

AUS DEM UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER  
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E.B. Ringelstein -

**DER EINFLUSS VON LEVETIRACETAM UND VALPROINSÄURE  
AUF THROMBOZYTENFUNKTIONEN BEIM MENSCHEN -  
EINE PLACEBOKONTROLLIERTE STUDIE**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der

Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

vorgelegt von

Olaizola San José, Itziar

aus Arrasate-Mondragón (Spanien)

2006

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. phil. Dr. med. Stefan Evers

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. nat. Beate Kehrel

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.06

**Aus dem Universitätsklinikum Münster**  
**Klinik und Poliklinik für Neurologie**  
**-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. B: Ringelstein-**

Referent: Prof. Dr. phil. Dr. med. Stefan Evers

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. Beate Kehrel

Zusammenfassung

***Der Einfluss von Levetiracetam und Valproinsäure auf Thrombozytenfunktionen beim Menschen – Eine placebokontrollierte Studie.***

**Itziar Olaizola San José**

Es wurde die Wirkung von Levetiracetam auf die Thrombozytenzahl, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombin-Bildung, Fibrinogen-FITC-Bindung und P-Selektin Expression (CD62P) bei einem gesunden Kollektiv von 12 Probanden untersucht. Der Versuch wurde unter Levetiracetam 1000 mg, unter Valproat 500 mg und Placebo durchgeführt. Beim Vergleich der Werte vor und nach den Prüfsubstanzen fällt keine Unterschied in der Zellzahl auf. Die Werte vor und nach Levetiracetameinnahme bei den Thrombozytenfunktionen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Nach Valproateinnahme kommt es zu einer deutlich signifikanten Steigerung der P-Selektin Expression ( $p < 0,017$ ) und zu einem signifikanten Abstieg ( $p < 0,012$ ) bei Fibrinogen-FITC-Bindung. Kein Einfluss war für die Thrombin-Bildung gesehen worden. Die Wirkung von Valproat auf die Koagulation und Thrombozyten war bereits durch klinische Beobachtungen bekannt (Thrombozytopenien, Thrombopathien, Fibrinogenerniedrigungen, verlängerte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Thrombinzeit und Erniedrigung des von-Willebrand-Faktors wurden beschrieben). Mit dieser Studie können die pathophysiologischen Grundlagen genauer erklärt werden. Dagegen konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass Levetiracetam keine Wirkung auf die Blutzellzahl und Thrombozytenfunktion gehabt hat. Die Ergebnisse können Auswirkungen auf die Wahl des Antiepileptikums bei Patienten mit Gerinnungsstörungen oder vor operativen Eingriffen haben.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.02.06

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| <b>2. Grundlagen</b>   | <b>6</b>  |
| 2.1 Grundlagen der Hämostaseologie und Hämorheologie         | 6         |
| 2.1.1 Definition   | 6         |
| 2.1.2 Der Thrombozyt   | 7         |
| 2.1.2.1 Allgemeine Vorbemerkungen                            | 7         |
| 2.1.2.2 Die physiologischen Aufgaben des Thrombozyten        | 9         |
| 2.1.2.3 Adhäsion   | 10        |
| 2.1.2.4 Formveränderung                                      | 10        |
| 2.1.2.5 Sekretion  | 11        |
| 2.1.3 Messparameter  | 12        |
| 2.1.3.1 Thrombozytenreaktivität                              | 12        |
| 2.1.3.2 Fibrinogen   | 13        |
| 2.1.3.3 $\alpha$ -Granula                                    | 14        |
| 2.1.3.4 P-Selektin (CD62P)                                   | 16        |
| 2.1.3.5 Thrombin   | 17        |
| 2.2. Medikamentöse Beeinflussung hämorheologischer Parameter | 18        |
| 2.2.1. Valproinsäure   | 18        |
| 2.2.1.1 Einleitung   | 18        |
| 2.2.1.2 Wirkmechanismen                                      | 19        |
| 2.2.1.3 Pharmakologie  | 20        |
| 2.2.1.4 Gerinnungsstörungen                                  | 22        |
| 2.2.1.5 Andere Nebenwirkungen                                | 25        |
| 2.2.2 Levetiracetam  | 26        |
| 2.2.2.1 Einleitung   | 26        |
| 2.2.2.2 Wirkmechanismen                                      | 28        |
| 2.2.2.3 Pharmakologie  | 29        |
| 2.2.2.4 Hämatologische Wirkungen                             | 31        |
| 2.2.2.5 Andere Nebenwirkungen                                | 31        |
| 2.2.2.6 Piracetam und Levetiracetam                          | 32        |
| <b>3. Methodik</b>   | <b>33</b> |
| 3.1 Untersuchungsteilnehmer                                  | 33        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.2       | Versuchsablauf  | 33        |
| 3.3       | Verarbeitung und Aufbereitung der Blutproben  | 34        |
| 3.3.1     | Präparation der Thrombozyten  | 34        |
| 3.3.2     | Bindung des Fibrinogens   | 34        |
| 3.3.3     | Durchflusszytometrie-Analyse der Fibrinogen-FITC<br>-Bindung an CRP-aktivierte Thrombozyten | 35        |
| 3.3.4     | Thrombin-Bildung  | 36        |
| 3.3.5     | $\alpha$ -Granula-Sekretion, CD62P-Expression   | 36        |
| 3.4       | Statistische Verfahren  | 36        |
| <b>4.</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>37</b> |
| 4.1       | Zellzahlen  | 37        |
| 4.2       | Thrombinbildung, Fibrinogenbindung und P-Selektin-Expression (CD62P)                        | 37        |
| 4.3       | Nebenwirkungen  | 39        |
| <b>5.</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>40</b> |
| 5.1       | Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang   | 40        |
| 5.2       | Forschungsausblick  | 43        |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>   | <b>45</b> |
| <b>7.</b> | <b>Danksagung</b>   | <b>60</b> |
| <b>8.</b> | <b>Lebenslauf</b>   | <b>61</b> |
| <b>9.</b> | <b>Anhang</b>   | <b>62</b> |
| -         | Graphiken der Laborparameter  |           |
| -         | Probandenaufklärung   |           |
| -         | Produktbeschreibungen für Levetiracetam und Valproat  |           |

## 1. Einleitung

Epilepsien sind eine weit verbreitete neurologische Krankheit, die in all Ländern und in allen Altersgruppen auftritt. Heterogenität charakterisiert die meisten Aspekte der Epilepsie: Ätiologie, Alter bei Beginn, Anfallstyp, Wirksamkeit der pharmakologischen Behandlung, Prognose und Auftreten von Begleiterkrankungen (Forsgren 2005).

Die geschätzte Zahl von Kindern und Jugendlichen in Europa mit einer aktiven Epilepsie beträgt 0,9 Millionen, 1,9 Millionen im Alter von 20-64 Jahren und 0,6 Millionen im Alter 65 Jahren und älter (Forsgren 2005). Die Prävalenz beträgt ungefähr 0,6%-0,7% in den Industrieländern und betrifft ungefähr 1% der älteren Bevölkerung (Ekman 2004). Ungefähr 20%-30% der Bevölkerung mit Epilepsien haben mehr als einen Anfall pro Monat (Forsgren 2005). Die Epilepsie ist die häufigste neurologische Krankheit, die eine Langzeitmedikation erfordert (Ekman 2004).

Die "Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy" (1993) definiert Epilepsie als eine Störung mit wiederkehrenden Anfällen (d.h. wenigstens zwei Anfälle mit einem Abstand von 24 Std. und nicht nur während der neonatalen Periode auftretend). Diese Anfälle sollen unprovziert sein. Anfälle werden als unprovziert angenommen, wenn es keine identifizierbare Ursache gibt oder wenn sie mehr als eine Woche nach einem akuten Ereignis (z.B. Kopftrauma, Schlaganfall) auftreten (Commission on Epidemiology 1993).

Typische Ursachen von Anfällen umfassen Schlaganfall, Hirntumoren, Kopfverletzungen, frühe Hirntraumata und Infektionen. Einige Formen der Epilepsie haben wahrscheinlich eine genetische Grundlage, obwohl die Epilepsie im Allgemeinen keine angeborene Erkrankung ist. Häufig kann jedoch eine zugrundeliegende Ursache nicht gefunden werden (Hauser 1993, Forsgren 1996).

Anfälle können partiell oder generalisiert sein (Commission on Classification 1981). Bei partiellen Anfällen ist die epileptische Aktivität beschränkt auf einen Teil des Gehirns (entweder zu Beginn oder während des ganzen Anfalls), außerdem kann es zu einem Bewusstseinsverlust kommen. Bei generalisierten Anfällen sind beide Hemisphären betroffen und Bewusstseinsverlust und motorische Entäußerungen sind üblich. Anfälle können

generalisiert sein von Beginn an (primär generalisiert) oder einem partiellen Beginn folgen (sekundär generalisiert).

Das Spektrum des Schweregrads einer Epilepsie reicht von sehr leicht und benigne bis zu sehr schwer und unbehandelbar. Einige Patienten haben wenige Anfälle, die prompt auf eine antiepileptische Medikation ansprechen. Insbesondere ist die Therapierbarkeit bei einigen Typen von Epilepsien (z.B. die idiopathischen partiellen Epilepsien des Kindesalters) sehr hoch. Dann überwiegt die Anfallskontrolle durch die Therapie auf jeden Fall das Risiko durch die Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikation (Schmidt 2002). Auf der anderen Seite leiden die Patienten unter der Unvorhersagbarkeit der Anfälle, dem abrupten Unterbrechen der täglichen Aktivitäten und der Beeinträchtigung der Unabhängigkeit, der Erziehung, der Arbeitsstelle und der sozialen Beziehungen (Schmidt 2002). Obwohl die meisten epileptischen Syndrome nicht geheilt werden können, ist in den meisten Fällen doch eine wirksame Behandlung möglich.

Da die antiepileptische Therapie eine symptomatische ist, hängt ihr Beginn von der Auftretenswahrscheinlichkeit der Anfälle und der Gefährlichkeit dieser Anfälle ab (Kwan 2001). Daher, als eine generelle Regel, ist es sinnvoll mit einer Medikation zu warten, bis ein zweiter, gut charakterisierter epileptischer Anfall aufgetreten ist. In Langzeitstudien ist eine Remissionsrate von 64% bis 75% berichtet worden für Patienten, die nach ihrem ersten epileptischen Anfall behandelt worden sind (Kwan 2001). In der klinischen Routine sollte immer eine Monotherapie versucht werden. Sollte ein Medikament nicht ausreichend wirksam sein, sollte auf eine andere Monotherapie umgestellt werden, bevor eine Kombinationstherapie initiiert wird. Ungefähr 50% der Patienten mit Epilepsie können mit der ersten Monotherapie gut behandelt werden, weitere 25% können mit einer zweiten Monotherapie hinreichend eingestellt werden. Für die verbleibenden 25% der Patienten mit Epilepsie muss eine alternative Kombinationstherapie ausprobiert werden, schließlich bleibt von ihnen eine kleine Gruppe übrig, die als refraktär bezeichnet werden muss.

Heutzutage sind immer noch die konventionellen Antiepileptika (AED) der ersten Generation die am meisten verschriebenen Medikamente: Carbamazepin, Valproinsäure (VPA) und Phenytoin. Die neuen AED, vor allem Lamotrigin, Topiramat, Gabapentin und Oxcarbazepin, haben eine den alten AED vergleichbare Wirksamkeit, häufig aber eine bessere Verträglichkeit. 35 Jahre nach ihrer Einführung in die klinische Praxis ist VPA das weltweit

am meisten verschriebene AED geworden. VPA ist ein „breites“ AED mit einer Wirksamkeit bei allen Formen der Epilepsie. Sie wird als Medikament der ersten Wahl für die meisten Formen der idiopathischen und symptomatischen Epilepsien empfohlen (Perucca 2002).

Patienten mit Epilepsie, insbesondere Kinder und ältere Menschen, haben ein erhöhtes Risiko für kognitive Einschränkungen durch AED. VPA verursacht im Vergleich zu anderen AED nur geringe kognitive Nebenwirkungen und wird normalerweise gut vertragen, daher ist VPA gerade in diesen Altersgruppen besonders indiziert (Hirsch 2003).

Die häufigsten Nebenwirkungen von VPA umfassen gastrointestinale Störungen, Tremor und Gewichtszunahme. Andere relevante Nebenwirkungen sind Enzephalopathie, Thrombozytenstörungen, hämorrhagische Diathesen (Kis 1999), Pankreatitis, Leberschäden und Teratogenität (Perucca 2002). Einige Studien haben auch Störungen der Menstruation und verschiedene andere Manifestationen der Geschlechtsorgane (identifiziert mit Ultraschall, klinisch oder endokrinologisch) festgestellt (Perucca 2002). Hämatologische Nebenwirkungen treten bei 33% bis 55% der Patienten mit einem Plasmaspiegel von über 700 µg/ml auf und verlaufen sehr unterschiedlich (Gesundheit 2002, Acharya 2000). Sie sind meistens vorübergehend und bilden sich spontan zurück, können aber auch persistieren. Eine lineare Beziehung wurde zwischen dem Serumspiegel und einer Makrozytose, einer Thrombozytopenie, einer Knochenmarksdepression oder einer Pelger-Huet-Anomalie beobachtet, ein kumulativer Effekt nach längerer Einnahme ist möglich (Teich 2004).

Es gibt signifikante Korrelationen zwischen der Thrombozytenzahl, der Aggregation, der ATP-Freisetzung aus Thrombozyten und der Dosis bzw. dem Spiegel von VPA. Diese Nebenwirkungen können auch erst einige Monate nach Beginn der Therapie mit VPA und auch mit normalen Plasmaspiegeln auftreten (Verroti 1999a).

