

Zusammenfassung

Mit Brivaracetam (Handelsname Briviact) steht seit 2016 in der EU und Norwegen sowie in den USA und seit 2017 auch in der Schweiz ein weiteres neues Antiepileptikum zur Add-on- bzw. Kombinationsbehandlung von Epilepsien mit fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Jugendlichen ab dem 16. Lebensjahr und Erwachsenen zur Verfügung. Es handelt sich wie bei Levetiracetam um einen Wirkstoff aus der „Racetam“-Gruppe, dessen Affinität zu dem in erster Linie mit der Wirkung assoziierten synaptischen Vesikelprotein 2A jedoch deutlich stärker ist. Darauf bezogene Erwartungen einer überlegenen Wirksamkeit von Brivaracetam im Vergleich zu Levetiracetam konnten bei Epilepsiepatienten nicht bestätigt werden. In einer von 2 Phase-IIb- und 2 von 4 Phase-III-Studien konnte mit den vordefinierten primären Wirksamkeits- und Endpunkten die Überlegenheit von Brivaracetam gegenüber Placebo als Zusatztherapie in einem Dosisbereich zwischen 50 und 200 mg am Tag dokumentiert werden, eine der Phase-III-Studien zielte primär nicht auf einen Wirksamkeits- sondern Verträglichkeitsnachweis. Bei Subgruppenanalysen war bei bestehender Levetiracetam-Therapie kein zusätzlicher Nutzen von Brivaracetam erkennbar. Bei der Verträglichkeit bestanden die häufigsten unerwünschten Wirkungen wie bei Levetiracetam in schon von Natriumkanalblockern bekannten Symptomen wie Schwindel, Somnolenz und Müdigkeit. Im Vergleich zu den Erfahrungen mit Levetiracetam zeigte sich ein niedrigeres Risiko von psychischen und psychiatrischen Nebenwirkungen bzw. Verhaltensauffälligkeiten in Form von u. a. Reizbarkeit und Aggressivität, weshalb bei deren Auftreten unter Levetiracetam eine Umstellung erfolgen kann. Darüber hinaus steht Brivaracetam ebenso wie Levetiracetam auch zur parenteralen Anwendung mit dem Vorteil einer rascheren Überwindung der Bluthirnschranke zur Verfügung. Der klinische Stellenwert von Brivaracetam wird sich erst in einigen Jahren nach zunehmender klinischer Anwendung und entsprechenden Langzeiterfahrungen beurteilen lassen. Auch aufgrund der Pharmakokinetik ist ein Einsatz zur Therapie eines Status epilepticus von Interesse. Während eine Zulassung zur

Günter Krämer
Zürich

Statusbehandlung aber in absehbarer Zeit nicht zu erwarten ist, sollte eine solche für eine Monotherapie nach Vorliegen entsprechender Studienergebnisse erfolgen. Dasselbe gilt prinzipiell für eine Anwendung bei Epilepsien mit generalisierten Anfällen.

Epileptologie 2017; 34: 77 – 86

Schlüsselwörter: Brivaracetam, neue Antiepileptika, Kombinationstherapie bei Erwachsenen, fokale Anfälle, synaptisches Vesikelprotein 2A

Brivaracetam

Brivaracetam (trade name Briviact) is a new antiepileptic for add-on- or combination therapy of epilepsies with focal seizures with or without secondary generalization in adolescents above the age of 15 and in adults approved in 2016 in the EU and Norway as well in the USA and in 2017 also in Switzerland. As levetiracetam it is a member of the “racetam” group, but its affinity for the synaptic vesicle protein 2A, which is primarily associated with the action, is markedly stronger. Expectations of a superior efficacy of brivaracetam compared to levetiracetam based on this finding could not be confirmed in patients with epilepsy. In one of 2 Phase IIb and 2 out of 4 Phase III studies, the pre-defined primary efficacy and endpoints demonstrated the superiority of brivaracetam versus placebo as adjunctive therapy in a dose range between 50 and 200 mg per day, one of the Phase III trials did not primarily aim at efficacy but tolerability. Subgroup analyzes did not reveal any additional benefit of brivaracetam in addition to a therapy with levetiracetam. The most common adverse effects were as with levetiracetam those known to occur from sodium channel blockers such as dizziness, somnolence and fatigue. Compared to the experience with levetiracetam there seems to be a lower risk of psychological and psychiatric side effects or behavioral adverse events with symptoms such as irritability and aggressiveness, why after their occurrence under levetiracetam a switch can be worthwhile. In addition, brivaracetam is also available for parenteral administration with the advantage

of a more rapid overcoming of the blood-brain barrier compared to levetiracetam. The clinical value of brivaracetam will only be known in some years after increasing clinical application and corresponding long-term experience. Pharmacokinetics are also of interest in the therapy of a status epilepticus. While approval for status treatment is not to be expected in the foreseeable future, this should be the case for monotherapy after appropriate study results. The same applies in principle to an application in epilepsies with generalized seizures.

Key words: Brivaracetam, new antiepileptic drugs, combination therapy in adults, focal seizures, synaptic vesicle protein 2A

Brivaracétam

Avec l'arrivée sur le marché du brivaracétam (nom commercial : Briviact) en 2016 dans l'UE, en Norvège et aux Etats-Unis et en 2017 également en Suisse, un autre antiépileptique est désormais mis à la disposition des adultes et des adolescents à partir de 16 ans dans le traitement adjuvant ou combiné de l'épilepsie à crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Tout comme le lévétiracétam, il s'agit d'une substance active appartenant au groupe des racétams dont l'affinité avec la protéine 2A de la vésicule synaptique, associée en première ligne à l'effet, est cependant beaucoup plus forte. On s'attendait donc à une efficacité supérieure du brivaracétam par rapport au lévétiracétam, laquelle n'a toutefois pas pu être confirmée chez les patients épileptiques. Dans une étude de phase IIIb et 2 études de phase III, la supériorité du brivaracétam par rapport au placebo en thérapie adjuvante a pu être documentée avec les critères principaux prédéfinis, notamment d'efficacité, dans une plage posologique comprise entre 50 et 200 mg par jour, une des études de phase III visant en premier lieu à démontrer non pas l'efficacité, mais la tolérance. Le traitement existant par lévétiracétam n'a pas montré de bénéfices supplémentaires par rapport au brivaracétam dans les analyses de sous-groupes. En matière de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents étaient, comme pour le lévétiracétam, des symptômes déjà connus des bloqueurs du canal sodique, tels que vertiges, somnolence et fatigue. Par rapport aux expériences acquises avec le lévétiracétam, un risque plus faible d'effets indésirables psychiques et psychiatriques ou de troubles du comportement sous forme notamment d'irritabilité et d'agressivité a été observé, si bien qu'un passage au brivaracétam est possible en cas de survenue de tels symptômes sous lévétiracétam. De plus, tout comme le lévétiracétam, le brivaracétam est disponible en application parentérale avec l'avantage d'un passage plus rapide de la barrière hémato-encéphalique. La valeur clinique du brivaracétam ne pourra être évaluée que dans quelques

