

Z Epileptol 2012 · 25:118–124
 DOI 10.1007/s10309-012-0237-7
 Eingegangen: 17. Februar 2012
 Angenommen: 5. März 2012
 Online publiziert: 29. März 2012
 © Springer-Verlag 2012

B.J. Steinhoff¹ · C. Kurth¹ · D. Dennig²

¹ Epilepsiezentrum Kork, Kehl-Kork

² Neurologische Gemeinschaftspraxis am Seelberg, Stuttgart

Levetiracetam bei generalisierten Epilepsien des Erwachsenenalters

Praktische Erfahrungen mit dem Einsatz außerhalb der Zulassung

Ein befriedigendes Therapieergebnis darf nicht nur deshalb an ein bestimmtes Therapieregime gebunden sein, weil ein bestimmter Wirkstoff aufgrund mangelnder Studien lediglich zur Kombination mit anderen Antikonvulsiva oder nur zur Behandlung eines bestimmten Epilepsiesyndroms zugelassen ist. Nur dieses Faktum ist aber dafür verantwortlich, dass die Monotherapie mit Levetiracetam (LEV) und die Kombinationsbehandlung mit LEV bei anderen generalisierten Epilepsiesyndromen als der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME) einem „Off-label“-Staus entsprechen. Es stellt sich die Frage, ob dies für eine sorgfältige und angemessene Therapie relevant ist.

Hintergrund

Levetiracetam wurde im Jahr 2000 zunächst zur Zusatztherapie erwachsener Patienten mit fokalen epileptischen Anfällen mit und ohne Generalisierung zugelassen, nachdem sich in placebokontrollierten randomisierten doppelblinden kontrollierten Studien die Überlegenheit gegenüber Placebo hatte nachweisen lassen [2, 6, 32, 36]. Die Vergleichsstudie gegen retardiertes Carbamazepin hatte die zusätzliche Zulassung zur Monotherapie bei fokalen Epilepsien zur Folge [5]. Aufgrund des Profils von LEV in

präklinischen Modellen [14, 21] und auch aufgrund der guten antimyoklonischen Wirksamkeit des chemisch verwandten Piracetam in hohen Dosen bei Myoklonien im Rahmen progressiver ebenso wie JME ([1, 15, 19, 27, 30]) war es naheliegend, einen zusätzlichen therapeutischen Effekt bei Patienten mit generalisierter Epileptogenese und insbesondere mit myoklonischen Anfällen zu erhoffen. Levetiracetam war wirksam bei Ratten mit audiogenen Anfällen und im Rattenmodell der genetischen Absence-Epilepsie [21]. In Pilotstudien wurde dann auch frühzeitig über einen vorteilhaften Effekt bei myoklonischen Anfällen im Rahmen von progressiven myoklonischen Epilepsien, Lance-Adams-Syndrom und anderen Formen myoklonischer Aktivität wie auch bei Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE) alter Klassifikation und unter diesen v. a. bei JME berichtet [3, 8, 9, 10, 16, 18, 20, 21, 22, 24]. Zwei randomisierte kontrollierte Studien gegen Placebo belegten die Wirksamkeit von LEV in einer Tagesdosis von 1000–3000 mg als Zusatzmedikation gegen generalisierte tonisch-klonische Anfälle [4] bei Patienten mit IGE und bei Patienten mit IGE mit myoklonischen Anfällen [26].

Dies hat dazu geführt, dass LEV als Zusatzmedikation bei JME, aber nicht bei anderen IGE oder als Monotherapie bei JME zugelassen ist, da die hierfür erforderlichen kontrollierten Studien nicht

vorgelegt wurden und wohl auch aufgrund des abgelaufenen Patentschutzes aus wirtschaftlichen Überlegungen der pharmazeutischen Industrie heraus nicht mehr durchgeführt werden.

