

Levetiracetam bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie: tijd voor plaatsbepaling?

I.D. van den Berge, J.A. Carpay

Levetiracetam is een relatief nieuw anti-epilepticum dat in Europa in 2000 op de markt verscheen. Steeds meer wordt het ook toegepast als behandeling van eerste of tweede keus. De rol van dit nieuwe anti-epilepticum als monotherapie bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie en de plaats ten opzichte van de anti-epileptica van eerste keus is nog niet geheel duidelijk. Dit artikel bespreekt het wetenschappelijk bewijs en de overige overwegingen die relevant zijn voor een plaatsbepaling van levetiracetam als monotherapie bij de behandeling van epilepsie.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2010;111:79-85)

Inleiding

De meeste nieuwe patiënten met epilepsie worden aanvalsvrij met een eerste of tweede anti-epilepticum (AE). Bij de medicamenteuze behandeling van nieuw gediagnosticeerde epilepsie geniet monotherapie de voorkeur, waarbij de huidige richtlijnen een keuze aanbevelen uit 4 anti-epileptische middelen van eerste keus: carbamazepine, lamotrigine, natriumvalproaat en oxcarbazepine.¹ De keuze tussen deze middelen berust primair op het epilepsiesyndroom of het type epilepsieaanvallen, waarbij voorts het verwachte bijwerkingenprofiel, evenals individuele factoren zoals geslacht, leeftijd, comedicaatie en andere omstandigheden een rol spelen. Wanneer mogelijk sprake is van idiopathische, gegeneraliseerde epilepsie met absences of myoclonieën, is het beter carbamazepine of oxcarbazepine te vermijden. Natriumvalproaat en lamotrigine gelden als breed-spectrummiddelen.

Levetiracetam (LEV) behoort volgens de richtlijnen tot de tweedekusmiddelen, die worden gestart indien middelen van eerste keus ineffectief zijn of onacceptabele bijwerkingen hebben. De formele indicaties - volgend uit beschikbaar klasse 1-bewijs -

in Nederland van LEV zijn nu: monotherapie van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 16 jaar; adjuvante behandeling van partieel beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 1 maand; adjuvante behandeling van myoklone aanvallen bij juveniele myoklonische epilepsie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar; en adjuvante behandeling van gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar.

Dit artikel behandelt de positie van LEV als monotherapie bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie, omdat juist over de toepassing van LEV vroeg in de behandeling (als eerste of tweede stap) discussie kan ontstaan. LEV wordt inmiddels veel voorgeschreven buiten de formeel geregistreerde indicatiegebieden en de aanbevelingen in de richtlijnen om, bijvoorbeeld als middel van eerste keus bij gegeneraliseerde of niet-geclassificeerde epilepsie. Is dit het resultaat van goede marketing of het gevolg van gunstige

Auteurs: dhr. dr. I.D. van den Berge en dhr. dr. J.A. Carpay, afdeling Neurologie, Tergooiziekenhuizen, Blaricum.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. J.A. Carpay, neuroloog, Tergooiziekenhuizen, afdeling Neurologie, Rijksstraatweg 1, 1261 AN Blaricum, e-mailadres: jcarpay@tergooziekenhuizen.nl.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: dhr. dr. I.D. van den Berge heeft geen potentiële belangenverstrengeling te melden. Dhr. dr. J.A. Carpay heeft van vrijwel alle firma's die anti-epileptica op de markt brengen (inclusief UCB Pharma) incidenteel marktconforme vergoedingen ontvangen voor advisering of lezingen, in overeenstemming met de vigerende regelgeving. Hij heeft verder adviesfuncties vervuld voor respectieve banden met de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (Werkgroep Richtlijnen Epilepsie) en het Nationaal Epilepsiefonds.

Trefwoorden: behandeling, epilepsie, levetiracetam, richtlijnen.

Ontvangen 17 juli 2009, geaccepteerd 19 november 2009.

Tabel 1. Betekenis van de bewijsklassen.