années avec une application clinique croissante et une expérience en conséquence sur le long terme. L'utilisation dans le traitement d'un état de mal épileptique présente un intérêt également en raison de la pharmacocinétique. Si une autorisation dans le traitement de cet état n'est cependant pas attendue dans un avenir proche, elle devrait être délivrée pour une monothérapie après mise à disposition des résultats d'études en ce sens. Cela s'applique également en principe à une utilisation dans les formes d'épilepsie à crises généralisées.

Mots clés : Brivaracétam, nouvel antiépileptique, thérapie combinée chez l'adulte, crises partielles, protéine 2A de la vésicule synaptique

Einleitung

Etwa 50 % der im Erwachsenenalter beginnenden Epilepsien werden – ohne Differenzierung nach Syndrom und Ätiologie – in Monotherapie mit dem ersten Antiepileptikum und weitere 10 - 15 % mit einer alternativen Monotherapie anfallsfrei. Die Erfolgchancen einer Add-on- oder Kombinationstherapie sind in den letzten Jahrzehnten nach Einführung vieler neuer Antiepileptika zwar insgesamt nur leicht angestiegen [1, 2], aber dadurch ist eine zunehmend auf die individuellen Besonderheiten jedes Patienten abgestimmte Therapie mit verbesserter Verträglichkeit möglich geworden [3]. Dass auch nach dem Versagen mehrerer Antiepileptika kein genereller Pessimismus gerechtfertigt ist, zeigten mehrere Studien mit systematischem Austausch von Wirkstoffen bei zuvor pharmakoresistenten Epilepsien und Erreichen einer Anfallsfreiheit bei bis zu etwa 15 % [4, 5] und nennenswerten Erfolgchancen bis zum fünften Präparat [6]. Retrospektive Auswertungen zu mit durch Kombinationen schliesslich erreichter Anfallsfreiheit gaben sogar noch höhere Erfolgsraten an [7, 8]. Schon deswegen besteht nach wie vor Bedarf an weiteren Antiepileptika [9], nicht nur mit neuartigen Wirkmechanismen, sondern auch als Weiterentwicklung bzw. Derivat von bewährten Wirkstoffen. Brivaracetam ist ein solches neues Antiepileptikum. Dieser Artikel erhebt nicht den Anspruch einer allumfassenden Darstellung, zu nicht detailliert ausgeführten Aspekten sei auf die zahlreich vorliegenden anderen und unterschiedlich fokussierten Übersichtsarbeiten aus den letzten Jahren verwiesen [10 - 22].

Pharmakologie und Pharmakokinetik

Brivaracetam ($C_{11}H_{20}ON_2O_2$, UCB 34714, ATC-Code N03AX23, BRV) ist ebenso wie Levetiracetam ein dem Piracetam verwandtes Medikament der Racetamgruppe mit der Gemeinsamkeit eines Pyrollidonkerns und einer zusätzlichen 4-n-Propylseitenkette (**Abbildung 1**). Bei Levetiracetam hatten sich früh Hinweise auf eine Affinität

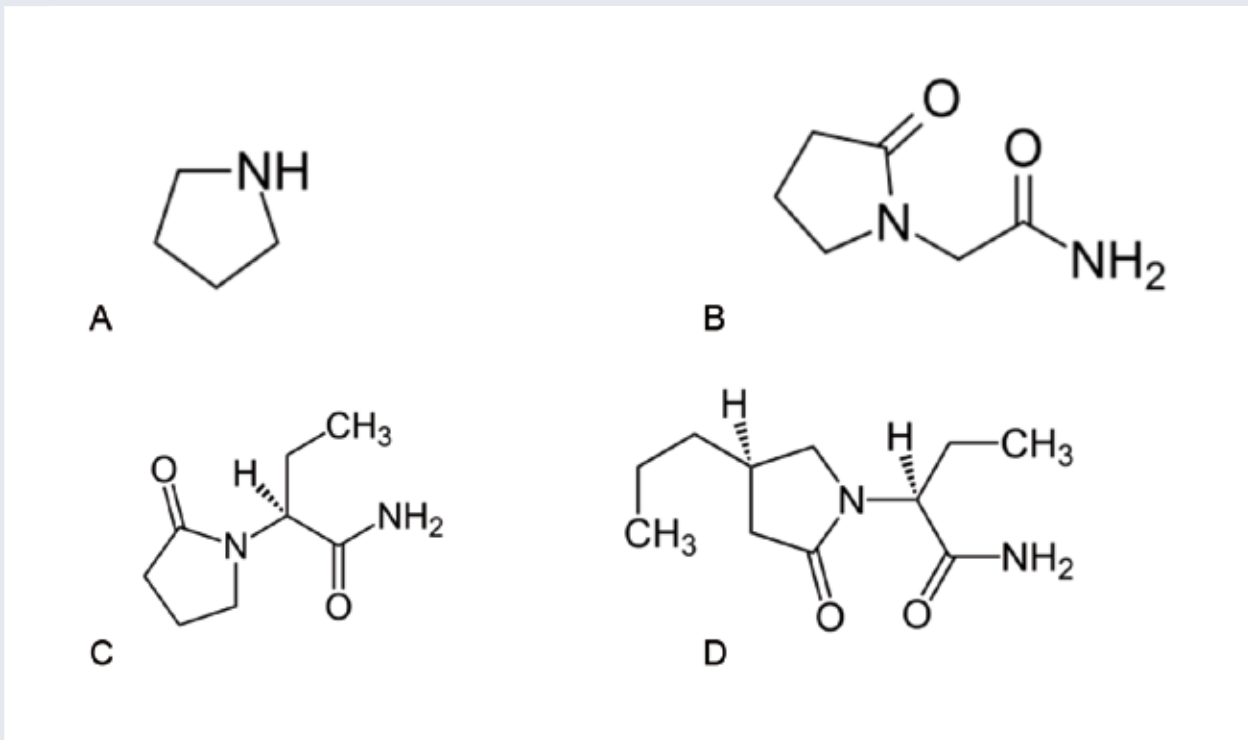


Abbildung 1. Strukturformeln von Pyrrolidon (A), Piracetam (B), Levetiracetam (C) und Brivaracetam (D)

