

Aus der Klinik für Neurologie
am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der Medikamentenverträglichkeit und -wirksamkeit
bei Patienten mit Epilepsie nach Initiierung einer Behandlung mit
Brivaracetam bei im Vorfeld erfolgter Levetiracetam-Therapie – eine
retrospektive Anwendungsbeobachtung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Katja Lehmann
aus **Kiel**

Kiel **2019**

Aus der Klinik für Neurologie
am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der Medikamentenverträglichkeit und -wirksamkeit
bei Patienten mit Epilepsie nach Initiierung einer Behandlung mit
Brivaracetam bei im Vorfeld erfolgter Levetiracetam-Therapie – eine
retrospektive Anwendungsbeobachtung**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Katja Lehmann
aus **Kiel**

Kiel **2019**

1. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Helmut Laufs, Klinik für Neurologie
2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. Andreas van Baalen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin II

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel den 26.03.2020

gez.: Priv.-Doz. Dr. Nils Margraf

Vorsitzender der Prüfungskommission

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung:	1
1.1 Epilepsie – allgemeine Grundlagen	1
1.2 Eigenschaften und Probleme der antikonvulsiven Therapie	2
1.3 Eigenschaften von Levetiracetam	4
1.4 Eigenschaften von und erste Erfahrungen mit Brivaracetam (BRV)	5
1.5 Problemhintergrund und derzeitiger Wissensstand	6
1.6 Untersuchungsziel und Fragestellung	7
2. Methoden	9
2.1 Studiendesign	9
2.2 Studienpopulation	9
2.3 Datenerhebung	10
2.4 Statistische Auswertung der Daten	11
2.4.1 Charakterisierung der Kohorte	11
2.4.2 Auftreten und Häufigkeit der Störwirkungen vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Einnahme	12
2.4.3 Veränderungen bezüglich der affektiven Störwirkungen nach BRV-Gabe speziell von Aggressivität/Gereiztheit	12
2.4.4 Gegenüberstellung der Ausprägung von Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Therapie	13

2.4.5 Anfallsfrequenz vor und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie	13
2.4.6 Auswirkungen unterschiedlicher Epilepsieätiologien auf den Therapieerfolg	14
2.4.7 Responder versus Non-Responder hinsichtlich Anfallsfrequenz und Summe der Störwirkungen	14
2.4.8 Profiteure versus Nicht-Profiteure der BRV-Therapie	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Charakteristika der Kohorte	16
3.2 Auftreten und Häufigkeit der Störwirkungen vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Einnahme	17
3.3 Veränderungen bezüglich der affektiven Störwirkungen nach BRV-Gabe speziell von Aggressivität/Gereiztheit	21
3.4 Gegenüberstellung der Ausprägung von Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Therapie	22
3.5 Anfallsfrequenz vor und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie	23
3.6 Auswirkungen unterschiedlicher Epilepsieätiologien auf den Therapieerfolg	24
3.7 Responder versus Non-Responder hinsichtlich Anfallsfrequenz und Summe der Störwirkungen	25
3.8 Profiteure versus Nicht-Profiteure der BRV-Therapie	26
4. Diskussion	30
4.1 Untersuchungsziel und Fragestellung	30
4.1.1 Verträglichkeit der BRV Therapie insbesondere hinsichtlich der psychotropen Störwirkungen, Ergebnisdiskussion im Kontext der Literatur	30
4.1.2 Wirksamkeit der BRV Therapie hinsichtlich der Anfallsfrequenz, Ergebnisdiskussion im Kontext der Literatur	33

4.1.3 Wirksamkeit und Verträglichkeit der BRV Therapie gemessen an der Retentionsrate, Ergebnisdiskussion im Kontext der Literatur	35
4.2 Material, Methoden, Limitierungen	36
4.3 Ausblick	37
5. Zusammenfassung	38
6. Literaturverzeichnis	40
7. Anhänge	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Kohorte	17
Tabelle 2: Auftreten und Häufigkeit der Störwirkungen vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Einnahme.	19
Tabelle 3: Kreuztabelle: Störwirkungen Responder/Non-Responder versus Anfallsfrequenz Responder/Non-Responder unter BRV	26
Tabelle 4: Profiteure vs. Nicht-Profiteure der BRV-Therapie	27
Tabelle 5: Responder vs. Non-Responder hinsichtlich Anfallsfrequenz	43
Tabelle 6: Responder vs. Non-Responder hinsichtlich der Anzahl der Störwirkungen	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ZNS-assoziierte Störwirkungen vor und nach BRV-Gabe	20
Abbildung 2: Psychotrope Störwirkungen vor und nach BRV-Gabe	20
Abbildung 3: Gegenüberstellung sonstiger Störwirkungen vor und nach BRV-Gabe	21
Abbildung 4: Veränderung der Häufigkeit der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit nach BRV-Gabe	21
Abbildung 5: Veränderung der Häufigkeit „affektive Störwirkung“ nach BRV-Gabe	22
Abbildung 6: Anzahl der Patienten und Ausprägung der Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie	23
Abbildung 7: Veränderung der Anfallsfrequenz nach BRV-Gabe	24
Abbildung 8: Reduktion der Anfallsfrequenz und der Summe der Störwirkungen unter BRV bei Epilepsien struktureller Ätiologie ausgenommen vaskuläre Genese	25
Abbildung 9: Reduktion der Anfallsfrequenz und der Summe der Störwirkungen bei Epilepsien zerebrovaskulärer (struktureller) Ätiologie unter BRV	25
Abbildung 10: Profiteure versus Nicht-Profiteure der BRV-Therapie	28

Abkürzungsverzeichnis

AED	Anti epilepsy drug
AF	Anfallsfrequenz
BRV	Brivaracetam
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
LEV	Levetiracetam
NR	Non-Responder
R	Responder
SD	Standardabweichung
SV2A	Synaptic vesicle glycoprotein 2A
SW	Störwirkung
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Untersuchung der Medikamentenverträglichkeit und -wirksamkeit bei Patienten mit Epilepsie nach Initiierung einer Behandlung mit Brivaracetam bei im Vorfeld erfolgter Levetiracetam-Therapie – eine retrospektive Anwendungsbeobachtung

1. Einleitung:

1.1 Epilepsie – allgemeine Grundlagen

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Laut WHO sind weltweit insgesamt etwa 50 Millionen Menschen an Epilepsie erkrankt. Die Wahrscheinlichkeit eines einmalig im Laufe des Lebens auftretenden epileptischen Anfalls wird mit >10% angegeben (vgl. World Health Organization, 2019). In Deutschland liegt die Epilepsie-Prävalenz bei 0,5-1.0%, hinsichtlich der Anzahl an Neuerkrankungen liegt hier die Inzidenz bei ca. 0,04% (Brandt, Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, 2019). Die Inzidenz der Epilepsie ist in höherem Lebensalter am größten (Krakow, 1999). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an einer Epilepsie zu erkranken liegt bei ca. 3-4% (Hesdorffer, 2011).

Im Rahmen eines epileptischen Anfalls kommt es zu abnormen neuronalen Entladungen der Hirnrinde durch eine pathologisch verstärkte Erregung oder eine verminderte Hemmung der physiologischen Erregung. Abhängig von dem betroffenen Hirnareal kommt es zu Störungen entsprechend der diesem Areal zugeordneten Funktionen wie z.B. Sensibilität, Motorik, Kognition oder Bewusstsein. Die Anfallsfrequenz variiert von einem einzigen Anfall zeitlebens bis zu mehreren Anfällen pro Tag. „Von der Anfallsphase können die unmittelbar folgende (postiktale Phase) und die Zwischenanfallsphase (interiktale Phase) abgegrenzt werden. Die Anfallsdauer beträgt Sekunden bis Minuten (Burgis, 2008).“ Neben den Anfällen selbst ist es die interiktale Phase, die das Leid der Menschen mit Epilepsie bestimmt, geprägt von den Auswirkungen der Epilepsie selbst sowie den Störwirkungen der Medikation (Brodie, 2010).

Epilepsien lassen sich entsprechend der Epilepsieklassifikation der International League Against Epilepsy (ILAE) in Anfallsform (Beginn fokal, generalisiert, unbekannt), Art der Epilepsie (fokal, generalisiert, kombiniert generalisiert und fokal sowie unklassifiziert),

Epilepsiesyndrom (idiopathisch generalisiert, selbstlimitiert fokal) und Ätiologie (strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunvermittelt, unbekannt) einteilen (Scheffer, 2018).

Die Einteilung der Anfälle nach Ursprung bzw. Anfallstyp ist komplex, und es werden fokale von primär generalisierten Anfällen unterschieden. Im Rahmen der fokalen Anfälle, welche einem lokal, abgrenzbaren Hirnareal zuzuordnen sind, kann die Ausprägung zwischen Anfällen ohne Verlust des Bewusstseins und Anfällen mit Störung des Bewusstseins bis zur Ausbildung sekundär bilateral tonisch-klonischer Anfälle variieren. Bei den primär generalisierten Anfällen kommt es im Bereich beider Hirnhemisphären zu abnormen neuronalen Entladungen mit hieraus resultierenden ausgeprägten Störungen des Bewusstseins.

Zu den möglichen provozierenden Faktoren, welche die Entstehung eines Anfalls begünstigen können, zählen beispielsweise akute Infektionen, Elektrolytstörungen, Alkohol sowie die cerebrale Erregbarkeit steigernde Medikamente.

1.2 Eigenschaften und Probleme der antikonvulsiven Therapie

Die hohe Variabilität hinsichtlich Anfallsausprägung, -frequenz und -dauer sowie das Auftreten möglicher, den Alltag und das Befinden der Betroffenen mitunter stark beeinträchtigende Wechsel- und Störfwirkungen stellen eine große Herausforderung an die medikamentöse Therapie der Epilepsie dar.

Die pharmakologischen Wirkorte und -mechanismen der antikonvulsiven Pharmaka sind vielfältig. „Antikonvulsiva greifen direkt in die Funktion von Ionenkanälen ein, wirken auf Rezeptoren für Neurotransmitter oder Neuromodulatoren, verändern die Konzentrationen der endogenen Transmitter (...) oder interagieren mit Speichervesikeln“ (Aktories, 2017). Verallgemeinernd betrachtet bestehen die Hauptwirkmechanismen der antikonvulsiven Pharmaka in einer Verstärkung der Hemmung (z.B. im Bereich spannungsabhängiger Natrium- und Kalziumkanäle) bzw. Erregungshemmung (z.B. Verstärkung der Wirkung von GABA) auf neuronaler Ebene. Antikonvulsive Wirkstoffe führen auf diesem Wege zwar zu einer Unterdrückung der Anfallssymptome, eine kausale Therapie der bestehenden Epilepsie können Antikonvulsiva jedoch nicht leisten. Aus eben diesem Grunde ist oftmals eine lebenslange Pharmakotherapie notwendig.

Allgemein lässt sich eine Unterteilung der antikonvulsiven Pharmaka in ältere (klassische) sowie neuere Antikonvulsiva vornehmen. Zu den klassischen Antikonvulsiva werden unter anderem Phenobarbital, Phenytoin, Ethosuximid, Carbamazepin, Valproinsäure und

Diazepam gezählt, während z.B. Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin, Oxcarbazepin, Topiramat, Zonisamid, Lacosamid und Levetiracetam den neueren Antikonvulsiva zugeordnet werden. Eine Beziehung zwischen dem Wirkmechanismus eines Antikonvulsivums und seiner Wirksamkeit lässt sich nicht erkennen. Weisen klassische Antikonvulsiva tendenziell eine mäßige therapeutische Breite, zahlreiche Störwirkungen sowie Interaktionen auf, so ist die therapeutische Breite der neueren Antikonvulsiva in der Regel deutlich größer bei gleichzeitig geringeren Störwirkungen und Arzneimittelinteraktionen (Karow, 2015). Den neueren Antikonvulsiva wird somit bei gleicher Wirksamkeit insgesamt eine deutlich bessere Verträglichkeit zugeschrieben (Brodie, 2017).

Zu den allgemeinen Nebenwirkungen unter antikonvulsiver Medikation zählen beispielsweise Müdigkeit, Unruhe, Konzentrationsstörungen, Depressionen, Schlaflosigkeit oder eine erhöhte Anfallsfrequenz. Die Therapie mit neueren Antikonvulsiva (z.B. Levetiracetam) wird assoziiert mit dem Auftreten psychotroper Störwirkungen beispielsweise in Form von Nervosität, emotionaler Labilität, Unruhe, Ängste, Depressionen und dem Auftreten von Persönlichkeitsstörungen (Harden, 2001).

Das primäre Therapieziel sollte die Anfallsfreiheit bzw. Reduktion von Anfallsfrequenz und Anfallsintensität bei gleichzeitig möglichst gering ausgeprägten Störwirkungen sein. Zu den sekundären Therapiezielen zählen beispielsweise die Normalisierung bzw. Verbesserung der schulischen bzw. beruflichen Situation, Erhalt oder Wiedererlangung der Fahrtauglichkeit und das Vermeiden anfallsbedingter Verletzungen.

Bei der Wahl des geeigneten Wirkstoffs spielen individuelle Faktoren wie Alter, Anfallstyp, Begleitmedikation und Verträglichkeit eine wichtige Rolle. „Der wichtigste prognostische Faktor im Hinblick auf die erstrebte Anfallsfreiheit ist die Zahl der Anfälle vor dem Beginn einer effektiven Behandlung – je mehr Anfälle, desto schlechter die Prognose für eine noch zu erzielende Anfallsfreiheit“ (Aktories, 2017). Der Beginn einer antikonvulsiven Therapie sollte zunächst als Monotherapie erfolgen. Bei mangelnder Wirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit bzw. einer Kombination beider sollte zunächst ein alternativer Wirkstoff in Monotherapie gewählt werden. Insgesamt profitieren ca. 70% der Patienten von einer Monotherapie und erlangen Anfallsfreiheit. Für die 30% der Patienten, die nicht von der Monotherapie profitiert haben, kann eine Kombinationstherapie in Erwägung gezogen werden. Die Kombination von Antikonvulsiva mit sich ergänzenden unterschiedlichen Wirkmechanismen führt bei den 30 % der Patienten, die unter Monotherapie keine Verbesserung erfuhren, zur Anfallsfreiheit in ca. 20-30% der Fälle (Bönisch, 2016).

1.3 Eigenschaften von Levetiracetam

Bei dem unter dem Freinamen Levetiracetam (Handelsname: Keppra R) geführten neueren Antikonvulsivum, handelt es sich um ein Pyrrolidinpräparat. Levetiracetam gilt aufgrund guter Verträglichkeit (Mohanraj, 2005) und geringem Interaktionsrisiko als bevorzugtes Mittel der ersten Wahl in der Behandlung fokaler Epilepsien (Elgner, Berkenfeld, Deutsche Gesellschaft für Epilepsie (DGN), 2019).

Weiterhin umfasst das Indikationsspektrum die Zusatztherapie sekundär generalisierter, tonisch-klonischer sowie primär generalisierter Anfälle. Als Darreichungsform stehen Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen sowie intravenöse Formulierungen zur Verfügung. Bei insgesamt guter Verträglichkeit wurden jedoch auch unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit, Schwindel, Nervosität, Reizbarkeit, Angst, Depressionen, Schlafstörungen u.a. beobachtet (Fachinformation UCB Levetiracetam, 2018). Auch über das Auftreten von Aggressivität als psychotroper Störwirkung wird berichtet (Stephen, 2011). Als vorteilhaft sind bei großer therapeutischer Breite neben der schnellen Eindosierbarkeit und schnellem Wirkbeginn ein geringes Ausmaß an Arzneimittelinteraktionen zu nennen. Die Elimination erfolgt ausschließlich renal (Karow, 2015).

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam ist bislang nicht vollständig geklärt, neben der Blockade von neuronalen Kalziumkanälen (Ca^{2+}), beruht das Hauptwirkprinzip von Levetiracetam auf einer Bindung an das vesikuläre Exozytoseprotein SV2A (synaptic vesicle glycoprotein 2A) mit hieraus resultierender Freisetzung von GABA. Bei SV2A handelt es sich um ein integrales Membranprotein, welches in allen synaptischen Vesikeln vorkommt und vermutlich im Rahmen der Neurotransmitterfreisetzung regulatorische Funktionen erfüllt (Lynch 2004).

Levetiracetam dringt im Bereich glutamaterger Axonendigungen in entleerte, ursprünglich den Neurotransmitter Glutamat speichernde Vesikel ein und bindet hier an SV2A. Levetiracetam reichert sich auf diese Weise in sehr häufig rezirkulierenden Vesikeln, wie z. B. den Vesikeln von Glutamat-Axonendigungen im Rahmen eines epileptischen Anfalles an. Eben diese aktivitätsabhängige Anreicherung vermindert selektiv die nachfolgende Transmitterfreisetzung aus entsprechenden Axonendigungen. Die Freisetzung des Transmitters Glutamat und somit die neuronale Erregung werden demzufolge gehemmt (Aktories, 2017).

