

Levetiracetam intraveneus, ook bij de behandeling van status epilepticus?

Onderzoek dringend gewenst

L. van der Meer, C.T.M.M. de Kanter, Y. Hekster en A.C. Kappelle

Volgens de huidige richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie wordt een status epilepticus (SE) in eerste instantie behandeld met benzodiazepines. Daarnaast vindt behandeling plaats met intraveneus fenytoïne of valproïnezuur. Deze middelen zijn effectief, maar hebben ook een aantal nadelen.

Recentelijk is levetiracetam als infuusconcentraat voor intraveneus gebruik geregistreerd en op de markt gekomen. Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet opgehelderd. Wel heeft levetiracetam een gunstig farmacokinetisch profiel. Mogelijk is levetiracetam een extra behandelmogelijkheid bij een SE.

Er zijn 3 farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd om de intraveneuze vorm van levetiracetam te registreren, 2 hiervan zijn uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers en 1 bij patiënten met partiële epilepsie. Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van intraveneus levetiracetam bij de behandeling van een SE. Het middel is niet geregistreerd voor deze indicatie. Er zijn wel een aantal kleine retrospectieve onderzoeken gepubliceerd waarin oraal levetiracetam wordt gebruikt bij de behandeling van een SE. Tot nu toe is in geen enkel onderzoek het effect aangetoond van levetiracetam intraveneus bij de behandeling van een SE. Onderzoek naar het gebruik van intraveneus levetiracetam bij de behandeling van SE is noodzakelijk.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:129-33)

Inleiding

Een status epilepticus (SE) wordt gedefinieerd als een aanval die langer dan 30 minuten duurt, dan wel het optreden van 2 of meer aanvallen zonder herstel van bewustzijn tussen de aanvallen. In de klinische praktijk vindt bij gegeneraliseerde convulsieve aanvallen die langer duren dan 5 minuten of bij 2 of meer aanvallen waartussen het bewustzijn niet volledig herstelt, vaak direct behandeling plaats. SE is een levensbedreigende situatie en vereist acuut ingrijpen. De uitkomst verslechtert met een langere duur van de SE. Vroeg starten met intraveneuze anticonvulsieve

medicatie is cruciaal voor een succesvolle behandeling van een SE.¹⁻³

Volgens de huidige richtlijnen kent de behandeling van SE een aantal stappen. Allereerst is het belangrijk de vitale functies veilig te stellen. Na 5 minuten dient gestart te worden met het couperen van de convulsieve activiteit. Buiten het ziekenhuis wordt veelal gebruikt gemaakt van diazepam per rectiole. Alternatieven hiervoor zijn midazolam buccaal of clonazepam buccaal. Bij aanhoudende aanvallen kan de diazepam, midazolam of clonazepam stapsgewijs verhoogd worden en wordt van oudsher opgeladen

Auteurs: mw. drs. L. van der Meer en dr. A.C. Kappelle, afdeling Neurologie, en mw. drs. C.T.M.M. de Kanter en prof. dr. Y. Hekster, afdeling Apotheek Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan dr. A.C. Kappelle, neuroloog, afdeling Neurologie (326), Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 52 02, e-mailadres: a.kappelle@neuro.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 17 januari 2007, geaccepteerd 20 maart 2007.

met fenytoïne intraveneus.¹ Fenytoïne intraveneus is een snel en effectief werkend middel bij de behandeling van SE. Bovendien is de ervaring met dit geneesmiddel groot. Behandeling met intraveneus valproïnezuur is een andere mogelijkheid. Bij toediening van intraveneus valproïnezuur wordt binnen enkele minuten een 'steady-state' plasmaconcentratie bereikt en vervolgens met intraveneuze infusie gehandhaafd. Valproïnezuur is echter niet in een gecontroleerde studie onderzocht voor de behandeling van een SE, maar lijkt in de beschreven casus relatief veilig en effectief.² Uit een retrospectief onderzoek blijkt valproïnezuur een makkelijk te gebruiken, veilig en effectief middel als alternatief voor fenytoïne bij een SE.⁴ In een recent pilotonderzoek met 68 patiënten wordt geconcludeerd dat valproïnezuur mogelijk de voorkeur heeft boven fenytoïne gezien de hogere werkzaamheid.⁵