Klasse I	goed ontworpen, gerandomiseerde, gecontroleerde studies; meta-analyses op basis van dergelijke studies
Klasse II	goed ontworpen, niet-gerandomiseerde, prospectieve of retrospectieve gecontroleerde studies, cohortonderzoeken en systematische reviews
Klasse III	niet-gecontroleerde studies of beschrijvende studies; consensus op basis van 'expert opinion'

ervaringen met LEV in de dagelijkse praktijk? LEV heeft een uniek werkingsmechanisme, dat niet bij een van de andere AE is aangetroffen.² Zoals bij ieder nieuw AE, zijn de eerste studies gedaan bij refractaire epilepsie, als add-on-middel. Pas vrij recentelijk is onderzoek gepubliceerd naar de effectiviteit als monotherapie. Onderzoek naar de waarde van LEV als tweede monotherapiestap ontbreekt, zoals van alle AE, geheel. Met behulp van Pubmed met toepassing van navolgende 'mesh terms', is gezocht naar Engelstalige relevante artikelen: 'levetiracetam and epilepsy' en 'levetiracetam and monotherapy'.

Levetiracetam als monotherapie bij nieuw gediagnosticeerde focale epilepsie/partiële aanvallen

In 2003 beschreven Alsaadi en Thieman een klein (n=13) proof-of-principle-experiment (klasse III; zie *Tabel 1*) waarin LEV-monotherapie effectief was als behandeling van nieuw gediagnosticeerde focale epilepsie.³ Van de 13 patiënten continueerden er 11 (84,6%) gedurende 6 maanden LEV, waarvan 6 (46%) aanvalsvrijheid bereikten en 5 (38%) meer dan 50% reductie kenden in aantal insulten. Twee patiënten (15%) stakten LEV als gevolg van de bijwerkingen. In 2007 verscheen een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek van Brodie et al. (klasse I; zie *Tabel 1*) naar de effectiviteit en tolerantie van LEV als monotherapie bij patiënten (>16 jaar) met nieuw gediagnosticeerde partiële epilepsie, al dan niet met secundaire generalisatie.⁴ Na inclusie en randomisatie werd getitreerd tot een richtdosis van

2 dd 500 mg LEV en een richtdosis van 2 dd 200 mg 'controlled-release' carbamazepine (CBZ-CR). Bij nieuwe insulten werden deze doseringen stapsgewijs verhoogd tot respectievelijk maximaal 2 dd 1.500 en 2 dd 600 mg. Na 6 maanden aanvalsvrijheid volgde een periode waarin het AE nog eens 6 maanden werd gecontinueerd. Resultaten van het onderzoek staan vermeld in *Tabel 2*. De primaire uitkomstmaat was het percentage patiënten van de per protocol (PP)-populatie dat meer dan 6 maanden aanvalsvrij was. Dit was voor LEV 73% en voor CBZ-CR 72,8%, en dus niet significant verschillend. Brodie et al. stelden dat LEV als monotherapie bij patiënten (>16 jaar) met recent gediagnosticeerde partiële epilepsie zeker niet inferieur was aan de behandeling met CBZ-CR en dat de tolerantie van beide AE vergelijkbaar was, met een niet-significant verschillend aantal patiënten dat voortijdig de medicatie staakte als gevolg van bijwerkingen (LEV 14,4%, 41/285; CBZ-CR 19,2% 56/291). Op basis van deze studie is een Europese monotherapieregistratie verleend voor LEV bij de behandeling van partieel beginnende epileptische aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten vanaf 16 jaar met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.

Onderzoek bij specifieke laat-symptomatische epilepsiesyndromen

Bij epilepsie ten gevolge van een beroerte, een hersentumor of de ziekte van Alzheimer speelt naast bewijs voor een goede balans tussen effectiviteit en bijwerkingen, ook de vrees voor interacties van AE een rol, omdat behalve AE meestal ook andere medicatie wordt gebruikt. Dit artikel beschrijft eerst enkele klinische studies en bespreekt vervolgens de overwegingen met betrekking tot farmacokinetiek en interacties.

Post-CVA-epilepsie

Beroerte is de meest voorkomende oorzaak van epilepsie bij mensen ouder dan 35 jaar. Twee vergelijkbare prospectieve open-labelstudies (klasse III; zie *Tabel 1*) uit 2008 naar de effectiviteit en tolerantie van LEV als monotherapie bij nieuw gediagnosticeerde post-CVA-patiënten ouder dan 60 jaar, concludeerden dat LEV een goed middel van eerste keus is voor de behandeling van post-CVA-epilepsie bij ouderen.^{5,6} In deze 2 relatief kleine, niet-geran-

