

Levetiracetam i behandlingen av epilepsi

Sammendrag

Bakgrunn. Mange epilepsipasienter har fortsatt utilfredsstillende anfallskontroll. Her presenteres kliniske erfaringer med det nye antiepileptikum levetiracetam.

Materiale og metode. 184 voksne pasienter ble fulgt over en periode på gjennomsnittlig 8,1 måneder. 166 (90 %) hadde refraktær epilepsi, definert som epilepsi med minst ett anfall per måned, til tross for at minst to antiepileptika hadde vært forsøkt.

Resultater. 64 av pasientene (39 %) med refraktær epilepsi oppnådde minst en halvering av anfallsfrekvensen, hvorav 16 (10 %) ble helt anfallsfrie. 24 pasienter (15 %) hadde en anfallsøkning, og ti (6 %) rapporterte en dobling av anfall. Effekten blant pasienter med psykisk utviklingshemning skilte seg ikke signifikant fra de øvrige. De fleste pasienter hadde partiell epilepsi, men levetiracetam syntes også å ha god effekt ved generaliserte epilepsier, bl.a. hos noen pasienter med juvenil myoklon epilepsi og Lennox-Gastauts syndrom. Bivirkninger ble rapportert hos 88 av pasientene (44 %). Initial tretthet var vanligst, men bare ti (5 %) seponerte levetiracetam pga. bivirkninger. Irritabilitet og humørsvingninger var vanligere hos psykisk utviklingshemmede enn hos andre.

Fortolkning. Levetiracetam er et effektivt, bredspektret antiepileptikum med gunstig bivirkningsprofil. Noen pasienter opplevde anfallsøkning. De som samtidig brukte karbamazepin, hadde en særlig god balanse mellom effekt og bivirkninger.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen.

Theresa Mariero Klees

Eylert Brodtkorb

eylert.brodtkorb@medisin.ntnu.no

Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Karl Otto Nakken

Rasmus Lossius

Svein I. Johannessen

Spesialsykehuset for epilepsi

Postboks 53

1306 Bærum postterminal

I løpet av de siste ti år er sju nye antiepileptika blitt markedsført i Norge. Disse har ulike virkningsmekanismer, bivirkningsprofiler og farmakokinetiske egenskaper og har foreløpig ikke funnet sin endelige plass i epilepsibehandlingen.

Levetiracetam kom på markedet i Norge sommeren 2001. Det er ikke kjemisk beslektet med andre antiepileptika og har en ny og lite kjent virkningsmekanisme (1). Det har linær farmakokinetikk med høy terapeutisk indeks, god biotilgjengelighet og kort tid til likevektskonsentrasjoner. Det har minimal proteinbinding og metabolisme, og det foreligger ingen kjente farmakokinetiske interaksjoner (2).

Den kliniske erfaringen med levetiracetam stammer foreløpig stort sett fra dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte studier utført hos pasienter med ukontrollert, lokalisasjonsrelatert epilepsi uten andre lidelser eller tilleggshandikap. Evalueringsperiodene har vært begrenset til 12–14 uker. Disse undersøkelsene har vist en anfallsreduksjon på minst 50 % hos 34–42 % av pasientene. Kun 5–11 % seponerte levetiracetam pga. bivirkninger (3–5).

I denne artikkelen presenteres kliniske erfaringer med levetiracetam i en bredere pasientpopulasjon med en stor andel psykisk utviklingshemmede pasienter.

Materiale og metode

184 pasienter som fikk behandling med levetiracetam, ble fortløpende inkludert i studien – 98 fra St. Olavs Hospital og 86 fra Spesialsykehuset for epilepsi. Anfallstype og anfallsfrekvens før og under behandlingen ble sammenliknet. 56 pasienter (30 %) var psykisk utviklingshemmede (tab 1). Median maksimal dose var 2 000 mg (500–3 500 mg). De fleste startet med en døgndose på 500 mg og økte med 500 mg per uke. 11 pasienter startet med 250 mg daglig.

143 pasienter hadde lokalisasjonsrelatert epilepsi, 40 hadde generalisert epilepsi, hvorav ni hadde Lennox-Gastauts syndrom, og fem hadde juvenil myoklon epilepsi. Hos en var epilepsien ikke klassifiserbar (tab 1). To av pasientene med juvenil myoklon epilepsi fikk levetiracetam som første medikament, og en hadde kun forsøkt ett medikament. En var anfallsfri og startet med levetiracetam på grunn av bivirkninger av tidligere medikasjon.