Selbst bei niedrigen Plasmaspiegeln von VPA kann die Arachidonsäuren-Kaskade in Thrombozyten beeinträchtigt sein. VPA hemmt effektiv die Cyclooxygenase und die Synthese des starken Thrombozytenaggregators Thromboxan A<sub>2</sub> (Kis 1999). In den meisten Fällen, auch wenn sie sich klinisch hochgradig auswirken, können diese Einflüsse auf das Gerinnungssystem durch eine Dosisreduzierung normalisiert werden. Ein Absetzen der Medikation ist selten erforderlich (Hirsch 2003, Lackmann 2004, Verroti 1999a). Die

Nebenwirkungen können durch Routinelabormethoden sicher aufgedeckt werden, sodass wenigstens vierteljährliche Blutkontrollen empfohlen werden (Hirsch 2003).

Seit 1989 sind acht neue AED für den klinischen Einsatz zugelassen worden. Das jüngste von ihnen ist Levetiracetam (LEV), es ist zugelassen für die zusätzliche Therapie von Erwachsenen mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung, welche refraktär gegenüber etablierten anderen AED sind (Patsalos 2004b).

LEV moduliert keine der bekanntem Mechanismen, die für die antiepileptische Wirkung der anderen AED verantwortlich sind. In jüngsten Studien konnte vielmehr gezeigt werden, dass LEV durch zahlreiche neue Mechanismen eine antiepileptische Wirkung entfaltet. Als ein wesentlicher Mechanismus wurde erst kürzlich eine neue Rezeptorbindungsstelle am synaptischen Vesikelprotein SV2A entdeckt (Krämer 1992). Diese Bindungsstelle ist im ZNS weit verbreitet.

Die Nebenwirkungen von LEV sind in erster Linie Somnolenz, Schwäche, Kopfschmerzen und Müdigkeit. Andere Nebenwirkungen in offenen Studien schlossen auch Verhaltensstörungen, Depressionen und Psychosen mit ein (French 2004). Die Nebenwirkungen treten normalerweise innerhalb des ersten Monats nach Beginn der Therapie auf, sie sind nicht dosisabhängig, sind meistens nur schwach ausgeprägt und klingen nach Absetzen der Medikation wieder vollständig ab. Bisher sind keine signifikanten andauernden Veränderungen von hämatologischen Parametern, von Serumwerten oder von Gewicht beobachtet worden (Briggs 2004).

LEV ist ein strukturelles Analogon von Piracetam. Piracetam hat einen Einfluss auf Thrombozytenfunktionen und hemmt deren Aggregation. Piracetam hat auch eine antithrombotische Aktivität *in vivo* (Evers 1999). In einem Bericht wurden zwei Patienten beschrieben, die eine Enterokolitis aufwiesen, die auf hämatologische Komplikationen durch die gleichzeitige Einnahme von LEV zurückgeführt wurden (Bosman 2004).

Zusammenfassend sind die bekannten AED wie auch VPA und LEV zwar sicher und effektiv, jedoch müssen immer Nebenwirkungen in die Entscheidung für ein AED einbezogen werden. Hierzu gehören auch Blutungskomplikationen, nicht zuletzt da Patienten mit Epilepsie zu Verletzungen neigen. Da durch eine Reihe von AED, insbesondere durch VPA,

Gerinnungskomplikationen beschrieben worden sind, soll in der folgenden Studie untersucht werden, ob LEV im Vergleich zu VPA und zu Placebo, verschiedene Thrombozytenfunktionen beeinflusst.

## **2. Grundlagen**

### **2.1. Grundlagen der Hämostaseologie und Hämorheologie**

#### **2.1.1. Definition**

Die Hämostase wird ausgelöst, sobald die Kontinuität der vaskulären endothelialen Auskleidung durch ein Trauma, eine Operation oder eine Erkrankung zerstört wird und das subendotheliale Bindegewebe mit Blut in Kontakt kommt. Die genaue Diagnostik und Therapie von Störungen der Hämostase z.B. von Patienten mit Blutungen oder Thrombosen erfordert ein Kenntnis der Pathophysiologie der Hämostase bei der man eine primäre und eine sekundäre Komponente unterscheidet.

Primäre Hämostase umfasst die Bildung eines Thrombozytenpfropfes an der Stelle der Gefäßläsion. Sie geschieht innerhalb von Sekunden nach einer Verletzung und ist von größter Wichtigkeit bei der Begrenzung des Blutverlustes aus den Kapillaren, kleinen Arteriolen und Venolen.

Die sekundäre Hämostase beinhaltet die Reaktionen des plasmatischen Gerinnungssystems, die zur Fibrinbildung führt. Ihr Ablauf benötigt einige Minuten. Das Fibrinnetz, das gebildet wird, stabilisiert den primären Gerinnungspfropf. Dieser Vorgang ist besonders wichtig bei verletzten größeren Gefäßen und verhindert Blutungsrezidive Stunden oder Tage nach der eigentlichen Verletzung. Obwohl primäre und sekundäre Gerinnung hier getrennt betrachtet werden, sind sie doch eng miteinander verwoben. Zum Beispiel beschleunigen aktivierte Thrombozyten die plasmatische Gerinnung, und Produkte der plasmatischen Gerinnung wie Thrombin lösen wiederum eine Thrombozytenaktivierung aus.

Eine effektive primäre Hämostase erfordert drei Vorgänge: Thrombozytenadhäsion, Thrombozytendegranulierung (Freisetzungsreaktion) und Thrombozytenaggregation (Harrisons 2003).

Die Hämorheologie dagegen befasst sich mit den Fließeigenschaften des Blutes, die durch die hämodynamischen Besonderheiten jedes einzelnen Gefäßabschnittes vorgegeben werden. Fließbedingungen und Fließeigenschaften ergänzen sich gegenseitig zum Fließverhalten des

Blutes (Ernst 1989). Zu den in der Hämorheologie beschriebenen Fließeigenschaften gehören die Verformbarkeit, Elastizität und Dynamik der Blutbestandteile. Die Hämodynamik bezieht sich auf das kontraktile Netzwerk der Mikrozirkulation mit den Funktionseinheiten Arteriolen, Kapillaren und Venolen, welche regelbare Widerstände darstellen. Hämorheologie und Hämodynamik machen das Fließverhalten des Blutes zu einer variablen und beeinflussbaren Größe.

Im weiteren Verlauf der Betrachtungen sollen die Fließeigenschaft des Blutes und dessen Bestandteile im Vordergrund stehen. Die hämodynamischen Einflussmöglichkeiten werden dabei unberücksichtigt bleiben, da sie eine schwer quantifizierbare Größe darstellen.

## **2.1.2. Der Thrombozyt**

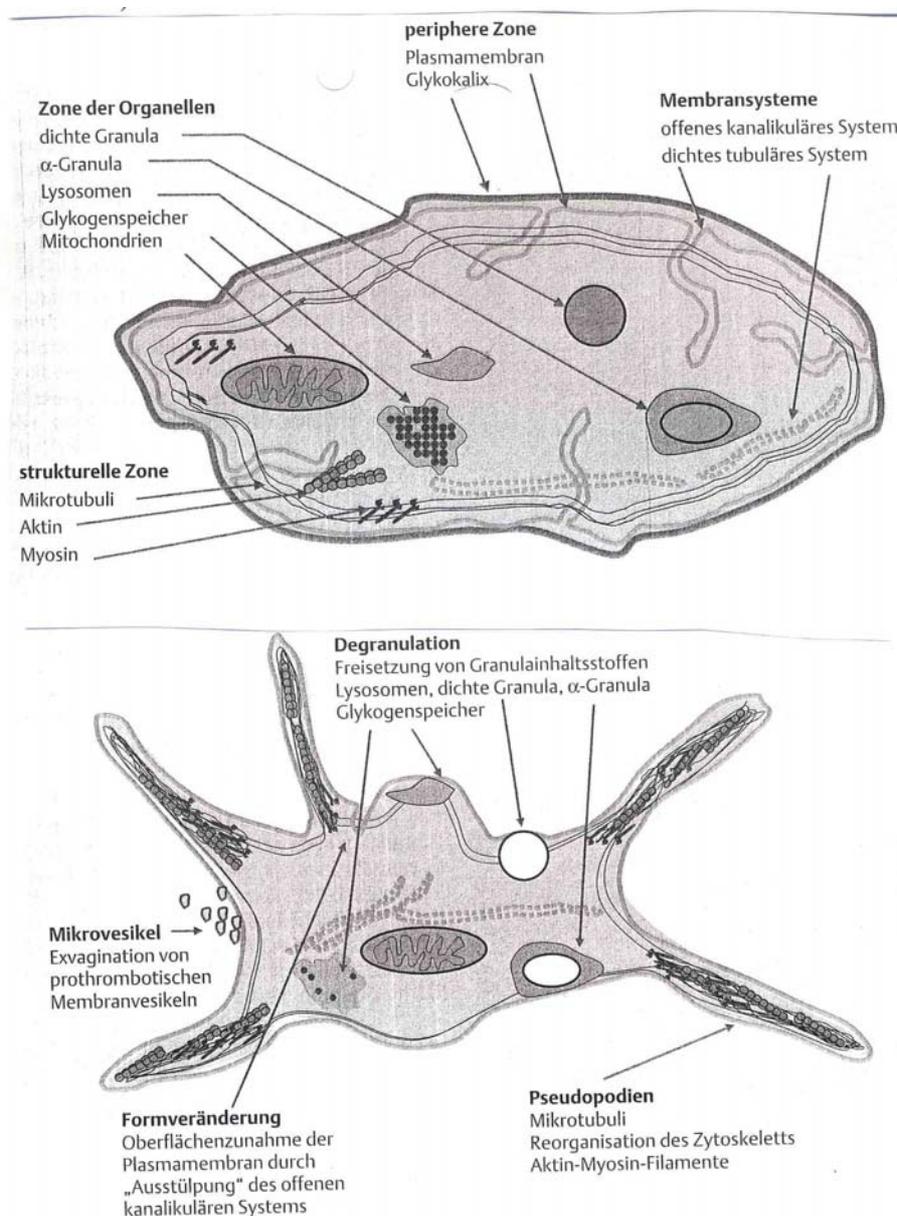
### *2.1.2.1. Allgemeine Vorbemerkungen*

Die durchschnittliche Thrombozytenzahl in strömendem menschlichem Blut beträgt 150.000-400.000/ $\mu\text{l}$ . Pro 24 Std. werden bei gesunden Probanden 36.000/ $\mu\text{l}$  neu gebildet. Die durchschnittliche Überlebensdauer eines Thrombozyten im Plasma beträgt 11 Tage. Der Thrombozyt besitzt eine Größe zwischen 2 und 3  $\mu\text{m}$  und ist bis auf den fehlenden Zellkern entsprechend dem allgemeinen Zellbauplan strukturiert. Die Plättchen entstehen anders als Leukozyten, die ihren Kern behalten, und als Erythrozyten, die zwar zum Ende ihrer Reifung ihren Kern verlieren, nicht aber durch Reifungsteilungen, sondern durch Polyploidisierung. Dies ermöglicht die Freisetzung von bis zu 3.000 Thrombozyten aus einem einzigen Megakaryozyten, was eine Thrombozytenneubildung von 1.5 Mio./Sek. bedeutet. Das Besondere dieser Stammzelle Megakaryozyt ist, dass sie ihren Fragmenten, den Thrombozyten, eine Membran, die N-Azetylneuraminsäure (NANA) enthält, mitgibt. Die NANA-Konzentration ist 10fach höher als bei Erythrozyten ( $1,9 \times 10^6$  Moleküle/ $\mu\text{m}^2$ ). Der Gehalt an Sialinsäure bewirkt die starke negative Ladung der Thrombozyten, überdeckt andere Thrombozytenrezeptoren, die einen Zellkontakt auslösen würden und verhilft so dem Thrombozyten ähnlich wie fetalen Zellen oder Tumorzellen, sich auch „invasiv“ zu verhalten.

Diskutiert wird, dass ein Anstieg von NANA zu einer explosionsartigen Thrombozytenfreisetzung aus den Megakaryozyten führt und dass die Entfernung des

Thrombozyten aus dem Kreislauf Folge eines NANA-Abfalls ist, wobei dann wahrscheinlich thrombozytenspezifische Erkennungsmuster frei werden, denn mit Neuramidase behandelte Plättchen werden schnell aus dem Kreislauf eliminiert. Während der Aggregation fällt ebenfalls der NANA-Gehalt der Plättchen ab, und über Calciumionen in Verbindung mit den Glykoproteinen (IIb/IIIa) soll der Zellkontakt zustande kommen.

Abbildung 1. Schematische Darstellung der Ultrastruktur ruhender Blutplättchen.  
 Abbildung 2. Schematische Darstellung der Ultrastruktur aktivierter Blutplättchen  
 (Gawaz 1999).



Das Fehlen des Zellkerns führt bei Thrombozyten nicht nur zur Einschränkung der Fähigkeit zur Zellteilung, sondern es fehlt auch die Fähigkeit, Reparaturen durchzuführen, die DNS-Information verlangen, z.B. kann eine durch Azetylsalicylsäure gehemmte Zykllooxygenase nicht mehr ersetzt werden.

Die Zellorganellen und Membranstrukturen stellen ein vollwertiges zelluläres System dar. Nach alten, noch lichtmikroskopischen Befunden unterscheidet man verschiedene Zonen: die periphere Zone mit „äußerem Mantel“, die Einheitsmembran, die submembrane Region, die Sol-Gel-Zone mit Mikrotubuli und Mikrofilamenten sowie die Organellenzone und die Membranzone (Grottemeyer 1988).