Tabel 2. Resultaten van de studie van Brodie et al.⁴

Uitkomstmaat	Levetiracetam (mg)		'Controlled-release' carbamazepine (mg)	
	PP (%)	ITT (%)	PP (%)	ITT (%)
aanvalsvrij >6 maanden*	73,0	66,7	72,8	66,7
aanvalsvrij >12 maanden	56,6	49,8	58,5	53,3
bijwerkingen	79,6		80,8	
staken wegens bijwerkingen	14,4		19,2	
non-responders	27,0		27,2	

PP=per protocol, ITT=intention to treat (ten minste 1 dosis), *=primaire uitkomstmaat, non-responder: recidief-insult onder maximale dosering.

domiseerde, retrospectieve studies, met inclusie van respectievelijk 34 en 35 patiënten, en met een begin-dosering LEV van 2 dd 500 mg oplopend tot 2 dd 1.500 mg bij herhaalde insulsten, was meer dan 80% van de patiënten aanvalsvrij na ongeveer 18 maanden behandeling.

Epilepsie ten gevolge van hersentumoren

De incidentie van epileptische insulsten bij patiënten met een primaire of gemetastaseerde hersentumor varieert van 20-70%.⁷ Patiënten met epilepsie bij hersentumoren zijn mogelijk gevoeliger voor cognitieve bijwerkingen van AE.⁸ Bovendien is er bezorgdheid over de negatieve effecten van interacties tussen AE en chemotherapie. Onderzoek (alle klasse III; zie *Tabel 1*) naar AE bij primaire en gemetastaseerde hersentumoren suggereert dat LEV een goed alternatief is voor vroege add-ontherapie naast een AE van eerste keus, in de meeste gevallen natriumvalproaat.⁹⁻¹² In enkele van deze retrospectieve studies werd onder andere het gebruik van LEV als initiële monotherapie bij kleine aantallen patiënten (n<10) met nieuwe gediagnosticeerde epilepsie nader bekeken, waarbij werd geconcludeerd dat LEV ook voor deze patiëntengroep wellicht een effectief middel is.^{9,10}

Epilepsie en de ziekte van Alzheimer

Patiënten met de ziekte van Alzheimer hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van epileptische aanvallen in vergelijking met niet-dementerende patiënten van vergelijkbare leeftijd.¹³ Belcastro et al. observeerden 25 Alzheimerpatiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie in een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie (klasse III; zie *Tabel 1*).¹⁴

Gestart werd met LEV 2 dd 250 mg gedurende 2 weken, waarna 2 dd 500 mg als targetdosis werd gegeven. Bij een recidief insult binnen 1 jaar na de start van de AE werd de dosis verhoogd tot maximaal 2 dd 1.000 mg. Achttien (72%) patiënten bereikten 1 jaar aanvalsvrijheid, 4 (16%) patiënten stakten de medicatie in verband met bijwerkingen, 2 (8%) hadden nog steeds insulsten met de maximale dosering en 1 (4%) stakte het onderzoek vanwege een onduidelijke reden. De auteurs komen tot de conclusie dat LEV-monotherapie bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie bij de ziekte van Alzheimer effectief is en goed getolereerd wordt.

Studies bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) maakt circa 20% uit van de nieuw gediagnosticeerde epilepsieën. De hiermee geassocieerde aanvalstypen (bijvoorbeeld absences en myoclonieën) kunnen averechts reageren op een verkeerde keus van AE.¹ Wanneer een AE bewezen werkzaam is bij zowel partiële als idiopathische gegeneraliseerde epilepsie-aanvallen (de zogenoemde breedspectrum-AE), reduceert dit het risico dat men aanvallen provoceert met een verkeerde classificatie en therapiekeuze. Helaas zijn er maar weinig studies naar het effect van AE bij IGE.