Gjennomsnittlig observasjonstid for alle pasienter var 8,1 måneder (1–21 måneder), 9,3 måneder (3–21 måneder) for dem som ikke seponerte. Det ble foretatt hyppige kliniske kontroller etter behov. Ingen pasienter fikk nye antiepileptika i observasjonsperioden, men 42 pasienter (25 %) seponerte ett antiepileptikum og fire (3 %) seponerte to. 166 pasienter (90 %) hadde refraktær epilepsi, her definert som epilepsi med minst ett anfall per måned siste år, på tross av tidligere forsøk med minst to antiepileptika i adekvate doser (tab 2). De 18 pasientene som ikke fylte våre kriterier for refraktær epilepsi, ble ikke inkludert i effektanalysen.

Khikvadrattest ble brukt til å sammenlikne effekt og bivirkninger av levetiracetam i ulike pasientgrupper. En p-verdi på 0,05 ble brukt som øvre grense for signifikans.

Resultater

Klinisk effekt

Blant de 64 pasientene (39 %) som hadde god effekt (minst 50 % anfallsreduksjon), ble 16 (10 %) helt anfallsfrie. Gjennomsnitt-



Hovedbudskap

- Denne åpne undersøkelsen bekrefter at levetiracetam er et effektivt og bredspektret antiepileptikum med en gunstig bivirkningsprofil
- Særlig hos psykisk utviklingshemmede kan bivirkninger manifestere seg som atferdsavvik i form av irritabilitet og humørsvingninger
- Noen pasienter kan utvikle en forverring av anfallssituasjonen
- Den gode effekten av kombinasjonen levetiracetam og karbamazepin gir grunn til å undersøke nærmere om dette kan gjenspeile en gunstig farmakodynamisk interaksjon

lig oppfølgingstid for disse var 9,8 måneder (3–21 måneder) (tab 3). 24 pasienter (15 %) fikk en anfallsøkning på minst 25 % etter å ha startet med levetiracetam. Det var ingen signifikante forskjeller i dose, epilepsitype eller forekomst av psykisk utviklingshemning i disse gruppene. Ti av pasientene (6 %) fikk en anfallsøkning på mer enn 100 %. De hadde noe lavere gjennomsnittsdose (2 075 mg, 500–3 500 mg) sammenliknet med hele materialet (2 154 mg). Åtte av dem hadde lokalisasjonsrelatert og to hadde generalisert epilepsi. To var psykisk utviklingshemmet. Av de 18 pasientene som ikke fylte kriteriene for refraktær epilepsi, var det en som hadde anfallsøkning.

Levetiracetam hadde effekt både ved partielle og generaliserte anfall (tab 3). Av ni pasienter med Lennox-Gastauts syndrom hadde to minst 50 % anfallsreduksjon, to hadde 25–49 % anfallsreduksjon, tre hadde usikker effekt og to hadde anfallsøkning. Mange pasienter med psykisk utviklingshemning hadde god effekt av levetiracetam (tab 4). Fire (7 %) ble anfallsfrie.

Av fem pasienter med juvenil myoklon epilepsi ble tre anfallsfrie. En hadde kun sjeldne, spredte myoklonier, og en hadde usikker effekt. Pasienten som ikke hadde effekt av levetiracetam, hadde hatt epilepsi i over 30 år, hadde tidligere forsøkt fem antiepileptika og brukte to ved behandlingsstart. Hun kom ikke opp i høyere dose enn 1 500 mg pga. bivirkninger i form av tretthet og svimmelhet.

Samtidig bruk av andre antiepileptika så ut til å ha betydning for effekten (tab 5). Signifikant flere pasienter som også brukte karbamazepin, hadde minst 50 % anfallsreduksjon ($p = 0,027$), og signifikant færre hadde ingen effekt ($p = 0,013$) sammenliknet med dem som ikke brukte karbamazepin. Ved sammenlikning av disse to gruppene var det bare to signifikante forskjeller. Det var flere pasienter med lokalisasjonsrelatert epilepsi ($p = 0,027$) og flere med kryptogen etiologi ($p = 0,020$) blant dem som brukte karbamazepin. Verken antall tidligere forsøkte antiepileptika ($p = 0,413$) eller epilepsiens varighet ($p = 0,786$) var signifikant forskjellig sammenliknet med dem som ikke brukte karbamazepin.

