*;2:239.
7. Gibbs JE, Cock HR. *Administration of levetiracetam after prolonged status epilepticus does not protect from mitochondrial dysfunction in rodent model. Epilepsy Res 2007*;73:208-12.
8. Desain P, Bloem B, Buitelaar J, Stegeman D, Veltink P. Ook genezing zonder pillen. *NRC Handelsblad 2007 januari 23*;Opinie:6.