1.4 Eigenschaften von und erste Erfahrungen mit Brivaracetam (BRV)

Bei dem relativ neu klinisch zugelassenen antikonvulsiven Wirkstoff Brivaracetam (Handelsname BRIVIACT), handelt es sich um ein Antikonvulsivum der neueren Generation (Markteinführung am 14.02.2016). Strukturell mit dem Levetiracetam verwandt findet das Pyrrolidon-Derivat Brivaracetam laut Herstellerangaben (Fachinformation BRIVIACT, 2017) Anwendung in der Zusatzbehandlung (add-on-Therapie) bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Jugendlichen ab 16 Jahren und Erwachsenen mit Epilepsie.

Als Darreichungsform stehen Filmtabletten, Lösung zum Einnehmen sowie Injektions-/Infusionslösungen zur Verfügung. Zu Behandlungsbeginn, kann direkt am ersten Tag mit einer therapeutischen Dosis von 50 mg/Tag oder 100 mg/Tag begonnen werden. Alle Darreichungsformen und Wirkstärken sollten in 2 gleich große Dosen (morgens und abends) aufgeteilt werden. Alle Darreichungsformen können 1:1 umgestellt werden. Die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Eine Anpassung der Dosis, abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten, kann in einem Dosierungsbereich von 50-200 mg/Tag erfolgen. Hinsichtlich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Brivaracetam bezüglich der Resorption erfolgt diese schnell und vollständig. Das Ausmaß der Resorption bleibt von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst, der Spitzenplasmaspiegel nach enteraler Applikation wird im Median nach 1 Stunde (ohne Nahrung) erreicht, die Bioverfügbarkeit beträgt annähernd 100%. Die Elimination erfolgt zu 95% renal innerhalb von 72 Stunden, die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 9 Stunden. Im Rahmen der Metabolisierung entstehen keine pharmakologisch aktiven Metabolite, 90% des Brivaracetams werden in Form inaktiver Metabolite und 10 % in unveränderter Form ausgeschieden. Hinsichtlich der Arzneimittelwechselwirkungen weist BRV (Brivaracetam) mit einigen Ausnahmen ein insgesamt geringes Interaktionspotential auf. So kam es unter BRV-Medikation beispielsweise zu einer Erhöhung des Phenytoin-Plasmaspiegels um 20%. Weiterhin kam es unter Einnahme von BRV zu einer Erhöhung der Konzentration von Carbamazepin epoxid. Eine Dosisanpassung des BRV bei Kombination mit anderen Antiepileptika ist in der Regel nicht notwendig. Unter medikamentöser Therapie mit Rifampicin kann es zu einer Abnahme der Plasmakonzentration von BRV um 45% kommen, in diesem Falle kann eine Anpassung der BRV-Dosis in Betracht gezogen werden. Auch kann eine zeitgleiche Einnahme starker Enzym-Induktoren, wie z. B. Johanniskraut, zu einer Reduktion des BRV-Plasmaspiegels führen. Bei Einnahme oraler Kontrazeptiva kam es unter der maximal zugelassenen BRV-Tagesdosis von 200 mg/Tag zu keinerlei Interaktionen. In Bezug auf pharmakodynamische Wechselwirkungen kam es unter Einnahme von BRV bei gleichzeitigem Alkoholkonsum zu

einer Verdopplung der Alkoholwirkung hinsichtlich Psychomotorik, Aufmerksamkeit und Gedächtnis (Fachinformationen BRIVIACT, 2017), (Zulassungsstudien BRV: Ryvlin, 2014, Biton, 2014, Klein, 2015).

Im Rahmen dreier multizentrisch, doppelblind, randomisiert und plazebokontrolliert durchgeführter Studien wurden sowohl Wirksamkeit als auch Verträglichkeit von Brivaracetam untersucht. Insgesamt kam es demzufolge sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit zu einer signifikanten Reduktion der Anfallsfrequenz sowie hinsichtlich der Verträglichkeit zur Abnahme von Störwirkungen. Bei insgesamt guter Verträglichkeit wurden jedoch auch unerwünschte Wirkungen wie Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen und Müdigkeit beobachtet (Ben-Menachem, 2016).

1.5 Problemhintergrund und derzeitiger Wissensstand

Patienten mit generalisierter Epilepsie sprechen allgemein besser als Patienten mit fokaler Epilepsie auf die antikonvulsive medikamentöse Therapie an. Insgesamt sinkt die Wahrscheinlichkeit, Anfallsfreiheit zu erreichen, mit jedem weiteren erfolglosen Behandlungsversuch (Chen, 2017).

Unter antikonvulsiver Pharmakotherapie spielt der Aspekt der Medikamentenverträglichkeit neben dem der Anfallskontrolle eine wichtige Rolle. Oftmals ist es nicht die ausbleibende Wirkung, die einen Medikamentenwechsel erzwingt, sondern vielmehr die vor Erreichen einer ausreichenden Anfallskontrolle im Verlauf auftretenden Nebenwirkungen (Aktories, 2017).

Studien zeigen beispielsweise, dass unter Einnahme des Antikonvulsivums LEV (Levetiracetam) gehäuft psychotrope Nebenwirkungen wie zum Beispiel Ängste, Depressionen, Nervosität, Neurosen und Persönlichkeitsstörungen auftreten (Harden, 2001). Dies führt zu einer erhöhten Therapieabbruch- bzw. erniedrigten Retentionsrate (Chung, 2007).

Das seit Februar 2016 neu zugelassene Antikonvulsivum BRV ist strukturell mit dem Antikonvulsivum LEV verwandt. BRV weist jedoch im Vergleich zu LEV eine 15-30 fach höhere Affinität in der Bindung an das Membranprotein SV2A auf (Gillard, 2011), welches für die Reduktion der Freisetzung des Transmitters Glutamat und somit eine Hemmung der neuronalen Erregung verantwortlich ist.

Erste Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten, die unter Therapie mit LEV psychotrope Störungen entwickelten, von einem Wechsel der antikonvulsiven Medikation auf

BRV profitieren. Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen die antikonvulsive Medikation von LEV auf BRV umgestellt wurde, zeigte sich eine klinisch bedeutsame Reduktion der zuvor unter LEV aufgetretenen Störwirkungen sowie eine Abnahme deren Intensität (Yates, 2015).

Auch unter Einnahme von BRV wurde das Auftreten psychotroper Störwirkungen z. B. in Form von Aggressivität beobachtet (Brodie, 2016). Die Ausprägung der beobachteten psychotropen Störwirkungen schien jedoch deutlich geringer als unter Einnahme von LEV (Yates, 2015). Auch Stephen berichtet über eine Reduktion der Häufigkeit und Schwere der unter BRV-Einnahme auftretenden psychotropen Störwirkungen (Stephen, 2018).

So lässt eine signifikante Reduktion LEV-relevanter Störwirkungen nach einem Wechsel der Medikation BRV als eine sichere und effektive Option in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie erscheinen. Besonders in der Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen könne BRV das therapeutische Spektrum erweitern und eine individuellere Therapie ermöglichen (Zahnert, 2018).

Die Wirksamkeit von BRV nach vorangegangener LEV Therapie zeigt sich beispielsweise in Form einer verbesserten Anfallskontrolle oder sogar Anfallsfreiheit bei vorherig erfolgter frustraner LEV Therapie. In Hinsicht auf die Verträglichkeit kam es bei Patienten, die unter LEV Einnahme unter psychotropen Störwirkungen litten, nach einem Medikationswechsel zu BRV diesbezüglich zu einer deutlichen Verbesserung. Für Patienten mit Problemen in Bezug auf die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der LEV Therapie stellt BRV eine interessante Therapieoption dar (Hirsch, 2018).

1.6 Untersuchungsziel und Fragestellung

Entsprechend des oben dargestellten Problemhintergrundes der Erlangung einer suffizienten antikonvulsiven Wirksamkeit bei gleichzeitig für den Patienten noch tolerablen Störwirkungen hat die vorliegende Arbeit folgendes Untersuchungsziel:

Im Rahmen der retrospektiv angefertigten Anwendungsbeobachtung soll die Medikamentenverträglichkeit und Medikamentenwirksamkeit nach Initiierung einer Brivaracetam-Zusatzbehandlung bei Patienten mit Epilepsie erfasst werden, die im Vorfeld das Antikonvulsivum Levetiracetam eingenommen hatten. Es soll die Hypothese überprüft werden, dass es bei Patienten, die im Vorfeld frustran mit dem Antikonvulsivum LEV behandelt wurden, unter Therapie mit BRV zu einer Verbesserung hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der antikonvulsiven Medikation kommt. Frustran bedeutet im Kontext der hier vorgelegten Arbeit, dass die Therapie mit LEV nicht zu einer

zufriedenstellenden Anfallskontrolle bei tolerablen Störwirkungen führte oder dieser per se intolerabel waren. Fragestellung:

Kommt es nach nicht erfolgreicher antikonvulsiver Therapie mit LEV nach einem Medikationswechsel unter Einnahme von BRV zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz?

Kommt es nach frustrierender antikonvulsiver Therapie mit LEV nach einem Medikationswechsel unter Einnahme von BRV zu einer Reduktion der Störwirkungen in Summe bzw. der Störwirkungsintensität, insbesondere der psychotropen Störwirkungen?

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive Anwendungsbeobachtung wurde an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Kiel ergänzend zu der dort ebenfalls durchgeführten Studie „Wirksamkeit der Initiierung einer Brivaracetam-Zusatzbehandlung bei Patienten mit Epilepsie, die einen Wechsel der antiepileptischen Medikation benötigen“ (Retrospektive Datenerhebung) durchgeführt. Gemäß Aktenzeichen B 289/17 der Ethikkommission der Medizinischen-Fakultät der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel, die das primäre Ethikvotum der Medizinischen Fakultät Tübingen (Projektnummer 289/2017 BO1) zur Kenntnis nahm und bestätigte, bestanden keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung. Ziel dieser retrospektiven Anwendungsbeobachtung war es, Erkenntnisse bezüglich der Verträglichkeit und Wirksamkeit unter BRV-Therapie zu sammeln und zu erweitern. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über den Zeitraum vom 20.02.2016 bis 13.04.2018 und erfasste somit insgesamt 25 Monate. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns variiert die Beobachtungsdauer von Patient zu Patient.

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit bei Personenbezeichnungen die männliche Form gewählt, nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben stets auf Angehörige beider Geschlechter.

2.2 Studienpopulation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden als Zielpopulation Patienten > 16 Jahre mit fokaler oder idiopathisch generalisierter Epilepsie untersucht, die aufgrund psychotroper Nebenwirkungen oder unzureichender Wirksamkeit unter der bestehenden antikonvulsiven Medikation eine Brivaracetam-Zusatzbehandlung erhielten. Alle untersuchten Patienten hatten entweder direkt vor Umstellung der Medikation oder in der Vorgeschichte bereits das Antikonvulsivum Levetiracetam eingenommen. Bei den Patienten, die direkt vor der Umstellung auf BRV noch LEV erhalten hatten, erfolgte ein direkter Wechsel von LEV auf BRV sowie nachfolgend ein Aufdosieren der BRV-Dosis bis zur mutmaßlich optimalen Erhaltungsdosis. In vier Fällen erfolgte eine BRV-Monotherapie, bezüglich des zulassungsüberschreitenden Einsatzes (Off-Label-Use) waren die Patienten zuvor ausführlich aufgeklärt worden. Ausgewertet wurden Arztbriefe und Verlaufsberichte o.g. Patientengruppe aus ambulanten Vorstellungen der Patienten in der Epilepsie-Ambulanz und stationären Aufenthalten im Rahmen einer Epilepsie-Komplexbehandlung.

2.3 Datenerhebung

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten wurden anonymisiert und anschließend mit nachfolgend erläuterten Methoden ausgewertet und analysiert. Hinsichtlich des Anfallstyps wurde zwischen fokalen und primär generalisierten Anfällen unterschieden. Beim Oberbegriff der Ätiologie wurde zwischen pränatal/perinatal, bzw. struktureller Ursache, Trauma, zerebraler Dysplasie, zerebrovaskulärer Ursache, Tumor, Entzündung und unklarer Ätiologie differenziert. Als vorangegangene antiepileptische Medikation ergab sich folgende Aufstellung: Carbamazepine, Clobazam, Eslicarbazepine, Fosphenytoin, Gabapentin, Lacosamid, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Perampanel, Phenobarbital, Phenytoin, Pregabalin, Primidon, Retigabin, Sulthiam, Tiagabin, Topiramat, Valproat, Zonisamid und andere. Bezüglich der Anzahl der vor BRV-Therapie bereits eingenommenen antiepileptischen Medikamenten wurde zusätzlich eine Aufteilung in Gruppen von 0-2, 3-5 und >5 zuvor eingenommenen Präparaten vorgenommen. Es wurde erfasst, ob ein direkter Wechsel von LEV auf BRV erfolgte. Als Haupteinnahmegrund bzw. Grund für den Wechsel zu BRV wurde zwischen unzureichender Wirksamkeit und psychotropen Störwirkungen unterschieden. Das Vorhandensein von Störwirkungen vor und unter bzw. nach erfolgter BRV-Therapie wurde ebenfalls erfasst. Es wurden Vorhandensein und Anzahl der Störwirkungen in Summe jeweils vor und nach erfolgter Therapie erhoben. Insgesamt wurde das Auftreten und die Ausprägung folgender Störwirkungen vor und nach erfolgter BRV-Medikation berücksichtigt:

Kopfschmerz,	Müdigkeit,
Konzentrationsstörungen/Vergesslichkeit,	Schlafstörungen,
Depressionen,	
Aggressivität/Gereiztheit, Nervosität/Unruhe, Stimmungsschwankungen, Sprachstörungen, Ängste, Schwindel, Tremor, Doppelbilder, Lichtempfindlichkeit, Suizidalität, vegetative Symptomatik, Gewichtsverlust, klinisch relevante Laborwertveränderungen.	

Als rückläufig wurden jene unter Vormedikation aufgetretenen Störwirkungen definiert, welche unter Therapie mit BRV in geringerem Umfang auftraten, jedoch weiterhin bestehen blieben. Diejenigen Störwirkungen, die kurz nach Umstellung auf BRV gemäß Patientenaussage bzw. Beurteilung des Prüfarztes direkt stark rückläufig waren, wurden – da nicht BRV assoziiert – nicht mehr als bestehende Störwirkung registriert. Das Ausmaß der Störwirkungen vor und unter bzw. nach der BRV-Therapie wurde als keine=0, leicht=1, moderat=2 und schwer=3 eingeordnet. Bei der Einschätzung des Ausmaßes mit 0=keine wurden keine Störwirkungen angegeben, als leichte Störwirkungen (leicht=1) wurden für den Patienten gut tolerable Befindlichkeitsstörungen definiert, welche den Alltag nur gering beeinträchtigten (z. B. leichte Kopfschmerzen, Müdigkeit o. ä.). Die Definition des Ausmaßes mit moderat=3 beinhaltet jene Störwirkungen, welche den Alltag der Patienten wesentlich beeinträchtigten und eine Fortsetzung der Medikation in Frage stellten (z. B. ausgeprägte psychogene Störwirkungen,

ausgeprägte Müdigkeit, Konzentrationsstörungen o. ä.). Mit dem Ausmaß schwer=3 wurden Störwirkungen beurteilt, die eine derart starke Belastung im Alltag der Patienten darstellten, dass ein Abbruch bzw. eine Umstellung der Therapie erforderlich war (starke Ängste, erhöhte Anfallsfrequenz, Suizidalität o. ä.). Die Einschätzung der Anfallsfrequenz vor und unter bzw. nach der BRV-Therapie wurde mittels der Einstufung in reduziert, unverändert und erhöht erfasst. Im Falle eines Therapieabbruches wurde der individuelle Grund erfasst. Symptome, die laut Arztbrief nicht sicher der antiepileptischen Medikation zuzuordnen waren, wurden nicht mit berücksichtigt.

Die Auswertung und Beurteilung der Patientendaten o. g. Arztbriefe und Verlaufsberichte wurde in einem Zweidurchgangsverfahren ausschließlich durch die Autorin vorgenommen, hierbei wurden in einem ersten Durchgang alle relevanten Berichte gesichtet, in einem zweiten Durchgang erfolgte dann die Analyse und Bewertung durch die Autorin.