zu einer speziellen Bindungsstelle im Gehirn ergeben, die in Tiermodellen mit der antiepileptischen Wirksamkeit korrelierte und später als synaptisches Vesikelprotein 2A (SV2A) identifiziert wurde. Daraufhin wurden zahlreiche weitere selektive SV2A-Liganden synthetisiert und getestet. Brivaracetam zeigte in präklinischen Studien sowohl eine deutlich höhere (10- bis 30-fache) SV2A-Affinität [23 - 27] als auch Lipophilie. Bei Nagern mit audiogenen Reflexanfällen zeigte sich dementsprechend im Vergleich zu Levetiracetam eine schnellere Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und Penetration in das Gehirngewebe mit einem deutlich rascheren Wirkungseintritt. Die bessere Permeabilität konnte *in vitro* auch in menschlichen Zellen nachgewiesen werden. Nach PET-Bindungsstudien bei Rhesusaffen mit einem SV2A-PET-Tracer und pharmakokinetischen Modellrechnungen kann davon ausgegangen werden, dass Brivaracetam sich nach intravenöser Gabe innerhalb von wenigen Minuten im Gehirn anreichert, was bei Levetiracetam erst nach etwa einer Stunde der Fall ist [28].

Nach oraler Einnahme erfolgt die Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt schnell und mit geringer interindividueller Variabilität. In der Leber kommt es zu einem mässigen First-pass-Effekt. Die Einnahme mit fettreicher Nahrung führt nur zu einer Verzögerung der Resorption ohne Effekt auf das Ausmass [29]. Die Eliminationshalbwertszeit von 8 bis 10 Stunden ermöglicht eine 2-mal tägliche Dosierung, und es besteht eine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration. Im Gegensatz zu Levetiracetam erfolgt die Elimination primär durch eine hepatische Metabolisierung mit primärer Hydrolyse der Acetamidgruppe und sekundä-

rer, durch Cytochrom-P450-2C19 (CYP2C19)-vermittelter Hydroxylierung. Zusätzlich werden durch Hydrolyse des Amidanteils saure Metaboliten gebildet, und durch eine CYP-vermittelte Hydroxylierung der n-Propyl-Seitenkette und Hydroxysäuremetabolite entstehen durch die Kombination der zwei bereits genannten Stoffwechselwege Hydroxymetabolite; nur knapp 10 % werden unverändert ausgeschieden [30]. Alle genannten Metabolite sind pharmakologisch inaktiv [31, 32]. Neben CYP2C19 sind auch CYP2C8 und CYP3A4 an der Verstoffwechslung beteiligt [33]. Trotz dieser Metabolisierungswege lag der Anteil unveränderten Brivaracetams im zirkulierenden Blut bei gesunden Probanden nach oraler Applikation von C14-markiertem Wirkstoff bei über 90 % [30, 32]. Die Elimination von Brivaracetam erfolgt fast ausschliesslich (ca. 95 %) renal [34].

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung steigt die Eliminationshalbwertszeit entsprechend der Schwere der hepatischen Schädigung mit entsprechender Zunahme der Exposition bzw. Bioverfügbarkeit deutlich um 50 - 60 % an [31], was eine entsprechende Dosisreduktion erfordert. Eine leichte Niereninsuffizienz hat nur einen mässigen Effekt auf die Brivaracetam-Clearance, während die Exposition der inaktiven Metaboliten bis auf das 10-fache erhöht ist [35]. Wahrscheinlich ist bei deutlicher Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung nötig. Für dialysepflichtige Patienten liegen bisher keine Erfahrungen vor, es ist aber davon auszugehen, dass wie bei Levetiracetam [36] ebenfalls eine Dosisreduktion erforderlich ist.

Zu medikamentösen Interaktionen von und mit Brivaracetam liegen bislang nur wenige Studien und begrenzte Erfahrungen vor. Die niedrige Eiweissbindung schliesst relevante Interaktionen aufgrund einer wechselseitigen Verdrängung aus. Nachdem wie bereits erwähnt verschiedene Cytochrom-P450-Enzyme an der teilweisen Metabolisierung von Brivaracetam beteiligt sind, sind entsprechende Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten möglich. Darüber hinaus sind weitere Effekte von Brivaracetam auf Stoffwechsellenzymen bekannt. So wird ein hemmender Effekt auf die für die Umwandlung von Epoxid in Epindiol verantwortliche Epoxidhydroxylase für ein Ansteigen von Carbamazepin-Epoxid nach Zugabe von Brivaracetam verantwortlich gemacht [37, 38]. Ein Absinken der Carbamazepin-Serumkonzentration könnte zumindest teilweise CYP3A4-vermittelt sein, obwohl zumindest für Tagesdosen bis zu 150 mg keine signifikanten Effekte auf die CYP3A-Aktivität beschrieben wurden [39]. Oberhalb der Zulassung liegende Tagesdosen von 400 mg Brivaracetam bewirkten einen mässiggradigen Anstieg der Serumkonzentration von Phenytoin [12], was bei vorbestehend hohen Werten in Anbetracht der sättigbaren, exponentiellen Pharmakokinetik von Phenytoin aber dennoch von hoher klinischer Relevanz sein kann. Während Brivaracetam-Tagesdosen hinsichtlich einer Interaktion mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 0,03 mg, Levonorgestrel 0,15 mg) unproblematisch zu sein scheinen, führten 400 mg/Tag zu einer Abnahme der Östrogen- bzw. Gestagenspiegel um 27 bzw. 23 % [40], was klinisch relevant sein kann. Umgekehrt bewirkten klassische Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin einen Abfall der Brivaracetam-Serumkonzentration um 29 %, 19 % bzw. 21 % [12]. Dies könnte sich bei einer etablierten Brivaracetam-Kombinationsbehandlung dann bemerkbar machen, wenn einer der genannten Enzyminduktoren abgesetzt oder durch ein nicht enzyminduzierendes Antiepileptikum ersetzt wird.