#### *2.1.2.2. Die physiologischen Aufgaben der Thrombozyten*

Die physiologische Funktion der Thrombozyten beruht darauf, Verletzungen der Gefäßwand zu verschließen. Grundsätzlich sind Thromben, die sich nach einer isolierten Intimaverletzung bilden und Blutpfropfe, die sich nach einer Gefäßverletzung zur Blutstillung entwickeln, zu differenzieren. Das letztere soll hier nicht weiter betrachtet werden. Bei den sich entwickelnden Thromben finden sich nach einer einmaligen Verletzung Thrombozyten, die sich direkt an Kollagen anlagern. Bei einer größeren Verletzung findet sich zusätzlich Fibrin zwischen den Thrombozyten. Es muss heute davon ausgegangen werden, dass ein Thrombozyt auch nur vorübergehend eine Endothellücke schließen kann, ohne selbst großen Veränderungen unterworfen zu werden.

Bei jeder dieser Gefäßwand-Thrombozyt-Interaktionen kann es aber auch nicht nur zum Formwandel, zur inneren Reorganisation und zur Freisetzung aus den  $\alpha$ -Granula kommen. Auch ADP von der verletzten Gefäßwand kann zusätzlich wirksam werden, sodass nicht nur eine Einzelsubstanz, sondern die Menge der einwirkenden Reize letztlich die Förderung weiterer Thrombozytenanlagerungen bewirkt. Es kann, wenn einzelne Thrombozyten zur Schließung einer Endothellücke nicht ausreichen, auch zur Gefäßkontraktion unter Thromboxan A<sub>2</sub> und Serotonin kommen, wobei durch eine thrombozyteninduzierte Kontraktion das thrombotische Material konsolidiert werden kann. Diese Fähigkeit, dynamisch einmal als kaum „tangiertes“ Element eines kurzfristig gestörten Endothelzellenverbandes der Gefäßwand und ein anderes Mal als Kristallisationspunkt einer

lokalisierten Gerinnung zugleich fungieren zu können, machen das „thrombozytäre System“ zu einem wesentlichen Faktor in der Erhaltung und Wiederherstellung der Gefäßwandintegrität und damit wahrscheinlich auch in der Homöostase der Gefäßwandschrankenfunktion (Grottemeyer 1988).

### *2.1.2.3 Adhäsion*

Nach einer Verletzung der Gefäßwand mit einer Präsentation des Subendotheliums zum fließenden Blut interagieren die Thrombozyten mit anderen Zellarten oder mit der extrazellulären Matrix (z.B. immobilisierter vWF, Kollagen, Laminin, Fibronectin), dieser Vorgang wird Adhäsion genannt. Wichtige Rezeptoren und deren Liganden sind u.a. GPIIb/IX-vWF; GPIa/IIa (VLA-2)-Kollagen; GPIc/IIa (VLA-5)-Fibronectin; und VLA-6-Laminin. Von der Adhäsion muss die Aggregation unterschieden werden, dies ist ein Prozess, in dem sich aktivierte Thrombozyten zu einem Thrombus formen. Die frühe Phase der Aggregation ist reversibel, wogegen die später Phase irreversibel ist. Die frühe Phase wird vermittelt durch eine Interaktion von GPIIb/IIIa mit Fibrinogen, die späte Phase ist wahrscheinlich von anderen z.T. noch nicht identifizierten Rezeptoren und Liganden vermittelt (Toffman 1995).

### *2.1.2.4 Formveränderung*

Nach der Aktivierung durch Thrombin entwickeln Thrombozyten zahlreiche lange filopodiale Projektionen. Diese Formveränderung kann auch in einer artifiziellen Aggregationssituation beobachtet werden. Die Thrombozyten verändern dabei ihre Form von einer diskoiden zu einer mehr sphärischen Morphologie. Diese Formveränderung hat wenigstens zwei wichtige Funktionen: Sie vergrößert die Oberfläche der Thrombozyten und damit die Adhäsionsfläche und sie erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass andere Zellen zu einer Aggregation führen. Am Anfang werden filopodiale Projektionen des ansonsten an Organellen armen Zytoplasmas peripher zur mikrotubulären Spule beobachtet. Wahrscheinlich reguliert das Aktin-Zytoskelett die Form der Thrombozyten. Profile der Mikrotubuli können in der Elektronenmikroskopie erst einige Minuten nach der Stimulation durch Thrombin beobachtet werden (Toffman 1995).

### 2.1.2.5 Sekretion

Thrombozyten besitzen zwei große Populationen von sekretorischen Granula: Die  $\alpha$ -Granula und die dichten Granula. Die Inhaltsstoffe dieser sekretorischen Organellen können mit immunzytochemischen Methoden identifiziert werden, die z.B. eine  $\alpha$ -granuläre Verteilung von immunreaktivem Fibrinogen zeigen.

Viele Interaktionen zwischen aktivierten Thrombozyten und anderen Zellen oder Matrixmaterial werden vermittelt von adhäsiven Proteinen, die auf Rezeptoren der Thrombozytenoberfläche gebunden sind. Viele dieser Liganden werden in den  $\alpha$ -Granula gespeichert, die ihre Inhaltsstoffe ausschütten als Antwort auf eine Stimulation mit Thrombozytenagonisten wie z.B. Thrombin oder ADP. Die Exozytose aus Thrombozyten heraus ist dagegen ungewöhnlich. Wenn die Thrombozyten ihre Form verändern, werden die sekretorischen Granula (und auch andere Organellen) vermehrt in konstringierenden mikrotubulären Spulen zentralisiert. Die  $\alpha$ -Granula fusionieren untereinander und mit dem SCCS, das im Gegenzug zunehmend dilatiert wird. Der Inhalt von  $\alpha$ -Granula kann mit immunzytochemischen Methoden im dilatierten SCCS nachgewiesen werden. Die Oberflächenexpression des Granulamembranproteins P-Selektin (CD62, 140 kD) ist beschränkt auf Granulamembranen von ruhenden Zellen. Wenn die Sekretion einmal begonnen hat, wird das Protein schnell und einheitlich zurückverteilt zum SCCS und zur Plasmamembran.

Analysen von Homologien in der Sequenz haben gezeigt, dass P-Selektin Mitglied einer neuen Familie von Lektin-ähnlichen Zelladhäsionsmolekülen ist. Andere Mitglieder dieser Familie sind das endotheliale Leukozytenadhäsionsmolekül-1 und der lymphozytenspezifische Rezeptor Mel-14 Antigen. P-selektin bindet an humane neutrophile Granulozyten, an Monozyten, an humane T-Lymphozyten und an natürliche Killerzellen. Antikörper gegen P-Selektin blockieren die Leukozyteninkorporation in einen sich formierenden Thrombus im Primatenmodell. Zusätzlich wurde kürzlich beobachtet, dass irreversibel aggregierte Thrombozyten eine Kontaktzone mit immunreaktivem P-Selektin beinhalten, aber dass das Integrin GPIIb/IIIa und dessen Ligand Fibrinogen fehlen (Toffman 1995).

### 2.1.3 Messparameter

Aufgrund der besseren Praktikabilität von in-vitro-Messungen gegenüber in-vivo-Messungen beschränkt man sich auf die in-vitro-Quantifizierung der Haupteinflussparameter der Fließeigenschaften des Blutes. Diese setzen sich wie folgt zusammen:

- 1) Bindung des Fibrinogens
- 2) Thrombin FITC Bildung
- 3)  $\alpha$ -Granula-Sekretion, CD62P-Expression

In den folgenden Ausführungen werden nur die für diese Arbeit relevanten Parameter näher erläutert. Zusätzlich wird der Parameter Fibrinogen untersucht.

#### 2.1.3.1. Thrombozytenreaktivität

Als Auslöser der Thrombozytenaktivierung spielen zahlreiche Faktoren eine Rolle, wie z.B. Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen, Nikotin, Thromboxan, Thrombin, Adrenalin, Serotonin und plättchenaktivierender Plasmafaktor (PAF) (Grottemeyer 1988).

Bei der Plättchenaggregation kommt es nach einer Endothelverletzung zunächst zu einer Thrombozytenadhäsion gefolgt von einem Formwandel, Kontraktion, Sekretion und dann zu der letztendlich irreversiblen Thrombozytenaggregation. Diese Vorgänge können zum Teil bei in-vitro-Messungen selektiv nachgeahmt und quantifiziert werden, wobei allerdings eine Standardisierung des Verfahrens bis heute Probleme bereitet. Auch ist nicht geklärt, welche der vielen Einzelkomponenten der Thrombozytenfunktion entscheidend und als klinisch relevant anzusehen sind.

Von entscheidender Bedeutung für die Definition einer Thrombozytenreaktivität ist, dass die Aktivierung der Thrombozyten nur maximal 100 ms beträgt (Born 1982). Man kann davon ausgehen, dass bei der Punktion eines Gefäßes zur Blutentnahme genau die gleichen physiologischen Thrombozytenfunktionen in Gang gesetzt werden, wie bei jeder anderen nicht artifiziellen Gefäßläsion. Bei streng standardisierter Entnahmetechnik lässt sich demnach der Aktivierungszustand der Plättchen als Plättchenreaktivität quantifizieren.

### 2.1.3.2. Fibrinogen

Das Fibrinogen ist mit einer Molmasse von 340.000 eines der einflussreichsten Blutplasmaproteine in Bezug auf die Plasmaviskosität. Es gehört in die Fraktion der  $\beta$ -Globuline und besteht aus drei Paaren von Polypeptidketten. Seine Konzentration beträgt ca. 2-3 g/l Plasma und nimmt daher gegenüber den anderen Eiweißmolekülen eine untergeordnete Rolle in der Gesamtzusammensetzung der Plasmaproteine ein (Ernst 1989). Da auch der Fibrinogenwert als Teildeterminante bei der Plasmaviskosität eine Rolle spielt, lässt eine erhöhte Fibrinogenkonzentration auf eine erhöhte Plasmaviskosität schließen und umgekehrt.

Neuere Untersuchungen werfen die Frage auf, ob es eine direkte Assoziation zwischen dem Fibrinogenspiegel und Herz-Kreislaufkrankungen bzw. dem Schlaganfall gibt. In einigen Studien wird dem Fibrinogenspiegel im Blut als primärem Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit und des Hirninfarkts ein ähnlicher Stellenwert eingeräumt, wie den klassischen Risikofaktoren Hypertonie, Rauchen und Diabetes Mellitus (Ernst 1989, Qizilbasch 1995, Thaveraj 1992).

Die normale Thrombozytenfunktion hängt von den Oberflächenglykoproteinrezeptoren und deren Interaktionen mit Plasmaproteinen und adhäsiven Proteinen der Gefäßwand ab. Thrombozytenaggregation verlangt die Bindung von Fibrinogen an Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche. Der wichtigste Rezeptor für diese Bindung ist der heterodimere Komplex des Glykoproteins (GP) IIb und IIIa, der zu der Familie der Integrinrezeptoren gehört. Nicht-aktivierte Thrombozyten binden nicht an Fibrinogen, jedoch verursacht Thrombozytenaktivierung eine strukturelle Veränderung des GPIIb/IIIa Komplexes, die in einer Exposition der Fibrinbindungsstelle resultiert. Diese Veränderung ist calciumabhängig und die Zugabe von EDTA unterdrückt die Fibrinbindung an den Rezeptor.

In jüngster Zeit sind Medikamente wie z.B. Clopidogrel entwickelt worden, die die Fibrinbindung an den GPIIb/IIIa Komplex verhindern sollen.

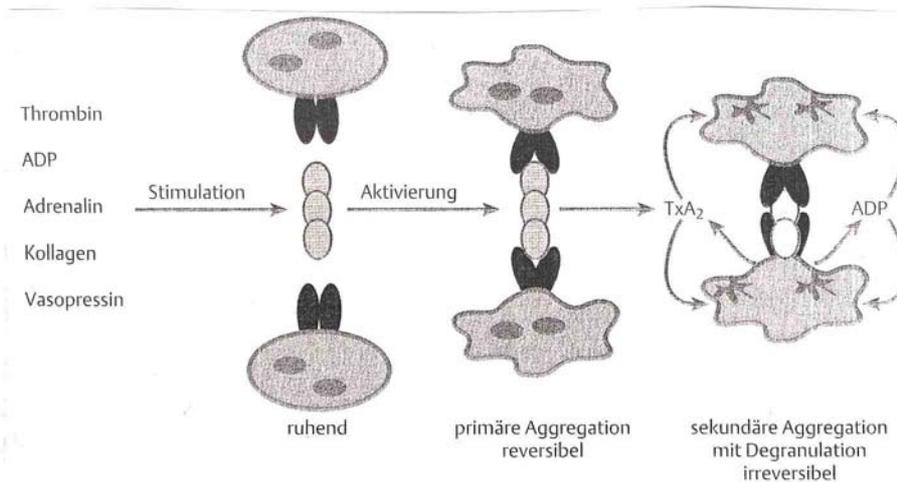


Abbildung 3. Aggregation. Ruhende Plättchen können kein Fibrinogen binden. Nach Aktivierung werden Fibrinogenbindungsstellen im Bereich des GPIIb-IIIa-Rezeptors freigelegt mit nachfolgender Aggregation der Blutplättchen über Bildung von „Fibrinogenbrücken“ (reversible Phase). Im weiteren Verlauf degranulieren die Plättchen und die Fibrinogenbindung an der Thrombozytenoberfläche wird verfestigt (irreversible Phase) (Gawaz 1999).