2.4 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Datenanalyse wurde mit der Statistik und Analysesoftware SPSS des Softwareherstellers IBM am Universitätsklinikum Kiel in der Klinik für Neurologie durchgeführt. Um verschiedene qualitative Variablen/Merkmalausprägungen von Patientengruppen gegeneinander aufzutragen und zu analysieren, wurden zweidimensionale Kreuztabellen angewendet. In den Kreuztabellen wurden zum Teil Ausprägungen einer Variable zu Kategorien zusammengefasst, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten. Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde getestet, ob ein Zusammenhang zwischen den sich in den Kreuztabellen gegenübergestellten Variablen besteht, der als statistisch signifikant gewertet werden kann. Die statistische Signifikanz wurde anhand des zweiseitigen p-Wertes beurteilt, eine Wahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant gewertet. Bei Verwendung von Vier-Felder-Tafeln wurde das Ergebnis für den Test „Exakter Test nach Fisher“ (exakte Signifikanz zweiseitig) verwendet. Weiterhin kamen hinsichtlich der Altersangabe, der Krankheitsdauer, des Beobachtungszeitraumes und der Anzahl der vor BRV-Therapie eingenommenen Antiepileptika die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen (SD) sowie Prozentsatz im Rahmen der Analyse des Datensatzes zum Einsatz. Entsprechend des üblichen Vorgehens beim Runden von Dezimalzahlen wurde auf ganze Zahlen oder Zehntel gerundet.

2.4.1 Charakterisierung der Kohorte

Es wurden demografische Daten sowie Charakteristika der Epilepsie-Erkrankung von insgesamt $n = 21$ (n =Anzahl Patienten) Patienten erfasst.

2.4.2 Auftreten und Häufigkeit der Störwirkungen vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Einnahme

Insgesamt wurden alle medikamenteninduzierten Störwirkungen, die vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Einnahme auftraten, in der Summe (Anzahl) berücksichtigt. Es wurde eine Zuordnung der unterschiedlichen einzelnen Störwirkungen auf die Oberbegriffe ZNS-assoziierte, psychotrope und sonstige Störwirkungen vorgenommen. Dem Oberbegriff ZNS-assoziierte Störwirkungen wurden hierbei Müdigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen/Vergesslichkeit, Schlafstörungen, Lichtempfindlichkeit, Doppelbilder, Sprachstörungen, Schwindel, Tremor zugeordnet. Dem Oberbegriff der psychotropen Störwirkungen wurden Aggressivität/Gereiztheit, Nervosität/Unruhe, Depressionen, Stimmungsschwankungen, Ängste, Suizidalität zugeordnet. Der Oberbegriff „sonstige Störwirkungen“ beinhaltet klinisch relevante Laborwertveränderungen, Gewichtsverlust und vegetative Symptomatik. Berücksichtigt wurden an dieser Stelle alle Veränderungen der Häufigkeit der aufgetretenen Störwirkungen für den Zeitraum vor BRV-Einnahme bis zur Beendigung des Beobachtungszeitraumes. Da die Veränderungen hinsichtlich der Störwirkungen in Summe berücksichtigt wurden, konnte zwar eine Tendenz der Entwicklung der Störwirkungen unter BRV-Therapie abgebildet werden, eine direkte patientenspezifische Aussage über einen Vergleich einzelner Störwirkungen vor versus nach BRV-Therapie konnte aber nicht getroffen werden.

2.4.3 Veränderungen bezüglich der affektiven Störwirkungen nach BRV-Gabe speziell von Aggressivität/Gereiztheit

Zunächst erfolgte eine isolierte Betrachtung der Entwicklung der unter Einnahme von Antikonvulsiva gefürchteten Komplikation des Auftretens psychotroper Störwirkungen in Form von Aggressivität/Gereiztheit. Wir betrachteten darüber hinaus eine Zusammenfassung und die Entwicklung der psychotropen Störwirkungen unter dem Oberbegriff Affekt. Dieser beinhaltet die Störwirkungen Stimmungsschwankungen, Ängste, Suizidalität, Depression, Aggressivität/Gereiztheit und Nervosität/Unruhe. Zur Darstellung der Veränderungen der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit und der Gesamtheit der affektiven Störwirkungen unter BRV-Gabe wurde differenziert zwischen einer Verschlechterung der Störwirkungen (-1), Verbesserung der Störwirkungen (1) und unverändertem Auftreten oben genannter Störwirkungen (0).

2.4.4 Gegenüberstellung der Ausprägung von Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Therapie

Mittels einer Kreuztabelle wurde die Ausprägung von Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV der nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie gegenübergestellt. Die jeweilige Ausprägung der Gesamtheit aller Störwirkungen eines Patienten wurde hierbei jeweils einem qualitativen Intensitätsgrad (keine, leichte, moderate, schwere Intensität der Störwirkungen) zugeordnet. Es erfolgte im Rahmen der Arbeit keine Befragung der Patienten hinsichtlich der Intensität der Störwirkungen. Die Einschätzung und Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Intensitätsgraden erfolgte durch die Autorin retrospektiv anhand der Durchsicht und Interpretation der entsprechenden Arztbriefe inklusive Patienten- und Arztkommentaren und der durch eben diese vorgenommenen Einschätzungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

2.4.5 Anfallsfrequenz vor und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie

Die Überprüfung der Wirksamkeit der BRV-Therapie erfolgte auf Basis der aus den Arztbriefen des entsprechenden Beobachtungszeitraumes hervorgehenden subjektiven Einschätzung der Veränderung der Anfallsfrequenz durch Patienten, Angehörige, Betreuer und betreuende Ärzte. Auf eine objektivierbare Methode zur Messung der Anfallsfrequenz und somit Medikamentenwirksamkeit, wie z. B. das Auswerten von durch Patienten geführte Anfallstagebücher verzichteten wir aufgrund mangelnder Verlässlichkeit in Bezug auf die Anfallsdokumentation (Hoppe, 2007). Oftmals werden entsprechende Anfallstagebücher zur Dokumentation der Anfallsfrequenz nicht regelmäßig geführt, z.T. werden Anfälle von Betroffenen und auch Angehörigen gar nicht als solche wahrgenommen und dementsprechend nicht dokumentiert. Auch im Schlaf auftretende und somit oftmals unbemerkt bleibende Anfälle finden aus eben diesem Grund keine Berücksichtigung im Anfallstagebuch. Aufgrund der hieraus resultierenden, möglicherweise fehlerbehafteten Führung von Anfallstagebüchern (Hoppe, 2007), wurde auf die subjektive Einschätzung der Anfallsfrequenz durch o. g. Personen im Rahmen der ausgewerteten Arztbriefe zurückgegriffen. Aus diesem Grunde wurde die Anfallsfrequenz nicht in Summe wiedergegeben, stattdessen wurde zur Darstellung der Entwicklung der Anfallsfrequenz nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie eine Einteilung in die Kategorien (subjektiv empfunden) reduzierte, gleichbleibende und sich erhöhende Anfallsfrequenz vorgenommen.

2.4.6 Auswirkungen unterschiedlicher Epilepsieätiologien auf den Therapieerfolg

Um mögliche Auswirkungen unterschiedlicher der Epilepsie zugrundeliegender Ätiologien auf den Therapieerfolg zu betrachten, wurden zunächst die Häufigkeiten der unterschiedlichen Ätiologien berechnet. Im Verlauf wurde für eine vereinfachte Darstellung der Zusammenhänge eine Zusammenfassung der unterschiedlichen Ätiologien in die Kategorien zerebrovaskuläre Ursache sowie andere strukturelle Ursache vorgenommen. Letzterem Oberbegriff wurden die Ätiologien strukturelle Ursache, Tumor, Trauma, zerebrale Dysplasie und auch Entzündung (diese stellt prinzipiell eine eigene Kategorie dar, wurde zur vereinfachenden Betrachtung hier nicht differenziert betrachtet) zugeordnet. Diesen gegenübergestellt wurde die Ätiologie „zerebrovaskuläre Ursache“. Üblicherweise sind die zerebrovaskulären Ätiologien den strukturellen Ätiologien zuzuordnen. Die o. g. separate Betrachtung wurde vorgenommen, da es klinisch interessant erschien zu prüfen, ob und ggf. inwieweit eine der Subgruppen von BRV profitiert. Die Patienten mit Epilepsien unklarer Ätiologie und pränatale/perinatale Ursache (z. B. Hypoxie während der Schwangerschaft/Geburt) der Epilepsie gingen in diese Betrachtung nicht mit ein, dementsprechend wurde in diesem Falle dementsprechend mit nur n=16 Patienten und nicht mit n=21 Patienten gerechnet.

Mittels einer Kreuztabelle wurden die Ätiologien struktureller und zerebrovaskulärer Ursache bezüglich der Ausprägung der Anfallsfrequenz vor versus nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie gegenübergestellt. Hinsichtlich der Entwicklung der Anfallsfrequenz wurden die Kategorien „mehr oder gleich viele Anfälle“ und „weniger Anfälle“ gebildet.

Im Rahmen einer weiteren Kreuztabelle wurden die Ätiologien struktureller und zerebrovaskulärer Ursache hinsichtlich der Summe der Störwirkungen nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie gegenübergestellt. Hinsichtlich der Entwicklung der Summe der Störwirkungen wurden die Kategorien „Zunahme oder keine Verbesserung“ und „Verbesserung“ gebildet.

2.4.7 Responder versus Non-Responder hinsichtlich Anfallsfrequenz und Summe der Störwirkungen

Es wurden demografische Daten sowie Charakteristika der Epilepsie aus 2.4.1 von insgesamt n= 21 Patienten den demografischen Daten sowie Charakteristika der Epilepsie von jeweils Respondern und Non-Respondern in Bezug auf Veränderungen hinsichtlich

Anfallsfrequenz und Summe der Störwirkungen unter BRV-Einnahme gegenübergestellt. Mittels einer Kreuztabelle wurde die Häufigkeit des Auftretens von Störwirkungen bei Respondern (unverändert oder weniger Störwirkungen) und Non-Respondern (mehr Störwirkungen) nach erfolgter Behandlung mit BRV der Entwicklung der Anfallsfrequenz bei Respondern (reduzierte Anfallsfrequenz) und Non-Respondern (unveränderte oder erhöhte Anfallsfrequenz) nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie gegenübergestellt.

2.4.8 Profiteure versus Nicht-Profiteure der BRV-Therapie

Unter dem Oberbegriff „Profiteure der BRV-Therapie“ wurden alle Patienten zusammengefasst, die eine Verbesserung hinsichtlich der Störwirkungen und/oder Anfallsfrequenz zeigten. Dem Oberbegriff der „Nicht-Profiteure der BRV-Therapie“ wurden alle Patienten zugeordnet, die keine Veränderung der Störwirkungen bzw. mehr Störwirkungen und/oder mehr Anfälle im Rahmen der BRV-Therapie zeigten. Bei 2 der insgesamt 21 ausgewerteten Patienten kam es im Verlauf zu einer Zunahme der Störwirkungen in der Summe, bei gleichzeitiger Reduktion der Anfallsfrequenz. Beide Patienten wurden weder der Gruppe der Profiteure noch der Gruppe der Nicht-Profiteure zugeordnet, aus diesem Grund wird im Folgenden mit einer Patientengruppe von insgesamt n=19 gerechnet. Mittels Kreuztabelle wurde die Fortsetzung der BRV-Therapie/Retention bei den Profiteuren im Vergleich zu den Nicht-Profiteuren nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes dargestellt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der Kohorte

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Daten von 21 (100%) Patienten ausgewertet. Das Durchschnittsalter der Patienten (SD) war 45,2 (16,8) Jahre. Insgesamt 11 (52,4%) der Patienten waren männlichen, 10 (47,6%) weiblichen Geschlechts. Die Epilepsiedauer betrug im Mittel (SD) 20 (15,6) Jahre. Insgesamt erfasste die retrospektive Anwendungsbeobachtung den Zeitraum vom 20.02.2016 bis 13.04.2018, der Beobachtungszeitraum betrug somit insgesamt 25 Monate. In Zusammenschau aller beobachteten Patienten lag der Beobachtungszeitraum im Mittel (SD) bei 12,1 (8,6) Monaten. Bei 20 (95,2%) der Patienten bestand eine fokale Epilepsie, bei 1 (4,8%) Patienten eine idiopathisch generalisierte Epilepsie. Die Ätiologie war bei 1 Patienten (4,8%) pränatal/perinatal, bei 1 Patienten (4,8%) traumatisch, bei 1 Patienten (4,8%) lag eine zerebrale Dysplasie vor, bei 5 Patienten (23,8%) eine zerebrovaskuläre Ätiologie. Bei jeweils 3 Patienten lag eine Tumorerkrankung (14,3%), Entzündung (14,3%) oder strukturelle Ursache (14,3%) vor, bei 4 Patienten (19%) war die Ätiologie unklar. Die Anzahl der von den Patienten vor BRV-Einnahme jemals eingenommenen antiepileptischen Medikamente lag im Mittel (SD) bei 4,5 (3,2) Präparaten. Vor der BRV-Therapie hatten insgesamt 5 Patienten (23,8%) zwischen 0-2 andere Antiepileptika eingenommen, 11 Patienten (52,4%) hatten zuvor zwischen 3-5 sowie 5 Patienten (23,8%) >5 antiepileptisch wirksame Präparate eingenommen. Bei 15 Patienten (71,4%) erfolgte ein direkter Wechsel von LEV auf BRV, 6 Patienten (28,6%) hatten LEV in der Vorgeschichte bereits eingenommen jedoch wieder abgesetzt, der Wechsel zu BRV erfolgte in diesen Fällen dementsprechend nicht direkt. Der Grund für den Wechsel der Medikation von LEV zu BRV war bei 8 Patienten (38,1%) eine unzureichende Wirksamkeit des LEV und bei 13 Patienten (61,9%) das Auftreten von psychotropen Störwirkungen unter der Vormedikation mit LEV (Tab. 1).

Tabelle 1: Charakteristika der Kohorte

Patienten	Daten
Anzahl, n (%)	21 (100)
Alter (in Jahren), Mittelwert (SD)	45,2 (16,8)
Geschlecht	
männlich, n (%)	11 (52,4)
weiblich, n (%)	10 (47,6)
Epilpesiedauer (Jahre), Mittelwert (SD)	20 (15,6)
Beobachtungszeitraum (Monate), Mittelwert (SD)	12,1 (8,6)
Anfallstyp	
Fokal, n (%)	20 (95,2)
Idiopathisch primär generalisiert, n (%)	1 (4,8)
Ätiologie	
Pränatal/Perinatal, n (%)	1 (4,8)
Trauma, n (%)	1 (4,8)
Zerebrale Dysplasie, n (%)	1 (4,8)
Zerebrovaskulär, n (%)	5 (23,8)
Tumor, n (%)	3 (14,3)
Entzündung, n (%)	3 (14,3)
Ätiologie unklar, n (%)	4 (19)
Strukturelle Ursache, n (%)	3 (14,3)
Anzahl vorheriger AEDs, Mittelwert (SD)	4,5 (3,2)
Summe vorheriger AEDs	
0-2, n (%)	5 (23,8)
3-5, n (%)	11 (52,4)
>5, n (%)	5 (23,8)
Direkter Wechsel von LEV zu BRV	
Ja, n (%)	15 (71,4)
Nein, n (%)	6 (28,6)
Grund für Wechsel auf BRV	
Unzureichende Wirksamkeit des LEV, n (%)	8 (38,1)
Psychotrope Nebenwirkungen unter LEV, n (%)	13 (61,9)

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, AED = Anti epilepsy drug, LEV = Levetiracetam, BRV = Brivaracetam

3.2 Auftreten und Häufigkeit der Störwirkungen vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Einnahme

Insgesamt beobachtete Patienten n=21 (100%). Die ZNS-assozierte Störwirkung Müdigkeit lag unmittelbar vor Einnahme von BRV bei 5 (23,8%) der Patienten vor. Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes zeigten unter BRV-Therapie 6 (28,6%) der Patienten die Störwirkung der Müdigkeit. War bei 1 (4,8%) der Patienten vor BRV-Einnahme die Störwirkung Kopfschmerz aufgetreten, erhöhte sich die Häufigkeit des Auftretens nach BRV-

Einnahme auf 2 (9,5%). Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes zeigten unter BRV-Therapie jeweils 3 (14,3%) der Patienten die Störwirkungen Konzentrationsstörungen/Vergesslichkeit bzw. Schlafstörungen, nach BRV-Einnahme blieb bei 3 (14,3%) Patienten die Häufigkeit beider Störwirkungen unverändert. Lag vor BRV-Einnahme bei 1 (4,8%) der Patienten eine Sprachstörung als Störwirkung vor, erhöhte sich die Häufigkeit des Auftretens nach BRV-Einnahme auf 2 (9,5%). Die Häufigkeit der Störwirkungen Schwindel und Tremor lag vor BRV-Therapie bei jeweils 1 (4,8%), auch nach BRV-Einnahme lag die Häufigkeit beider Störwirkungen jeweils unverändert bei 1 (4,8%). Bei 1 (4,8%) der Patienten kam es nach Therapie mit BRV zum Auftreten der Störwirkung Lichtempfindlichkeit, vor entsprechender Therapie lag die Störwirkung der Lichtempfindlichkeit bei keinem der Patienten 0 (0%) vor. Bei 1 (4,8%) der Patienten kam es vor Therapie mit BRV zum Auftreten der Störwirkung Doppelbilder, nach BRV-Therapie trat diese Störwirkung bei keinem der Patienten 0 (0%) auf (Tab. 2, Abb. 1).