Brivaracetam ist in der Schweiz in oraler Form (Tabletten mit 10, 25, 50, 75 und 100 mg-Tabletten sowie Lösung mit 10 mg/ml zum Einnehmen) und parenteraler Zubereitungsform (Injektionslösung mit 50 mg/5ml) im Handel [41].

Wirksamkeit und Verträglichkeit in plazebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudien

Bei 18 Epilepsiepatienten mit bekannter Photosensitivität wurde in einer frühen Studie zur Überprüfung des Therapiekonzepts („proof of concept“, Phase IIa) die Wirksamkeit von verschiedenen Brivaracetam-Einzeldosen (10, 20, 40 und 80 mg) sowie Plazebo auf diesen EEG-Biomarker für Epilepsie untersucht. Brivaracetam führte auch schon in geringen Dosen bei 17 der 18 Patienten zu einer bis zu mehr als 2 Tage anhaltenden Unterdrückung der photoparoxysmalen Reaktion [42].

Bislang wurden 6 plazebokontrollierte, multi-zentrische randomisierte Doppelblindstudien mit Brivaracetam als Add-on-Therapie bei Epilepsien mit therapierefraktären, überwiegend fokalen Anfällen publiziert, alle im Parallelgruppendesign und mit Zerteilung der Tagesdosen auf eine morgendliche und abendliche Einnahme. Bei 2 der Studien handelte es sich um Phase-IIb- oder Dosisfindungsstudien, bei den anderen 4 um Phase-III- oder Zulassungsstudien. In die Phase-IIb-Studien wurden 157 bzw. 208 Patienten eingeschlossen, in die Phase-III-Studien zwischen 399 und 768 Patienten. Fünf Studien wurden mit fixen und eine mit variablen Dosen durchgeführt. In allen Studien zeigte sich eine gute Verträglichkeit von Brivaracetam. Eine der Phase-IIb- und 2 Phase-III-Studien konnten bezüglich der vordefinierten primären Wirksamkeitskriterien bzw. -parameter eine signifikante Wirksamkeit von Brivaracetam nachweisen.

Die erste Phase-IIb-Studie (N01193; [43]) wurde bei 208 Patienten im Alter zwischen 16 und 65 Jahren mit trotz Behandlung mit bis zu 2 Antiepileptika mindestens 4 fokalen oder fokal beginnenden Anfällen während einer 4-wöchigen Baseline durchgeführt. Die Patienten erhielten randomisiert (1:1:1:1) entweder Plazebo oder – ohne Auftitrering – über 7 Wochen Tagesdosen von 5 mg, 20 mg oder 50 mg Brivaracetam. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Häufigkeit fokal beginnender Anfälle pro Woche während der Behandlungsphase im Vergleich zu Plazebo. 198 der 208 Patienten (= 95,2 %) beendeten die Studie. Die Abnahme der Häufigkeit fokal beginnender Anfälle pro Woche gegenüber Plazebo war für die Tagesdosis von 50 mg Brivaracetam mit 22,1 % statistisch signifikant ($p = 0,004$), zusätzlich zeigten sich bei mehreren sekundären Wirksamkeitsparametern inklusive der 50 %-Responderraten signifikante Effekte. Die Verträglichkeit von Brivaracetam war gut, ein nebenwirkungsbezogener Therapieabbruch unter Zugabe von Plazebo mit 3,7 % sogar häufiger als unter Brivaracetam mit 2,6 %.

Die zweite Phase-IIb-Studie (N01114, NCT00175929; [44]) wurde in 42 Zentren in Europa (Belgien, Deutschland, England, Finnland, Frankreich, Niederlande, Polen, Spanien und Tschechische Republik) bei 157 Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 4 fokal beginnende Anfälle während einer 4-wöchigen prospektiven Baseline trotz Einnahme von bis zu 2 Antiepileptika. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 zu einer zusätzlichen Einnahme von Plazebo oder 50 bzw. 150 mg Brivaracetam. Auf eine 3-wöchige Auftitreringsphase folgte eine 7-wöchige Behandlungsphase mit konstanter Dosis (Maintenance). Von den 157 Patienten (= Intent-to-treat-Population) beendeten 148 (= 94,3 %) die Studie. Die prozentuale Abnahme der Anfallsfrequenz pro Woche im Vergleich zur Baseline als vordefinierter primärer Wirksamkeitsparameter war für beide Brivaracetamgruppen mit 14,7 % für 50 mg/Tag ($p = 0,093$) und 13,6 % für 150 mg/Tag ($p = 0,124$) im Vergleich zur Plazebo-

gruppe während der 7-wöchigen Maintenance-Phase statistisch nicht signifikant. Bei Einschluss der Auftitrungsphase war dies jedoch der Fall, und auch andere sekundäre Wirksamkeitsparameter wie die mediane prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz pro Woche im Vergleich zur Baseline oder die 50 %-Responderraten zeigten teilweise nur für die Maintenance-Phase eine signifikante Wirksamkeit von Brivaracetam.