### 2.1.3.3 $\alpha$ -Granula

$\alpha$ -Granula sind große Organellen mit einem Durchmesser von 200-400 nm und mit einer Einzelmembran. Sie sind sphärisch oder ovoid konfiguriert mit einem unterschiedlichen Dichteverhalten in Abhängigkeit von den jeweiligen Inhaltsstoffen. Es können zwei wichtige Kompartimente unterschieden werden: das dunkle Nukleoid mit Proteoglykanen und eine elektronendurchlässige graue Matrix. Die letztere kann unterteilt werden in eine dem Nukleoid anliegende Region, eine intermediäre Zone (oft assoziiert mit plasmatischen Proteinen) und einer kleinen peripheren Zone mit tubulären Strukturen und Proteinen wie vWF, Multimerin und Faktor V. Die Populationen der  $\alpha$ -Granula haben zwei wichtige Funktionen:

- der komplexe Mechanismus der Bereitstellung von Proteinen sowohl durch Synthese als auch durch Endozytose
- die Speicherung von großen, überwiegend adhäsiven Proteinen, die eine wichtige Rolle in der Hämostase, Entzündungen und Zellmatrix-Interaktionen spielen

Dies ist in der folgenden Gliederung dargestellt:

| dichte Granule                | $\alpha$ -Granule        | Lysosomen    |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|
| GTP bindendes Proteinen:      | GTP bindendes Proteinen: | LIMP1 (CD63) |
| Ral, rab 27                   | rab4, rab6, rab8, Rap1*  | LAMP1, LAMP2 |
| Glycoproteinen GPIb, IIbIIIa* | Rezeptoren und Antigene: |              |
| Granulophysin/LIMP1 (CD63)    | P-selektin (CD62)        |              |
| LAMP2                         | GPIIbIIIa*               |              |
| Src*                          | GPIb-IX*                 |              |
| P-selektin (CD62)             | GPIV (CD36)*             |              |
|                               | P24 (CD9)                |              |
|                               | PECAM (CD31)*            |              |
|                               | GLUT-3                   |              |
|                               | Vitronectin rezeptor     |              |
|                               | Osteonectin              |              |
|                               | GMP33                    |              |

*(Plättchengranulamembran-Komponenten (Rendu 2001). \*Auch in Plasmamembran nachweisbar.)*

Zwei spezifische Thrombozytenproteine,  $\beta$ -Thromboglobulin ( $\beta$ TG) und Plättchenfaktor 4 (PF4), sind in den  $\alpha$ -Granula zusammen mit Proteoglykanen enthalten. Letztere umfassen Chondroitinsulfat, Serglycin, ein histidinreiches Glykoprotein (HRGP) und eine Familie von  $\beta$ TG-Antigenen mit dem Platelet Basic Protein (PBP) und dem Tissue Activating Protein-2 (NAP-2), die Präkursoren von  $\beta$ TG und PF4 sind.  $\alpha$ -Granula beinhalten weiterhin verschiedene Typen von großen Proteinen: Adhäsionsproteine, Koagulationsfaktoren, zelluläre Mitogene und Proteaseinhibitoren. Viele dieser Proteine sind identisch oder ähnlich den Plasmaproteinen. Fibrinogen, Thrombospondin und Fibronectin können in der intermediären Zone gefunden werden. Zu den mitogenen Faktoren gehören Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Transforming Growth Factor (TGF- $\beta$ ) und Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), diese sind spezifisch und liegen zusammen mit Epidemic Growth Factor (EGF), Endothelial Cell Growth Factor (ECGF) und Insulin-like Growth Factor (IGF) vor. Proteaseinhibitoren in den  $\alpha$ -granules sind Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI 1), der  $\alpha_1$ -Proteaseinhibitor, der Tissue Factor Pathway Inhibitor und die beiden thrombozytenspezifischen Platelet Derived Kollagenase Inhibitor und Platelet Inhibitor of Factor XA (Rendu 2001).

Das wichtigste Membranprotein der  $\alpha$ -Granula wird heute P-Selektin (CD62P) genannt. Dieses Glykoprotein wird auf der Thrombozytenoberfläche exprimiert, sobald der Thrombozyt aktiviert ist. Andere Glykoproteine können auf der Innenseite der  $\alpha$ -Granula gefunden werden und schließen GPIIb/IIIa, GPIV (CD36), Traspanin CD39 und Osteonektin mit ein. Der Glukosetransporter GLUT-3, das endotheliale Zelladhäsionsmolekül (PECAM), der Vitronektinrezeptor und GMP33 sind ebenfalls auf der Membran der  $\alpha$ -Granula repräsentiert. Wie auch die dichten Granula enthält die Membran der  $\alpha$ -Granula GTP-Bindungsstellen, die für die Regulation der Sekretion wichtig sind (Rendu 2001).

#### *2.1.3.4 P-Selektin (CD62P)*

P-Selektin (CD62P), ein granuläres Membranprotein, wird in den  $\alpha$ -Granula der Thrombozyten (Stenberg 1985) und in den Weibel-Palade-Bodies von Endothelzellen (Bonfanti 1989) exprimiert, eine lösliche Form ist im Plasma zu finden. Es ist das größte bekannte Selektin mit einem Molekulargewicht von 140 kD. Nach einer Thrombozytenaktivierung wird P-Selektin auf der Oberfläche exprimiert, wo es schnell abgetrennt wird. Diese Abtrennung von den Thrombozyten wird als Hauptquelle für die lösliche Form des P-Selektin angenommen (Dunlop 1992, Michelson 1996). Der Hauptligand für P-Selektin, PSGL-1, ist ein homodimeres Mucin, das in fast allen Leukozyten exprimiert wird.

Die Entdeckung der wichtigen Rolle von P-Selektin in der Thrombusformierung hat dazu geführt, wichtige Zusammenhänge mit Entzündungsprozessen, Thrombosen und Koagulation bei Gefäßverletzungen aufzudecken (Palabrica 1992). P-Selektin induziert die Expression des Tissue Factor (TF) auf Monozyten und vermittelt die Bindung von Thrombozyten an Monozyten und neutrophile Granulozyten (Celi 1994). Die durch P-Selektin-induzierte TF Synthese unterstützt und unterhält die lokale Aktivierung der Blutkoagulation in den Stunden nach den Monozytenrekrutierung (Celi 1994).

Die P-Selektin Expression auf der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten hängt von der Matrix ab, die zum Blut exponiert ist. So exprimieren Thrombozyten z.B. kein P-Selektin bei der Bindung an Fibrinogen, sobald aber Thrombin hinzugefügt wird, kommt es zu einer sofortigen Translokation von P-Selektin. Adhäsion an Kollagen zeigt eine andere Kinetik mit

einer Translokation auf die Oberfläche nach ca. 3 min (Heemskerk 1997). Interessanterweise folgt die P-Selektin Expression in einem wachsenden Thrombus in-vivo einem ähnlichen Muster wie die Aktivierung durch Kollagen (Gross 2002).

P-Selektin unterstützt und stabilisiert die Thrombozyt-Thrombozyt-Interaktion (Romo 1999, Merten 2000a, Merten 2000b). Außerdem ist P-Selektin wichtig für die Thrombozyt-Leukozyt-Interaktion, insbesondere für Monozyten (Palabrica 1992). Ein weiterer wichtiger Mechanismus der Expression von P-Selektin ist die Unterstützung der Bindung von zirkulierenden prokoagulatorischen Mikropartikeln (Falati 2003, Muller 2003, Andre 2000).

P-Selektin-defiziente Mäuse zeigen eine verlängerte Blutungszeit und eine defekte Hämostase in der lokalen Shwartzman Reaktion (Subramaniam 1996). Injektionen von P-Selektin-Immunglobulin kann den Phänotyp der Hämophilie A in Mäusen korrigieren, v.a. durch eine Korrektur der Blutungsdiathese (Hrachovinova 2003). Weitere Studien in verschiedenen Tierarten haben bestätigt, dass P-Selektin ein potenter Mediator der Thrombosebildung ist (Kumar 1999, Myers 2001 und 2002).

P-Selektin und TF-MMP werden zunehmend mit verschiedenen klinischen Veränderungen in Verbindung gebracht. So ist eine erhöhte Menge von TF-MMP mit Krisen der Sichelzellanämie (Shet 2003) und mit Typ II Diabetes mellitus (Omoto 2002) assoziiert. Ein weiteres Beispiel ist die Einbindung von P-Selektin in der Formation und Ruptur von arteriosklerotischen Plaques. Erhöhte Spiegel von P-Selektin, von Platelet Derived Microparticles (PMP) und von MMP können bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom gefunden werden (Andre, 2004).

#### *2.1.3.5 Thrombin*

Während der letzten Jahre hat die Verfügbarkeit von endothelialen Zellkulturen, die von verschiedenen vaskulären Abschnitten isoliert worden sind, zu einem besseren Verständnis der komplexen pro- und antithrombotischen Mechanismen im Kreislaufsystem geführt. Das wichtigste Schlüsselenzym dabei ist Thrombin. Diese Serinprotease katalysiert aufgrund ihrer hämostatischen Eigenschaften die Fibrinolyse, die Aktivierung der Faktoren V, VIII und XIII und eine irreversible Thrombozytenaggregation. Thrombozytenaktivierung und –

aggregation werden über die Hydrolyse eines Thrombozytenthrombinrezeptors reguliert. Diese Abläufe können auch innerhalb des zirkulierenden Bluts auftreten, wenn das Endothelium aktiviert ist (z.B. durch inflammatorische Mediatoren). Somit kann es nicht nur zu einer katalytisch aktivierten Gerinnungskaskade, sondern auch zu einer verstärkten Kooperation kommen. Paradoxe Weise kann Thrombin in einer niedrigen intravaskulären Konzentration ein kritischer Faktor für die Inhibition von Thrombosen sein, wenn es mit einer gesunden endothelialen Matrix in Kontakt kommt. Ähnliche antithrombogene Eigenschaften beeinflussen auch die prävenöse Mikrozirkulation. Im Einzelnen umfassen sie eine Thrombin-induzierte endotheliale Formation von antiaggregatorischen Substanzen und von Thrombozytenprodukten, eine antikoagulatorische Aktivierung von Protein C (das ja der wichtigste antikoagulatorische Faktor ist) und eine Absorption von aktiven koagulatorischen Faktoren am endothelialen Heparan/ATIII Komplex wie auch die Freisetzung von profibrinolytischen Plasminogen Aktivator mit endotheliale Ursprung (Arbogast 2004, Maroun 2001).

## **2.2. Medikamentöse Beeinflussung hämorheologischer Parameter**

### **2.2.1. Valproinsäure**

#### *2.2.1.1 Einleitung*

Valproinsäure (VPA), am häufigsten in Form von Natriumvalproat, wurde 1967 klinisch in Frankreich eingeführt, wenig später auch in anderen europäischen Ländern, 1978 in den USA.

Die aktuellen Anwendungsgebiete sind die Behandlung von:

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen

- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen

- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundär

- Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf sie übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen (VAP Fach Information, siehe Anlage)

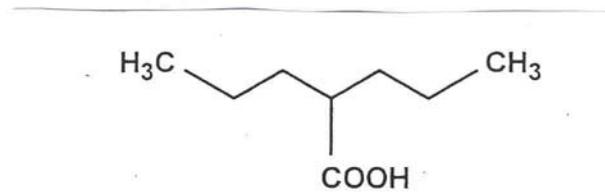


Abbildung 4. Valproat Strukturformel (Fröscher 2000).

### 2.2.1.2 Wirkmechanismen

VPA beeinflusst die Erregungsbildung an Nervenzellen sowohl über eine nutzungsabhängige Blockade von Natriumströmen wie durch eine Blockade der T-Calciumströme. Darüber hinaus steigert VPA die Synthese von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und reduziert die Bildung von Aspartat. Damit ist VPA ähnlich wie die meisten anderen klinisch verwendeten anfallsunterdrückenden Substanzen keine sehr spezifisch wirkende Substanz. Die nachgewiesenen Wirkungen von VPA sind aber vereinbar mit dem breiten Wirkspektrum vom VPA.

GABA wird als der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn angesehen, ein Verlust der GABAergen Inhibition hat Auswirkungen auf die Epileptogenese. GABA interagiert mit drei Typen von Rezeptoren: GABA-A, GABA-B und GABA-C. Der GABA-A Rezeptor hat sich als exzellentes Ziel für die Entwicklung von Substanzen mit antikonvulsiver Wirkung erwiesen. Einige klinisch eingesetzte AED wie z.B. Benzodiazepine, Barbiturate und wahrscheinlich VPA wirken an diesem Rezeptor (Czuczwar 2001). GABA-A Rezeptoren, die mit Bindungsstellen für Benzodiazepine und Barbiturate einen Rezeptorkomplex bilden, kontrollieren die Öffnung von Chloridkanälen. Wenn GABA an diesen Rezeptorkomplex bindet, wird der Kanal geöffnet und Chloridanionen können in das Neuron einströmen, das dann schließlich hyperpolarisiert wird (Czapinski 2005). Der exakte Mechanismus, der die klinische Wirkung des relativ einfachen Moleküls GABA ausmacht, bleibt jedoch noch unverstanden. Obwohl VPA nicht direkt mit dem postsynaptischen

GABA-Rezeptor agiert, erhöht es die regionale neuronale Konzentration von GABA durch eine Inhibition sowohl des Metabolismus als auch einer Erhöhung der Synthese.

VPA kann wahrscheinlich indirekt die Aktivität von GSK-3 reduzieren (Glykogen Synthase Kinase-3) und dadurch die Genexpression von GABA durch eine Inhibition der Histon-Deacetylase heraufregulieren. Eine Zahl von GSK-3 Substraten ist eingebunden in neuronale Funktionen und neuronale Organisation. VPA inhibiert auch Signalvermittlung durch Inositol durch einen Insositol-Deletions-Mechanismus (Harwood 2003). Weiterhin kann VPA die Expression von Proteinen erhöhen, die zur Familie der Stressproteine im endoplasmatischen Retikulum gehören (GRP78, GRP94 und Calreticulin). Diese Proteine können sowohl Calcium binden als auch eine molekulare Chaperon Kapazität besitzen, diese Mechanismen können auch von Bedeutung für die Wirkungsweise von VPA sein und zu einer Erhöhung der intrazellulären Calcium-Konzentration führen (Bown 2002).