Die Häufigkeit der psychotropen Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit lag unmittelbar vor Einnahme von BRV bei 10 (47,6%) der Patienten vor. Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes zeigten unter BRV-Therapie noch 5 (23,8%) der Patienten die Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit. Lag die Häufigkeit des Auftretens der psychotropen Störwirkung Nervosität/Unruhe vor BRV-Einnahme noch bei 3 (14,3%) der Patienten, so reduzierte sich diese auf 1 (4,8%) zum Ende des Beobachtungszeitraumes. In Bezug auf die Störwirkungen Depression und Ängste kam es jeweils zu keiner Veränderung hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens, entsprechend kam es bei jeweils 1 (4,8%) der Patienten mit Depression und 1 (4,8%) der Patienten mit Ängsten vor BRV-Einnahme zu keinerlei Veränderung hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens nach BRV-Einnahme. Von der Störwirkung der Stimmungsschwankungen waren vor BRV-Therapie 2 (9,5%) der Patienten betroffen, nach BRV-Einnahme kam es zu einer Abnahme der Häufigkeit vorgenannter Störwirkung auf 1 (4,8%). Bei 1 (4,8%) der Patienten lag vor der Therapie mit BRV die Störwirkung der Suizidalität vor, diese lag nach BRV-Einnahme bei 0 (0%) (Tab. 2, Abb. 2).

„Sonstige Störwirkungen“ (klinisch relevante Laborwertveränderungen) lagen unmittelbar vor Einnahme von BRV bei keinem Patienten (0%) vor. Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes zeigte unter BRV-Therapie 1 (4,8%) der Patienten eine klinisch relevante Laborwertveränderung. Trat bei 1 (4,8%) der Patienten vor BRV-Einnahme die Störwirkung Gewichtsverlust auf, lag diese nach Einnahme von BRV bei keinem der Patienten 0 (0%) vor. Die Häufigkeit des Auftretens der Störwirkung Vegetative Symptomatik lag vor und nach erfolgter BRV-Therapie unverändert bei 1 (4,8%) (Tab. 2, Abb. 3).

Das relevanteste Ergebnis bezüglich der Veränderung der Häufigkeit zeigte sich hier im Bereich der psychotropen Störwirkungen. Waren vor BRV-Einnahme bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit 10 (47%) der Patienten betroffen, so halbierte sich dieser Anteil der Patienten auf 5 (23,8%) nach BRV-Einnahme. Bezogen auf die Störwirkung der Nervosität/Unruhe verringerte sich der Anteil der vor BRV-Einnahme hiervon betroffenen Patienten von 3 (14,3%) um 2 (-9,5%) auf 1 (4,8%) Patienten nach BRV-Einnahme (Tab. 2, Abb. 2).

Tabelle 2: Auftreten und Häufigkeit der Störwirkungen vor Beginn und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Einnahme

Anzahl Patienten gesamt: n=21	Vor BRV-Einnahme	Nach BRV-Einnahme	Delta
ZNS-assoziert			
Müdigkeit, n (%)	5 (23,8)	6 (28,6)	+1 (+4,8)
Kopfschmerzen, n (%)	1 (4,8)	2 (9,5)	+1 (+4,7)
Konzentrationsstörungen / Vergesslichkeit, n (%)	3 (14,3)	3 (14,3)	+/-0 (0)
Schlafstörungen, n (%)	3 (14,3)	3 (14,3)	+/-0 (0)
Sprachstörung, n (%)	1 (4,8)	2 (9,5)	+1 (+4,7)
Schwindel, n (%)	1 (4,8)	1 (4,8)	+/-0 (0)
Tremor, n (%)	1 (4,8)	1 (4,8)	+/-0 (0)
Lichtempfindlichkeit, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	+1 (+4,8)
Doppelbilder, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	-1 (-4,8)
Psychotrope Störwirkungen			
Aggressivität / Gereiztheit, n (%)	10 (47,6)	5 (23,8)	-5 (-23,8)
Nervosität / Unruhe, n (%)	3 (14,3)	1 (4,8)	-2 (-9,5)
Depressionen, n (%)	1 (4,8)	1 (4,8)	+/-0 (0)
Stimmungsschwankungen, n (%)	2 (9,5)	1 (4,8)	-1 (-4,7)
Ängste, n (%)	1 (4,8)	1 (4,8)	+/-0 (0)
Suizidalität, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	-1 (-4,8)
Sonstige			
Klinisch relevante Laborwertveränderungen, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	+1 (+4,8)
Gewichtsverlust, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	-1 (-4,8)
Vegetative Symptomatik, n (%)	1 (4,8)	1 (4,8)	+/-0 (0)

Abkürzungen: ZNS = Zentrales Nervensystem, BRV = Brivaracetam, Delta= Differenz Häufigkeit der Störwirkungen vor und nach BRV-Einnahme

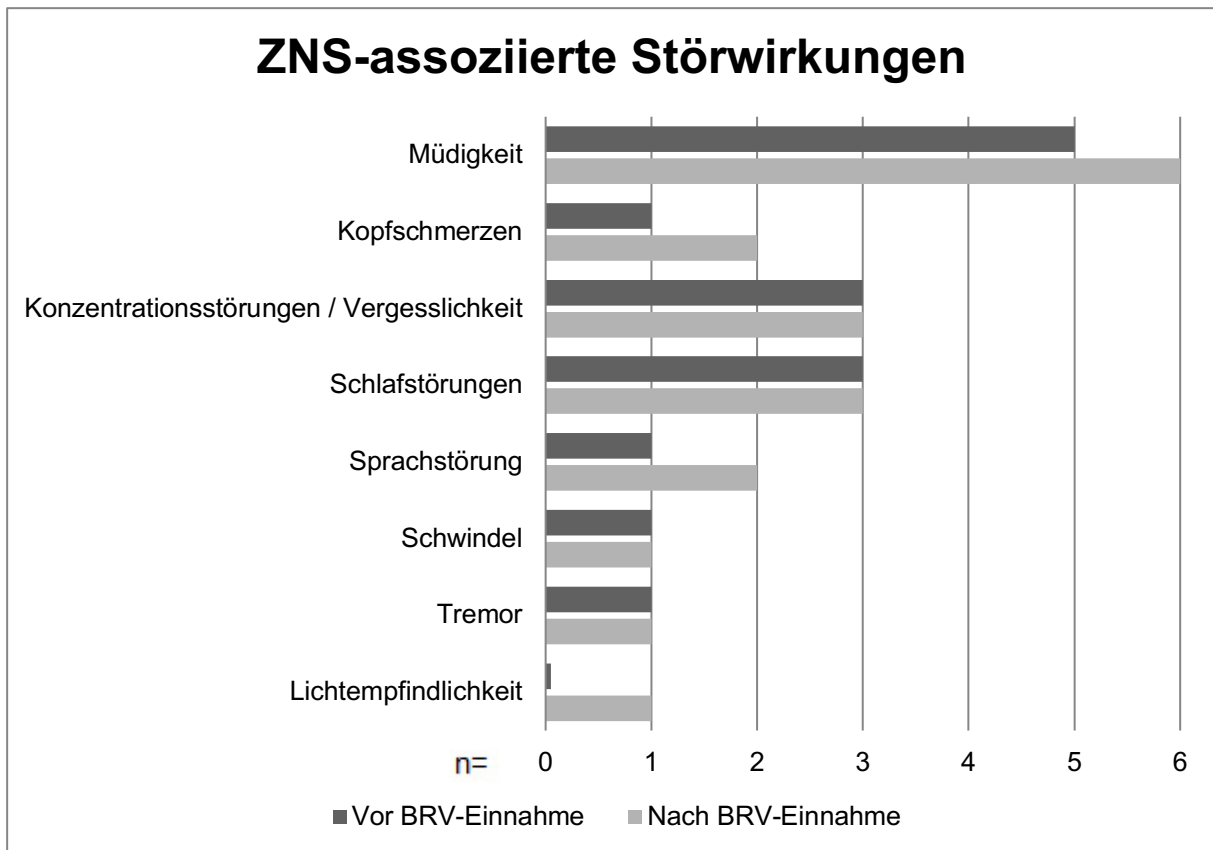


Abbildung 1: ZNS-assozierte Störwirkungen vor und nach BRV-Gabe

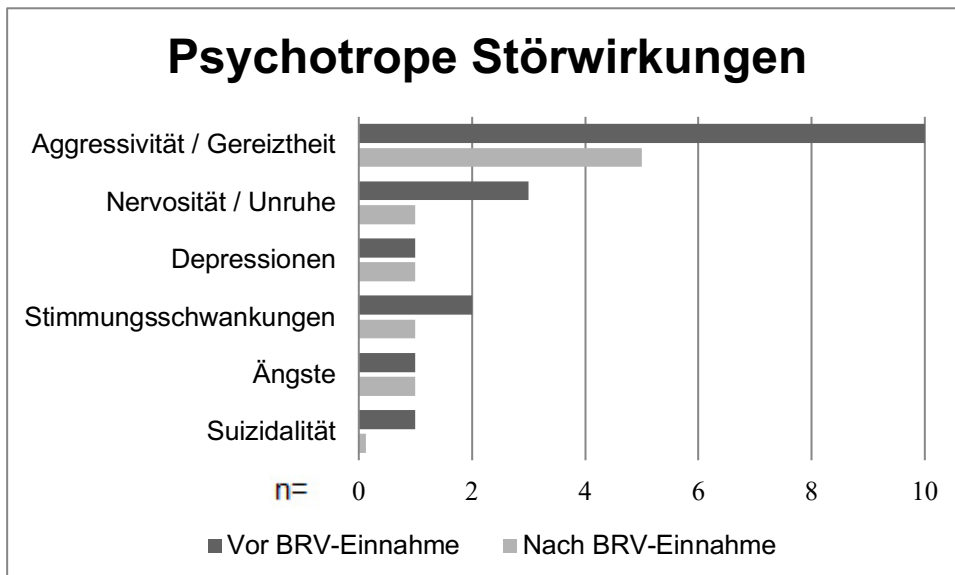


Abbildung 2: Psychotrope Störwirkungen vor und nach BRV-Gabe

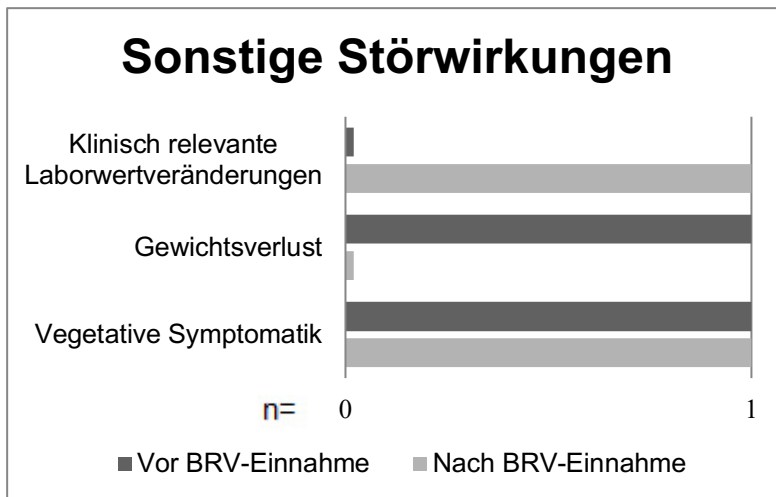


Abbildung 3: Gegenüberstellung sonstiger Störwirkungen vor und nach BRV-Gabe

3.3 Veränderungen bezüglich der affektiven Störwirkungen nach BRV-Gabe speziell von Aggressivität/Gereiztheit

Bei isolierter Betrachtung der Entwicklung der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit nach Beendigung des jeweiligen Beobachtungszeitraums der BRV-Einnahme, zeigte sich eine Reduktion der von der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit betroffenen Patienten von 10 auf 5. Insgesamt kam es also bei 50 % weniger Patienten zu Aggressivität/Gereiztheit (Abb. 4).

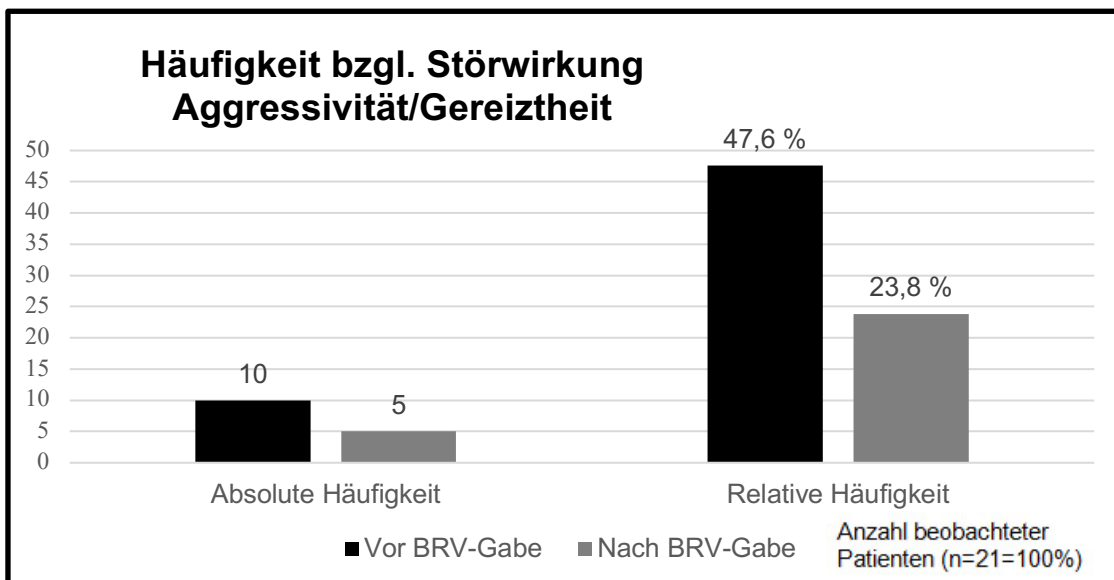


Abbildung 4: Veränderung der Häufigkeit der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit nach BRV-Gabe

Nach Beendigung des jeweiligen Beobachtungszeitraumes der BRV-Einnahme kam es bei 12 (57,1%) der Patienten zu keiner Veränderung der unter Affekt zusammengefassten Störwirkungen. Bei 8 (38,1%) der Patienten kam es zu einer Verbesserung und bei 1 (4,8%) der Patienten zu einer Verschlechterung bezüglich Affekt (Abb. 5).

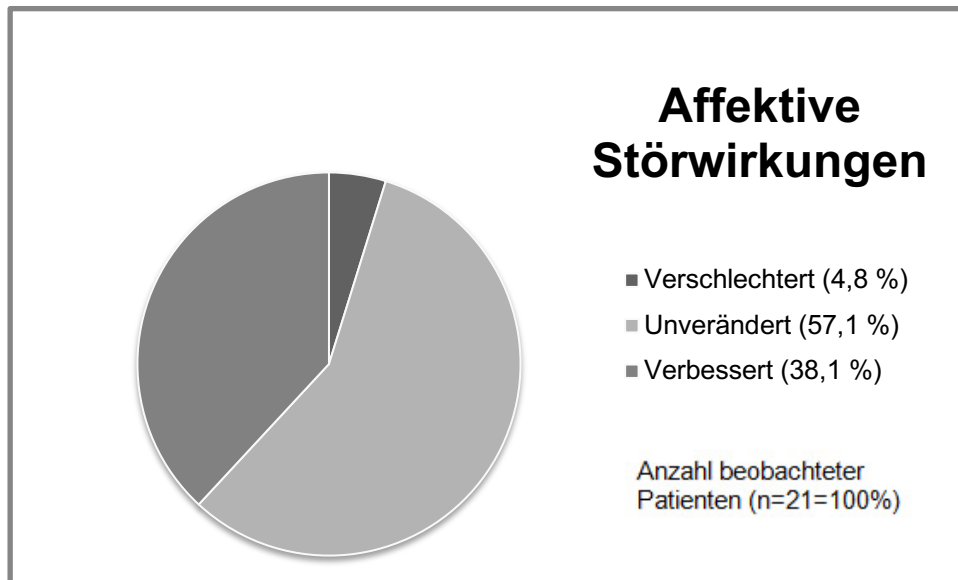


Abbildung 5: Veränderung der Häufigkeit „affektive Störwirkung“ nach BRV-Gabe

3.4 Gegenüberstellung der Ausprägung von Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes der BRV-Therapie

Die Ausprägung der Gesamtheit aller Störwirkungen (Störwirkungsintensität) eines Patienten vor und nach/unter BRV-Therapie wurde jeweils einem qualitativen Intensitätsgrad (keine, leichte, moderate, schwere Intensität der Störwirkungen) zugeordnet. Insgesamt beobachtete Patienten n=21 (100%). Bei 12 (57,1%) der Patienten kam es zu einer Reduktion der Störwirkungsintensität insgesamt. Bei 5 (23,8%) der Patienten kam es diesbezüglich zu keiner Veränderung und bei 4 (19,1%) der Patienten zu einer Verschlechterung hinsichtlich der Störwirkungsintensität.