Das pharmakologische Profil von LEV (rasche und fast komplette Aufnahme, lineare Pharmakinetik, orale Bioverfügbarkeit > 95%, Zweimalgabe pro Tag möglich, keine wesentliche Metabolisierung, renale Elimination, Interaktionsarmut, [14, 28]) prädestiniert den Wirkstoff als ideale Kombinationstherapie. Andererseits lässt der in den Studien erwiesene zusätzliche Nutzen eben auch auf eine entscheidende Eigenwirksamkeit schließen, die zumindest anekdotisch in der Literatur berichtet wurde [8, 9]. Daher würde es naheliegen, entsprechend den Empfehlungen der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [11] Patienten, die unter zusätzlichem LEV anfallsfrei werden, dann auch mit einer LEV-Monotherapie weiterzubehandeln. Aufgrund der einfachen Praktikabilität der Substanz würde sich ebenso empfehlen, bei Patienten de novo mit einer LEV-Monotherapie zu beginnen, da potenzielle Nachteile anderer zugelassener Monotherapien wie Valproinsäure, Lamotrigin oder Topiramid im Individualfall vermieden werden könnten.

Zur Umgehung einer Off-label-Behandlung könnte man aber auch auf die Idee verfallen, LEV pro forma mit der Niedrigstdosis einer anderen Substanz zu

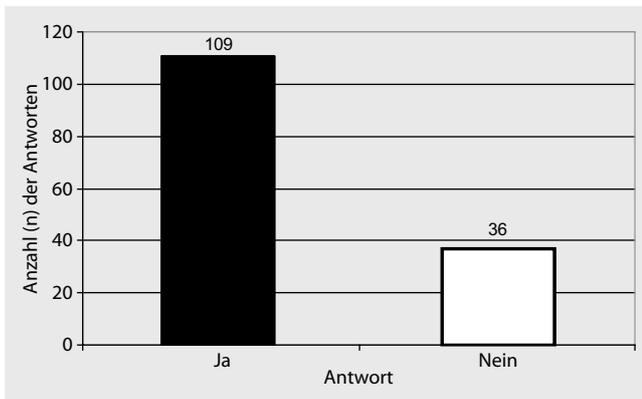


Abb. 1 ◀ Haben Sie Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien alter Klassifikation, die Sie mit Levetiracetam in Monotherapie behandeln?

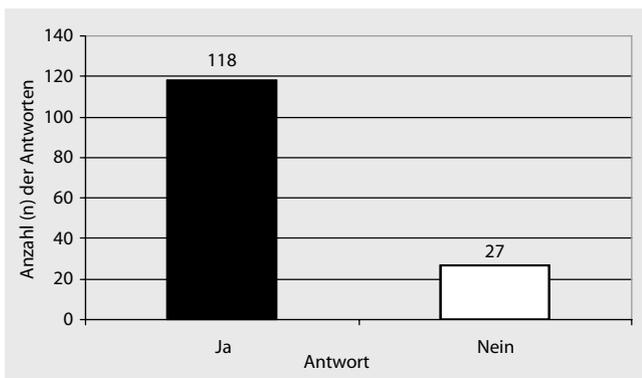


Abb. 2 ◀ Haben Sie Patienten mit anderen idiopathischen generalisierten Epilepsien als juveniler myoklonischer Epilepsie, die Sie mit Levetiracetam (in Mono- oder Kombinationstherapie) behandeln?

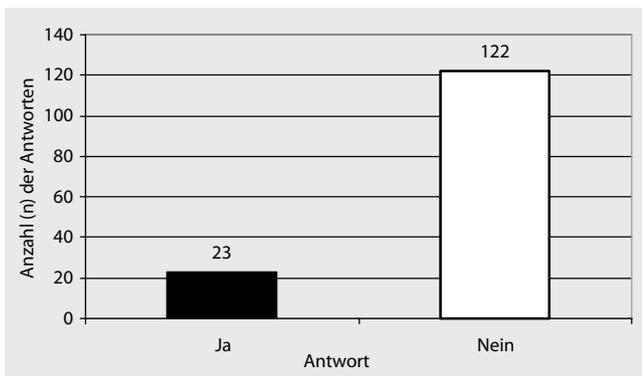


Abb. 3 ◀ Umgehen Sie den Off-label-Status der Monotherapie mit Levetiracetam, indem Sie pro forma ein „Pseudo-Placebo“ hinzugeben, um so den Schein der Kombination zu wahren?

kombinieren. Rationaler Pharmakotherapie entspräche eine solche Strategie sicherlich nicht.