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Ergebnisse der Forschung, überwiegend jedoch an Nagetieren durchgeführt, dass VPA an Ionenkanälen, am Monoaminstoffwechsel, am orticotrophin-Releasing-Factor und bei den intrazellulären Signalproteinen wirkt (Owens 2003).

### *2.2.1.3 Pharmakologie*

Valproinsäure ist ein AED, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen AED zeigt. Als Wirkmechanismen von VPA werden eine Erhöhung der GABA-medierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.

VPA ist in Wasser sehr schwer löslich (1:800), das Natriumsalz dagegen ist in Wasser sehr leicht löslich (1:0,4).

### *Toxikologische Eigenschaften*

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Natrium-VPA an verschiedenen Tierarten haben LD<sub>50</sub> -Werte zwischen 1200 und 1600 mg/kg KG nach oraler Gabe und zwischen 750 und 950 mg/kg KG nach i.v. Gabe ergeben. In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg KG/Tag bei Ratten und ab 90 mg/kg KG/Tag bei Hunden eine

Atrophie der Hoden, Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese sowie Lungen und Prostataveränderungen festgestellt (Krämer 1992).

### *Pharmakokinetik*

Nach oraler Gabe wird VPA im Gastrointestinaltrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert. Der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration hängt von der galenischen Darreichungsform ab. Bei Lösungen wird sie innerhalb von 0,5-2 Std., bei Tabletten innerhalb von 1-4 Std. erreicht. Bei magensaftresistenten Tabletten werden Serumkonzentrationen nach 2-8 Std. mit einer Verzögerung von 1-4 Std. erzielt. Hierbei werden nach einer Dosis von 600 mg maximale Serumkonzentrationen von 46-88 µg/ml gemessen. Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50-100 µg/ml angegeben. Oberhalb von 100 µg/ml muss vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zu Intoxikationen zu rechnen. Steady- state-Serumspiegel werden in der Regel innerhalb von 2 Wochen erreicht. Im Liquor liegen die Konzentrationen von VPA bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13-0,23 l/kg, bei Jüngeren 0,13-0,19 l/kg. VPA wird zu 90%-95% an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Bei höherer Dosierung nimmt die Eiweißbindung ab. Die Plasmaproteinbindung ist bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen niedriger. In einer Studie wurden erhöhte Werte des freien Wirkstoffes (8,5% bis über 20%) bei Patienten mit signifikant verminderter Nierenfunktion beobachtet. Die Gesamtkonzentration von VPA, bestehend aus freiem und proteingebundenem Anteil, kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie im wesentlichen unverändert sein, sie kann aber auch aufgrund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein (Krämer 1992, Bondareva 2004, Blanco-Serrano 1999).

### *Metabolismus*

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie beta-, omega- und omega-1-Oxidation. Etwa 20% der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-

Glukuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metaboliten, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5% der applizierten Dosis von VPA erscheinen unverändert im Urin. Hauptmetabolit ist 3-keto-VPA, die zu 3%-60 % im Harn auftritt. Dieser Metabolit ist bei der Maus antikonvulsiv wirksam, beim Menschen ist die Wirkung noch nicht geklärt (Blanco-Serrano 1999, Krämer 1992).

Die Plasmaclearance betrug in einer Studie bei Patienten mit Epilepsie 12,7 ml/min. Bei Gesunden liegt die Plasmaclearance bei 5-10 ml/min, sie erhöht sich bei Einnahme enzyminduzierender AED. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Monotherapie durchschnittlich bei 12-16 Stunden und bleibt auch bei Langzeittherapie konstant (El Desoky 2004, Birnbaum 2004, Blanco-Serrano 1999).

### *Elimination*

Bei einmaliger Gabe von VPA-Saft wird bei einer Gesamtwiederfindung von 51% weniger als 1% der Dosis von VPA unverändert in den Urin ausgeschieden. Neben der mit Glukuronsäure oder Sulfonsäure konjugierten VPA ist das  $\beta$ -Oxidationsprodukt 3-Keto-VPA der Hauptmetabolit. Das Ausmaß der Konjugation ist bei den anderen Metaboliten deutlich geringer. Das Verhältnis zwischen  $\beta$ -Oxidationsprodukten und konjugierter VPA ist bei hohen Serumkonzentrationen wie bei der Einnahme von VPA-Saft nüchtern oder VPA-EC-Dragees deutlich zu Gunsten der konjugierten VPA verschoben, was durch eine VPA-bedingte Hemmung der  $\beta$ -Oxidation erklärt werden könnte. Bei chronischer Einnahme von VPA erhöht sich ebenfalls der Anteil, der über direkte Konjugation der unveränderten VPA ausgeschieden wird, wobei insgesamt die Wiederfindung im Urin ansteigt. Dieser Effekt ist zusätzlich auch noch von der VPA-Dosis pro Tag und von der Enzyminduktion abhängig (Krämer 1992).

#### *2.2.1.4. Gerinnungsstörungen bei Valproinsäure*

Seit den 70er Jahren gibt es Hinweise auf Gerinnungsstörungen unter VPA. Folgende Formen wurden beschrieben: Thrombozytopenien, Thrombopathien, Fibrinogenerniedrigungen und eine globale Gerinnungsstörung bei toxischer Leberschädigung. Es gibt eine Reihe von Berichten über Veränderungen der Gerinnungstests wie verlängerte partielle

Thromboplastinzeit (PTT), verlängerte Thrombinzeit (Quick-Test) (Gadner 1976, von Voss 1978, Sussman 1979). In den letzten Jahren wurde über eine Erniedrigung des von-Willebrand-Faktors berichtet (Kreuz 1990). Über Blutungskomplikationen bei operativen Eingriffen liegen Einzelfallbeschreibungen vor (Raworth 1978, Tetzlaff 1991).

Inzwischen ist die Überprüfung der Gerinnung ein fester Bestandteil der Überwachung der Therapie mit VPA. Dabei steht man vor der Situation, dass häufig Veränderungen der Gerinnungswerte gefunden werden, die offensichtlich keine klinische Relevanz besitzen, andere aber ein ernstes Zeichen für eine beginnende toxische Leberschädigung sein können, die schnelles Handeln erfordern.

### *Globale Gerinnungsstörung*

Die wichtigste und ernsteste Form der Gerinnungsstörung beruht auf einer Synthesestörung bei toxischen Leberversagen. Neben einer möglichen Blutungsneigung ist das Bild dieser Gerinnungsstörung geprägt durch den Mangel an verschiedenen Gerinnungsfaktoren, erfasst durch die Globaltests PTT und Quick sowie einer Erniedrigung des Fibrinogens. Der Quick-Test erfasst das exogene Gerinnungssystem. Geprüft wird über den Faktor VII der exogene Aktivierungsweg, sowie über die Faktoren X, V, II und I die gemeinsame Endstrecke der beiden plasmatischen Gerinnungssysteme. Alle diese Faktoren werden in der Leber gebildet. Somit ist der Quick-Test ein zuverlässiges Kriterium zur Beurteilung der Proteinsyntheseleistung des Leberparenchyms. Die PTT beurteilt die Faktoren VIII, IX, XI, und XII, die nicht vom Quick-Test erfasst werden. Sie ist ebenfalls bei Lebersynthesestörungen verändert. Der Quick-Test erscheint aber sensibler und zeigt Störungen frühzeitig an. Ein Absinken des Quickwertes, auch wenn der Wert noch im Normbereich (70%-120%) liegt, muss immer ernst genommen werden und bedarf dringend weitere Diagnostik mit Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren, der Leberenzyme und des Fibrinogens (Krämer 1992).

### Thrombozytopenien

Thrombozytopenien finden sich bei etwa 10% der mit VPA behandelten Kinder. Die Werte liegen zwischen 100.000 und 139.000/ $\mu$ l, in Einzelfällen jedoch deutlich niedriger (bis 40.000). Thrombozytopenien ohne Störungen der Gerinnung oder der Hämatopoese haben

kaum klinische Bedeutung. Sie werden bei der Behandlung mit einer Vielzahl von Medikamenten, auch anderen AED, gefunden. Die Erniedrigung der Thrombozytenzahl bildet sich nach Absetzen des Medikamentes zurück. Die Ätiologie ist nicht endgültig geklärt. Es kann kein unterer Grenzwert angegeben werden, bis zu dem isolierte Thrombozytopenien toleriert werden können. Es sei darauf hingewiesen, dass unter zytostatischer Therapie und beim Morbus Werlhof Werte zwischen 30.000 und 40.000 toleriert werden, ohne dass eine Substitutionstherapie als erforderlich angesehen wird (Krämer 1992).

#### *Thrombozytenfunktionsstörungen (Thrombozytopathien)*

Über Thrombozytenfunktionsstörungen im Rahmen einer Therapie mit VPA ist in den 70er Jahren viel berichtet worden. Sie betreffen die Thrombozytenaggregation, so zeigt das Thrombelastogramm ebenso wie andere Funktionstests pathologische Werte. Der wichtigste Test für eine Thrombozytenfunktionsstörung ist die Blutungszeit (normal 1,5- 5 Min.). Eine routinemäßige Überprüfung der Thrombozytenfunktion unter Therapie mit VPA wird in der Literatur aber nicht empfohlen, sie wird nur gezielt durchgeführt bei klinischer Blutungsneigung und verlängerter Nachblutungszeit (Krämer 1992).

#### *Fibrinogenerniedrigung*

Eine isolierte Fibrinogenerniedrigung (Normalwerte 180-400 mg/dl) finden sich bei über der Hälfte der mit VPA behandelten Patienten. Sie hat jedoch häufig keine Bedeutung, auch wenn sie z.T. bis 60 mg/dl reicht. Erniedrigtes Fibrinogen findet sich auch bei anderen AED in ähnlicher Häufigkeit (Phenobarbital und Phenytoin). Die Ätiologie ist nicht geklärt. Bei einigen Patienten wurden lösliche Fibrin-Monomerkomplexe bestimmt, das sind frühe Fibrinogen-Spaltprodukte. Diese waren erhöht, was als Hinweis auf einen gesteigerten Fibrinogenumsatz als mögliche Ursache der Fibrinogenerniedrigung anzusehen ist. Nach Absetzen der Therapie mit VPA ist die Fibrinogenerniedrigung reversibel (Krämer 1992).

### *2.2.1.5 Andere Nebenwirkungen:*

Häufig kann eine isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert (McCall 2004). Seltener wird kurz nach Anwendung von VPA eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist, und die nach Absetzen des Arzneimittels manchmal nur in Teilen reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie erhöhte Phenobarbitalspiegel beschrieben (Verrotti 2002, Verrotti 1999b). In Einzelfällen wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen AED, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde (Verrotti 1999b). Einzelfälle von Demenz mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet (Masmoudi 2000). Dosisabhängig werden gelegentlich Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit (Luef 2003, Novak 1999), Schläfrigkeit (Aldenkamp 2002), vorübergehender Haarausfall (Mieczkowski 2001, Mercke 2000), Tremor (Rinnerthaler 2005) oder Parästhesien beobachtet (Bono 1993). Selten wird über Hypersalivationen, Diarrhoe (Veerman 1990), periphere Ödeme (Ettinger 1990), Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Reizbarkeit, Hyperaktivität und Verwirrtheit, alles insbesondere zu Beginn der Behandlung, berichtet.

Selten wurden Fälle von Stupor beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf (Duarte 1993).

Besonders zu Beginn der Therapie wurden gelegentlich gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die sich gewöhnlich trotz Beibehalten der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten (Perucca 2002, Makins 2003). Schließlich wurden auch Tinnitus (Hori 2003), Halluzinationen (Filteau 2000) sowie bei Kindern Enuresis (Choonara 1985) beobachtet.

Die Einnahme von VPA führt in Einzelfällen zu Reaktionen der Haut (Erythema multiforme) und Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Blutgefäßentzündung,

Lupus erythematodes). Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom) berichtet (Tennis 1997). Einzelfälle eines nach Absetzen von VPA reversiblen Fanconi-Syndroms (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoacidurie, Glucosurie) wurden in der Literatur ebenfalls berichtet (Knorr 2005).

Amenorrhoe kann selten auftreten. In Einzelfällen wurde über erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien berichtet (Perucca 2002). Bei einer Langzeittherapie mit VPA zusammen mit anderen AED, insbesondere mit Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreatiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG (Duarte 1993, Verrotti 2002).

Selten kommen dosisunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen AED, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (Perucca 2002). In Einzelfällen ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang, berichtet worden (Sinclair 2004). Auch über reversiblen oder irreversiblen Hörverlust wurde berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit VPA jedoch nicht gesichert ist (Hori 2003).

## **2.2.2 Levetiracetam**

### *2.2.2.1 Einleitung*

Die Entwicklung von Levetiracetam (LEV) begann in den frühen 80er Jahren mit Untersuchungen zur Wirkung bei Angsterkrankungen und kognitiven Störungen, diese Untersuchungen basierten auf der strukturellen Ähnlichkeit von LEV mit Piracetam. Piracetam ist eine nootrope Substanz mit antiaggregatorischen Eigenschaften und einer Beeinflussung von Erythrozyten, die durch Veränderungen der Zellmembran eine erhöhte Deformabilität aufweisen.