Waren vor Beginn der BRV-Therapie 8 (38,1%) Patienten der Gruppe mit einer *schweren* Intensität der Störwirkungen zugeordnet, so reduzierte sich diese Patientengruppe auf 5 (23,8%) nach erfolgter BRV-Therapie. Die Patienten, die vor Beginn der BRV-Therapie der Gruppe mit *moderater* Ausprägung der Störwirkungsintensität zugeordnet waren, reduzierte sich im Verlauf von 7 (33,3%) auf 3 (14,3%) Patienten. In der Gruppe der Patienten mit

anfänglich *leichter* Störwirkungsintensität erhöhte sich der Anteil der Patienten im Verlauf von 2 (9,5%) auf 6 (28,6%). Waren vor Beginn der BRV-Therapie 4 (19%) Patienten der Intensität *keine* Störwirkung zugeordnet, so kam es im Rahmen dieser Patientengruppe zu einer Zunahme auf 7 (33,3%) nach erfolgter BRV-Therapie. Insgesamt kam es somit tendenziell zu einer Verlagerung der Störwirkungsintensität von moderat/-schwer nach keine/-leicht (Abb. 6).

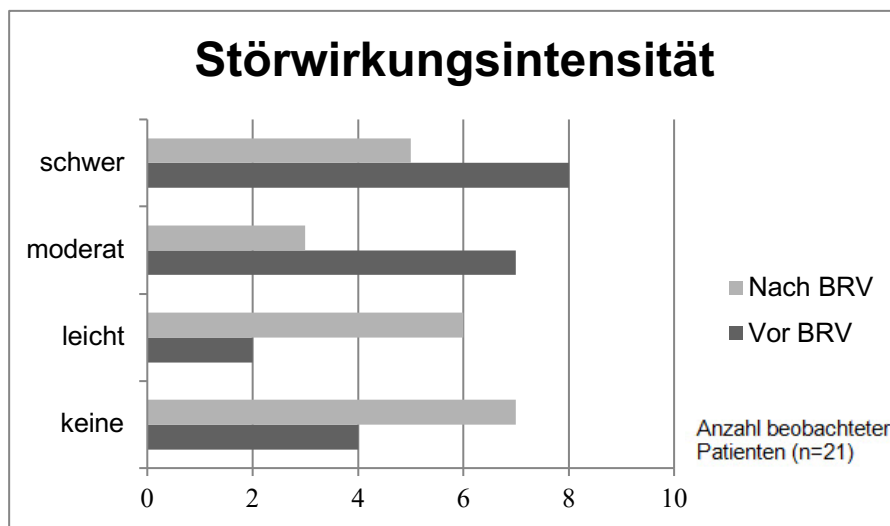


Abbildung 6: Anzahl der Patienten und Ausprägung der Störwirkungen vor Behandlungsbeginn mit BRV und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie

3.5 Anfallsfrequenz vor und nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Therapie

Insgesamt beobachtete Patienten n=21 (100%). Bei 10 (47,6%) Patienten kam es innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraumes zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz. Bei 9 (42,9%) Patienten blieb die Anfallsfrequenz unverändert, während es bei 2 (9,5%) Patienten zu einer Zunahme der Anfallsfrequenz kam (Abb. 7).

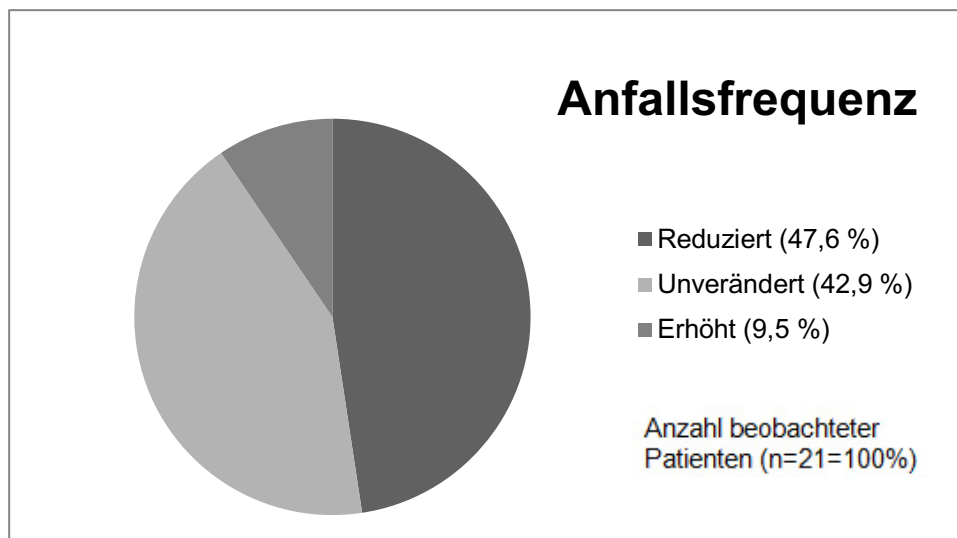


Abbildung 7: Veränderung der Anfallsfrequenz nach BRV-Gabe

3.6 Auswirkungen unterschiedlicher Epilepsieätiologien auf den Therapieerfolg

Bei 3 (14,3%) Patienten konnte eine Entzündung, bei 1 (4,8%) Patienten eine pränatale/perinatale Ursache, bei 3 (14,3%) Patienten eine strukturelle Ursache, bei 1 (4,8%) Patienten ein Trauma, bei 3 (14,3%) Patienten ein Tumor, bei 1 (4,8%) Patienten eine zerebrale Dysplasie und bei 5 (23,8%) Patienten eine zerebrovaskuläre Ursache als Ätiologie ausgemacht werden. Bei 4 (19%) Patienten war die Ätiologie unklar (Tab. 1).

Nach Zuordnung der unterschiedlichen Ätiologien in die Kategorien Zerebrovaskuläre Ursache und Strukturelle Ursache (Tumor, Trauma, zerebrale Dysplasie, Entzündung), wurden Patienten mit unklarer Ätiologie und prä-/perinataler Ätiologie der Epilepsie nicht weiter berücksichtigt. Bei insgesamt 5 (31,3%) der hierbei beobachteten Patienten (n=16), lag der Epilepsie eine zerebrovaskuläre Ursache zugrunde, bei 11 (68,8%) der beobachteten Patienten lag der Epilepsie eine strukturelle Ursache zugrunde.

Bei 9 (81,8%) Patienten mit einer strukturellen Ätiologie kam es zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz, während es bei keinem (0%) Patienten mit einer Ätiologie zerebrovaskulärer Ursache zu einer Verbesserung der Anfallsfrequenz kam. Bei 5 (100%) Patienten mit einer zerebrovaskulären Ätiologie kam es zu keiner Verbesserung, stattdessen unveränderter bzw. sogar Zunahme der Anfallsfrequenz. Alle Patienten mit zerebrovaskulärer Ursache der Epilepsie zeigten demzufolge keine Verbesserung in der Anfallsfrequenz. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant (Exakter Test nach Fisher $p=0,005$) (Abb. 8, Abb. 9).

Bei 6 (54,5%) Patienten mit Epilepsie struktureller Ätiologie kam es zu einer Reduktion der Summe der Störwirkungen, bei Patienten mit einer zerebrovaskulären Ätiologie kam es bei 1 (20%) hiervon zu einer Reduktion der Störwirkungen. Dieses Ergebnis wurde statistisch nicht signifikant (Abb. 8, Abb. 9).

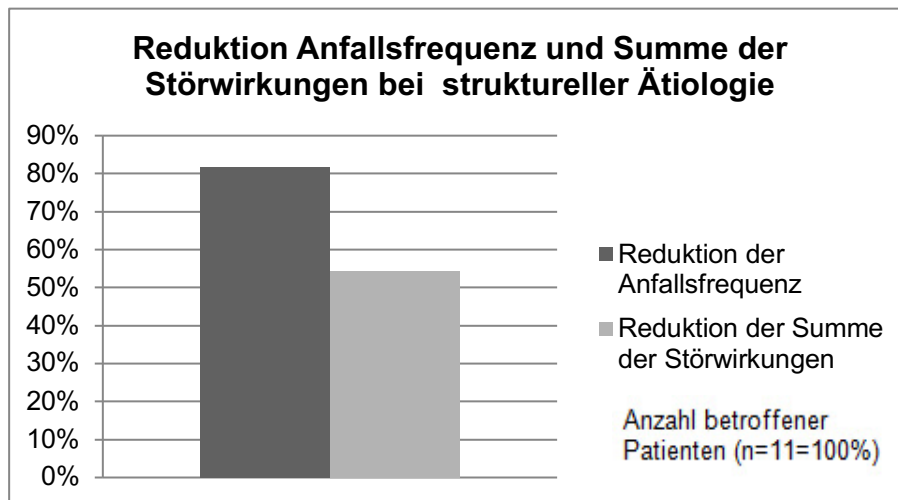


Abbildung 8: Reduktion der Anfallsfrequenz und der Summe der Störwirkungen unter BRV bei Epilepsien struktureller Ätiologie ausgenommen vaskuläre Genese

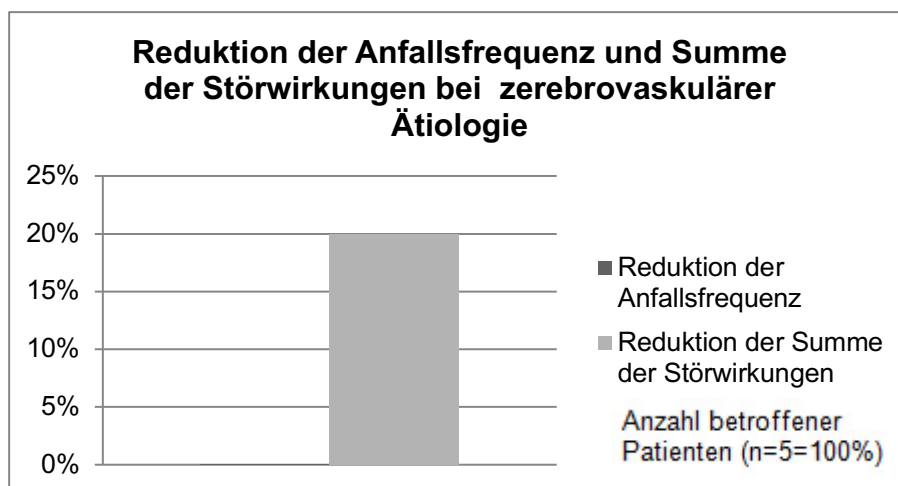


Abbildung 9: Reduktion der Anfallsfrequenz und der Summe der Störwirkungen bei Epilepsien zerebrovaskulärer (struktureller) Ätiologie unter BRV

3.7 Responder versus Non-Responder hinsichtlich Anfallsfrequenz und Summe der Störwirkungen

Bei insgesamt 10 (47,6%) Patienten kam es zu einer Verringerung, bei 6 (28,6%) zu einer unveränderten Häufigkeit der Störwirkungen in Summe. Bei insgesamt 5 (23,8%) Patienten kam es zu einer Zunahme der Summe der Störwirkungen. Insgesamt 5 (50%) der obigen

Patienten mit einer Verbesserung in Hinsicht auf die Häufigkeit auftretender Störwirkungen profitierten auch in Form einer reduzierten Anfallsfrequenz (Tab. 3).

Tabelle 3: Kreuztabelle: Störwirkungen Responder/Non-Responder versus Anfallsfrequenz Responder/Non-Responder unter BRV, Anzahl n (%) = 21 (100)

		Anfallsfrequenz NR (AF unverändert oder erhöht)	Anfallsfrequenz R (reduzierte AF)	Gesamt
Störwirkungen NR	Anzahl Patienten (n)	3	2	5
(mehr Störwirkungen)	% innerhalb von R/NR Störwirkung	60,0%	40,0%	100,0%
	% innerhalb von R/NR Anfallsfrequenz	27,3%	20,0%	23,8%
Störwirkungen	Anzahl Patienten (n)	3	3	6
unverändert	% innerhalb von R/NR Störwirkung	50,0%	50,0%	100,0%
	% innerhalb von R/NR Anfallsfrequenz	27,3%	30,0%	28,6%
Störwirkungen R	Anzahl Patienten (n)	5	5	10
(weniger Störwirkungen)	% innerhalb von R/NR Störwirkung	50,0%	50,0%	100,0%
	% innerhalb von R/NR Anfallsfrequenz	45,5%	50,0%	47,6%
Gesamt	Anzahl Patienten (n)	11	10	21
	% innerhalb von R/NR Störwirkung	52,4%	47,6%	100,0%
	% innerhalb von R/NR Anfallsfrequenz	100,0%	100,0%	100,0%

Abkürzungen: SW=Störwirkung, AF=Anfallsfrequenz, R=Responder, NR=Non-Responder

3.8 Profiteure versus Nicht-Profiteure der BRV-Therapie

Insgesamt zählten 14 (73,7%) von 19 (100%) Patienten zu den Profiteuren, während 5 (26,3%) Patienten den Nicht-Profiteuren der BRV-Therapie zugeordnet wurden (Abb. 10). War der Hauptgrund für den Wechsel der Medikation auf BRV in 13 (68,4%) von 19 (100%) Fällen ein gehäuftes Auftreten psychotroper Störwirkungen unter der Vormedikation, so zählten 10 (76,9%) der oben genannten 13 Patienten zu den Profiteuren unter BRV-Therapie. In 6 Fällen (31,6%) wurde ein Wechsel der Medikation aufgrund unzureichender Wirksamkeit vorgenommen. Von diesen 6 (100%) profitierten insgesamt 4 Patienten (66,7%) von der Therapie (Tab. 4).