Juvenile myoclonus epilepsie

De therapie van eerste keus bij juveniele myoclonische epilepsie (JME) volgens de richtlijnen is natriumvalproaat.¹ LEV heeft sinds augustus 2006 een registratie als add-ontherapie bij patiënten met JME

ouder dan 12 jaar. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (klasse I; zie *Tabel 1* op pagina 80) door Noachtar et al. laat zien dat LEV (3.000 mg/dag) zeer effectief is als add-on-therapie bij de behandeling en controle van myocloniën en andere aanvalstypen bij patiënten met IGE ouder dan 12 jaar.¹⁵ Specchio et al. (2006) en Sharpe et al. (2008) onderzochten in een respectievelijk prospectieve en retrospectieve studie (beide klasse III; zie *Tabel 1* op pagina 80) het gebruik van LEV-monotherapie bij kleine aantallen patiënten met JME (respectievelijk n=48 en n=30), waarvan een deel (respectievelijk n=10 en n=14) LEV als eerste, adequaat gedoseerd AE verkreeg.^{16,17} De primaire uitkomstmaat was het aantal patiënten dat aanvalsvrijheid (respectievelijk 50% en 87%) bereikte met LEV-monotherapie gedurende respectievelijk >12 en >3 maanden. In deze 2 studies staakten in totaal 4 patiënten LEV als gevolg van de bijwerkingen. Beide auteurs suggereren dat LEV, gezien het gunstige bijwerkingenprofiel en de vergelijkbare effectiviteit met natriumvalproaat, niet alleen een goede optie is als add-on/monotherapie bij refractaire patiënten, maar wellicht ook als monotherapie bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met JME.

Absence-epilepsie

Natriumvalproaat en lamotrigine zijn momenteel middelen van eerste keus bij absences op de kindertijd.¹ Onderzoek (klasse III; zie *Tabel 1* op pagina 80) naar de effectiviteit en tolerantie van LEV-monotherapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde absence-epilepsie, werd gedaan door Verrotti et al.¹⁸ In een prospectieve open-labelstudie werden 21 kinderen met typische absenceaanvallen gedurende 12 maanden gevolgd, met een startdosering LEV van 250 mg/dag, zo nodig verder opgehoogd tot maximaal 70 mg/kg/dag. Na 6 maanden waren 11 van de 21 patiënten (52,4%) aanvalsvrij. Na 12 maanden werden 12 van de 21 patiënten herbeoordeeld, waarvan er 10 (47,6%) nog aanvalsvrij bleken te zijn. Deze resultaten zijn vergelijkbaar met die van natriumvalproaat en lamotrigine.¹⁹ LEV werd verder goed verdragen, zonder melding van evidente bijwerkingen. Verrotti et al. stellen dat LEV-monotherapie mogelijk een alternatief AE is als het gaat om monotherapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde absence-epilepsie, waarbij onderzoek in de vorm van grotere gerandomiseerde studies nog noodzakelijk is.

Studies bij kinderen met partiële of niet-geclassificeerde epilepsie

Klasse I-studies die de huidige AE van eerste keus vergelijken met LEV als eerste of tweede stap in de behandeling van epilepsie, zijn niet gepubliceerd. Add-on-LEV is sinds september 2009 geregistreerd voor de toepassing bij kinderen vanaf 1 maand, en is effectief en werkzaam bij therapieresistente epilepsie op de kindertijd.^{20,21} Een betrouwbare uitspraak over de plaats van toepassing van LEV als eerste of tweede stap bij kinderepilepsie - anders dan absences of JME, zie boven - is naar onze mening thans nog niet goed mogelijk. Bij kinderen wordt het bewijs dat een nieuw geneesmiddel geen irreversibele langetermijnbijwerkingen heeft, immers lastiger verkregen, zijn er minder patiëntjaren ervaring beschikbaar en zijn onverwachte schadelijke effecten op de ontwikkeling altijd lastig uit te sluiten.

Farmacokinetische eigenschappen

Uiteraard zijn klinische studies die een rechtstreekse vergelijking maken tussen AE, de beste bron van informatie om een keuze te maken. Bij het ontbreken van relevante verschillen in effectiviteit in studies zijn er ook andere, bijvoorbeeld farmacokinetische, argumenten die voor een bepaalde keuze in de behandeling kunnen pleiten. Oraal LEV wordt snel en compleet geresorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van bijna 100%. De piekplasmaconcentratie is bereikt na 1-2 uur. LEV kent geen eiwitbinding (<10%) en heeft een lineaire farmacokinetiek. De halfwaardetijd van LEV bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 6-8 uur. LEV wordt grotendeels (66%) onveranderd door de nieren uitgescheiden. Bij nierfunctiestoornissen neemt de halfwaardetijd dus toe, tot ruim 24 uur bij ernstige nierfunctiestoornissen. Leverfunctiestoornissen hebben geen noemenswaardige invloed op de kinetiek van LEV en zijn metabolieten. Bij kinderen is de halfwaardetijd ongeveer hetzelfde als bij gezonde volwassenen (ongeveer 6 uur) met een snellere klaring en een maximumconcentratie (C_{max}) die 30% lager is dan bij volwassenen. Bij ouderen neemt de halfwaardetijd toe door een verminderde nierfunctie tot 10-11 uur. LEV geeft geen interacties met andere AE, orale anticonceptiva, coumarinederivaten of digoxine.^{22,23} LEV heeft dus een eenvoudige, bijna ideale farmacokinetiek, geen relevante interacties en weinig in-