Pasientene som samtidig brukte lamotrigin, hadde signifikant dårligere effekt. Færre hadde minst 50 % anfallsreduksjon ($p =$

Tabell 1 Demografisk og klinisk beskrivelse av hele materialet ($n = 184$)

Mann/kvinne (%)	87(47)/97 (53)
Gjennomsnittsalder (år)	35,5 (16–70)
Gjennomsnittlig varighet av epilepsi (år)	23,0 (1–66)
Type epilepsi (%)	
Lokalisasjonsrelatert	143 (78)
Symptomatisk	51 (28)
Kryptogen/idiopatisk	92 (50)
Generalisert	40 (22)
Uklassifiserbar	1
Psykisk utviklingshemning (%)	
Lett	33 (18)
Alvorlig	23 (13)

Tabell 2 Anfallssituasjon og behandling hos pasienter med refraktær epilepsi ($n = 166$)

Anfallsfrekvens (%)	
> 1/dag	32 (19)
> 1/uke < 1/dag	70 (42)
> 1/md. < 1/uke	64 (39)
Antall tidligere forsøkte antiepileptika	7,5 (2–14)
Antall antiepileptika ved behandlingsstart	1,9 (0–4)
Tilleggsmedikasjon (%)	
Lamotrigin	61(38), karbamazepin 62 (37), valproat 38 (23), topiramat 35 (21), okskarbazepin 25 (15), benzodiazepiner 14 (8), andre 41 (25)
Kirurgisk behandling (%)	
Resektiv kirurgi	23 (14)
Vagusstimulering	8 (11)

0,029), og flere hadde ingen effekt ($p = 0,023$). Lamotrigingruppen hadde overhypighet av psykisk utviklingshemning, Lennox-Gastauts syndrom, generalisert epilepsi, kryptogen etiologi, flere antiepileptika ved behandlingsstart og tidligere forsøkte antiepileptika sammenliknet med dem som ikke brukte lamotrigin (tab 5).

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene fremgår av tabell 6. Det ble angitt bivirkninger hos 44 % av alle pasientene, hos 48 % av pasienter med psykisk utviklingshemning og hos 41 % av pasienter uten. Pasienter med alvorlig psykisk utviklingshemning hadde hyppigst bivirkninger, det var tilfellet hos 52 %. Det var signifikant flere pasienter med psykisk utviklingshemning som hadde psykiske bivirkninger (23 %) i forhold til dem uten (10 %) ($p = 0,038$). Denne tendensen var sterkest blant pasientene med lett psykisk utviklingshemning. En pasient som ikke var psykisk ut-

viklingshemmet, utviklet psykose med paranoide forestillinger. Symptomene gikk raskt tilbake etter seponering. 9 % av pasientene uten psykisk utviklingshemning hadde sentralnervøse bivirkninger, mens dette bare ble rapportert hos 4 % av de psykisk utviklingshemmede ($p = 0,465$) (tab 6).

Det var få forskjeller mellom de med og de uten bivirkninger. De som brukte karbamazepin eller topiramat i tillegg til levetiracetam, hadde færre bivirkninger ($p = 0,024$ og $p = 0,006$). De som brukte lamotrigin, hadde derimot signifikant flere bivirkninger ($p = 0,044$). Av de ti som måtte seponere pga. bivirkninger, brukte tre samtidig karbamazepin, og to brukte lamotrigin, okskarbazepin, valproat eller topiramat.

Seponering

I løpet av studien seponerte 55 av pasientene (30 %) levetiracetam, 45 pga. manglende effekt, hvorav 25 med økt anfallsfrekvens. Kun ti pasienter sluttet pga. bivirkninger. 14 pasienter seponerte i løpet av de første tre månedene, 37 i løpet av de første seks. Blant de 18 pasientene som ikke fylte kriteriene for refraktær epilepsi, var det kun én som seponerte. Årsaken var anfallsøkning.

Diskusjon

Klinisk effekt

Nesten 40 % av våre pasienter med refraktær epilepsi oppnådde minst 50 % anfallsreduksjon (tab 3), som tilsvarer funn i randomiserte, kontrollerte kliniske studier (3–6). Retensjonsraten i vår undersøkelse var 70 %. 30 % seponerte behandlingen i observasjonsperioden, de fleste pga. manglende effekt.