Tabelle 4: Profiteure vs. Nicht-Profiteure der BRV-Therapie

	Gesamt	Profiteure	Nicht-Profiteure
Anzahl n (%)	19 (100)	14 (73,7)	5 (26,3)
Alter (in Jahren), Mittelwert (SD)	46,5 (17,1)	43,7 (14,1)	54,2 (23,9)
Geschlecht			
männlich, n (%)	10 (52,6)	6 (60)	4 (40)
weiblich, n (%)	9 (47,4)	8 (88,9)	1 (11,1)
Epilpesiedauer (Jahre), Mittelwert (SD)	19,7 (15,7)	18,7 (14,7)	22 (19,6)
Beobachtungszeitraum (Monate), Mittelwert (SD)	11,4 (8,4)	14,4 (7,7)	3 (1,9)
Epilepsie			
Fokal, n (%)	19 (100)	14 (73,7)	5 (26,3)
Idiopathisch generalisiert, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ätiologie			
Pränatal/Perinatal, n (%)	1 (5,3)	0 (0)	1 (100)
Trauma, n (%)	1 (5,3)	1 (100)	0 (0)
Zerebrale Dysplasie, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zerebrovaskulär, n (%)	5 (26,3)	2 (40)	3 (60)
Tumor, n (%)	3 (15,8)	3 (100)	0 (0)
Entzündung, n (%)	3 (15,8)	3 (100)	0 (0)
Ätiologie unklar, n (%)	4 (21,7)	3 (75)	1 (25)
andere strukturelle Ursache, n (%)	2 (10,5)	2 (100)	0 (0)
Anzahl vorheriger AEDs, Mittelwert (SD)	4,4 (3,3)	4,2 (2,9)	4,8 (4,6)
Summe vorheriger AEDs			
0-2, n (%)	5 (26,3)	4 (80)	1 (20)
3-5, n (%)	10 (52,6)	7 (70)	3 (30)
>5, n (%)	4 (21,1)	3 (75)	1 (25)
Direkter Wechsel LEV zu BRV			
Ja, n (%)	15 (78,9)	11 (73,3)	4 (26,7)
Nein, n (%)	4 (21,1)	3 (75)	1 (25)
Grund für Wechsel auf BRV			
Unzureichende Wirksamkeit, n (%)	6 (31,6)	4 (66,7)	2 (33,3)
Psychotrope Nebenwirkungen, n (%)	13 (68,4)	10 (76,9)	3 (23,1)

Abkürzungen: ZNS = Zentrales Nervensystem, BRV = Brivaracetam, Delta= Differenz
Häufigkeit der Störwirkungen vor und nach BRV-Einnahme

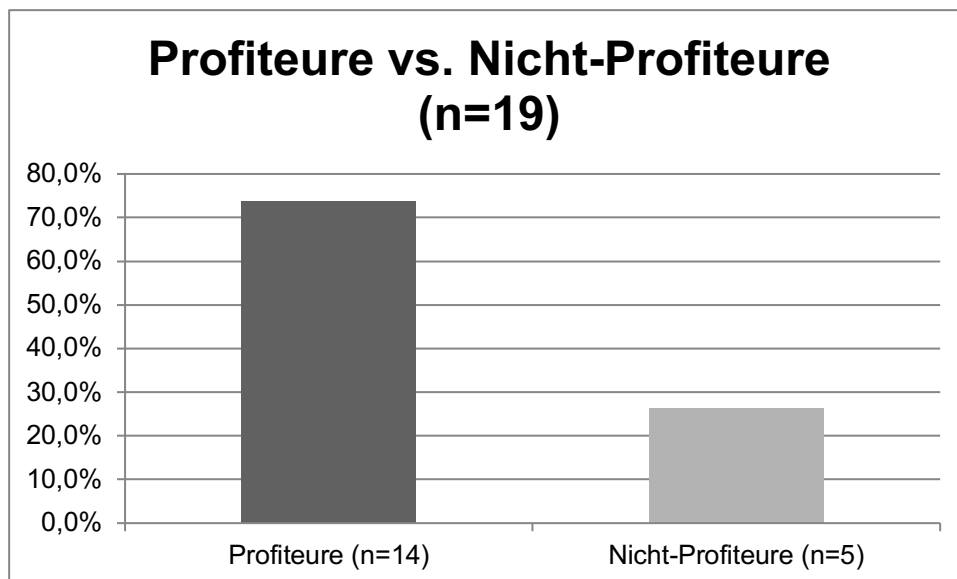


Abbildung 10: Profiteure versus Nicht-Profiteure der BRV-Therapie

Insgesamt lag die Retentionsrate bei den Profiteuren der BRV-Therapie bei 11 (78,6%) von 14 (100%) Patienten. Bei 3 (21,4%) der Patienten wurde die BRV-Therapie nicht fortgeführt, obwohl diese den obigen Kriterien entsprechend zu den Profiteuren der Therapie zählten. In einem der 3 oben genannten Fälle erfolgte das Absetzen der Medikation aufgrund eines Kinderwunsches. Bei einem weiteren Patienten kam es unter BRV-Therapie zwar zu einer Reduktion der Störwirkungen, ursprüngliche Intention der Umstellung der Medikation war in diesem Falle jedoch das Erreichen einer reduzierten Anfallsfrequenz gewesen, welche unter BRV-Therapie jedoch unverändert blieb. Im letzten Fall war die Intention der Umstellung auf BRV eine unzureichende Wirksamkeit der Vormedikation, unter BRV kam es in diesem Fall zwar wie gewünscht zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz, die Ausprägung der unter BRV-Einnahme auftretenden Störwirkungen war in diesem Fall auch auf Kosten der verbesserten Anfallsfrequenz nicht tolerabel, so dass es zum Abbruch der BRV-Therapie kam.

Alle Patienten, die nicht von der Therapie profitierten, setzten die Behandlung nicht fort. Somit nahmen die Patienten, die nach Beendigung des jeweiligen Beobachtungszeitraumes weniger Störwirkungen und/oder Anfälle hatten, BRV auch weiter ein. Der obige Zusammenhang wird statistisch signifikant (Exakte Test nach Fisher $p = 0,005$).

Die Retentionsrate nach 3 Monaten bezogen auf alle beobachteten Patienten ($n=21$) einschließlich jener Patienten, die unter Einnahme von BRV eine paradoxe Reaktion z. B. in Form zunehmender Störwirkungen bei reduzierter Anfallsfrequenz entwickelten, lag bei $n=13$ (61,9%). Die Berechnung der Retentionsrate eben genannter Patientengruppe nach 6 Monaten lag bei $n=12$ (57,1%). Bei einem der Probanden war der Beobachtungszeitraum

von 6 Monaten bei Erhebung der Daten noch nicht abgeschlossen. Dies ist auf die unterschiedlichen Startpunkte der Vorstellung in der Klinik und die individuellen Beobachtungszeiträume zurückzuführen.

4. Diskussion

4.1 Untersuchungsziel und Fragestellung

Im Rahmen dieser an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Kiel durchgeführten retrospektiven Anwendungsbeobachtung sollte die Hypothese überprüft werden, dass es bei Patienten, die im Vorfeld erfolglos bzgl. Anfallskontrolle oder nur mit intolerablen Störwirkungen behaftet mit dem Antikonvulsivum Levetiracetam behandelt wurden, unter Therapie mit Brivaracetam zu einer Verbesserung hinsichtlich der Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der antikonvulsiven Medikation kommt.

4.1.1 Verträglichkeit der BRV Therapie insbesondere hinsichtlich der psychotropen Störwirkungen, Ergebnisdiskussion im Kontext der Literatur

Bezugnehmend auf die anfängliche Fragestellung, ob und inwieweit es nach frustran erfolgter antikonvulsiver Therapie mit LEV nach einem Medikationswechsel unter Einnahme von BRV zu einer Reduktion Anzahl der Störwirkungen bzw. der Störwirkungsintensität, - insbesondere der psychotropen Störwirkungen- kommt, zeigte unsere Studie folgende Ergebnisse: Beobachtete Patienten $n = 21$ (100%). Die am häufigsten beobachteten Störwirkungen nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes unter BRV-Einnahme waren Müdigkeit (28,6%), Aggressivität/Gereiztheit (23,8%), Konzentrationsstörungen/Vergesslichkeit (14,3%) und Schlafstörungen (14,3%). Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes reduzierte sich der Anteil der vor BRV-Therapie von der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit betroffenen Patienten von 10 (47,6%) auf 5 (23,8%). Bei insgesamt 6 (28,6%) der Patienten kam es bezüglich der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit zu einer Verbesserung gegenüber dem Vorzustand.

Bei insgesamt 38,1% der Patienten kam es zu einer Verbesserung gegenüber dem Vorzustand hinsichtlich der unter Affekt zusammengefassten psychotropen Störwirkungen. Bei 57,1% der Patienten kam es zu einer Reduktion der Störwirkungsintensität. Insgesamt kam es tendenziell zu einer Verlagerung der Störwirkungsintensität von moderat/schwer zu keine/leicht.

Dieser Trend einer Intensitäts- bzw. Häufigkeitsreduktion von Störwirkungen unter BRV Einnahme zeichnet sich auch in anderen zu diesem Problemhintergrund durchgeführten Studien ab. Die Ergebnisse unserer Studie hinsichtlich der Reduktion vor allem der psychotropen Störwirkungen und der Störwirkungsintensität allgemein sind vereinbar mit bereits zu dieser Thematik publizierten Arbeiten (Hirsch, 2018, Steinig 2017, Strzelczyk,

2018, Yates, 2015, Zahnert 2018). Ein direkter Vergleich der Studien untereinander ist aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns sowie der sehr unterschiedlichen Möglichkeiten der Erfassung aufgetretener Störwirkungen jedoch erschwert: Beispielsweise erfasste Yates in seiner Studie die Intensität der „allgemeinen Störwirkungen“ vor und nach BRV-Therapie und quantifizierte diese als mild, moderat und schwer, wobei diese Einteilung keine das Verhalten der Patienten betreffenden Störwirkungen beinhaltet (Yates, 2015). Strzelczyk unterschied in seiner Arbeit zwischen dem ZNS zugeordneten, psychiatrischen und anderen Störwirkungen (Strzelczyk, 2018). In der Studie von Zahnert wurde zwischen Störwirkungen das Verhalten betreffend (z. B. Ängste, Depressionen) und nicht das Verhalten betreffend (z. B. Müdigkeit, Konzentration usw.) differenziert, anschließend die Häufigkeit des Auftretens vor und nach erfolgter BRV-Therapie gegenübergestellt (Zahnert, 2018).

Insgesamt wurde die BRV-Zusatztherapie aktuellen Studien zufolge generell gut vertragen (Yates, 2015, Stephen, 2018). Laut Studien von Ben-Menachem et al zählten Benommenheit (15,2%), Schwindel (11,2%), Kopfschmerz (9,6%) und Müdigkeit (8,7%) Zu den am häufigsten unter der Einnahme aufgetretenen Störwirkungen (Ben-Menachem, 2016).

Studien durch Yates et al zeigten, dass diejenigen Patienten, die unter Einnahme von LEV psychotrope Störwirkungen entwickelten, nach Umstellung auf BRV nicht nur eine klinisch bedeutsame Reduktion eben dieser Störwirkungen, sondern auch eine Verlagerung der Intensität der Störwirkungen von schwer/moderat in Richtung mild/aufgehoben aufzeigten, dies spricht für eine insgesamt gute Verträglichkeit der neuen Medikation (Yates, 2015). Die Ergebnisse der Studie von Yates et al. sind gut mit unseren Ergebnissen vereinbar sowohl in Hinblick auf die bedeutsame Reduktion psychotroper Störwirkungen als auch die Abnahme der Störwirkungsintensität unter BRV-Einnahme.

Die Ergebnisse der von Strzelczyk et al in Deutschland durchgeführten multizentrischen, retrospektiven Studie zur Beurteilung unter anderem der Verträglichkeit von BRV bei generalisierten Anfällen lassen vermuten, dass das Auftreten psychotroper Störwirkungen unter BRV weniger ausgeprägt erscheint als unter Therapie mit LEV. Ein Wechsel der Medikation könne daher im Falle von durch LEV ausgelösten Störwirkungen in Erwägung gezogen werden (Strzelczyk, 2018). Im Rahmen unserer Kohorte litt nur ein Patient an generalisierten Anfällen, über den Einsatz des BRV als off-label-use wurde der Patient zuvor entsprechend aufgeklärt, eine verlässliche Aussage bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von BRV in diesem Einzelfall ist dementsprechend nicht zu treffen.

In der Studie von Steinig et al. verbesserten sich zuvor unter Therapie mit LEV aufgetretene psychotrope Störwirkungen unter Einnahme von BRV bei 57,1% der untersuchten Patienten.

Ein Wechsel des Behandlungsregimes auf BRV könne zuvor unter LEV Einnahme aufgetretene psychotrope Störwirkungen lindern. (Steinig, 2017). Im Vergleich hierzu verbesserten sich in unserer Kohorte die unter dem Oberbegriff Affekt zusammengefassten psychotropen Störwirkungen bei insgesamt 38,1% der Patienten.

Die der Therapie mit LEV zugeschriebenen spezifischen Störwirkungen konnten laut Zahnert et al unter BRV Einnahme signifikant reduziert werden. BRV stelle somit eine sichere und effektive Option in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie dar. Insbesondere auch für Patienten mit psychiatrischen Begleiterkrankungen stelle BRV eine Alternative zum LEV dar. Demzufolge erweitere Brivaracetam nicht nur das therapeutische Spektrum allgemein, sondern erleichtere auch eine individuelle Therapie (Zahnert, 2018).

In der Arbeit von Hirsch et al kam es bei Patienten, die unter Medikation mit LEV unter psychotropen Störwirkungen litten, nach erfolgtem Wechsel auf BRV zu einer deutlichen Reduktion dieser. Die häufigsten Störwirkungen waren von milder oder moderater Ausprägung. Bezüglich der Verträglichkeit des BRV hinsichtlich affektiver Störwirkungen wurde durch Hirsch bei einem Wechsel der Medikation von LEV auf BRV bei 57,1% (n=49) über eine Verbesserung der affektiven Störwirkungen berichtet, bei 23% (n=60) der Patienten führte der Medikationswechsel zu keiner Veränderung der Störwirkungen Depression, Stimmungsschwankungen und/oder Ängste, bei 8% (n=60) persistierte die Störwirkung der Aggressivität. Ein verbleibender, relevanter Teil der Patienten beklagte jedoch das gleiche Spektrum psychotroper Störwirkungen auch unter BRV-Therapie (Hirsch, 2018). In unserer Population kam es bei insgesamt 38,1% der Patienten zu einer Verbesserung der unter Affekt zusammengefassten psychotropen Störwirkungen. Der Anteil an Patienten ohne relevante qualitative Verbesserung bzw. ein unverändertes Auftreten unter dem Oberbegriff Affekt lag in unserer Kohorte bei 57.1% und ist hiermit im Vergleich zu den von Hirsch beschriebenen insgesamt nur 31% der Patienten, bei welchen von einem Persistieren der Störwirkungen berichtet wird, vergleichsweise fast doppelt so hoch. Eine Reduktion der allgemeinen Störwirkungsintensität zeigten 57,1% unserer Patienten, wir beobachteten eine Tendenz der Entwicklung von Intensität/Ausprägung der Störwirkungen unter BRV in Richtung leicht und keine, dieses Ergebnis deckt sich mit den oben durch Hirsch beschriebenen Ergebnissen einer geringeren Ausprägung der Störwirkungen unter BRV.

4.1.2 Wirksamkeit der BRV Therapie hinsichtlich der Anfallsfrequenz, Ergebnisdiskussion im Kontext der Literatur

Bezüglich unserer Fragestellung, ob und inwiefern es nach frustrierender erfolgter antikonvulsiver Therapie mit LEV nach einem Medikationswechsel unter Einnahme von BRV zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz kommt, zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass dies bei 47,6% der Patienten der Fall war. Die Erfassung und Einschätzung entsprechender Veränderungen der Anfallsfrequenz innerhalb des Beobachtungszeitraumes erfolgte in unserem Falle durch Patienten, Angehörige und behandelnde Ärzte. Es wurde keine Auswertung von Anfallstagebüchern vorgenommen, da diese z. T. fehlerhaft geführt würden. Oftmals käme es zu einer mangelnden Korrelation von dokumentierten und objektivierten Anfällen (Cook, 2013). In zu dieser Problematik durchgeführten Studien blieben beispielsweise 55,5% der insgesamt 582 mittels EEG aufgezeichneten fokalen Anfälle im Tagebuch undokumentiert. Insgesamt ließe sich aufgrund dessen in allen Studien, welche auf Anfallstagebücher zur Auswertung der Anfallsfrequenz zurückgreifen, die Wirksamkeit der Therapie aufgrund mangelnder Verlässlichkeit in der Anfallsdokumentation nur grob einschätzen (Hoppe, 2007). Mitunter aus diesem Grunde scheint die Anfallsfrequenz insgesamt nicht sicher objektivierbar. Alternativ halten wir eine subjektive „Pauschalangabe“ pragmatisch für aussagekräftig und nutzbar.

Die mangelnde Dokumentation könnte u.a. auf eine postiktale Amnesie, nicht bemerkte und somit auch undokumentierte nächtliche Anfälle und den Wunsch des Patienten nach einer Anfallsfreiheit zum Erreichen/Erhalten der Fahrtauglichkeit zurückzuführen sein. Ein direkter Vergleich unserer Studie mit Studien, die auf die Auswertung von Anfallstagebüchern oder auch eine Befragung der Patienten zurückgreifen, ist aufgrund des unterschiedlichen methodischen Vorgehens erschwert. Im Rahmen der Fragestellung nach der Wirksamkeit einer Medikation gemessen an der Anfallsfrequenz werden Patienten im Rahmen diverser Studien mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz um >50% als Responder bezeichnet. Die Responderrate zeigt dementsprechend den Anteil an Patienten mit einer Besserung der Anfallsfrequenz um mindestens 50% an.

Vergleichbare zu obiger Fragestellung multizentrisch, retrospektiv durchgeführte Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Brivaracetam zeigten beispielsweise 50% Responderraten von 41,2% nach 3 Monaten und 40,5% nach 6 Monaten (Steinig, 2017). Eine multizentrisch in den Epilepsiezentren der Universitätskliniken Gießen und Marburg durchgeführte retrospektive Studie berichtet über >50% Responderraten von 35,1% (Zahnert, 2018). Hiermit lassen sich unsere Responder-Ergebnisse im Sinne einer reduzierten Anfallsfrequenz mit 47,6% in Einklang bringen. Im Rahmen einer weiteren

multizentrischen, retrospektiv in Deutschland durchgeführten Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von BRV insbesondere bei generalisierten Anfällen wurden nach 3 Monaten Responderraten von 36% beobachtet, die Langzeit-Responderrate lag nach 6 Monaten bei 28% und 12 Monaten bei 23% (Strzelczyk, 2018). Strzelczyk untersuchte in seinen Studien insbesondere die Wirksamkeit von BRV bei generalisierten Anfällen, ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen fällt aus diesem Grunde schwer.