Die erste der vier Phase-III-Studien (N01252, NCT00490035; [45]) wurde in Europa und Indien bei 399 Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren mit Brivaracetam-Tagesdosen von 20, 50 und 100 mg und unverändert beibehaltenen maximal 2 Basis-Antiepileptika (bei maximal 20 % der Patienten Levetiracetam) durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 2 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung pro Monat während einer 3-monatigen prospektiven Baselinephase. Die Patienten wurden den drei Brivaracetam-Dosen und Placebo randomisiert (1:1:1:1) zugeteilt. Es erfolgte keine Auftitrung und Behandlung mit der entsprechenden Dosis ab Tag 1 während der 12-wöchigen Therapiephase, anschließend entweder ein Abtittieren oder eine Weiterbehandlung in einer offenen Langzeitstudie. Primärer Wirksamkeits- und Endpunkt der Studie war die um den Placeboeffekt korrigierte prozentuale Abnahme der Anfallsfrequenz pro Woche gegenüber der Baseline, wobei aufgrund der prädefinierten sequenziellen Vergleiche für die 3 Dosierungen zum Erreichen des primären Wirksamkeits- und Endpunkts der Nachweis einer signifikanten Überlegenheit der 50 mg-Tagesdosis erforderlich war. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline, die 50 %-Responderraten und die Anfallsfreiheit (für alle Formen). Die Verträglichkeitsbewertung beinhaltete behandlungsbezogene unerwünschte Wirkungen. Von 399 randomisierten Patienten konnten 398 für die Intent-to-treat- und Verträglichkeitsanalysen berücksichtigt werden. 367 der 398 Patienten (92,2 %) beendeten die Studie und 345 (86,7 %) führten die Behandlung in der offenen Anschlussstudie fort. Insgesamt verfehlte die Studie ihren vordefinierten primären Wirksamkeits- und Endpunkt des Nachweises einer signifikanten Wirksamkeit von 50 mg Brivaracetam/Tag. Die placebokorrigierte prozentuale Anfallsreduktion betrug für 20 mg Brivaracetam/Tag 6,8 % ($p = 0,239$), für 50 mg Brivaracetam/Tag 6,5 % ($p = 0,261$), und für 100 mg Brivaracetam/Tag 11,7 % ($p = 0,037$). Die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline betrug für 20 mg Brivaracetam/Tag 30,0 % ($p = 0,019$), für 50 mg Brivaracetam/Tag 26,8 % ($p = 0,092$) und für 100 mg Brivaracetam/Tag 32,5 % ($p = 0,004$) gegenüber 17,0 % für Placebo. Die 50 %-Responderraten lagen für 20 mg Brivaracetam/Tag bei 27,3 % ($p = 0,339$), für 50 mg Brivaracetam/Tag ebenfalls bei 27,3 % ($p = 0,372$), und für 100 mg Brivaracetam/Tag bei 36,0 % ($p = 0,023$) im Vergleich zu 20,0 % für Placebo. Eine Anfallsfreiheit

während der 12-wöchigen Therapiephase wurde bei keinem Patienten der Placebogruppe und der Gruppe mit 50 mg Brivaracetam/Tag beobachtet, jedoch bei 2 Patienten unter 20 mg und 4 Patienten unter 100 mg Brivaracetam/Tag. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen unter Einnahme von Brivaracetam bestanden in Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel und Fatigue.

Die zweite Phase-III-Studie (N01253, NCT00464269; [46]) wurde in 5 Ländern (Australien, Brasilien, Kanada, Mexico und USA) bei 400 Patienten im Alter zwischen 16 und 70 Jahren mit Brivaracetam-Tagesdosen von 5, 20 und 50 mg und unverändert beibehaltenen maximal 2 Basis-Antiepileptika (bei maximal 20 % der Patienten war dabei Levetiracetam erlaubt) durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 8 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung während einer 2-monatigen prospektiven Baselinephase. Die Patienten wurden den drei Brivaracetam-Dosen und Placebo randomisiert (1:1:1:1) zugeteilt. Es erfolgte keine Auftitrung und Behandlung mit der entsprechenden Dosis ab Tag 1 während der 12-wöchigen Therapiephase, anschließend entweder ein Abtittieren über eine Woche oder eine Weiterbehandlung in einer offenen Langzeitstudie. Primärer Wirksamkeits- und Endpunkt der Studie war wiederum die um den Placeboeffekt korrigierte prozentuale Abnahme der Anfallsfrequenz pro Woche gegenüber der Baseline, wobei ebenfalls ein prädefinierter sequenzieller Vergleich für die 3 Dosierungen erfolgte (zunächst für 50, dann 20 und zuletzt 5 mg/Tag). Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline, die 50 %-Responderraten und die Anfallsfreiheit (für alle Formen). Zusätzlich erfolgten Post-hoc- und exploratorische Wirksamkeits-Subanalysen für verschiedene Anfallsformen. Die Verträglichkeitsbewertung beinhaltete behandlungsbezogene unerwünschte Wirkungen, darüber hinaus u. a. auch Labor- und EKG-Analysen. Von 400 randomisierten Patienten konnten 396 für die Intent-to-treat- und 392 für eine modifizierte Intent-to-treat-Analyse (mITT nach Ausschluss von 4 Patienten, davon 3 wegen Noncompliance von Studienzentren und 1 Patient mit einem wahrscheinlichen genetischen Epilepsiesyndrom und sehr vielen primär generalisierten Anfällen) berücksichtigt werden. 361 der 396 Patienten (91,2 %) beendeten die Studie. Die placebokorrigierte prozentuale Anfallsreduktion in der mITT-Analyse betrug für 5 mg Brivaracetam/Tag -0,9 % ($p = 0,885$), für 20 mg Brivaracetam/Tag 4,1 % ($p = 0,492$) und für 50 mg Brivaracetam/Tag 12,8 % ($p = 0,025$). Auch bei der prozentualen Reduktion fokaler Anfälle pro Monat im Vergleich zur Baseline fand sich für 50 mg Brivaracetam/Tag mit 22,0 % ein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,004$), nicht jedoch für die beiden niedrigeren Tagesdosen). Dies traf auch auf die Responderraten (mit 32,7 % vs 16,7 %; $p = 0,008$) und die mediane prozentuale Reduktion fokaler Anfälle pro Woche im Vergleich zur Baseline (mit 30,5 % vs. 17,8 %; $p = 0,003$) zu. Brivaracetam wurde in der

Regel gut vertragen. Die behandlungsbezogenen unerwünschten Wirkungen („treatment-emergent adverse events“, TEAEs) mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % und einer Differenz von mindestens 3 % gegenüber Placebo waren Somnolenz, Schwindel, Fatigue, grip-paler Infekt, Insomnie, Nasopharyngitis, Erbrechen, Diarrhoe, Harnwegsinfektion und Übelkeit.