I tråd med prekliniske undersøkelser (1) hadde levetiracetam også effekt ved generaliserte anfall. Levetiracetam kan også ha effekt mot myoklonus (7), slik som det kjemisk nær beslektede piracetam, som er markedsført mot kortikal myoklonus. I vårt materiale hadde enkelte pasienter med juvenil myoklon epilepsi meget god effekt av levetiracetam, og noen pasienter med Lennox-Gastauts syndrom hadde også nytte av preparatet.

En del pasienter opplevde anfallsøkning med levetiracetam. Det foreligger kliniske erfaringer for at en rekke antiepileptika kan ha en paradoks effekt hos enkelte pasienter (8). For levetiracetam er man først etter markedsføring blitt oppmerksom på dette problemet, særlig hos barn med psykisk utviklingshemning (9). Anfallsøkningen var relativt beskjedent hos våre voksne pasienter, kun 6 % opplevde en dobling av anfallene. Om dette er en direkte effekt av levetiracetam er usikkert. I randomiserte kliniske studier av nye antiepileptika er det rapportert tilsvarende forverring hos 3–9 % av pasientene i placebogruppene (10). Anfallsfrekvensen kan variere sterkt hos noen epilepsipasienter. Paradokse reaksjoner kan lett forveksles med spontane fluktuasjoner. År-

Tabell 3 Klinisk effekt av levetiracetam og gjennomsnittlig maksimal dose

	> 50 % anfallsreduksjon (%)	25–49 % anfallsreduksjon (%)	Usikker effekt ¹ (%)	Anfallsøkning > 25 (%)
Alle ($n = 166$)	39 (10 % anfallsfri)	10	37	15
Lokalisasjonsrelatert ($n = 132$)	37 (10 % anfallsfri)	10	39	14
Generalisert ($n = 33$)	46 (6 % anfallsfri)	9	30	15
Dose (mg)	2 138 (500–3 500)	2 141 (1 250–3 500)	2 225 (500–3 500)	2 198 (500–3 500)

¹ < 25 % anfallsreduksjon, < 25 % anfallsøkning

saken til paradoks effekt er vanligvis enten overdosering eller en spesifikk effekt ved visse epilepsisyndromer (8). Våre pasienter med økt anfallsfrekvens skilte seg samlet ikke ut fra materialet for øvrig vedrørende epilepsisyndrom eller forekomst av psykisk utviklingshemning, men de med dobling av anfallsfrekvensen hadde noe lavere gjennomsnittlig dose, sannsynligvis pga. tidlig seponering.

Blant psykisk utviklingshemmede er det ofte overvekt av epilepsier som er vanskelig å behandle (11), men i vårt materiale var det omtrent like mange respondere i gruppene med og gruppene uten psykisk utviklingshemning (tab 4).

Farmakodynamiske interaksjoner?

Nesten alle våre pasienter brukte levetiracetam i tillegg til andre medikamenter. Når antiepileptika kombineres, tilstrebes en forsterket anfallsprofylaktisk virkning der medikamentene helst skal potensere hverandre. Enkelte antiepileptika kan ha en slik gunstig farmakodynamisk interaksjon, for eksempel valproat og lamotrigin (12). Bivirkninger kan også opptre som følge av farmakodynamiske interaksjoner, for eksempel kan lamotrigin forsterke karbamazepins sentralnervøse bivirkninger (13). I vårt materiale hadde kombinasjonen levetiracetam og karbamazepin både signifikant bedre effekt (tab 5) og mindre bivirkninger enn levetiracetam alene. Gruppene som ble behandlet med ulike medikamenter, var kanskje ikke sammenliknbare, men karbamazepingruppen syntes å være like behandlingsrefraktær som de øvrige. Det var ingen forskjell i anfallssituasjon, varighet av epilepsi eller antall tidligere brukte antiepileptika. De som samtidig brukte lamotrigin, hadde imidlertid dårligere effekt og mer bivirkninger. Denne gruppen hadde en mer alvorlig epilepsi. De brukte flere antiepileptika ved behandlingsstart og flere hadde alvorlig psykisk utviklingshemning.

Det må undersøkes nærmere om levetiracetam og karbamazepin kan ha en synergistisk effekt. Det er rapportert at enkelte pasienter kan få symptomer som ved overdosering av karbamazepin når levetiracetam gis som tillegg. Man har spekulert på om disse to legemidlene kan ha en ugunstig farmakodynamisk effekt hos enkelte pasienter (14), men vårt materiale gav ingen holdepunkter for å hevde det.