LEV ist in ca. 50 Ländern zur zusätzlichen Behandlung von fokalen Epilepsien bei Erwachsenen zugelassen. Die Entwicklung von LEV als AED ist noch nicht abgeschlossen,

untersucht werden z.Zt. alternative Applikationsformen und die Indikation als Monotherapie, bei Kindern und Jugendlichen und in der Behandlung von primären Epilepsien (Ben-Menachem 2003).

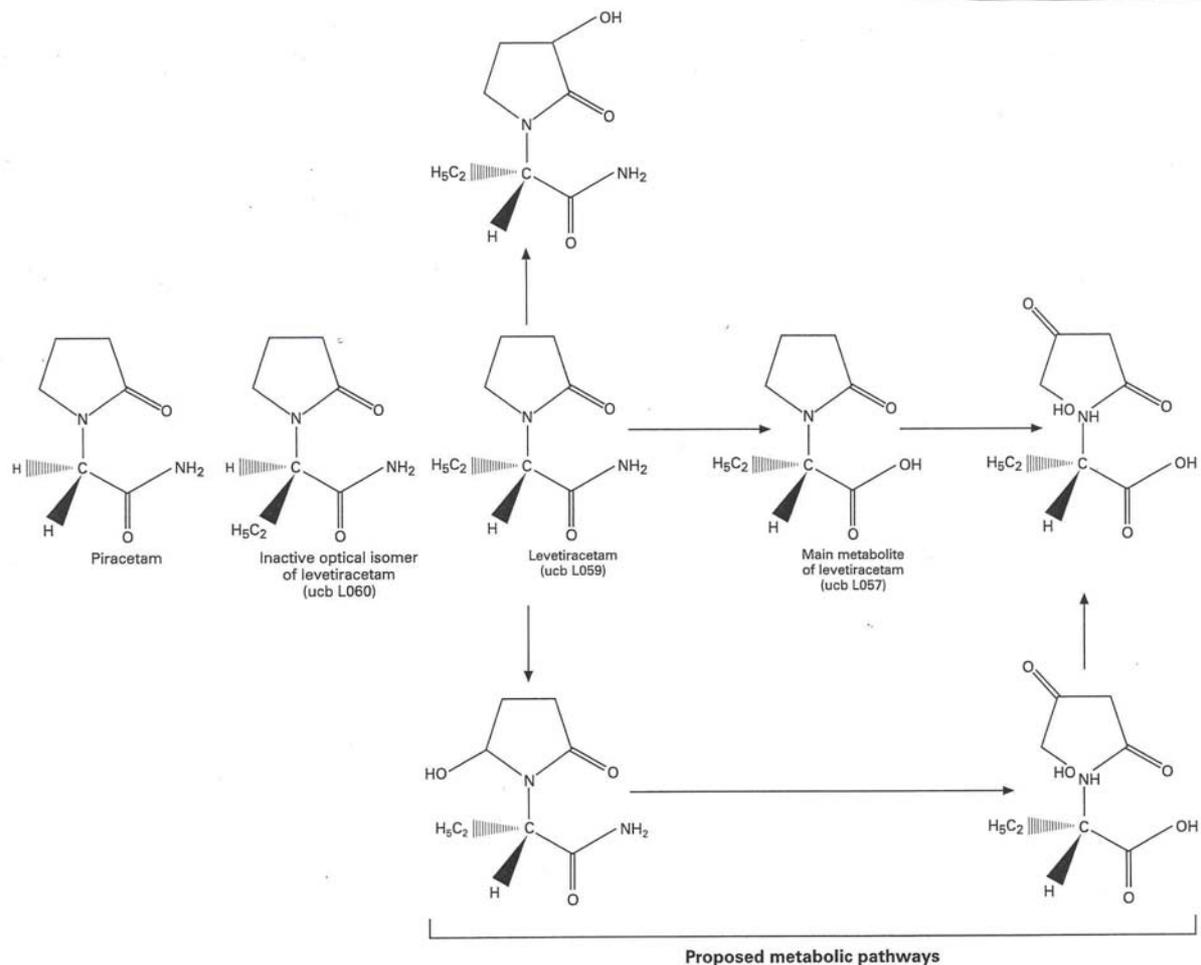


Abbildung 5. Strukturformeln von (*S*)- $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine (*Levetiracetam*) und seinem optischen Isomer, ucb L060; beide sind Piracetam-analog. Auch sind (*2S*)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl) butanoicssäure, ucb L057 (der wichtigste Metabolit von *Levetiracetam*), und vier andere Metaboliten abgebildet (Patsalos 2004a).

Das antiepileptische Profil von LEV unterscheidet sich von allen anderen AED. Es hat ein sehr breites und selektives Wirkspektrum in sehr vielen experimentellen Tiermodellen für Epilepsie einschließlich genetischer Modelle mit spontanen epileptischen Anfällen und Anfällen im Tiermodell, die sehr große Ähnlichkeit zu Anfällen beim Menschen aufweisen. LEV ist nicht wirksam im klassischen Elektroschock-Modell und im Pentylenetetrazol Epilepsiemodell der Maus. Dieses Wirkprofil unterscheidet LEV von anderen AED. Die Wirksamkeit von LEV geht einher mit einem breiten therapeutischen Spektrum in Bezug auf

zentralnervöse Nebenwirkungen. Die antiepileptische Wirksamkeit rührt von der Originalsubstanz her. Der wichtigste Metabolit (ucb L057), hat keine signifikante antiepileptische Wirkung und das R-Enantiomer (ucb L060) hat nur eine schwache Wirksamkeit. Tierstudien haben nur ein sehr geringes toxisches Risiko für LEV und den Metaboliten ucb L057 gezeigt, LEV hat keine Interaktionen mit anderen Medikamenten.

#### *2.2.2.2 Wirkmechanismen*

LEV moduliert keine der bekannten Mechanismen, die für die antiepileptische Wirksamkeit von anderen AED verantwortlich sind. In verschiedenen Geweben hat LEV keine signifikante Bindung an über 55 untersuchte Bindungsstellen gezeigt. Monoamino-Aufnahme, Peptid-spezifische Rezeptoren, Second-Messenger-Systeme und verschiedene Elektrolytkanalproteine zeigen keine signifikante Beeinflussung durch LEV. LEV führt zu einer begrenzten Reduzierung von hochgespannten Calciumkanälen in CA 1 Pyramidenzellen des Hippocampus der Ratte, dies trägt möglicherweise zur antiepileptischen Wirkung bei (Niespodziany 2001).

Trotz des Fehlens eines direkten Effekts sowohl auf GABA-erge als auch auf glycinerge Mechanismen kann LEV den inhibitorischen Effekt von verschiedenen negativen Modulatoren dieser beiden wichtigen inhibitorischen ionotropen Rezeptorsysteme umkehren (Rigo 2002). Ligandenbindungs-Assays in verschiedenen Geweben der Ratte (Gehirn, Leber, Lunge, Nieren etc.) zeigten, dass LEV ausschließlich im Gehirn bindet. Diese Bindungsstellen sind beschränkt auf neuronale Zelltypen, undifferenzierte PC12 (Phäochromozytom)-Zellen und ist besonders ausgeprägt in synaptischen Vesikeln. Im Gehirn der Ratte bindet LEV in allen Geweben mit einer besonderen Ausprägung im Gyrus dentatus, dem Colliculus superior, zahlreichen thalamischen Nuclei, der Molekularschicht des Kleinhirns und, in geringerem Ausmaß, im cerebralen Kortex, dem Striatum und dem Hypothalamus (Fuks 2003, Janz 1999). In Photoaffinitätsstudien hat LEV weiterhin eine kovalente Bindung an ein Membranprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 90 kD gezeigt (Gillard 2003, Fuks 2003). Jüngste Studien haben gezeigt, dass diese Bindungsstelle das synaptische Vesikelprotein SV2A betrifft, das in die vesikuläre Exozytose und die präsynaptische Transmitterfreisetzung eingebunden ist (Stahl 2004). SV2A wird auch in Fibroblasten exprimiert (Lynch 2004).

Es konnte eine sehr gute Korrelation zwischen der Bindungsaffinität von LEV und dessen Metaboliten an SV2A und deren Potenz in der Supprimierung von Anfällen bei der audiogen-sensitiven Maus gefunden werden. Dies weist auf eine mögliche funktionelle Rolle von SV2A in der Anfallsprotektion durch LEV hin. Andere AED zeigen keine Bindung an SV2A (Lynch 2004).

Elektrophysiologische Aufzeichnungen belegen, dass LEV keinen Einfluss auf die physiologischen Entladungscharakteristika von Neuronen hat. Dies kontrastiert mit der Fähigkeit, epileptiforme, elektrophysiologische Entladungen zu antagonisieren. LEV reduziert sowohl die Amplitude als auch die Frequenz der neuronalen Spikes, hat aber keinen Einfluss auf die Zahl der Aktionspotentiale der intrazellulären Entladung (Klitgaard 1999).

### *2.2.2.3 Pharmakologie*

#### *Absorption*

Die Absorption von LEV geschieht schnell mit einer eher niedrigen Plasmakonzentration ungefähr eine Stunde nach Einnahme von 250 bis 5000 mg bei nüchternen, gesunden Probanden. Die orale Bioverfügbarkeit von LEV beträgt nahezu 100% nach oraler Einnahme. Nahrungsaufnahme beeinflusst nicht die Absorption von LEV, aber verringert  $C_{\max}$  um 20% und verzögert  $T_{\max}$  um 1,5 Stunden. Die Pharmakokinetik von LEV ist linear über eine Spannbreite von 500-5000 mg (Patsalos 2004a, Benedetti 2004).

#### *Verteilung*

Weder LEV noch der Hauptmetabolit ucb L057 binden relevant an Plasmaproteine (<10%). Das Verteilungsgleichgewicht liegt bei ca. 0,5 bis 0,7/kg (Patsalos 2004a), welches nahe am Gesamtverteilungsvolumen des Körperwassers und im Bereich der Werte von untersuchten Tieren liegt.

### *Metabolismus*

LEV wird beim Menschen nicht stark metabolisiert. Der wichtigste metabolische Abbauweg ist eine enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe, die den Metaboliten ucb L057 produziert (24% der Dosis hiervon finden sich im Urin), dies ist nicht abhängig von Cytochrom P450 Mechanismen (Nicolas 1999). Der wichtigste Metabolit ist im Tiermodell nicht wirksam. Es wurden noch zwei seltenere Metaboliten identifiziert als Produkt der Hydroxylierung des 2-oxo-Pyrrolidin-Rings (2% der Dosis) und der Öffnung des 2-oxo-Pyrrolidin-Ring in Position 5 (1% der Dosis). Es gibt keine chirale Inversion von LEV oder den Metaboliten (Benedetti 2003).

### *Elimination*

Die Plasma-Halbwertszeit von LEV beträgt  $7,2 \pm 1,1$  Std. beim Menschen und wird nicht durch die Dosis oder eine wiederholte Einnahme beeinflusst. LEV wird eliminiert aus dem Kreislauf durch eine renale Exkretion als unveränderte Substanz mit ca. 66% der eingenommenen Dosis. Die totale Körperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg und die renale Clearance liegt bei 0,6 ml/min/kg. Die renale Exkretion erfolgt über die glomeruläre Filtration mit einer teilweisen tubulären Rückresorption. Der Metabolit ucb L057 wird auch über die glomeruläre Filtration ausgeschieden mit einer renalen Clearance von 4 ml/min/kg, diese Clearance ist direkt proportional zur Kreatininclearance (Benedetti 2003, Patsalos 2004a).

### *Interaktionen*

In-vitro Daten deuten darauf hin, dass LEV wahrscheinlich keine pharmakokinetischen Interaktionen aufweist (Nicolas 1999). Es zirkuliert nahezu vollständig ungebunden an Plasmaproteine, daher ist eine kompetitive Beeinflussung mit anderen Substanzen sehr unwahrscheinlich. Potentielle pharmakokinetische Interaktionen wurden in klinischen Vergleichsstudien mit Phenytoin, VPA, Warfarin, Digoxin und oralen Kontrazeptiva sowie durch ein pharmakokinetisches Screening in placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit Epilepsie nicht gefunden (Nicolas 1999).

#### *2.2.2.4 Hämatologische Wirkungen*

Hämatopoetische Erkrankungen traten statistisch signifikant häufiger bei Probanden auf, die mit LEV behandelt wurden als bei Probanden mit Placebo. Es konnten jedoch keine Beziehungen zwischen diesen hämatologischen Nebenwirkungen und anderen Laborauffälligkeiten gefunden werden. Normale andere hämatologische Nebenwirkungen waren nicht unterschiedlich zwischen Patienten, die mit LEV und die mit Placebo behandelt wurden. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren klinisch nicht relevant, nur wenige führten zu einem Abbruch der Therapie. Die große Mehrzahl von Laborauffälligkeiten war vorübergehend und verbesserte sich noch während der Therapie (Briggs 2004).

#### *2.2.2.5 Andere Nebenwirkungen*

Somnolenz und Asthenie gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen, die mit LEV assoziiert sind. Bei gesunden Probanden waren diese Nebenwirkungen eindeutig dosisabhängig und hatten eine Inzidenz von 15,1% bis 65% bei der höchsten Dosis. Diese Nebenwirkungen treten früh während der Behandlung auf (Briggs 2004). Kognitive Nebenwirkungen traten nur geringgradig häufiger unter LEV im Vergleich zu Placebo auf. Zu ihnen gehörten Amnesie, Konfusionen und Denkstörungen (Briggs 2004). Auch Schwindel und Benommenheit wurden bei erwachsenen Probanden etwas häufiger für LEV im Vergleich zu Placebo berichtet.