Um die Einstellung epileptologisch versierter Kollegen zu diesem vermutlich anhaltenden Problem zu untersuchen, wurde eine internetbasierte Umfrage unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (DGfE) durchgeführt. Unabhängig davon haben die Autoren in den eigenen Ambulanzen alle erwachsenen Patienten erfasst, die gegenwärtig entsprechend einer Off-label-Therapie mit LEV in Monotherapie bei IGE behandelt werden, um einen Eindruck über die Häufigkeit und die Erfolgsaussichten zu gewinnen.

Patienten und Methode

Über den E-Mail-Verteiler der DGfE wurden folgende 3 Fragen an 856 E-Mail-Adressen versendet:

- „Haben Sie Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien alter Klassifikation, die Sie mit Levetiracetam in Monotherapie behandeln?“
- „Haben Sie Patienten mit anderen idiopathischen generalisierten Epilepsien als JME, die Sie mit Levetiracetam (in Mono- oder Kombinationstherapie) behandeln?“
- „Umgehen Sie den Off-label-Status der Monotherapie mit Levetiracetam, indem Sie pro forma ein ‚Pseudo-Pla-

cebo‘ hinzugeben, um so den Schein der Kombination zu wahren?“

Es wurden darüber hinaus alle Patienten mit IGE identifiziert, die von einem der Autoren persönlich mit LEV in Monotherapie in 2011 aktuell behandelt wurden. Deren demografische Daten, Vormedikation, Epilepsieklassifikation und Anfalls-situation wurden erfasst.

Ergebnisse

Es gingen 145 auswertbare Antworten ein (17% aller Befragten).

Die erste Frage, „Haben sie Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien alter Klassifikation, die Sie mit Levetiracetam in Monotherapie behandeln?“, beantworteten 109 Befragte mit ja (75%; ■ **Abb. 1**).

Auf die 2. Frage „Haben Sie Patienten mit anderen idiopathischen generalisierten Epilepsien als JME, die Sie mit Levetiracetam (in Mono- oder Kombinationstherapie) behandeln?“ antworteten 118 Personen mit ja (81%; ■ **Abb. 2**).

Die 3. Frage „Umgehen Sie den Off-label-Status der Monotherapie mit Levetiracetam, indem Sie pro forma ein ‚Pseudo-Placebo‘ hinzugeben, um so den Schein der Kombination zu wahren?“ verneinten 122 Befragte (84%; ■ **Abb. 3**).

Im eigenen Patientengut konnten 35 erwachsene Patienten (27 Frauen, 8 Männer, 18 bis 75 Jahre, Mittelwert 31,5 Jahre) ermittelt werden, die derzeit mit einer LEV-Monotherapie behandelt werden. Die Verteilung der Epilepsiesyndrome zeigt ■ **Abb. 4**. Die aktuellen Tagesdosen variierten zwischen 500 und 3000 mg (Mittelwert 1429 mg). Die einzelnen LEV-Tagesdosen ergeben sich aus ■ **Abb. 5**. Bei 8 Patienten bedeutete LEV die erste Monotherapie, ansonsten waren vor LEV 1 bis 4 Antikonvulsiva eingesetzt worden (■ **Abb. 6**). Es sind 29 Patienten >1 Jahr anfallsfrei (83%; ■ **Abb. 7**).

Diskussion

Standard der medikamentösen Epilepsiebehandlung ist den aktuellen Leitlinien zufolge [11] die Monotherapie. Grund hierfür ist die Berechenbarkeit und Beurteilbarkeit der Therapie, traditionell