Fenytoïne en valproïnezuur hebben echter een aantal nadelen. De therapeutische breedte van fenytoïne is gering, het middel vertoont een niet-lineaire kinetiek en er zijn individuele verschillen in het metabolisme. Bij het intraveneus toedienen van fenytoïne wordt, in verband met het risico op hartritme stoornissen, continue ECG-bewaking geadviseerd en dient beademingsapparatuur aanwezig te zijn. De pH van de injectievloeistof van fenytoïne is ongeveer 11 à 12 en bevat hulpstoffen. Fenytoïne wordt daarom bij voorkeur langzaam via een centrale lijn toegediend. Zowel fenytoïne als valproïnezuur kan spiegels van diverse medicamenten beïnvloeden, waaronder fenobarbital en carbamazepine. Valproïnezuur kan de weefselverdeling en plasma-eiwitbinding van fenytoïne beïnvloeden, waardoor fenytoïne-intoxicatieverschijnselen kunnen optreden.⁶

Sinds kort is levetiracetam als concentraat voor infusievloeistof geregistreerd via de centrale procedure door de European Medicines Agency (EMA). Op de site van de EMA is de informatie te vinden ten aanzien van de wetenschappelijke beoordeling, op basis waarvan de registratie heeft plaatsgevonden.⁷ Gezien de mogelijkheid tot snelle titratie en het bijwerkingenprofiel zou levetiracetam intraveneus een mogelijkheid kunnen zijn bij de behandeling van een SE.⁸

Levetiracetam

Het werkingsmechanisme van levetiracetam is nog niet volledig opgehelderd, maar lijkt anders te zijn dan de tot nu toe bekende werkingsmechanismen van anti-epileptica. De anti-epileptische effecten komen tot stand door remming van het N-type

Ca²⁺-kanaal, hypersynchronisatie van neuronen en door beïnvloeding van de GABA- en glycinereceptoren.⁹ De plasmaspiegel van levetiracetam is lineair aan de dosering. De plasma-eiwitbinding is minder dan 10%. In diverse weefsels en erythrocyten wordt ongeveer een kwart van de dosis gehydrolyseerd tot inactieve metabolieten. De belangrijkste excretieroute is via de nieren. Ongeveer 95% van de dosis wordt met de urine uitgescheiden, waarvan ongeveer tweederde deel in onveranderde vorm en eenderde deel als metaboliet. Bij nierfunctiestoornissen moet de dosering aangepast worden. Zowel levetiracetam als de metabolieten blijken geen remming of inductie van de cytochroom-P-450-enzymen te veroorzaken. Er zijn geen interacties gevonden met andere anti-epileptica en orale anticonceptiva.¹⁰

De geregistreerde indicaties voor levetiracetam zijn monotherapie bij partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie, bij een leeftijd vanaf 16 jaar. Als adjuvante therapie is het geregistreerd bij partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie, vanaf de leeftijd van 4 jaar en bij de behandeling van myoclonie aanvallen bij patiënten met juveniele myoclonie epilepsie, vanaf 12 jaar. Zeer recentelijk is levetiracetam als adjuvante therapie goedgekeurd voor de behandeling van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische insulsten bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Levetiracetamconcentraat is een alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet uitvoerbaar is.⁷ De registratie van levetiracetam intraveneus heeft plaatsgevonden zonder klinisch geneesmiddelonderzoek bij SE.

De frequentste bijwerkingen van levetiracetam zijn duizeligheid, somnolentie, hoofdpijn, asthenie en positieduizeligheid. Convulsies en psychiatrische stoornissen, waaronder agitatie en depressie, zijn eveneens een vaak (1-10%) gemelde bijwerking.⁷

Intraveneus levetiracetam

Onderzoeken ten behoeve van registratie

Er zijn 3 klinisch farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd om de intraveneuze vorm van levetiracetam te registreren.

Gezonde vrijwilligers

Het eerste onderzoek is uitgevoerd in 2 fasen.¹¹ In de eerste fase werd gekeken naar de biologische beschikbaarheid van een eenmalige intraveneuze infusie van 1.500 mg levetiracetam ten opzichte van dezelfde dosering oraal. De studie was een gerando-

miseerd open-label, cross-over onderzoek bij 18 gezonde vrijwilligers. Hierbij werd gekeken naar de totale blootstelling aan het geneesmiddel door de 'area under the curve' (AUC) te bepalen van de orale en intraveneuze toediening. In het tweede gedeelte van het onderzoek werden de farmacokinetiek en de verdraagzaamheid van meerdere doses intraveneus levetiracetam vergeleken met placebo. Het gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek werd uitgevoerd bij dezelfde 18 personen. De verdraagzaamheid bij deze groep gezonde vrijwilligers was goed. De conclusie van het onderzoek is dat een eenmalige gift van 1.500 mg levetiracetam gedurende een 15 minuten durende intraveneuze infusie bio-equivalent is aan dezelfde dosering oraal levetiracetam. Intraveneuze toediening van levetiracetam wordt goed verdragen.