Die häufigste psychiatrische Nebenwirkung betrifft nicht-psychotische Verhaltensstörungen (in Verbindung mit Angst, Depression, emotionale Instabilität, innere Unruhe), die häufiger unter LEV als unter Placebo auftraten. Schlafstörungen (Insomnie) und psychotische Symptome (u.a. Halluzinationen) sind selten (Cramer 2003). 0,5% der Patienten unter LEV begingen einen Suizidversuch (0% unter Placebo). LEV hat keinen offensichtlichen Einfluss auf Leber- oder Nierenfunktionen, auch allergische Reaktionen konnten nicht mit LEV in Verbindung gebracht werden (Briggs 2004).

#### *2.2.2.6 Piracetam and Levetiracetam*

Levetiracetam ist strukturell analog zu Piracetam. Piracetam kann hyperreaktive Thrombozyten normalisieren, dies auch in klinischen Zusammenhängen wie Schlaganfall, Diabetes mellitus und M. Raynaud. Außerdem konnte eine der Azetylsalizylsäure ähnliche Wirksamkeit in der Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls in zwei Studien nachgewiesen werden (Grottemeyer 1995, Grottemeyer 1997). Wahrscheinlich wirkt Piracetam als Antagonist des Thromboxans A<sub>2</sub> oder als Inhibitor der Thromboxan A<sub>2</sub> Synthetase zusammen mit einer Reduzierung des Plasmaspiegels des von-Willebrand-Faktors (Moriau 1993). Weiterhin hat Piracetam einen stimulierenden Effekt auf die Prostaglandinsynthese im gesunden Endothelium.

### **3. Methodik**

#### **3.1. Untersuchungsteilnehmer**

Die Probanden sollten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) männliche und weibliche Personen im Alter bis 50 Jahren
- 2) körperliche Gesundheit: Gefragt wurde nach akuten Infektionen und chronischen Erkrankungen, insbesondere nach peptischen Ulzera, Gefäßkrankheiten, Asthma bronchiale, Medikamentenallergien; insbesondere kein Anhalt für epileptische Anfälle in der Vorgeschichte
- 3) Keine Begleitmedikation während der Studiendauer
- 4) Die Probanden sollten im vergangenen Jahr an keiner anderen Medikamentenstudie teilgenommen haben.

Es sind 12 freiwillige Probanden, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen worden. Das durchschnittliche Alter betrug  $31,7 \pm 7,8$  Jahre, das Durchschnittsgewicht  $75 \pm 8$  kg und der durchschnittliche Blutdruck lag bei  $118,75$  mmHg  $\pm 13,16$  systolisch und bei  $68,75$  mmHg  $\pm 13,33$  diastolisch.

Die Probanden erhielten eine Kopie der Beipackzettel der untersuchten Medikamente (Keppra® 1000 mg; Ergenyl® 500mg). Die Probanden unterschrieben eine Einverständniserklärung, in der sie die oben genannten Einschlusskriterien bestätigten. Außerdem wurden sie körperlich untersucht. Die Studie war von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Münster im Rahmen der klinischen Vergleichsstudie VPA versus LEV genehmigt.

#### **3.2. Versuchsablauf**

Die Probanden wurden morgens zwischen 9.30 und 11.00 Uhr einbestellt. Sie durften mindestens 14 Tage vor dem Versuchstag keinerlei Medikamente eingenommen haben.

Die einzelnen Blutentnahmen wurden standardisiert mit einer Butterfly, 21 G (VENOFIX) aus einer Kubital- oder Unterarmvene durchgeführt. Dabei wurde direkt vor der Entnahme die

Vene kurz gestaut, der Stau sofort nach erfolgreicher Punktion, spätestens jedoch nach 5 Sekunden wieder gelöst. Danach wurden über einen Multiadapter je vier Sarstaedt Gerinnungs-Monovetten (10 ml) gefüllt. Insgesamt wurden also pro Abnahme 20 ml Blut entnommen. Nach Entfernung der Butterfly nahmen die Probanden LEV 1000 mg, VPA 500 mg oder Glucose ein. Alle Probanden nahmen an drei verschiedenen Tagen alle Substanzen in randomisierter Reihenfolge ein. Die Verabreichung der Substanz erfolgte verblindet. Zwischen den 3 Versuchstagen lagen jeweils mindestens 14 Tage ohne jegliche Medikation. Exakt 90 Minuten nach der Medikamenteneinnahme wurde dann noch einmal nach dem gleichen Schema Blut entnommen.

### **3.3 Verarbeitung und Aufbereitung der Blutproben**

Aus den oben beschriebenen Blutentnahmen wurden folgende Parameter bestimmt, deren jeweilige Methodik im Folgenden abgehandelt wird:

- 1.) Bindung des Fibrinogens-FITC
- 2.) Thrombin Bildung
- 3.)  $\alpha$ - Granula- sekretion, CD62P-Expression
- 4.) Thrombozytenzahl, Erythrozytenzahl und Leukozytenzahl (Bestimmung mit Standardlaborzytometer)

#### **3.3.1 Präparation der Thrombozyten**

Das Blut wurde antikoaguliert mit Natriumcitrat (9 Teile Blut, 1 Teil Natriumcitrat 0,108 mol/l). Thrombozytenreiches Plasma (PRP) wurde mit einer Zentrifugation bei 250 g für 10 min bei Raumtemperatur hergestellt. Die Thrombozyten wurden mit PBS-Puffer auf 25000/ $\mu$ l eingestellt (Kehrel 1998).

#### **3.3.2 Bindung des Fibrinogens**

Der GPIIb/IIIa-Komplex ist ein aktivierungsabhängiges Antigen auf der Oberfläche der Thrombozyten und ist Hauptrezeptor für Fibrinogen. Die Bindung von Fibrinogen an den

aktivierten GPIIb/IIIa-Komplex wurde nach Bindung von zugesetztem, humanem, Fluorochrom-konjugiertem Fibrinogen an aktivierte Thrombozyten gemessen. Die Anbindung des FITC an Fibrinogen wurde nach der Methode von Xia et al (1996) durchgeführt.

Zur Untersuchung der Thrombozytenaktivierung wurde die FITC-Fibrinogen-Suspension in einer finalen Konzentration von 150 µg/ml zugesetzt. Die Inkubationszeit mit den Thrombozyten betrug 5 min.

Lösungen:

PBS-Puffer

Hepes/Tyrode-Puffer

|                           |                             |        |
|---------------------------|-----------------------------|--------|
| Kopplungspuffer (pH 7,8): | PBS-Puffer                  | 4,5 ml |
|                           | Natriumcarbonat-Lösung 5%   | 24 µl  |
|                           | Natriumcitrat-Lösung 110 mM | 0,5 ml |

### **3.3.3 Durchflusszytometrie-Analyse der Fibrinogen-FITC-Bindung an TRAP-aktivierte Thrombozyten**

Verdünntes PRP ( $2,5 \times 10^7$  Thrombozyten/ml) wurde inkubiert für 5 min bei Raumtemperatur mit 150 µg/ml Fibrinogen-FITC. 100 µl der Thrombozytensuspension wurden mit unterschiedlicher TRAP-Konzentrationen bei Raumtemperatur inkubiert. Die Reaktion wurde nach 180 s durch Fixation mit 100 µl von 1% Formaldehyd (PBS) gestoppt. Die Thrombozyten wurden nach 30 min gewaschen, in 500 µl PBS resuspendiert und im Durchflusszytometer analysiert.

Die Proben wurden in einem Becton Dickinson FACScan (Fluorescence Activated Cell Sorting) Durchflusszytometer (Heidelberg, Deutschland) bei einer Exzitation mit einem Argonlaser bei 488 nm untersucht. Das FACScan wurde in einer Standardkonfiguration mit einem 530 nm Bandpass Filter verwendet. Die spezifische Bindung von antiCD62P-FICT/Fibrinogen-FITC wurde ermittelt. Die Thrombozytenpopulation wurde eingegrenzt („gated“) und die Daten in logarithmischem Modus erfasst.

### **3.3.4 Thrombin-Bildung**

Mit Hilfe des ELISA-Verfahrens wurde die Bildung von Thrombin auf der Thrombozytenoberfläche quantifiziert. Dabei wurde die Menge des entstandenen Thrombins durch Substrat-Umsetzung sichtbar gemacht. Das gebildete Thrombin wurde zu den Zeitpunkten 3, 5, 10, 15, 20, 30 und 60 min bestimmt.

### **3.3.5 $\alpha$ -Granula-Sekretion, CD62P-Expression**

Die Sekretion von Granulaproteinen ist ein Marker für die Aktivierung von Thrombozyten. Die Expression von P-Selektin (CD62P), einem Membranprotein der  $\alpha$ -Granula, auf die Oberfläche wurde mit einem FITC-konjugierten, monoklonalen anti CD62P Antikörper durchflusszytometrisch quantifiziert. Zu aktivierten, fixierten und danach gewaschenen Thrombozyten wurde der Klon CLB/thromb/6 in einer Konzentration von 10  $\mu\text{g/ml}$  gegeben, für 1 Std. bei Raumtemperatur inkubiert und nach erneuten Waschen die Anbindung des Antikörpers in Durchflusszytometer bestimmt.

## **3.4 Statistische Verfahren**

Die Daten wurden mit dem Programm SPSS (Version 11.0) erfasst und analysiert. Sie werden als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung oder als Prozentwerte angegeben. Der Vergleich von zwei Zeitpunkten wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Rank-Tests durchgeführt, der Vergleich von zwei Untersuchungsgruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Es werden nicht-parametrische Tests angewendet, da davon ausgegangen werden muss, dass keine Normalverteilung vorliegt. Nullhypothese ist, dass der Mittelwert der Differenz gleich 0 ist. Die obere Grenze der Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art liegt bei  $p = 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Zellzahlen

Die Tabelle 1 zeigt, dass keine signifikante Veränderung in den Zellzahlen von Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten durch die Applikation der verschiedenen Prüfsubstanzen zu beobachten ist.

Tabelle 1: Mittelwert und Standardabweichung der Leukozytenzahl/ $\mu\text{l}$ , Thrombozytenzahl/ $\mu\text{l}$  und Erythrozytenzahl/ $\mu\text{l}$  jeweils vor und nach 90 Minuten nach Einnahme von Levetiracetam, Valproat oder Placebo (kein signifikanter Unterschied, t-Test).

|                                     | Levetiracetam |              | Valproat     |              | Placebo      |              |
|-------------------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                     | vor           | nach         | vor          | nach         | vor          | nach         |
| Erythroz. $\times 10^6/\mu\text{l}$ | 4.2 +/- 0.5   | 4.2 +/- 0.5  | 4.2 +/- 0.5  | 4.1 +/- 0.3  | 4.1 +/- 0.4  | 4.1 +/- 0.4  |
| Thrombo./nl                         | 267 +/- 47    | 264 +/- 55   | 260 +/- 39   | 269 +/- 43   | 271 +/- 46   | 266 +/- 41   |
| Leukozyt./ml                        | 5433 +/- 534  | 5740 +/- 738 | 5480 +/- 611 | 5590 +/- 872 | 5525 +/- 873 | 5710 +/- 869 |

### 4.2 Thrombinbildung, Fibrinogenbindung und P-Selektin-Expression (CD62P)

Tabelle 2 zeigt die Daten der verschiedenen in dieser Studie untersuchten Gerinnungsparameter in ihrer Veränderung durch die Einnahme der verschiedenen Prüfsubstanzen. Der Basiswert ist dabei jeweils auf 100% gesetzt, die Veränderungen sind ebenfalls in % angegeben.

Tabelle 2: Veränderungen der einzelnen untersuchten Gerinnungswerte vor und nach der Einnahme von Levetiracetam, Valproat und Placebo. Angegeben ist die prozentuale Differenz 90 Minuten nach Einnahme (Basismessung als 100%). Statistischer Vergleich vor und nach Einnahme mit Wilcoxon-Test. (Zu Einzelheiten der Messgrößen vgl. Methodik.)

|                           | Levetiracetam | Valproat            | Placebo   |
|---------------------------|---------------|---------------------|-----------|
| Thrombin-Bildung (30 Min) | 15% ± 56      | 2% ± 20             | 19% ± 30  |
| Thrombin-Bildung (60 Min) | 9% ± 23       | 6% ± 13             | 8% ± 15   |
| Fibrinogen (25 TRAP)      | -15% ± 31     | -23% ± 20 (p<0,012) | -12% ± 20 |
| Fibrinogen (50 TRAP)      | -15 % ±31     | -24% ± 21 (p<0,012) | -9% ±21   |
| Fibrinogen (100 TRAP)     | -18 % ± 42    | -19% ± 24 (p<0,028) | -5% ±22   |
| P-Selektin (25 TRAP)      | 29% ± 55      | 44% ± 55            | 32% ± 58  |
| P-Selektin (50 TRAP)      | 50% ± 72      | 54% ± 47 (p<0,017)  | 43% ± 62  |
| P-Selektin (100 TRAP)     | 39 % ± 57     | 57% ± 51 (p<0,017)  | 5% ± 41   |

Wir konnten keine signifikanten Veränderungen durch die Einnahme von Levetiracetam oder von Placebo auf die verschiedenen Funktionen der Thrombozyten (Thrombing-Bildung, Fibrinogen-FITC und P-Selektin-Expression) nachweisen. Durch die Einnahme von Valproat jedoch konnte eine signifikante Veränderung bei Fibrinogen-FITC und bei der P-Selektin-Expression gesehen werden, die Thrombin-Bildung wurde durch Valproat ebenfalls nicht signifikant beeinflusst.