auch das Meiden von Antikonvulsivainteraktionen, v. a. bei gegenseitiger Wirkschwächung von Enzyminduktoren. Grundsätzlich hat sich durch die Einführung interaktionsarmer Arzneimittel, zu denen LEV gehört [28, 29], letztgenannte Rationale relativiert. Trotzdem sollte sicherlich gelten, dass ein befriedigendes Therapieergebnis unter Monotherapie nicht nur deshalb eine Kombination nach sich ziehen darf, weil ein bestimmter Wirkstoff nur zur Kombination zugelassen ist. Es gibt Beispiele dafür, dass aufgrund von negativen Studien zur Kombination zugelassene Arzneimittel keine Monotherapiezulassung beanspruchen können. Ein Beispiel hierfür ist Vigabatrin. Grund war, dass zwar in einigen Studien eine zu Carbamazepin vergleichbare Wirksamkeit belegt wurde [17, 34], eine Studie aber negativ gewesen war [7]. Eine solche studienbelegte Evidenz existiert für LEV nicht. Monotherapiestudien bei Patienten mit klassischen IGE alter Klassifikation mit LEV oder mit LEV in Mono- oder Kombinationstherapie bei Epilepsiesyndromen über die JME hinaus liegen publiziert kaum vor [3, 8, 9, 10, 18, 20, 21, 22, 24]. Randomisierte placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien betrafen nur Kombinationen mit LEV. Nur dieses Faktum ist dafür verantwortlich, dass die Monotherapie mit LEV und die Kombinationsbehandlung mit LEV bei anderen generalisierten Epilepsiesyndromen als der JME einem Off-label-Status entsprechen.

Es stellt sich die Frage, ob dies für eine sorgfältige und angemessene Therapie relevant ist. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen sehr deutlich, dass epileptologisch Interessierte, also Mitglieder der DGfE, die aktiv die in dieser Umfrage gestellten Fragen beantworteten, unabhängig von der Zulassung LEV entsprechend dem Wirkprofil der Substanz und entsprechend dem üblichen Standard der Monotherapie einsetzen. Erfreulich ist ferner, dass die – wenn auch geringe – Zusatzkosten verursachende, pharmakologisch unsinnige Hinzugabe eines anderen Wirkstoffs abgelehnt wird, nur um auf diese Weise den Schein zu wahren, eine zulassungskonforme Kombinationstherapie mit LEV durchzuführen.

Dass in der Runde epileptologischer Spezialisten LEV auch bei Patienten mit

Z Epileptol 2012 · 25:118–124 DOI 10.1007/s10309-012-0237-7
© Springer-Verlag 2012

B.J. Steinhoff · C. Kurth · D. Dennig Levetiracetam bei generalisierten Epilepsien des Erwachsenenalters. Praktische Erfahrungen mit dem Einsatz außerhalb der Zulassung

Zusammenfassung

Betrachtet man die Gruppe der klassischen idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndrome (IGE), ist Levetiracetam (LEV) nur zur Kombinationsbehandlung bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) zugelassen. An diesem Zulassungsstatus wird sich nach Ablauf des Patentschutzes kaum mehr etwas ändern, sodass alle anderen Behandlungen mit LEV bei IGE alter Klassifikation einen „Off-label“-Status erfüllen werden. Mithilfe einer internetbasierten Umfrage bei den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie wurde deren praktische Haltung im Umgang mit dem Problem erhoben. Des Weiteren wurden Status und Therapieerfolg bei aktuell von den Autoren außerhalb der Zulassung mit einer LEV-Monotherapie behandelten Patienten ermittelt. Im Rahmen der Umfrage gingen 145 auswertbare Antworten ein (17% aller Befragten). Von den Befragten gaben 109 (75%) an, Patienten mit IGE mit LEV in Monotherapie zu behandeln,

und 118 Befragte (81%) erklärten, Patienten mit anderen IGE als JME in Mono- oder Kombinationstherapie mit LEV zu behandeln. Es lehnen 84% der Befragten (n = 122) ab, ein „Pseudoplacebo“ zu geben, um so den Schein der Kombination zu wahren. Die Autoren ermittelten im eigenen Patientengut 35 Erwachsene (27 Frauen, 8 Männer, 18 bis 75 Jahre, Mittelwert 31,5 Jahre), die derzeit mit einer LEV-Monotherapie behandelt werden; hiervon sind 29 Patienten >1 Jahr anfallsfrei (83%). Weder klinisch noch pharmakologisch ist nachvollziehbar, weshalb keine Mono- oder Kombinationstherapie mit LEV bei geeigneten Patienten nur aufgrund des Zulassungsstatus von LEV eingesetzt werden sollte.