Im Rahmen dreier multizentrisch, doppelblind, randomisierter und placebokontrollierter Festdosis-Studien der Phase III kam es im Vergleich zu Placebo zu signifikanten Anfallsreduktionen alle getesteten Dosierungen betreffend. So konnte unter der Dosis von 50 mg/d BRV eine >50% Responderrate von 34,2%, unter der Dosis von 100 mg/d BRV eine >50% Responderrate von 39,5% sowie unter der Dosis von 200 mg/d BRV eine >50% Responderrate von 37,8% erreicht werden (Ben-Menachem, 2016). Im Rahmen unserer Arbeit wurde kein Zusammenhang zwischen Responderrate und Dosierung untersucht, in der Mehrzahl der Fälle lag bei uns die mutmaßlich optimale Erhaltungsdosis zwischen 100-200 mg/d. Unsere Responderrate von 47,6% lässt sich zwar nicht direkt mit den Ergebnissen von Ben-Menachem vergleichen, ist mit diesen jedoch gut vereinbar.

Eine am Kehl-Kork-Epilepsie-Zentrum durchgeführte Untersuchung der Wirksamkeit von BRV bei Patienten mit schwierig einzustellender Epilepsie zeigte 50% Responderraten nach 3 Monaten von 27.8% (Steinhoff, 2017). Eine am Epilepsie-Zentrum der Universität Freiburg retrospektiv durchgeführte Arbeit berichtet hinsichtlich der Wirksamkeit unter BRV-Medikation über 50% Responderraten von 54,3% nach 6 Monaten (Hirsch, 2018). Mit den Ergebnissen von Hirsch lassen sich unsere Responder-Ergebnisse im Sinne einer reduzierten Anfallsfrequenz mit 47,6% sehr gut in Einklang bringen.

Ein direkter Vergleich der erhobenen 50% Responderraten obiger Studien mit den Ergebnissen unserer Reduktion der Anfallsfrequenz bei 47,6% der Probanden fällt schwer. Der Anteil an Patienten mit einer mindestens 50% Besserung der Anfallsfrequenz wurde in unserem Fall aus oben beschriebenen Gründen nicht in dieser Weise erfasst. Weiterhin wurden keine exakten Daten des Zeitraumes mit reduzierter Anfallsfrequenz, sondern lediglich die Tatsache bzw. der Trend, ob es zu einer Reduktion/Verschlechterung/keiner Veränderung der Anfallsfrequenz gekommen ist, erfasst. Im Einklang mit vorgenannten Studien verzeichneten wir allerdings bei 47,6% unserer Patienten ebenfalls eine Reduktion der Anfallshäufigkeit.

4.1.3 Wirksamkeit und Verträglichkeit der BRV Therapie gemessen an der Retentionsrate, Ergebnisdiskussion im Kontext der Literatur

Es gab im Rahmen unserer Untersuchungen unter BRV Einnahme insgesamt n=14 Profiteure (73,7% = Verbesserung Störwirkungen und/oder Anfallsfrequenz) und n=5 Nicht-Profiteure (26,3% = keine Veränderung der Nebenwirkungen bzw. mehr Nebenwirkungen und/oder mehr Anfälle) der Behandlung. Die Retentionsrate bei den Profiteuren lag bei n=11 (78,6%). Die Retentionsrate gemessen an allen n=21 teilnehmenden Patienten nach 3 Monaten lag bei n=13 und betrug demzufolge 61,9%. Die nach 6 Monaten an allen n=21 teilnehmenden Patienten gemessene Retentionsrate lag in unserem Fall bei n=12 und betrug 57,1%.

Der direkte Vergleich mit ähnlichen zu dieser Fragestellung durchgeführten Studien ist aufgrund methodischer Unterschiede nur eingeschränkt möglich. Beispielsweise wurden in anderen Publikationen zum Teil verschiedene Untergruppen der ursprünglich rekrutierten Patienten gebildet und Patienten im Nachhinein ausgeschlossen bzw. rechnerisch weiter nicht mit berücksichtigt. Auf diese Art kann der Eindruck deutlich höherer Retentionsraten entstehen. So wird in anderen Publikationen über sehr unterschiedliche Retentionsraten von 80,4% nach 6 Monaten (Hirsch, 2018), 51,5% nach 6 Monaten (Steinhoff, 2017), 75,8% nach 6 Monaten (Steinig, 2017) und 69% nach 6 Monaten (Strzelczyk, 2018) berichtet. Die im Rahmen unserer Untersuchung erhobene Retentionsrate nach 6 Monaten von 57,1% ist im Gesamtvergleich hier tendenziell eher im unteren Bereich einzuordnen.

Bei 68,8% der beobachteten Patienten lag der Epilepsie eine strukturelle Ursache zugrunde. Bei 81,8% der Patienten mit dieser Ätiologie kam es zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz, während es bei keinem der Patienten mit einer Ätiologie zerebrovaskulärer Ursache zu einer Verbesserung der Anfallsfrequenz kam. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist in unserem Fall zwar statistisch signifikant, aufgrund der niedrigen beobachteten Patientenzahl jedoch nicht sicher zu verallgemeinern. Für eine verwertbare Aussage möglicher Zusammenhänge zwischen den unterschiedlichen Ätiologien der Epilepsie und der eventuell hiervon abhängigen Wirkung von BRV müssten Untersuchungen deutlich größerer Patientengruppen durchgeführt werden.

Zwischen Alter, Geschlecht und Dauer der Epilepsieerkrankung und der Wirksamkeit und Verträglichkeit von BRV bestand unseren Ergebnissen zufolge kein Zusammenhang.

4.2 Material, Methoden, Limitierungen

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns dieser Anwendungsbeobachtung ohne Kontrollgruppe, Randomisierung oder Verblindung und mit Verzicht auf standardisierte Erfassungswerkzeuge z. B. in Form von Fragebögen, ist nicht gänzlich auszuschließen, dass es im Rahmen der Auswertung von Arztbriefen zu einer Über- oder Untererfassung von Störwirkungen und der Anfallsfrequenz kam. Eine hohe Diffusität der Störwirkungen per se erschwert insbesondere bei Patienten mit psychischen Vorerkrankungen die Abgrenzung zwischen medikamenteninduzierter Störwirkung und bereits bekannter psychischer Vorerkrankung.

Bei der in unserem Fall unter anderem durchgeführten Erfassung der Anzahl der Störwirkungen wurde kein direkter Vergleich der Störwirkungen derselben Patienten vor versus nach BRV-Therapie. Vielmehr wurde ein Trend der Entwicklung der Störwirkungen allgemein betrachtet abgebildet.

Auch muss berücksichtigt werden, dass ein Rückgang der Störwirkungen und Anfallsfrequenz unter BRV-Medikation möglicherweise auch mit auf eine additiv wirkende Komedikation zurückzuführen ist, die wir nicht betrachteten, die aber in der Regel konstant blieb, da nur ein Medikament verändert wurde.

Die Auswertung mittels subjektiver Einschätzung der Arztbriefe (Anamnese, Krankheitsverlauf, Medikation) erfolgte durch denselben Untersucher, um die Beeinträchtigung der Ergebnisse durch persönliche, indirekte Erwartungen und Präferenzen bestmöglich zu minimieren. Auf die Durchführung eines offenen Interviews und die Beantwortung standardisierter Fragebögen wurde verzichtet. Sowohl die Erwartungshaltung von Proband und Untersucher als auch unbewusst suggestiv formulierte Fragen, das Fokussieren bestimmter Fragestellungen und das Nicht-Fragen können auf diese Art erhobene Ergebnisse stark beeinflussen und in der Aussagekraft schwächen.

Die begrenzte Probandenzahl ist unter anderem auf die Bedingungen der Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen. Weiterhin handelt es sich bei den ausgewählten Patienten um eine selektierte Subgruppe. Die Durchführung einer multizentrischen Studie mit hieraus resultierender höherer Probandenzahl wäre ein erstrebenswerter Ausweg.

Hinsichtlich der unterschiedlichen Start- und Endpunkte des Beobachtungszeitraumes war in einem Fall n=1 (4,8%) bei gut verträglicher BRV-Therapie der Beobachtungszeitraum von 6 Monaten bei Ende der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen. Dieser Proband wurde

trotz Profits unter BRV nicht in die Berechnung der Retentionsrate nach 6 Monaten mit einbezogen.

Aufgrund dieser und ähnlicher Limitationen sind auch andere bereits zu dieser Thematik publizierte Studien bezüglich ihrer Aussagekraft ebenfalls limitiert.

4.3 Ausblick

Anhand unserer Ergebnisse konnten die eingangs formulierten Hypothesen überprüft und partiell beantwortet werden. Die von uns erhobenen Daten und Ergebnisse sind, wie oben detailliert dargestellt, mit bereits zu selbiger Problemstellung publizierten Studien vereinbar: Im Einklang mit der existierenden Literatur zeigen unsere Ergebnisse, dass ein Teil der beobachteten Patienten nach unzureichender Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit der LEV-Medikation von einem Wechsel auf BRV profitieren konnte. Diese Aussage ist klinisch relevant. Besonders Patienten, die unter einer vorangegangenen Therapie mit dem Antikonvulsivum Levetiracetam von psychotropen Störwirkungen betroffen waren, könnten von der Umstellung auf Brivaracetam profitieren, da hier das Auftreten eben dieser Störwirkungen weniger ausgeprägt scheint. Auch in Bezug auf die Anfallsfrequenz konnte ein Teil der beobachteten Patienten profitieren. Somit bietet -besonders bei Patienten mit frustraner Einstellung der Epilepsiemedikation in der Vorgeschichte- das neue Antikonvulsivum BRV die Chance einer möglichen Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientengruppe hinsichtlich der positiven Beeinflussung von Anfallsfrequenz und/oder psychotroper Störwirkungen.

Bezüglich der Validität unserer Ergebnisse stellt sich die Frage, inwiefern diese auch externe Validität besitzen. Aufgrund bereits erwähnter Limitierungen kann in dieser Arbeit die Frage nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Brivaracetam nicht allgemeingültig beantwortet werden. Zur Stärkung der Aussagekraft unserer Ergebnisse wären beispielsweise ein prospektives Studiendesign, standardisierte Untersuchungen mit deutlich längerem Beobachtungszeitraum sowie eine deutlich größere Fallzahl erforderlich. Standardisierte, valide und reliable Erfassungswerkzeuge zur Erhebung psychotroper Störwirkungen wären wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Anliegen dieser retrospektiven Anwendungsbeobachtung war die Untersuchung der Medikamentenverträglichkeit und -wirksamkeit bei Epilepsiepatienten nach Initiierung einer Brivaracetam-Zusatzbehandlung bei im Vorfeld erfolgter Levetiracetam-Therapie, die erfolglos war bzgl. Anfallskontrolle bzw. Störwirkungen. Der Beobachtungszeitraum umfasste 25 Monate. Insgesamt wurden 20 Patienten > 16 Jahre mit fokaler und 1 Patient mit idiopathisch generalisierter Epilepsie untersucht, die aufgrund psychotroper Nebenwirkungen oder unzureichender Wirksamkeit ihrer antikonvulsiven Medikation eine Brivaracetam-Zusatzbehandlung erhielten. Alle eingeschlossenen Patienten mussten entweder direkt vor Umstellung der Medikation oder in der Vorgeschichte bereits das Antikonvulsivum Levetiracetam eingenommen haben. Das Durchschnittsalter der Patienten (SD) betrug 45,2 (16,8) Jahre. Insgesamt 11 (52,4%) der Patienten waren männlichen und 10 (47,6%) weiblichen Geschlechts. Die Epilepsiedauer betrug im Mittel (SD) 20 (15,6) Jahre.

Verträglichkeit: Nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes, reduzierte sich der Anteil der vor BRV-Therapie von der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit betroffenen Patienten von 47,6% auf 23,8%. Bei insgesamt 28,6% der Patienten kam es bezüglich der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit zu einer Verbesserung gegenüber dem Vorzustand. Bei Betrachtung mehrerer unter dem Oberbegriff Affekt zusammengefasster psychotroper Störwirkungen kam es bei 38,1% der Patienten mit BRV-Einnahme zu einer Verbesserung. Hinsichtlich der Ausprägung der Schwere der Störwirkungen kam es bei 57,1% der Patienten nach BRV-Einnahme zu einer Reduktion der Störwirkungsintensität gegenüber der Zeit vor BRV-Einnahme.

Wirksamkeit: Zu Beurteilung der Wirksamkeit von Brivaracetam wurde die Entwicklung der Anfallsfrequenz unter BRV-Therapie nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes versus vor BRV-Beginn erfasst. Bei 47,6% der Patienten kam es mit BRV zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz. Hinsichtlich der Wirksamkeit von BRV bei unterschiedlichen Epilepsieätiologien kam es bei 9 (81,8%) der Patienten mit einer Ätiologie struktureller Ursache zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz, während es bei keinem der Patienten mit zerebrovaskulärer Ätiologie zu einer Verbesserung der Anfallsfrequenz kam. Betrachtet man in Zusammenschau die Profiteure (n=14 / 73,7% mit Verbesserung der Störwirkungen oder Anfallsfrequenz) und Nicht-Profiteure (n=5 / 26,3% ohne Veränderung der Störwirkungen bzw. Zunahme dieser oder mehr Anfälle) unter BRV-Medikation, so lag die Retentionsrate bei den Profiteuren der BRV-Therapie bei 78,6% (n=11) der Patienten. Somit nahmen die Patienten, die nach Beendigung des Beobachtungszeitraumes weniger Störwirkungen oder

Anfälle hatten, BRV auch weiter ein, während alle Patienten die nicht von der Therapie profitierten, die Behandlung nicht fortsetzten. Die Retentionsrate aller Probanden (n=21) betrachtend lag nach 6 Monaten bei 57,1%.

In der Gesamtschau sind unsere Ergebnisse hinsichtlich der zu Beginn formulierten Hypothesen in Bezug auf die Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer BRV-Therapie mit den Ergebnissen bereits zu diesem Thema publizierter Studien vereinbar. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein Teil der Patienten von der BRV-Therapie, in Form einer geringeren Ausprägung und Anzahl insbesondere der psychotropen Störwirkungen profitiert. Die unter vorheriger Therapie mit LEV aufgetretenen psychotropen Störwirkungen schienen unter BRV insgesamt weniger ausgeprägt. Auch hinsichtlich der Anfallsfrequenz konnte ein erheblicher Teil der Patienten profitieren. Zusammenfassend kann BRV für eine Subgruppe von Patienten mit bisher medikamentös schwer einstellbarer Epilepsie und entsprechenden Störwirkungen unter vorangegangener Medikation mit u. a. LEV somit eine neue versuchenswerte Option in der medikamentösen Therapie der Epilepsie darstellen. Eine genauere Klassifikation der Subgruppe, die mutmaßlich BRV-Profiteure werden können, muss über weitere Studien erarbeitet werden.

Hauptbefunde:

Nach/unter versus vor BRV-Therapie:

Reduktion der von der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit betroffenen Patienten von 10 (47,6%) auf 5 (23,8%).

Bei insgesamt 28,6% der Patienten kam es bezüglich der Störwirkung Aggressivität/Gereiztheit zu einer Verbesserung.

Bei insgesamt 38,1% der Patienten kam es zu einer Verbesserung hinsichtlich der unter Affekt zusammengefassten psychotropen Störwirkungen.

Bei 57,1% der Patienten kam es zu einer Reduktion der Störwirkungsintensität insgesamt. Bei 47,6% der Patienten kam es zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz.

Es gab 14 Profiteure (73,7% mit Verbesserung der Störwirkungen oder Anfallsfrequenz) und 5 Nicht-Profiteure (26,3% ohne Veränderung der Nebenwirkungen bzw. mit mehr Störwirkungen oder mehr Anfällen) unter BRV-Medikation.

Die Retentionsrate bei den Profiteuren der BRV-Therapie lag bei 78,6% (n=11). Die Retentionsrate insgesamt lag nach 6 Monaten bei 57,1%.

6. Literaturverzeichnis

Aktories, Klaus; Förstermann, Ulrich; Hofmann, Franz Bernhard; Starke, Klaus (2017): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel. 12th ed. Philadelphia: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG. Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5553758>.

Ben-Menachem, Elinor; Mameniškienė, Rūta; Quarato, Pier Paolo; Klein, Pavel; Gamage, Jessica; Schiemann, Jimmy et al. (2016): Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. In: *Neurology* 87 (3), S. 314–323. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002864.

Biton, Victor; Berkovic, Samuel F.; Abou-Khalil, Bassel; Sperling, Michael R.; Johnson, Martin E.; Lu, Sarah (2014): Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Epilepsia* 55 (1), S. 57–66. DOI: 10.1111/epi.12433.

Bönisch, Heinz; Graefe, Karl-Heinz; Lutz, Werner (2016): Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme (Reihe, DUALE REIHE).