Die dritte und grösste der Phase III-Studie (N01358, NCT01261325; [47]) wurde bei 768 Patienten aus 5 Kontinenten (Asien, Latein-Amerika, Osteuropa, USA und Westeuropa) im Alter von 16 bis 80 Jahren durchgeführt. Einschlusskriterium waren mindestens 8 fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung in der 8-wöchigen prospektiven Baseline unter Einnahme von maximal 2 Antiepileptika. Nachdem sich in den beiden anderen Studien gezeigt hatte, dass bei einer vorbestehenden Levetiracetam-Therapie kein zusätzlicher Nutzen von Brivaracetam zu erwarten ist, wurden entsprechende Patienten mit einer Einnahme in den letzten 3 Monaten ausgeschlossen. Ausserdem wurden deutlich höhere Brivaracetam-Dosen untersucht. Auf die Baseline folgte die 12-wöchige Behandlungsphase, an die sich eine offene Anschlussstudie oder ein 4-wöchiges Abtitrieren von Brivaracetam anschloss. Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung (1:1:1) zu Tagesdosen von 100 oder 200 mg Brivaracetam oder Placebo, wieder ohne Auftitrierung mit der vollen Dosis ab Tag 1. Die beiden primären Wirksamkeits-Zielparameter waren die prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz im Vergleich zu Placebo pro 28 Tage und die 50%-Responderrate im Vergleich von Baseline und Behandlungsphase. Von den 768 randomisierten Patienten wurden 760 in die Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Die prozentuale Reduktion der Anfallsfrequenz gegenüber Placebo pro 28 Tage betrug für 100 mg Brivaracetam/Tag 22,8 % ($p < 0,001$) und für 200 mg/Tag 23,2 % ($p < 0,001$). Die 50 %-Responderrate betrug für Placebo 21,6 %, für 100 mg/Tag 38,9 % (Unterschied gegenüber Placebo: $p < 0,001$) und für 200 mg/Tag 37,8 % (Unterschied gegenüber Placebo: $p < 0,001$), Nebenwirkungen traten unter Zugabe von Placebo fast ebenso häufig auf wie unter Zugabe von Brivaracetam, am häufigsten Somnolenz, Schwindel und Fatigue.

Die noch verbleibende vierte Phase-III-Studie (N01254, NCT00504881; [48]) wurde weltweit in 15 Ländern (Belgien, Deutschland, Hong Kong, Indien, Italien, Norwegen, Österreich, Republik Südafrika, Russische Föderation, Schweden, Singapur, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik und Ukraine) bei 480 Patienten mit therapieresistenten Epilepsien durchgeführt, dabei bis zu 20 % mit generalisierten Anfällen. Primäres Zielkriterium war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brivaracetam mit variablen Dosen, der Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit fokalen Anfällen war sekundäres Zielkriterium, und bei Patienten mit generalisierten Anfällen erfolgte lediglich eine explorative Analyse. Nach einer prospektiven 4-wöchigen Baseline wurden die Patienten im Ver-

hältnis 3:1 zu Brivaracetam (359) oder Placebo (121) randomisiert. Die Startdosis von Brivaracetam lag bei 20 mg/Tag und wurde in einer 8-wöchigen Dosisfindungsphase in Abhängigkeit von Wirksamkeit und Verträglichkeit auf bis zu 150 mg/Tag erhöht. In der anschliessenden ebenfalls 8-wöchigen Maintenance-Phase wurde die jeweils erreichte Dosis unverändert beibehalten, die gesamte Behandlungsphase betrug also 16 Wochen. 431 der Patienten hatten eine fokale und 49 eine generalisierte Epilepsie. 90 % der Brivaracetam-Patienten und 91,7 % der Placebogruppe beendeten die Studie. Nebenwirkungen traten bei 66,0 % bzw 65,3 % auf, waren in der Maintenance-Phase mit 36,8 % bzw 40,9 % deutlich seltener als in der Dosisfindungsphase und führten bei 6,1 % bzw. 5,0 % zum Studienabbruch. Die häufigsten Nebenwirkungen in der Behandlungsphase waren Kopfschmerzen (unter Brivaracetam 14,2 %, unter Placebo mit 19,8 % aber noch häufiger), Somnolenz (11,1 % vs 4,1%) und Schwindel (8,6 % vs 5,8 %). Psychiatrische Nebenwirkungen waren mit 12,3 % vs 11,6 % gleich häufig. Bei den sekundären Zielkriterien eines Wirksamkeitsnachweises bei den Patienten mit fokalen Anfällen war der Unterschied der 50 %-Responderraten mit 30,3 % für Brivaracetam gegenüber 16,7 % für Placebo statistisch signifikant ($p = 0,006$), während dies bei der auf die Baseline bezogenen prozentualen Reduktion der Anfallsfrequenz pro Woche nicht der Fall war. Bei den Patienten mit nur generalisierten Anfällen nahm deren durchschnittliche Häufigkeit bei 38 Patienten unter Brivaracetam von 1,42 in der Baseline auf 0,63 in der Behandlungsphase ab, bei 13 Patienten unter Placebo von 1,47 auf 1,26. Insgesamt belegte die Studie die gute Verträglichkeit einer individuell dosierten Brivaracetam-Therapie.

In der Folge wurden mehrere gepoolte Metaanalysen von Phase-IIb- und III-Studien publiziert, die aber jeweils nur eine Auswahl der vorgestellten Studien berücksichtigten. Eine der Analysen [49] schloss fünf Studien ein und zeigte, dass Brivaracetam in Dosierungen zwischen 20 und 150 mg/Tag mit signifikant höheren 50 %-Responderraten als Placebo einherging. Weitere gepoolte Metaanalysen an 1639 Patienten [50] bzw. 2399 Patienten [16] belegten eine deutlich erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit des Ansprechens unter Brivaracetam im Vergleich zu Placebo. Eine Metaanalyse der drei Phase-III-Zulassungsstudien mit fixen Dosen [51] bezog sich bei den fast 1200 zur Wirksamkeitsbewertung verfügbaren Patienten auf die um den Placeboeffekt verminderte Wirksamkeit. Für eine Tagesdosis von 50 mg (= 2 x 25 mg) ergab sich für den von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) bevorzugten Zielparameter einer Reduktion der medianen Anfallsfrequenz pro 28 Tage ein Effekt von 19,5 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 8,0 % - 9,6 %; $p = 0,0015$), für 100 mg (= 2 x 50 mg) 24,4 % (KI 16,8 % - 31,2 %; $p = 0,00001$) und für 200 mg (= 2 x 100 mg) 24,0 % (KI 15,3 % - 31,8 %). Die von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) bevorzugten 50 % Responderrate waren die Resultate

tate für Tagesdosen von 50 mg 34,2 % ($p = 0,0015$), für 100 mg 39,5 % ($p = 0,00001$) und für 200 mg 37,8 % ($p = 0,00003$) im Vergleich zu nur 20,3 % für Plazebo ($p = 0,01$).