Schlüsselwörter

Anfälle, generalisiert · Medikamentöse Behandlung · Monotherapie · Levetiracetam · Off-label-Behandlung

Levetiracetam in generalized epileptogenesis in adults. Practical experience with its off-label use

Abstract

Considering patients with generalized epileptogenesis and classical idiopathic generalized syndromes (IGE), levetiracetam (LEV) is only labeled for add-on treatment of juvenile myoclonic epilepsy (JME) in Germany. Although LEV is now off-patent, this labeling is unlikely to change; thus, LEV treatment in all other IGE and monotherapy of JME will fulfill the off-label therapy status. By means of an internet-based survey among the members of the German Society for Epileptology, the practical attitude concerning this problem was investigated. Furthermore, the actual status and treatment success in patients who are treated with LEV monotherapy were assessed by the authors. A total of 145 replies (17%) could be analyzed; 109 members (75%) declared treating patients with IGE with LEV in monotherapy, while 118 respon-

dents (81%) treat patients with LEV in monotherapy as well as with add-on LEV beyond JME. Applying “pseudo-placebo” in order to maintain the labeling was refused by 84% (n = 122) of respondents. In our investigation, 35 adults (27 females, 8 males, 18–75 years, mean 31.5 years) currently being treated with LEV in monotherapy were identified; 29 patients have remained seizure-free for more than one year (83%). Neither from a clinical nor from a pharmacological perspective is it plausible that monotherapy or combinations with LEV should not be used in suitable patients with generalized epilepsy syndromes just because of the current labeling.

Keywords

Seizures, generalized · Drug treatment · Monotherapy · Levetiracetam · Off-label use

generalisierten Epilepsien hohen Stellenwert unabhängig vom Zulassungsstatus genießt, belegte auch die kürzlich publizierte Frage an Experten [33]. Alle Experten plädierten nach Erstdiagnose einer JME unter Berücksichtigung der indivi-

duellen Ausgangslage im dargestellten Fall für die erste Monotherapie mit LEV, obwohl diese Strategie zweifellos einer Off-label-Behandlung entspricht. Noch einfacher fiel eine solche Festlegung auf LEV, würden die Daten zur Teratogenität

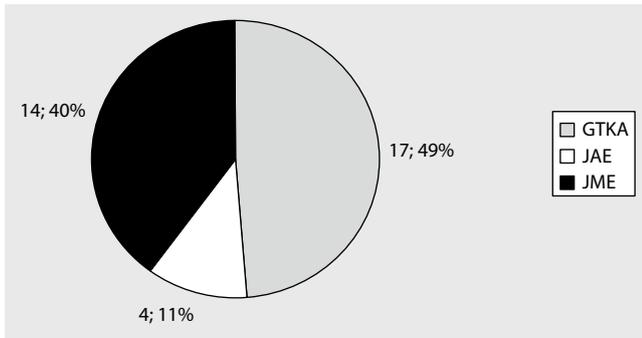


Abb. 4 ◀ Epilepsiesyndrome. *GTKA* generalisierter tonisch-klonischer Anfall, *JAE* juvenile Absence-Epilepsie, *JME* juvenile myoklonische Epilepsie