In het volgende gerandomiseerde, enkelblinde, placebogecontroleerde onderzoek bij 48 gezonde vrijwilligers werd specifiek gekeken naar de veiligheid en de verdraagzaamheid van een eenmalige intraveneuze dosis van 2.000, 3.000 of 4.000 mg levetiracetam toegediend in 15 minuten.¹² Bovendien werd toediening van 1.500, 2.000 of 2.500 mg in 5 minuten onderzocht. In de behandelgroep traden meer bijwerkingen op dan in de placebogroep. Er is geen duidelijke relatie gevonden tussen de incidentie van opgetreden bijwerkingen en de dosering, noch met de duur van de infusie van levetiracetam. Uit dit onderzoek blijkt dat intraveneuze toediening van levetiracetam goed wordt verdragen in de verschillende toedieningsschema's en dat de farmacokinetische parameters vergelijkbaar zijn tussen de verschillende doseringen en toedieningssnelheden.

Patiënten

Het derde onderzoek had als doel te kijken naar de veiligheid en verdraagzaamheid van intraveneus levetiracetam bij volwassenen met stabiel ingestelde partiële epilepsie.⁷ De 25 patiënten die deelnamen aan dit multicenter, open-label, éénarmige onderzoek, gebruikten naast andere anti-epileptica oraal levetiracetam. Gedurende 4 dagen werd oraal levetiracetam omgezet op een equivalente dosering van levetiracetam intraveneus, toegediend in 15 minuten. Een intraveneus infuus met een equivalente dosering levetiracetam werd goed verdragen. De aanvalsfrequentie is onveranderd gebleven in deze groep van 25 patiënten.

Levetiracetam bij status epilepticus

De ervaringen met levetiracetam oraal bij de behandeling van een partiële epilepsie zijn goed. Levetiracetam

heeft van de nieuwe anti-epileptica de grootste effectiviteit en wordt het best verdragen.^{13,14}

Recentelijk zijn enkele kleine onderzoeken gepubliceerd betreffende het gebruik van levetiracetam bij een SE. In 1 retrospectief onderzoek werden 23 patiënten met een partiële SE behandeld met levetiracetam, oraal of via een neus-maagsonde. De mediane duur van de SE voor het starten van levetiracetam bedroeg 2 dagen. Tien patiënten (43%) vertoonden binnen 72 uur een respons. Bij patiënten met een goede respons werd levetiracetam binnen 4 dagen na het begin van de SE toegediend, in een mediane dosering van 2.000 mg per dag (spreiding 750-9.000 mg).¹⁵ Naast levetiracetam gebruikten deze patiënten ook reeds andere anti-epileptica, wat de causale relatie tussen behandeling met levetiracetam en het stoppen van de SE minder duidelijk maakt.

In een ander artikel worden 6 patiënten met een SE beschreven, die ten minste behandeld waren met 2 soorten anti-epileptica. De insulten stopten na toediening van oraal levetiracetam. Significante bijwerkingen werden niet waargenomen.⁸

In een recent retrospectief onderzoek wordt levetiracetam tevens genoemd als behandelingsoptie bij de behandeling van een non-convulsieve SE. Acht patiënten toonden binnen 3 dagen een duidelijke klinische verbetering na de start van levetiracetam via een neus-maagsonde. De maximale dosering was 2.000 mg per dag. De respons was gelijk aan behandeling met conventionele anti-epileptica. In de groep die was behandeld met levetiracetam werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen, in tegenstelling tot de groep die behandeld was met conventionele middelen. Levetiracetam zou mogelijk een veilige en effectieve keus kunnen zijn bij de behandeling van een langdurige non-convulsieve SE. Een prospectieve, dubbelblinde studie is noodzakelijk om dit te bevestigen.¹⁶

Discussie en conclusie

Fenytoïne en valproïnezuur worden vaak, met wisselend succes, gebruikt bij de behandeling van SE. Deze middelen hebben echter een aantal nadelen. De ervaringen met levetiracetam oraal bij de behandeling van partiële epilepsie zijn goed.^{13,14} Recentelijk is de intraveneuze vorm van levetiracetam geregistreerd als alternatief voor patiënten wanneer orale toediening tijdelijk niet uitvoerbaar is. De orale en intraveneuze vormen van levetiracetam zijn bio-equivalent.^{11,12} De klinische ervaring met de intraveneuze vorm is echter zeer gering. De onderzoeken ten behoeve van de registratie zijn voornamelijk uitgevoerd bij gezonde