Eine Metaanalyse der Verträglichkeit von Brivaracetam in acht randomisierten kontrollierten Studien (ausser den vorgestellten 6 auch 2 bei Unverricht-Lundborg-Krankheit [52]) mit insgesamt 2505 Patienten, von denen 1178 mit Brivaracetam behandelt worden waren, wertete die schweren unerwünschten Wirkungen, Abbruchraten und behandlungsbezogenen unerwünschten Wirkungen (TEAEs) aus [53]. Ausser Schwindel und Fatigue fand sich noch eine signifikant häufigere Assoziation mit Rückenschmerzen, was auch schon in jeweils einer der Phase-II- und Phase-III-Studien [44, 48] aufgefallen war und noch weiterer Analysen bedarf.

Erfahrungen seit der Zulassung und Off-label-Anwendungen

Eine Analyse der Postmarketing-Erfahrungen mit Brivaracetam bei 262 zu 90 % u. a. mit Levetiracetam vorbehandelten Patienten deutscher Epilepsiezentren mit überwiegend (87 %) fokalen, darüber hinaus aber auch – ausserhalb der Zulassung – genetischen (idiopathischen) generalisierten (7 %) und symptomatisch generalisierten sowie nicht klassifizierten (jeweils 3 %) Epilepsien und einer Verlaufsbeobachtung bis zu einem Jahr zeigte Retentionsraten von 79,4 % nach 3 und 75,8 % nach 6 Monaten [53]. Die 50 %-Responderrate lag nach 3 Monaten bei 41,2 % (14,9 % Anfallsfreiheit) und nach 6 Monaten bei 40,5 % (15,3 % Anfallsfreiheit). Eine Levetiracetam-induzierte Somnolenz besserte sich nach Umstellung auf Brivaracetam bei 17 von 24 Patienten (70,8 %) und verhaltensbezogene unerwünschte Wirkungen bei 20 von 35 Patienten (57,1 %). Allerdings erhöhte ein Auftreten verhaltensbezogener (psychischer und psychiatrischer) unerwünschter Wirkungen unter Levetiracetam auch das entsprechende Risiko

Tabelle 1: Einige Vor- und Nachteile von Brivaracetam aus klinischer Sicht

Vorteile	Nachteile
Derivat von Levetiracetam	Keine direkte Vergleichsstudie
Orale und parenterale Zubereitungsform	Keine Zulassung zur Statustherapie
Gross angelegtes Studienprogramm zum Wirksamkeitsnachweis	Teilweises Verfehlen der primären Wirksamkeitsparameter
Schon niedrige Dosen wirksam	Keine Dosis-Wirkungs-Beziehung
Im Vergleich zu Levetiracetam: - raschere BHS-Passage - weniger psychiatrische Nebenwirkungen - weniger Wirkstoff (kleinere Tabletten)	Im Vergleich zu Levetiracetam: - zusätzlich Natriumkanalblocker - mehr medikamentöse Interaktionen - keine bessere Wirksamkeit

unter einer nachfolgenden Brivaracetamtherapie (Odds ratio 3,48; 95 % Konfidenzintervall 1,53 - 7,95). Die Wirksamkeit von Brivaracetam war bei den nicht mit Levetiracetam behandelten Patienten am besten.

Ergänzend liegt ein monozentrischer Erfahrungsbericht eines weiteren deutschen Epilepsiezentrums mit retrospektiver Auswertung von 101 erwachsenen Patienten mit mindestens 6-monatiger Verlaufsbeobachtung sowie einer Startdosis von Brivaracetam von mindestens 50 mg/Tag und einer medianen Erhaltungsdosis von 200 mg (Bereich 50 - 400 mg; [54]) vor. Sowohl die Retentionsrate als auch die 50 %-Responderrate und die Häufigkeit anfallsfreier Patienten lagen mit 51,5 %, 27,8 % und 7 % deutlich niedriger. Unerwünschte Wirkungen wurden bei 37 Patienten (37 %) beobachtet, am häufigsten Schwindel (16 %) und Somnolenz (11 %). Daneben traten aber auch psychiatrische Nebenwirkungen wie vermehrte Reizbarkeit, Aggressivität, Depression oder Psychosen auf. Bei 43 Patienten erfolgte ein problemloses abruptes Umstellen von Levetiracetam auf Brivaracetam, bei 26 dieser Patienten (60 %) wurde dies jedoch innerhalb von 6 Wochen in erster Linie wegen keiner verbesserten Wirksamkeit wieder rückgängig gemacht. Bei 5 Patienten kam es nach einem Wechsel zu Brivaracetam sogar zu einer Zunahme der Anfallshäufigkeit und -schwere.

Tierexperimentell war Brivaracetam auch bei Nagern mit einem induzierten Status epilepticus wirksam und reduzierte darüber hinaus die Häufigkeit später auftretender spontaner Anfälle, besonders in Kombination mit Diazepam [55]. In Analogie zu dem Einsatz des inzwischen trotz nach wie vor fehlender Zulassung für diese Indikation häufig eingesetzten Levetiracetams war zu erwarten, dass auch Brivaracetam „off label“ beim Status epilepticus zum Einsatz kommt. Inzwischen liegt ein erster Erfahrungsbericht aus 2 deutschen Epilepsiezentren (Frankfurt am Main und Greifswald) über 11 erwachsene Status-Patienten mit einem medianen Alter von 64 Jahren und einer medianen Statusdauer von immerhin 5 Tagen vor dem Einsatz von Brivaracetam bei 4 zuvor eingesetzten anderen Antiepileptika vor [56]. Mit Initialdosen zwischen 50 und 400 mg (Median 100 mg) und Tagesdosen zwischen 100 und 400 mg (Median 200 mg) gelang eine Statusdurchbrechung innerhalb der ersten 24 Stunden bei 3 Patienten (= 27 %), ohne dass schwere Nebenwirkungen auftraten.

Wie bei allen neuen Antiepileptika gibt es kurz nach der Zulassung nach viele offene Fragen [57]. Aussagekräftige Daten zur Sicherheit der Einnahme während einer Schwangerschaft liegen bislang ebensowenig vor wie Studien zur Wirksamkeit- und Verträglichkeit bei Kindern und Jugendlichen bis zum 16. Lebensjahr oder im höheren Lebensalter. Die europäische Arzneimittelzulassungsbehörde hat u. a. auf die folgenden Aspekte hingewiesen [58]:

- einzelne Fallberichte mit Neutropenien in klinischen Studien,
- keine ausreichenden Erfahrungen mit Intoxikationen,
- keine ausreichenden Erfahrungen zur Langzeitsicherheit und -verträglichkeit.