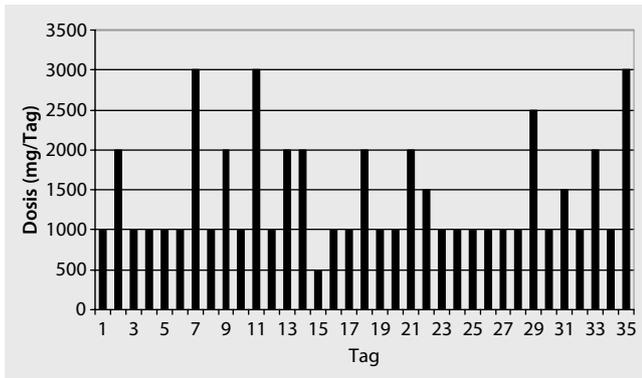


Abb. 5 ◀ Levetiracetam-Tagesdosen

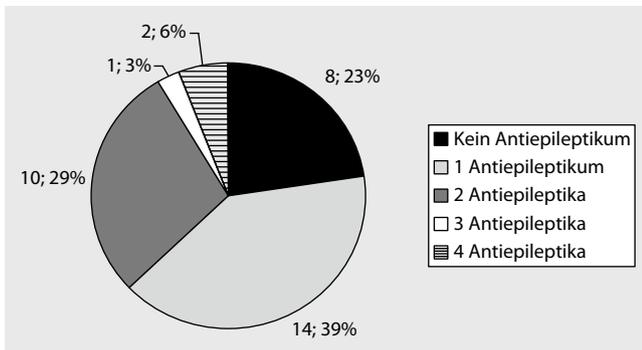


Abb. 6 ◀ Zahl der Antiepileptika vor Levetiracetamgabe

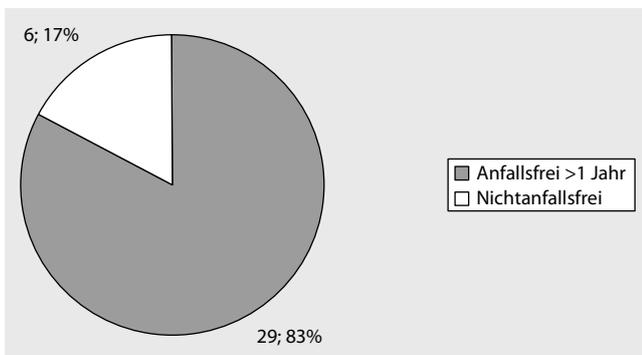


Abb. 7 ◀ Wirksamkeit

die Aussage erlauben, dass die Monotherapie mit LEV etwa im Vergleich zu Valproinsäure sicherer ist. Zwar deuten einige Ergebnisse aus Untersuchungen zu Schwangerschaften unter Antiepileptika im Hinblick auf teratogene Effekte selbst

[25, 35] und die Kognitionsentwicklung der Kinder [31] postpartal darauf hin, verbindlich entlastende Aussagen sind aber aus statistischen Gründen immer noch verfrüht [23].

Die Erfahrungen der Autoren in der eigenen Patientengruppe unterstreichen die positive Einschätzung von LEV. Die LEV-Dosen entsprechen mit einer Ausnahme (500 mg) dem Dosierungsbereich gemäß Fachinformation, der zwischen 1000 mg und 3000 mg liegt. Natürlich ist das Vorgehen, die Patienten zu identifizieren, die derzeit unter einer Monotherapie mit LEV stehen, einer Positivselektion gleichzusetzen. Patienten, bei denen LEV verworfen wurde, wurden nicht erfasst. Dennoch bleibt festzuhalten, dass trotz des Off-label-Status eine beträchtliche Gruppe von Patienten teils mit erster, teils mit alternativer Monotherapie behandelt werden kann, und zwar mit überwiegend sehr gutem Behandlungsergebnis. Entsprechend der präklinisch und klinisch breiten Wirksamkeit [3, 4, 14, 8, 9, 16, 18, 21, 22, 24, 26] erstreckt sich das Spektrum der mit LEV behandelten generalisierten Epilepsiesyndrome über die JME hinaus.

In der Patientengruppe sind zusätzlich viele Patienten, die sehr zufriedenstellend mit Kombinationen behandelt werden, in der hier vorgelegten Untersuchung aber nicht erfasst wurden.

Fazit für die Praxis

Unter den antwortenden Mitgliedern der DGfE findet sich eine breite Mehrheit, die das Faktum des Zulassungsstatus ignoriert, Patienten mit IGE über diesen hinaus mit LEV behandelt und methodisch fragwürdige Scheinkombinationen ablehnt. Die Monotherapie mit LEV hat sich im klinischen Alltag als äußerst effizient bewährt. Weder klinisch noch pharmakologisch ist nachvollziehbar, weshalb keine Monotherapie mit LEV bei geeigneten Patienten nur aufgrund des Zulassungsstatus von LEV eingesetzt werden sollte.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B.J. Steinhoff
Epilepsiezentrum Kork
Landstr. 1, 77694 Kehl-Kork
bsteinhoff@epilepsiezentrum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: B.J. Steinhoff, C. Kurth und D. Dennig haben in den letzten beiden Jahren honorarpflichtige Vorträge und/oder Beratertätigkeit für Desitin, Eisai, Glaxo SmithKline und UCB absolviert. B.J. Steinhoff hat klinische Studien mit Unterstützung von Bial, Desitin, Eisai, Pfizer und UCB durchgeführt. D. Dennig hat klinische Studien mit Unterstützung von Desitin Arzneimittel, Eisai, Glaxo SmithKline und UCB durchgeführt. Die vorliegende Studie wurde nicht von Dritten ideell oder finanziell unterstützt.