Bivirkninger

Forholdsvis mange pasienter angav bivirkninger med levetiracetam (tab 6). Disse var vanligvis milde og forbigående, og kun 5 % av pasientene seponerte medikamentet på grunn av det. Ingen utviklet allergisk utslett med levetiracetam. Initial tretthet og psykiske bivirkninger forekom hyppigst. En seponerte pga. av psykotiske symptomer. Det er tidligere beskrevet flere tilfeller av psykose under behandling med levetiracetam hos

Tabell 4 Klinisk effekt av levetiracetam hos refraktære pasienter med og uten psykisk utviklingshemning

Pasientkategorier	> 50 % anfallsreduksjon (%)	25–49 % anfallsreduksjon (%)	Usikker effekt ¹ (%)	Anfallsøkning > 25 % (%)
Uten psykisk utviklingshemning (n = 112)	40 (11 % anfallsfri)	8	36	16
Med psykisk utviklingshemning (n = 54)	37 (7 % anfallsfri)	13	39	11
Lett (n = 31)	32 (7 % anfallsfri)	10	45	13
Alvorlig (n = 23)	44 (9 % anfallsfri)	17	30	9

¹ < 25 % anfallsreduksjon, < 25 % anfallsøkning

Tabell 5 Effekt og komedikasjon hos pasienter med refraktær epilepsi

Antiepileptika (n)	> 50 % anfallsreduksjon (%)	25–49 % anfallsreduksjon (%)	Usikker effekt ¹ (%)	Anfallsøkning > 25 % (%)
Lamotrigin (70)	34 (10 % anfallsfri)	9	40	17
Karbamazepin (65)	49 (8 % anfallsfri)	11	25	15
Valproat (43)	42 (12 % anfallsfri)	7	28	23
Topiramet (35)	31 (3 % anfallsfri)	9	40	20
Okskarbazepin (27)	37 (15 % anfallsfri)	4	41	19
Benzodiazepiner (14)	29 (14 % anfallsfri)	0	64	7

¹ < 25 % anfallsreduksjon, < 25 % anfallsøkning

Tabell 6 Bivirkninger av levetiracetam (%)

Pasientkategorier	Tretthet (%)	Psykiske ¹ (%)	Sentralnervøse ² (%)	Hodepine (%)	Søvnproblemer (%)	Andre (%)	Totalt (%)
Alle	52 (28)	26 (14)	13 (7)	8 (4)	3 (2)	9 (5)	80 (44)
Uten psykisk utviklingshemning	37 (29)	13 (10)	11 (9)	8 (6)	2 (2)	7 (6)	53 (41)
Med psykisk utviklingshemning	15 (27)	13 (23)	2 (4)	0	1 (2)	2 (4)	27 (48)
Lett	8 (24)	9 (27)	1 (3)	0	0	1 (3)	15 (46)
Alvorlig	7 (30)	4 (17)	1 (4)	0	1 (4)	1 (4)	12 (52)

¹ Aggressivitet, irritabilitet, humørsvingninger, angst, uro, depresjon, psykose

² Svimmelhet, ørhet, redusert hukommelse, skjelving

barn og ungdommer med kognitive utfall eller tidligere atferdsproblemer. Som hos vår pasient gikk symptomene raskt tilbake etter seponering (15). Det var noen flere bivirkninger hos våre pasienter med psykisk utviklingshemning, og i denne pasientgruppen ble det rapportert om mer psykiske bivirkninger og noe mindre sentralnervøse bivirkninger enn hos de andre pasientene (tab 6). Det kan gjenspeile redusert verbal evne til å meddele og beskrive somatiske plager og en tendens til å uttrykke bivirkninger som atferdsendring.

Interessekonflikt

E. Brodtkorb, K.O. Nakken, R. Lossius og S.I. Johannessen har mottatt honorar for foredrag fra UCB Pharma, som produserer levetiracetam.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353: 191–206.
2. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: towards ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77–85.
3. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236–42.
4. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179–86.
5. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41: 1276–83.
6. Betts T, Vlaegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80–7.
7. Nakken KO, Eriksson A-S, Lossius R, Johannessen SI. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42–5.
8. Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs. Is there evidence from clinical trials? *Neurology* 2002; 59: 79–83.
9. Sisodiya SM, Sander JWAS, Patsalos PN. Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. *Epilepsy Res* 2002; 48: 217–9.
10. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EPG. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1611–3.