Eine Zusammenstellung der Vor- und Nachteile von Brivaracetam aus klinischer Sicht findet sich in **Tabelle 1**.

Referenzen

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-319
2. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-1554
3. Elger CE, Berkenfeld R, Bast T et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 30.05.2017)
4. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 375-381
5. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-389
6. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70: 54-65
7. Bauer J, Buchmüller L, Reuber M, Burr W. Which patients become seizure free with antiepileptic drugs? An observational study in 821 patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 55-59
8. Steinhoff BJ, Staack AM, Wisniewski I. Seizure control with antiepileptic drug therapy in 517 consecutive adult outpatients at the Kork Epilepsy Centre. *Epileptic Disord* 2012; 14: 379-387
9. Rüegg S. Zukünftige Antiepileptika. *Epileptologie* 2017; 34: 87-99
10. Schulze-Bonhage A. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1959-1966
11. Mula M. Brivaracetam for the treatment of epilepsy in adults. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 361-365
12. Mumoli L, Palleria C, Gasparini S et al. Brivaracetam: review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 5719-5725; Erratum: *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 6509
13. Ferlazzo E, Russo E, Mumoli L et al. Profile of brivaracetam and its potential in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2967-2973
14. Klein P, Tyrlíkova I, Brazdil M, Rektor I. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 283-295
15. Strzelczyk A, Klein KM, Willems LM et al. Brivaracetam in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 637-645
16. Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N et al. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 86: 1344-1352
17. Gao L, Li S. Emerging drugs for partial-onset epilepsy: a review of brivaracetam. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 719-734

18. Zaccara G. Brivaracetam: new compound approved for the treatment of epilepsy. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52: 219-227
19. Hoy SM. Brivaracetam: A review in partial-onset (focal) seizures in patients with epilepsy. *CNS Drugs* 2016; 30: 761-772
20. Brandt C, May TW, Bien CG. Brivaracetam as adjunctive therapy for the treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: the current evidence base. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 474-482
21. Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 643-657
22. Kappes JA, Hayes WJ, Strain JD, Farver DK. Brivaracetam: an adjunctive treatment for partial-onset seizures. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 811-817
23. Kenda BM, Matagne AC, Talaga PE et al. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *J Med Chem* 2004; 47: 530-549
24. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B et al. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1662-1671
25. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol* 2011; 664: 36-44
26. Kaminski RM, Gillard M, Klitgaard H. Targeting SV2A for discovery of antiepileptic drugs. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds): *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet], 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012
27. Klitgaard H, Matagne A, Nicolas JM et al. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia* 2016; 57: 538-548
28. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* 2016; 57: 201-209
29. Sargentini-Maier ML, Rolan P, Connell J et al. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 680-688
30. Sargentini-Maier ML, Espie P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 36-45
31. Stockis A, Sargentini-Maier ML, Horsmans Y. Brivaracetam disposition in mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 633-641
32. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH et al. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Tenth Eilat Conference (EILATX). *Epilepsy Res* 2010; 92: 89-124
33. Whomsley R, Brochot A, Dell'Aiera S et al. Identification of the cytochrome P450 isoforms responsible for the hydroxylation of brivaracetam. *The AAPS Journal (Annual symposium abstract; zitiert von [30])*
34. Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 71-77
35. Sargentini-Maier ML, Sokalski A, Boulanger P et al. Brivaracetam disposition in renal impairment. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1927-1933
36. Hintz M, Schulze-Bonhage A. Antiepileptika-Therapie bei Einschränkung der Nierenfunktion. *Akt Neurol* 2015; 42: 86-92
37. von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 84-87
38. Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. *Epilepsy Res* 2015; 113: 19-27
39. Stockis A, Watanabe S, Scheen AJ. Effect of brivaracetam on CYP3A activity, measured by oral midazolam. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 543-548
40. Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2014; 55: e27-e31
41. Briviact®. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz®. Online: <https://compendium.ch/mpro/mnr/27496/html/de?Platform=Desktop> (abgerufen am 30.05.2017)
42. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Genton P, Parain D et al. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. *Neurology* 2007; 69: 1027-1034
43. French JA, Costantini C, Brodsky A et al. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2010; 75: 519-525
44. van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M et al. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 2013; 54: 89-97
45. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B et al. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 47-56
46. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B et al. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 57-66
47. Klein P, Schiemann J, Sperling MR et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015; 56: 1890-1898
48. Kwan P, Trinka E, van Paesschen W et al. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 55: 38-46
49. Tian X, Yuan M, Zhou Q, Wang X. The efficacy and safety of brivaracetam at different doses for partial-onset epilepsy: a meta-analysis of placebocontrolled studies. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1755-1767
50. Ma J, Huang S, You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* 2015; 114: 59-65
51. Ben-Menachem E, Mameniškienė R, Quarato PP et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology* 2016; 87: 314-323
52. Kalviainen R, Genton P, Andermann E et al. Brivaracetam in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): results from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsia* 2016; 57: 210-221
52. Zhu LN, Chen D, Chen T et al. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure* 2017; 45: 7-16
53. Steinig I, von Podewils F, Möddel G et al. Postmarketing experience with rivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. *Epilepsia* 2017; 58: 1208-1216

54. Steinhoff BJ, Bacher M, Bucurenciu I et al. Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy – A mono-center survey. *Seizure* 2017; 48: 11-14
55. Niquet J, Suchomelova L, Thompson K et al. Acute and long-term effects of brivaracetam and brivaracetam-diazepam combinations in an experimental model of status epilepticus. *Epilepsia* 2017; 58: 1199-1207
56. Strzelczyk A, Steinig I, Willems LM et al. Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals. *Epilepsy Behav* 2017; 70: 177-181
57. French J. Will brivaracetam help my patient? Only time will tell. *Epilepsy Curr* 2017; 17: 35-36
58. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, englisch European Medicines Agency; ehemals EMEA, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). Summary of the risk management plan (RMP) for Brivact (brivaracetam) (EMA/818067/2015) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/003898/WC500196680.pdf; abgerufen am 30.05.2017

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Günter Krämer
Neurozentrum Bellevue
Theaterstr. 8
CH 8001 Zürich
Tel. 0041 44 295 30 45
g.kraemer@epilepsie-med.de