Literatur

- Agakhani Y, Andermann F, Andermann E (2005) Antimyoclonic efficacy of piracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46:1156–1156
- Ben-Menachem E, Falter U (2000) Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 41:1276–1283
- Beran R, Weber S, Linto J (2002) A pilot study of levetiracetam in patients with generalized epilepsy. *Epilepsia* 43(Suppl 8):Abstract P486
- Berkovic SF, Knowlton RC, Lery RF et al (2007) Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 69:1751–1760
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P et al (2007) Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 68:402–408
- 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
- Chadwick D (1999) Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Vigabatrin European Monotherapy Study Group. Lancet* 354:13–19
- Cohen J (2003) Levetiracetam monotherapy for primary generalized epilepsy. *Seizure* 12:150–153
- Covanis A, Katsaloulis M (2003) Levetiracetam monotherapy in generalized epilepsy and photosensitivity. *Epilepsia* 44(Suppl 8):80
- Czapinski PP, Czapinska EM (2004) The effectiveness of levetiracetam in drug-resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 45(Suppl 3):141
- Diener HC, Putzki N, Berlit P et al (Hrsg) (2008) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Fedi M, Reutens M, Dubeau F et al (2001) Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol* 58:781–786
- Glauser TA, Ayala R, Elterman RD et al (2006) Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric patients. *Neurology* 66:1654–1660
- Grünewald R (2005) Levetiracetam in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46(Suppl 9):154–160
- Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K et al (1996) Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. *The Myoclonus/Piracetam Study Group. Mov Disord* 11:691–700
- Jongsma M, Janssen G, Engelsman M et al (2002) Promising results of levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 43(Suppl 8):153
- Kälviäinen R, Aikia M, Saukkonen AM et al (1995) Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 52:989–996
- Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Hirsch E (2003) Levetiracetam: preliminary efficacy in generalized seizures. *Epileptic Disord* 5(Suppl 1):S39–S44
- Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L et al (1998) Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomized, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:344–348
- Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B et al (2003) Levetiracetam treatment of idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 12:617–620
- Kumar SP, Smith PE (2004) Levetiracetam as add-on therapy in generalised epilepsies. *Seizure* 13:475–477
- La Neve A, Boero G, Specchio N et al (2004) Levetiracetam is effective in juvenily myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 45(Suppl 3):141
- Longo B, Forinash AB, Murphy JA (2009) Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother* 43:1692–1695
- Meencke HJ, Straub HB, Dehnicke CH et al (2002) Levetiracetam in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 43(Suppl 8):153
- Molgaard-Nielsen D, Hviid A (2011) Newer-generation of antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 305:1996–2002
- Noachter S, Andermann E, Meyvisch P et al (2008) Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 70:607–616
- Obeso JA, Artieda J, Quinn N et al (1988) Piracetam in the treatment of different types of myoclonus. *Clin Neuropharmacol* 11:529–536
- Patsalos PN (1995) Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 67:351–384
- Patsalos PN (2004) Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 43:707–724
- Paulus W, Ried S, Stodieck SR, Schmidt D (1991) Abolition of photoparoxysmal response in progressive myoclonus epilepsy. *Eur Neurol* 31:388–390
- Shallcross R, Bromley RL, Irwin B et al (2011) Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology* 76:383–389
- 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. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 41:1179–1186
- Steinhof BJ (2011) Ersttherapie bei junger Frau mit juveniler myoklonischer Epilepsie. *Z Epileptol* 24:303–304
- Tanganelli P, Regets G (1996) Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomised response conditional cross-over study. *Epilepsy Res* 25:257–262
- Vajda FJ, Graham J, Roten A et al (2012) Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – the Australian experience. *J Clin Neurosci* 19:57–59
- Wu XY, Hong Z, Wu X et al (2009) Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 50:398–405

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