vloed op dan wel risico's bij comorbiditeit. LEV is beschikbaar in tabletten van 250, 500 en 1.000 mg, infuusoplossing en orale oplossing. De anti-epileptische werking treedt snel na de eerste toediening in. Er zijn aanwijzingen dat LEV ook bruikbaar is bij de behandeling van een status epilepticus.²⁴

Bijwerkingen

Bijwerkingen - en dan met name de tolerantie - lijken de meest bepalende factor voor een succesvolle behandeling van nieuw gediagnosticeerde epilepsie.²⁵ Relevante verschillen in effectiviteit tussen AE bij nieuwe epilepsie dan wel toepassing als vroege monotherapie zijn immers nooit aangetoond. De IB1-tekst, ofwel 'summary of product characteristics (SPC)', van LEV, die overigens voornamelijk is gebaseerd op gegevens uit LEV-add-onstudies, vermeldt duizeligheid, somnolentie en hoofdpijn als veel voorkomende bijwerkingen.²⁶ Er zijn thans - met meer dan 3 miljoen patiëntjaren ervaring met LEV - geen noemenswaardige aantallen van ernstige acute idiosyncratische reacties of irreversibele chronische bijwerkingen gerapporteerd. De studie van Brodie et al. (LEV versus carbamazepine) laat zien dat er bij monotherapie vergelijkbare bijwerkingen voorkomen als vermeld in de SPC, namelijk hoofdpijn (20,7%), vermoeidheid (16,5%), somnolentie (11,2%) en duizeligheid (10,9%).⁴

In de postmarketingfase is bij patiënten die LEV gebruiken, een gedragsmatige bijwerking naar voren gekomen, die vaak als 'prikkelbaarheid' of - met name bij kinderen - als 'agressief gedrag' wordt omschreven. In Nederlands multicentrisch onderzoek bij kinderen met therapieresistente epilepsie kwamen gedragsmatige bijwerkingen veel (40-50%) voor, maar slechts bij 2 van de 33 kinderen was dit een reden LEV als add-on-AE te staken.²⁰ Deze gedragsmatige bijwerkingen zijn volledig reversibel na staken van LEV, en zijn mogelijk in sommige gevallen dosisafhankelijk. Deze bijwerking is niet speciaal problematischer dan de cognitieve of gedragsmatige bijwerkingen van andere AE.

De plaats van LEV als monotherapie in het huidig anti-epilepticumspectrum

Het is onaannemelijk dat voor het gehele klinische spectrum van epilepsie ooit klasse I-bewijs zal ko-

men voor de effectiviteit van welk AE dan ook. Klasse I-bewijs is er van non-inferioriteit van LEV ten opzichte van carbamazepine in een monotherapie-instelling bij nieuw gediagnosticeerde partiële epilepsie. Interessant - maar op zich niet overtuigend voor de toepassing als eerste stap - is het bewijs voor de effectiviteit in speciale epilepsiepopulaties zoals post-CVA-epilepsie en IGE-syndromen. Zo is een keuze voor LEV-monotherapie bij IGE feitelijk off-label, en is de toepassing als AE van eerste keus voor partiële epilepsie niet conform de vigerende richtlijnen. Helaas is het niet mogelijk richtlijnen voortdurend aan nieuwere inzichten aan te passen en is literatuur vanaf 2006 niet betrokken bij de huidige richtlijnen voor epilepsie.