Brandt Christian, Informationszentrum Epilepsie (ize), in: Website der Dt. Gesellschaft für Epileptologie e. v., URL: <http://www.dgfe.org/home/showdoc,id,387,aid,217.html>, Abruf: 25.05.2019.

Brodie, Martin J. (2010): Antiepileptic drug therapy the story so far. In: *Seizure* 19 (10), S. 650–655. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.10.027.

Brodie, Martin J.; Besag, Frank; Ettinger, Alan B.; Mula, Marco; Gobbi, Gabriella; Comai, Stefano et al. (2016): Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. In: *Pharmacological reviews* 68 (3), S. 563–602. DOI: 10.1124/pr.115.012021.

Brodie, Martin J. (2017): Tolerability and Safety of Commonly Used Antiepileptic Drugs in Adolescents and Adults: A Clinician's Overview. In: *CNS drugs* 31 (2), S. 135–147. DOI: 10.1007/s40263-016-0406-8.

Burgis, Eduard (2008): Intensivkurs allgemeine und spezielle Pharmakologie. Mit 50 Praxisfällen. 4., vollständig überarbeitete Auflage. München, Jena: Elsevier Urban & Fischer (Klinik). Online verfügbar unter http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3048328&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.

Chen, Zhibin; Brodie, Martin J.; Liew, Danny; Kwan, Patrick (2018): Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. In: *JAMA Neurology* 75 (3), S. 279–286. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.

Cook, Mark J.; O'Brien, Terence J.; Berkovic, Samuel F.; Murphy, Michael; Morokoff, Andrew; Fabinyi, Gavin et al. (2013): Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. In: *The Lancet Neurology* 12 (6), S. 563–571. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70075-9.

Chung, Steve; Wang, Norman; Hank, Nicole (2007): Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. In: *Seizure* 16 (4), S. 296–304. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.01.004.

Elgner, E., Berkenfeld, R., Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter, in: Website Deutsche Gesellschaft für Epilepsie (DGN), Leitlinien Ersttherapie, Stand 30.04.2017, URL: <https://www.dgn.org/leitlinien/3410-030-041-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter-2017>, Abruf: 26.05.2019.

Fachinformationen UCB, Briviact, in: Website UCB, April 2017, URL: <https://www.briviact.de/fachkreise/home>, <https://www.fachinfo.de/pdf/020965>, Abruf: 14.10.2018.

Fachinformation UCB, Levetiracetam, in: Website UCB, Juni 2018, URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/012902>, Abruf: 14.10.2018.

Gillard, Michel; Fuks, Bruno; Leclercq, Karine; Matagne, Alain (2011): Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. In: *European Journal of Pharmacology* 664 (1-3), S. 36–44. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.04.064.

Harden, C. (2001): Safety profile of levetiracetam. In: *Epilepsia* 42 Suppl 4, S. 36–39.

Hesdorffer, D. C.; Logroscino, G.; Benn, E. K. T.; Katri, N.; Cascino, G.; Hauser, W. A. (2011): Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. In: *Neurology* 76 (1), S. 23–27. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318204a36a.

Hirsch, Martin; Hintz, Mandy; Specht, Anja; Schulze-Bonhage, Andreas (2018): Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: A monocenter retrospective outcome analysis. In: *Seizure* 61, S. 98–103. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.07.017.

Hoppe, Christian; Poepel, Annkathrin; Elger, Christian E. (2007): Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. In: *Archives of Neurology* 64 (11), S. 1595–1599. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1595.

Karow Thomas, Lang-Roth Ruth (2015): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 24. Auflage, Thomas Karow Verlag

Klein, Pavel; Schiemann, Jimmy; Sperling, Michael R.; Whitesides, John; Liang, Wei; Stalvey, Tracy et al. (2015): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. In: *Epilepsia* 56 (12), S. 1890–1898. DOI: 10.1111/epi.13212.

Krakov, K.; Pohlmann-Eden, B. (1999): Epilepsien und epileptische Anfälle im höheren Lebensalter. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 124 (18), S. 567–572. DOI: 10.1055/s-2007-1024361.

Lynch, Berkley A.; Lambeng, Nathalie; Nocka, Karl; Kensel-Hammes, Patricia; Bajjalieh, Sandra M.; Matagne, Alain; Fuks, Bruno (2004): The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (26), S. 9861–9866. DOI: 10.1073/pnas.0308208101.

Mohanraj, Rajiv; Parker, Pamela G.; Stephen, Linda J.; Brodie, Martin J. (2005): Levetiracetam in refractory epilepsy: a prospective observational study. In: *Seizure* 14 (1), S. 23–27. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.02.006.

Ryvlin, Philippe; Werhahn, Konrad J.; Blaszczyk, Barbara; Johnson, Martin E.; Lu, Sarah (2014): Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. In: *Epilepsia* 55 (1), S. 47–56. DOI: 10.1111/epi.12432.

Scheffer, Ingrid E.; Berkovic, Samuel; Capovilla, Guiseppe; Connolly, Mary B.; French, Jacqueline; Guilhoto, Laura et al. (2018): ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. In: *Z. Epileptol.* 31 (4), S. 296–306. DOI: 10.1007/S10309-018-0218-6.

Steinhoff, Bernhard J.; Bacher, Matthias; Bucurenciu, Iancu; Hillenbrand, Barbara; Intravooth, Tassanai; Kornmeier, Reinhold et al. (2017): Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy-A monocenter survey. In: *Seizure* 48, S. 11–14. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.03.010.

Steinig, Isabel; Podewils, Felix von; Möddel, Gabriel; Bauer, Sebastian; Klein, Karl Martin; Paule, Esther et al. (2017): Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. In: *Epilepsia* 58 (7), S. 1208–1216. DOI: 10.1111/epi.13768.

Stephen, Linda J.; Kelly, Kevin; Parker, Pamela; Brodie, Martin J. (2011): Levetiracetam monotherapy--outcomes from an epilepsy clinic. In: *Seizure* 20 (7), S. 554–557. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.04.004.

Stephen, Linda J.; Brodie, Martin J. (2018): Brivaracetam: a novel antiepileptic drug for focal-onset seizures. In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 11, 1756285617742081. DOI: 10.1177/1756285617742081.

Strzelczyk, Adam; Kay, Lara; Bauer, Sebastian; Immisch, Ilka; Klein, Karl Martin; Knake, Susanne et al. (2018): Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. In: *Epilepsia* 59 (8), S. 1549–1556. DOI: 10.1111/epi.14476.

World Health Organization (WHO), Epilepsy factsheet, in: Website WHO, 07.02.2019, URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>, Abruf: 25.05.2019.

Yates, Stephen L.; Fakhoury, Toufic; Liang, Wei; Eckhardt, Klaus; Borghs, Simon; D'Souza, Joseph (2015): An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. In: *Epilepsy & Behavior : E&B* 52 (Pt A), S. 165–168. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.09.005.

Zahnert, Felix; Krause, Kristina; Immisch, Ilka; Habermehl, Lena; Gorny, Iris; Chmielewska, Izabella et al. (2018): Brivaracetam in the Treatment of Patients with Epilepsy-First Clinical Experiences. In: *Frontiers in Neurology* 9, S. 38. DOI: 10.3389/fneur.2018.00038.

7. Anhänge

Tabelle 5: Responder vs. Non-Responder hinsichtlich Anfallsfrequenz

	Gesamt	Responder	Non-Responder
Anzahl, n (%)	21 (100)	10 (47,6)	11 (52,4)
Alter (in Jahren), Mittelwert (SD)	45,2 (16,8)	43,1 (10,5)	47,2 (21,4)
Geschlecht			
männlich, n (%)	11 (52,4)	5 (45,5)	6 (54,5)
weiblich, n (%)	10 (47,6)	5 (50)	5 (50)
Epilpesiedauer (Jahre), Mittelwert (SD)	20 (15,6)	19,3 (17,3)	20,7 (14,7)
Beobachtungszeitraum (Monate), Mittelwert (SD)	12,1 (8,6)	15,7 (7,2)	8,8 (8,7)
Anfallstyp			
Fokal, n (%)	20 (95,2)	9 (45)	11 (55)
Idiopathisch generalisiert, n (%)	1 (4,8)	1 (100)	0 (0)
Ätiologie			
Pränatal/Perinatal, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	1 (100)
Trauma, n (%)	1 (4,8)	1 (100)	0 (0)
Zerebrale Dysplasie, n (%)	1 (4,8)	1 (100)	0 (0)
Zerebrovaskulär, n (%)	5 (23,8)	0 (0)	5 (100)
Tumor, n (%)	3 (14,3)	3 (100)	0 (0)
Entzündung, n (%)	3 (14,3)	1 (33,3)	2 (66,7)
Ätiologie unklar, n (%)	4 (19)	1 (25)	3 (75)
Strukturelle Ursache, n (%)	3 (14,3)	3 (100)	0 (0)
Anzahl vorheriger AEDs, Mittelwert (SD)	4,5 (3,2)	4,7 (2,6)	4,4 (3,7)
Summe vorheriger AEDs			
0-2, n (%)	5 (23,8)	2 (40)	3 (60)
3-5, n (%)	11 (52,4)	5 (45,5)	6 (54,5)
>5, n (%)	5 (23,8)	3 (60)	2 (40)
Direkter Wechsel von LEV zu BRV			
Ja, n (%)	15 (71,4)	6 (40)	9 (60)
Nein, n (%)	6 (28,6)	4 (66,7)	2 (33,3)
Grund für Wechsel auf BRV			
Unzureichende Wirksamkeit, n (%)	8 (38,1)	5 (62,5)	3 (37,5)
Psychotrope Nebenwirkungen, n (%)	13 (61,9)	5 (38,5)	8 (61,5)

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, AED = Anti epilepsy drug, LEV = Levetiracetam, BRV = Brivaracetam

Tabelle 6: Responder vs. Non-Responder hinsichtlich der Anzahl der Störwirkungen

	Gesamt	Responder	Non-Responder
Anzahl, n (%)	21 (100)	10 (47,6)	11 (52,4)
Alter (in Jahren), Mittelwert (SD)	45,2 (16,8)	42,1 (15,3)	48,1 (18,3)
Geschlecht			
männlich, n (%)	11 (52,4)	4 (36,4)	7 (63,6)
weiblich, n (%)	10 (47,6)	6 (60)	4 (40)
Epilpesiedauer (Jahre), Mittelwert (SD)	20 (15,6)	24,5 (14,6)	16,8 (16,1)
Beobachtungszeitraum (Monate), Mittelwert (SD)	12,1 (8,6)	14 (7,8)	10,5 (9,2)
Anfallstyp			
Fokal, n (%)	20 (95,2)	10 (50)	10 (50)
Idiopathisch generalisiert, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	1 (100)
Ätiologie			
Pränatal/Perinatal, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	1 (100)
Trauma, n (%)	1 (4,8)	1 (100)	0 (0)
Zerebrale Dysplasie, n (%)	1 (4,8)	0 (0)	1 (100)
Zerebrovaskulär, n (%)	5 (23,8)	1 (20)	4 (80)
Tumor, n (%)	3 (14,3)	1 (33,3)	2 (66,7)
Entzündung, n (%)	3 (14,3)	3 (100)	0 (0)
Ätiologie unklar, n (%)	4 (19,0)	3 (75)	1 (25)
Strukturelle Ursache, n (%)	3 (14,3)	1 (33,3)	2 (66,7)
Anzahl vorheriger AEDs, Mittelwert (SD)	4,5 (3,2)	4,2 (2,6)	4,8 (3,7)
Summe vorheriger AEDs			
0-2, n (%)	5 (23,8)	2 (40)	3 (60)
3-5, n (%)	11 (52,4)	6 (54,5)	5 (45,5)
>5, n (%)	5 (23,8)	2 (40)	3 (60)
Direkter Wechsel LEV zu BRV			
Ja, n (%)	15 (71,4)	8 (53,3)	7 (46,7)
Nein, n (%)	6 (28,6)	2 (33,3)	4 (66,7)
Grund für Wechsel auf BRV			
Unzureichende Wirksamkeit, n (%)	8 (38,1)	2 (25)	6 (75)
Psychotrope Nebenwirkungen, n (%)	13 (61,9)	8 (61,5)	5 (38,5)

Abkürzungen: SD = Standardabweichung, AED = Anti epilepsy drug, LEV = Levetiracetam, BRV = Brivaracetam

Danksagung

Mein Dank gilt an allererster Stelle meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. Helmut Laufs, für die hervorragende fachliche Betreuung der vorliegenden Dissertation. Den konstruktiven Austausch und die motivierende Betreuung habe ich stets als große Bereicherung empfunden.

Der Direktorin der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Frau Prof. Daniela Berg, danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Dr. Bettina Möller gilt mein besonderer Dank für die ausgezeichnete statistische Beratung und Unterstützung in allen Stadien der Arbeit.

Ich danke vielmals den Mitarbeiterinnen des Studienzentrums der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Kiel, insbesondere Birte Hackelberg und Angela Hackel, für die Unterstützung bei der Datenrecherche.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt meinem Ehemann Heiko Lehmann für das liebevolle Verständnis. Seine hilfreiche Unterstützung gab mir Kraft und Mut vom Zeitpunkt des ersten Entwurfes bis zur Fertigstellung dieser Dissertation.

Einen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle an meine Eltern richten für die unermüdliche Unterstützung und die liebevolle Motivation während der gesamten Bearbeitungsphase dieser Dissertation.

KATJA LEHMANN

CURRICULUM VITAE

ZUR PERSON

Katja Lehmann, geb. Goebel

Burbarg 13

24226 Heikendorf

Telefon 0431-69667863

Mobil 0173-8535108

E-Mail: katjalehmann06@gmail.com

geboren am 15.07.1978 in Kiel

verheiratet mit Heiko Lehmann, Arzt

gemeinsamer Sohn: Justus Lehmann, geb. 11.08.2010

SCHULAUSBILDUNG

1985 – 1989 Grund- und Hauptschule Heikendorf

1989 – 2000 Hans-Geiger-Gymnasium in Kiel
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

BERUFSAUFBILDUNG / STUDIUM / BERUFSTÄTIGKEIT

Aug. '00 - Jan. '07 Angestellt als Sprechstundenhilfe in der Privatpraxis Heiko Lehmann, Kiel

Sept. '00 - Nov. '00 Pflegepraktikum im Städtischen Krankenhaus, Kiel

Nov. '01 - Okt. '04 Ausbildung zur Physiotherapeutin an der Schule für Physiotherapie der Johann Herrmann Lubinus Klinik Kiel, staatlich anerkannte Physiotherapeutin seit Nov. '04

Nov. '01 - Aug. '05 Studium der Physiotherapie an der Fachhochschule Kiel, Abschluss als Bachelor of Arts (B.A.) in Physiotherapie Aug. '05

Nov. '04 - Dez. '07 Angestellt als Physiotherapeutin in der Praxis Friederike Laber in Kiel-Wellsee

Seit Feb. '07 Angestellt als Physiotherapeutin in der Privatpraxis Heiko Lehmann, Kiel

Seit Okt. '10 Studium der Humanmedizin an der CAU Kiel

März '14 1. Staatsexamen Humanmedizin an der CAU Kiel

April '17 2. Staatsexamen Humanmedizin an der CAU Kiel

Mai '17 - Sept. '17 1. PJ-Tertial Rechtsmedizin im Institut für Rechtsmedizin des UKSH Kiel

Sept. '17 - Dez. '17 2. PJ-Tertial Innere Medizin im Städtischen Krankenhaus Kiel

Dez. '17 - März '18 3. PJ-Tertial Chirurgie im Städtischen Krankenhaus Kiel

April '18	3. Staatsexamen Humanmedizin an der CAU Kiel
Seit Okt. '18	Angestellt als Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie im Städtischen Krankenhaus Kiel

BERUFLICHE WEITERBILDUNG

2005	Gerätegestützte Krankengymnastik (KG Gerät) Sportphysiotherapie SET (Sling Exercise Therapy)
Sept. '05 - Juni '10	Weiterbildung in Osteopathie an der Schule für klassische osteopathische Medizin (SKOM) in Hamburg mit 1350 Ausbildungsstunden gemäß Curriculum und Prüfungsordnung der BAO – Bundesarbeitsgemeinschaft Osteopathie e.V.
Dezember '18	Sonographie-Grundkurs Abdomen und Schilddrüse

BESONDERE KENNTNISSE

Fremdsprachen: Englisch, Latein, Französisch

INTERESSEN

Fitnesstraining
Sportmedizin

Heikendorf, 29. Juni 2019

Eigene Veröffentlichungen

- Lehmann K., Laufs H., Möller B. 2019. „Untersuchung der Medikamentenverträglichkeit und -wirksamkeit bei Patienten mit Epilepsie nach Initiierung einer Behandlung mit Brivaracetam bei im Vorfeld erfolgter Levetiracetam-Therapie – eine retrospektive Anwendungsbeobachtung“ DGN-Kongress, Stuttgart.