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Recentelijk is levetiracetam als infuusconcentraat voor intraveneus gebruik geregistreerd.
2. Vooralsnog is levetiracetam intraveneus alleen een alternatief wanneer orale toediening tijdelijk niet mogelijk is.
3. Onderzoek naar de behandeling van een status epilepticus met intraveneus levetiracetam is alleen retrospectief en op kleine schaal verricht.
4. Voor de plaatsbepaling van levetiracetam intraveneus bij de behandeling van een status epilepticus is nader onderzoek noodzakelijk.
5. Op dit moment is er geen plaats voor levetiracetam intraveneus bij de behandeling van een status epilepticus.

vrijwilligers. Uit deze onderzoeken blijkt dat levetiracetam intraveneus goed wordt verdragen. In een groep van 25 patiënten is de aanvalsfrequentie onveranderd bij omzetting van levetiracetam oraal naar de intraveneuze vorm gedurende 4 dagen.¹⁰ De onderzoeken zijn echter uitgevoerd bij een zeer beperkte groep patiënten.

Tot nu toe is nooit prospectief gekeken naar de mogelijkheid om levetiracetam intraveneus toe te dienen bij een SE. De onderzoeken die gedaan zijn naar het gebruik van levetiracetam bij SE zijn uitgevoerd in een kleine patiëntenpopulatie en retrospectief van opzet. In 2 onderzoeken gebruikten patiënten naast levetiracetam tevens andere anti-epileptica. Het is hierdoor moeilijk te beoordelen of er een causale relatie bestaat tussen de behandeling met levetiracetam en het stoppen van de SE.

In potentie heeft levetiracetam intraveneus alles in zich om een goed middel te zijn voor de behandeling van een SE. Het middel heeft een gunstig farmacokinetisch profiel, waarbij snelle titratie mogelijk is en de plasmaconcentratie voorspelbaar is. Het bijwerkingenprofiel is relatief gunstig. Bovendien is levetiracetam vaatwandvriendelijk, waardoor snelle toediening mogelijk is. De huidige onderzoeken bieden te weinig ondersteuning om behandeling van een SE met levetiracetam intraveneus te rechtvaardigen. Uit de gegevens van de website *clinicaltrials.gov* blijkt dat momenteel een pilotonderzoek naar de behandeling van SE met intraveneus levetiracetam in combinatie met clonazepam wordt uitgevoerd. Een multicenter gerandomiseerde studie waarbij levetiracetam intraveneus vergeleken wordt met fenytoïne intraveneus bij de behandeling van SE lijkt gerechtvaardigd. In

eerste instantie zou hierbij behandeling moeten plaatsvinden volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie met benzodiazepines. Indien dit onvoldoende effect heeft, zou na randomisatie gestart moeten worden met een oplaaddosis levetiracetam intraveneus, danwel fenytoïne intraveneus. Als eindpunt is een klinische beoordeling door een geblindeerde arts of het beoordelen van een EEG mogelijk geschikt. Het lijkt een gemiste kans levetiracetam intraveneus alleen te registreren als alternatief wanneer orale toediening tijdelijk niet mogelijk is, terwijl het middel in potentie veelbelovend is voor de behandeling van een SE.

Referenties

1. *Epilepsie Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Herzien, 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. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-56.
3. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia* 1994;35:1104-12.
4. Peters NA, Pohlmann-Eden B. Intravenous valproate as an innovative therapy in seizure emergency situations including status epilepticus – experience in 102 adult patients. *Seizure* 2005;14:164-9.
5. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340-2.

6. *Farmacotherapeutisch Kompas*, College voor zorgverzekeringen. In: *fk.cvz.nl*. 1 december 2006 (26 maart 2007).
7. *Keppra European Public Assessment Report*. In: *emea.europa.eu*. 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/keppra/keppra.htm> (26 maart 2007).
8. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure* 2006;15:137-41.
9. Sasa M. A new frontier in epilepsy: novel antiepileptogenic drugs. *J Pharmacol Sci* 2006;100:487-94.
10. *Informatorium Medicamentorum*. 's-Gravenhage: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers; 2006.
11. Ramael S, De Smeth F, Toublanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen JM, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006;28:734-44.
12. Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toublanc N, Troenaru M, Lu ZS, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47:1128-35.
13. Zaccara G, Messori A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006;114:157-68.
14. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Res* 2001;47:77-90.
15. Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006;8:651-4.
16. Rupperecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 2007;73:238-44.