Registratiestudies (in Europa voor monotherapie gebaseerd op het aantonen van non-inferioriteit ten opzichte van een AE van eerste keus) en de daaruit voortvloeiende formele indicaties, zijn voor de praktijk van de behandeling van epilepsie van beperkte waarde. In de praktijk is de selectie van patiënten, de flexibele dosering van een AE, de begeleiding en de bepaling van wat een 'goede uitkomst' is immers substantieel anders dan in de studies. In de Engelse SANAD-studies (klasse I; zie *Tabel 1* op pagina 80) is een poging gedaan om te komen tot een praktische head-to-head-vergelijking bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie van de belangrijkste AE voor enerzijds idiopathische gegeneraliseerde en ongeclassificeerde epilepsie en anderzijds partiële epilepsie.^{27,28} Grote verschillen tussen de onderzochte AE werden niet gevonden, en de richtlijnen zijn na overleg in de Nederlandse Werkgroep Epilepsie in 2008 op basis van de SANAD-studies niet aangepast. Helaas was LEV niet in de SANAD-protocollen opgenomen, zodat een plaatsbepaling ten opzichte van de overige AE op basis van deze landmarkstudies niet mogelijk is. Desondanks is een relatief sterke groei te zien van LEV in de Nederlandse praktijk: tussen 2004 en 2008 is de omzet in LEV meer dan verdubbeld (waarbij de exacte indicaties en patiëntaantallen niet bekend zijn, maar LEV kent geen belangrijke niet-epileptische off-label-indicaties).²⁹ Waarschijnlijk evolueert het toepassingsgebied van LEV zich buiten de formele indicaties en toepassingen waarvoor klasse I-bewijs is. Factoren zoals een breed werkingsspectrum (bij alle aanvalstypen) en een effectiviteit die niet onderdoet voor de andere AE van eerste keus, een relatief goede tolerantie,

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Registratiestudies (add-on versus placebo bij refractaire epilepsie en vervolgens non-inferioriteit versus een middel van eerste keus voor monotherapie) leren ons weinig over de praktische waarde van een anti-epilepticum (AE).
2. Levetiracetam wordt steeds meer voorgeschreven voor niet-geregistreerde indicaties of indicaties waarvoor klasse I-bewijs ontbreekt, zoals monotherapie bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie, of - buiten de richtlijnen om - als middel van eerste keus bij partiële epilepsie.
3. De ervaring in de praktijk en de huidige wetenschappelijke literatuur rechtvaardigen een plaats in de richtlijnen voor levetiracetam als AE van eerste keus. Dit oordeel is gebaseerd op 1) gelijkwaardige effectiviteit, 2) relatief weinig idiosyncratische en chronische irreversibele bijwerkingen, 3) gebruiksgemak en 4) enkele studies met betrekking tot speciale indicaties die voor geen enkel ander AE zijn gedaan.

beschikbaarheid in meerdere toedieningsvormen (inclusief intraveneus) en eenvoudige farmacokinetische eigenschappen spelen bij de keuze voor het vroeg inzetten van LEV een rol. Het formele bewijs voor de hier genoemde relatief goede tolerantie is mager, omdat de methodologie van epilepsiestudies hier nauwelijks bruikbare informatie over oplevert. Artsen zullen met name ernstige idiosyncratische bijwerkingen (bijvoorbeeld allergie, beenmergfalen, leverfalen) en irreversibele chronische bijwerkingen (bijvoorbeeld osteoporose, gewichtstoename, cosmetische veranderingen) willen vermijden. Hoewel na het (laat) ontdekken van ernstige irreversibele bijwerkingen door vigabatrine in de jaren 90 van de vorige eeuw veel neurologen terughoudend zijn met nieuwe AE, is de kans op het optreden van nog niet ontdekte onomkeerbare ernstige bijwerkingen van LEV thans met meer dan 3 miljoen patiëntjaren ervaring, zeer beperkt. In dit opzicht kan van een relatief gunstig bijwerkingenprofiel van LEV gesproken worden. De plaats van (intraveneus) LEV bij de behandeling van een status epilepticus is voorts nog onzeker, maar LEV wordt bij deze indicatie toegepast.²⁴ Dat de groei vooral komt door goede marketing, is onwaarschijnlijk. Andere nieuwe AE (topiramaat, pregabaline, gabapentine) die met vermoedelijk evenveel enthousiasme op de markt gezet zijn, waren immers veel minder succesvol bij epilepsie. Het is zeer onaannemelijk dat dergelijke zeer grote verschillen in toepassing in de praktijk louter op marketing berusten. Kostenoverwegingen spelen bij de keuze tussen AE zeker een rol. In een recentelijk verschenen overzicht van farmaco-economische studies wordt gesteld dat er geen bewijs is

dat toepassing van nieuwe AE (waaronder LEV) als monotherapie kosteneffectief is.³⁰ Deze conclusie is natuurlijk mede gebaseerd op de prijs. De prijsstelling van LEV zal zeker snel gunstiger worden met het in Nederland beschikbaar komen van generieke afleveringsvormen na september 2010.

Conclusie

De richtlijnen zouden in een volgende versie LEV aan de lijst van eerstekeusopties voor epilepsiebehandeling met AE kunnen toevoegen. Dit oordeel is gebaseerd op 1) de met andere AE van eerste keus vergelijkbare effectiviteit; 2) het relatief weinig optreden van idiosyncratische en chronische irreversibele bijwerkingen; 3) het relatief grote gebruiksgemak; en 4) de resultaten van enkele studies met betrekking tot speciale indicaties die voor geen enkel ander AE zijn gedaan.

Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Werkgroep Richtlijnen Epilepsie. Richtlijnen diagnostiek en behandeling van epilepsie. Utrecht; 2006.
2. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensch-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, et al. The brain binding site for the anti-epileptic drug levetiracetam is the synaptic vesicle protein SV2A. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 7:21.
3. Alsaadi TM, Thieman C. Levetiracetam monotherapy for newly diagnosed epilepsy patients. *Seizure* 2003;12:154-6.
4. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8.
5. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, Inan LE. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008;13:542-4.

6. Belcastro V, Costaa C, Galletti F, Autuoria A, Pierguidi L, Pisani F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res* 2008;82:223-6.
7. Villemure JG, De Tribolet N. Epilepsy in patients with central nervous system tumors. *Curr Opin Neurol* 1996;9:424-8.
8. Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, Van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet* 2002;360:1361-8.
9. Newton HB, Dalton J, Goldlust S, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in patients with metastatic brain tumors. *J Neurooncol* 2007;84:293-6.
10. Newton HB, Goldlust S, Pearl D. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of levetiracetam in brain tumor patients. *J Neurooncol* 2006;78:99-102.
11. Wagner GL, Wilms EB, Van Donselaar CA, Vecht CJ. Levetiracetam: preliminary experience in patients with primary brain tumours. *Seizure* 2003;12:585-6.
12. Van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009;256:1519-26.
13. Romanelli MR, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 1990;47:847-50.
14. Belcastro V, Costa C, Galletti F, Pisani F, Calabresi P, Parnetti L. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur J Neurol* 2007;14:1176-8.
15. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schieman-Delgado J. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008;70:607-16.
16. Specchio LM, Gambardella A, Giallonardo AT, Michelucci R, Specchio N, Boero G, et al. Open label, long-term, pragmatic study on levetiracetam in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epil Res* 2006;71:32-9.
17. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008;17:64-8.
18. Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, Mohn A, Franzoni E, Coppola G, et al. Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:850-3.
19. Coppola G, Auricchio G, Federico F, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45:1049-53.
20. Callenbach PM, Arts WF, Ten Houten R, Augustijn P, Gunning WB, Peeters EA, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: results of an open-label multi-centre study. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;321-7.
21. Piña-Garza JE, Nordli DR, Rating D, Yang H, Schieman-Delgado J, Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50:1141-9.
22. Browne TR, Szabo GK, Leppik IE, Josephs E, Paz J, Bates E, et al. Absence of pharmacokinetic drug interaction of levetiracetam with phenytoin in patients with epilepsy determined by new technique. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1-6.
23. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85:77-85.
24. Van der Meer L, De Kanter CT, Hekster Y, Kappelle AC. [Levetiracetam intravenous, ook bij de behandeling van status epilepticus?] *Tijdschr Neurol Neurochir* 2007;108:1329-32.
25. Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA, Hulsman J, Lambrechts D, Majoie M, et al. The impact of side effects on long-term retention in three new antiepileptic drugs. *Seizure* 2009;18:327-31.
26. Summary of Product Characteristics of Levetiracetam. Te raadplegen op: <http://emc.medicines.org.uk/medicine/16231/SPC/Keppra> (bekeken op 12 juni 2009).
27. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, 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.
28. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, 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.
29. GIPdatabank. College voor Zorgverzekeringen. Te raadplegen op: www.gipdatabank.nl (bekeken op 12 juni 2009).
30. Beghi E, Atzeni L, Garattini L. Economic Analysis of Newer Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs* 2008;22:861-75.