### 4.3 Nebenwirkungen

Tabelle 3: Häufigkeit (in Zahl der Probanden) der Angabe von subjektiven Nebenwirkungen nach der Einnahme von Levetiracetam, Valproat und Placebo.

|                    | Levetiracetam | Valproat | Placebo |
|--------------------|---------------|----------|---------|
| Keine Nebenwirkung | 4             | 10       | 12      |
| Müdigkeit          | 1             | 1        | -       |
| Schwindel          | 1             | -        | -       |
| Benommenheit       | 5             | -        | -       |
| Tremor             | -             | 1        | -       |
| Magenschmerzen     | 1             | -        | -       |

Die Einnahme von Levetiracetam hat bei insgesamt 80% der Probanden zu Nebenwirkungen geführt (vgl. Tabelle 3). Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichtgradig und traten in Form von Müdigkeit, Schwindel und Benommenheit auf. Müdigkeit und Schwindel haben ca. 30 Min nach der Einnahme begonnen und bis zu vier Stunden angehalten. Nur ein Proband klagte über Magenschmerzen nach der Einnahme von Levetiracetam. Valproat führte nur bei jeweils einem Probanden zu leichter Müdigkeit und zu Tremor der Hände. Unter Placebo wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

## 5. Diskussion

### 5.1. Einordnung in den wissenschaftlichen Zusammenhang

Die vorliegende Studie analysiert den Effekt von Levetiracetam auf die Thrombozytenzahl und –funktion nach Einnahme einer Dosis von 1000 mg. Gleichzeitig wurde auch Valproat untersucht, da von diesem bekannt ist, dass es eine Thrombozytopenie verursachen kann und auch zu Thrombozytenfunktionsstörungen führt (von Voss 1976, Gidal 1994).

Levetiracetam ist ein neues AED, das eine Analogie zu Piracetam aufweist. Piracetam hat nachgewiesenermaßen einen Effekt auf die Thrombozytenfunktion, indem es hauptsächlich die Aggregation inhibiert, außerdem erhöht es die Deformibilität von Erythrozyten durch Einflüsse auf die Zellmembran (Evers 1999).

Eccher et al. (2002) berichteten über zwei Fälle von hämatologischen Auffälligkeiten bei Patienten, die Levetiracetam erhielten. Der erste Patient erhielt gleichzeitig Oxcarbazepin, während der zweite eine Mehrfachbehandlung mit Lamotrigin und Topiramate erhielt. In einem anderen Bericht, wurden 5 Patienten mit hämorrhagischen Komplikationen nach Einnahme von AED berichtet, von denen bei zweien ein Zusammenhang mit Levetiracetam hergestellt worden ist (Patsalos 2004a). Baier et al. (2003) berichteten den Fall einer 19 Jahre alten Frau, die Levetiracetam erhielt und eine hämorrhagische Diathese mit Ecchymose entwickelte. Hämatologische Tests zeigten eine von-Willebrand-Krankheit Typ 1 mit 24% Ristocetin-Cofactor Aktivität (normal: 50% bis 200%). Keine relevante Begleiterkrankung lag vor. Nach Absetzen von Levetiracetam und der neuen Medikation mit Lamotrigin stieg die Ristocetin-Cofactor Aktivität über eine Periode von 4 Wochen wieder an (Patsalos 2004a).

In der wissenschaftlichen Literatur ist kein Hinweis auf die Effekte von Levetiracetam auf Koagulation und Thrombozyten gefunden worden. In dieser Studie wurden Thrombozytenzahl und Parameter der Thrombozytenaktivierung (P-Selektin Expression (CD62P), Fibrinogenbindung und Thrombinbildung) untersucht. Weiterhin wurden die Erythrozyten- und Leukozytenzahlen untersucht. Für letztere konnten keine signifikanten Ergebnisse vor und nach Einnahme der verschiedenen Studienmedikamente beobachtet werden. Allerdings wurden in früheren Studien erniedrigte Thrombozytenzahlen nach Valproateinnahme beobachtet (Hoffman 1982, Barr 1982, Vadney 1992, Verrotti 1999). Ein

Zusammenhang zwischen Valproateinnahme und niedriger Thrombozytenzahl wurde dabei von einigen Autoren postuliert (Ikeda 1984, Gidal 1994, Hoffman 1982, Covanis 1982, Vadney 1992), andere Autoren dagegen fanden einen solchen Zusammenhang nicht (Tanindi 1996, Tohen 1995). Delgado et al. (1994) beobachteten, dass eine Thrombozytopenie häufiger mit höheren Serumspiegeln von Valproat auftritt, und Watts et al. (1990) fanden Evidenz dafür, dass es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für Valproat und die Suppression der Hämatopoese gibt. Allerdings wurde in der wissenschaftlichen Literatur bisher nicht über Veränderungen nach einer Einzeldosis berichtet. Nach unserer Studie führt eine Einzeldosis mit Valproat nicht zu einer Erniedrigung der Thrombozytenzahl innerhalb von 90 Minuten.

Die Pathophysiologie der Thrombozytopenie nach Valproateinnahme ist ungeklärt. In einigen Studien (Neophytides 1979, Morris 1981, Machin 1983) wurde wiederholt eine normale oder erhöhte Zahl von Megakaryozyten beobachtet, die eine Folge einer verstärkten Destruktion von Thrombozyten sein kann. Andererseits wurde vorgeschlagen, dass eine Schädigung der Thrombozytenmembran Folge einer erniedrigten Produktion von Molonyldialdehyd sein kann (von Voss 1978).

Die vorliegende Studie konnte nun zeigen, dass durch die Einnahme einer Einzeldosis von Valproat eine Beeinflussung der Thrombozytenfunktion möglich ist. Nach Einnahme von 500 mg Valproat wurden Veränderungen beobachtet, die für eine erniedrigte Thrombozytenaggregation sprechen. Der Fibrinogenbindungstest zeigte eine signifikante Reduzierung (bei 25 und 50 TRAP  $p < 0,012$ ; bei 100 TRAP  $p < 0,028$ ). Die Expression von P-Selektin war signifikant erhöht sowohl bei 50 TRAP als auch bei 100 TRAP ( $p < 0,017$ ). Allerdings konnte keine signifikante Veränderung der Thrombinbildung durch Valproat festgestellt werden.

Valproat wurde mit Gerinnungsstörungen in Verbindung gebracht, die sowohl mit einer beeinträchtigten als auch einer vermehrten Koagulation einhergehen. Dies wurde auf einen Effekt von Valproat auf Thrombozyten und hämostatische Proteine zurückgeführt (Zeller 1999). Verroti et al. (1999a) konnten eine Beeinträchtigung der Freisetzung von ATP aus Thrombozyten und eine Beeinträchtigung der Aggregation beobachten, die mit der Valproatdosis und dem Serumspiegel korrelierten. Die veränderten Plättchenfunktionen waren nicht spezifisch für eine bestimmte agonistische Wirkung, sodass davon ausgegangen werden muss, dass Valproat über verschiedenen Mechanismen die Funktionen von

Thrombozyten beeinträchtigt. Auch die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie zeigen, dass Valproat an verschiedenen Stellen in den Metabolismus von Thrombozyten eingreift und sicherlich über mehrere Wirkmechanismen seinen Einfluss ausübt. Insofern kann die oben beschriebene Auffassung der wissenschaftlichen Literatur bestätigt werden.

Außerdem ist Valproat möglicherweise ein Inhibitor der Arachidonsäure so wie z.B. auch Aspirin. Verroti et al. (1999a) konnten zeigen, dass die durch ADP oder Kollagen induzierte Thrombozytenaggregation bei Kindern, die Valproat erhielten, reduziert war, dies konnte auf eine beeinträchtigte sekretorische Exozytose von ATP aus den Dense Bodies zurückgeführt werden. Gidal et al. (1994) untersuchten eine Gruppe von 27 Erwachsenen mit Epilepsie, die eine Monotherapie mit Valproat erhielten. Diese Patienten hatten eine signifikante Erniedrigung der Thrombozytenaggregation verglichen mit gesunden Kontrollprobanden. Es konnten signifikante Unterschiede in Kollagen, Arachidonsäure, ADP Freisetzung und Aggregation nachgewiesen werden, die sowohl mit der Valproatdosis als auch mit der Plasmakonzentration korrelierten. Eine Studie von Richardson et al. (1976) zeigte, dass die durch ADP, Epinephrin und Thrombin induzierte Aggregation durch Valproat verringert werden konnte. Ristocetin und Kollagen induzierten dagegen eine normale Aggregation. In ihrer Studie war die Erniedrigung der Thrombozytenaggregation nicht dosisabhängig, außerdem war sie unabhängig von einer eventuellen Thrombopenie. Andere Untersuchungen konnten dagegen keine konsistente Beziehung zwischen der Valproatdosis und der qualitativen Funktion von Thrombozyten finden (von Voss 1976, Hoffman 1982, Neophytides 1979). Diese unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien zur Beeinflussung von Thrombozyten durch Valproat können zumindest teilweise auf unterschiedliche Designs und unterschiedliche Arten der Valproatgabe zurückgeführt werden.

Auch die letztendlichen Mechanismen der Thrombozytendysfunktion durch Valproat sind noch nicht geklärt. Die gegenwärtigen Hypothesen gehen davon aus, dass die Inhibition der Thrombozytenfunktionen den Metabolismus der Arachidonsäure betrifft (Kiss 1999). Zusätzlich werden auch eine Depletion von Fibrinogen (Jeavons 1974, Nutt 1978, Majer 1987, Anderson 1997), erniedrigtes von-Willebrand-Faktor-Antigen (Kreuz 1992), Makrozytose der Erythrozyten (Ozcará 1993), Erniedrigung der Erythrozytenzahl, des Hämatokrits und des Hämoglobins (Anderson 1997), Neutropenie (Jaeken 1979, Symon 1983, Ward 1996) und erhöhte Thrombinzeit (Zeller 1999) diskutiert.

Die höhere Frequenz von Müdigkeit und Schwindel nach Levetiracetam könnte dosisabhängig sein, weil 1000 mg für die erste Gabe relativ hoch sind (normale Dosierung: initial 2 x 500 mg pro Tag, nach Bedarf alle 3 Woche um 2 x 500 mg pro Tag zu steigern bis 2 x 1500 mg).

Weiterhin müssen einige kritische Anmerkungen zu dieser Studie gemacht werden. So ist nur eine geringe Probandenzahl (N=12) untersucht worden. Diese geringe Probandenzahl bedeutet eine schwache statistische Kraft und erschwert die Beurteilung der Ergebnisse. Außerdem ist kritisch anzumerken, dass wir die Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt haben und nicht an Patienten mit Epilepsie. Epilepsiepatienten können unter psychologischem und körperlichem Stress wegen der Krankheit leiden. Es ist allgemein akzeptiert, dass vaskuläre Mechanismen bei neurologischen Erkrankungen, auch bei der Epilepsie, eine Rolle spielen. Der funktionelle vaskuläre Phänotyp kann dabei Einfluss auf zirkulierende Zytokine etc. haben (sog. Shear Stress). Es ist also möglich, dass Patienten mit Epilepsie einen anderen Einfluss auf Thrombozyten ausüben als Gesunde (Krizanac-Bengez 2004). Dies bedeutet, dass Patienten mit Epilepsie auch anders reagieren können auf Medikamente. Schließlich muss berücksichtigt werden, dass wir nur eine Dosis gegeben haben und nicht eine Dauertherapie. In der wissenschaftlichen Literatur führte Valproat innerhalb von 4 Tagen zu einer Änderung der Thrombozytenfunktion. Insofern ist es möglich, dass Levetiracetam eine Wirkung auf Thrombozyten erst nach einigen Tagen entfaltet.

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass eine einmalige Gabe von Levetiracetam, im Gegensatz zu Valproat, keinen relevanten Einfluss auf die Blutzellenzahl und auf Funktionen von Thrombozyten hat.

## **5.2 Forschungsausblick**

Es gibt nur sehr wenige Studien über den Einfluss von neuen AED auf die Koagulation. Für ältere AED ist eine solche Interaktion bekannt (Carbamazepin, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Ethosuximid, Felbamate, Oxcarbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin, Primidone) (Blanco-Serrano 1999). Der Wirkmechanismen sind jedoch nicht bekannt. Für die neuen und besser verträglichen AED ist der Einfluss auf das Koagulationssystem unbekannt (so für Levetiracetam, Gabapentin, Lamotrigin, Tiagabin und Topiramate). Daher wäre es

sinnvoll, ähnliche Studien auch für die neueren AED durchzuführen. Hintergrund für solche Studien ist, dass die Häufigkeit der Epilepsie sehr hoch ist (0,5% bis 2,0% der Bevölkerung) und dass das Risiko für Unfälle wegen Anfällen größer ist als in der gesunden Bevölkerung. So ist die Inzidenz für intrakranielle Hämatome nach Kopftrauma sehr hoch (Zwinpfer 1997). Außerdem nimmt die Epilepsiechirurgie immer weiter zu. Sie ist zum Therapiestandard für medikamentös therapierefraktäre Epilepsiepatienten geworden (Brodie 2005). Eine der perioperativen Komplikationen sind Blutungen (Sanchez-Etayo 2003), die durch AED verschlimmert werden können.

Die Ergebnisse von unsere Studie deuten darauf hin, dass Levetiracetam keine Wirkung auf die Thrombozytenfunktionen hat. Das bedeutet, dass Levetiracetam sicher in der Benutzung bei prächirurgischen Patienten ist und ohne Absetzen in der Epilepsiechirurgie weiter verwendet werden kann. Möglicherweise stellt Levetiracetam damit eine alternative Therapiemöglichkeit für Patienten vor Operation mit erhöhtem Blutungsrisiko dar.

Wir haben in unserer Studie nur Levetiracetam und Valproat untersucht. Die Methodik zeigt, aber, dass reliable Unterschiede bei der Beeinflussung von Thrombozytenfunktionen nachgewiesen werden können. Somit wäre diese Methode auch geeignet, neue AED wie Gabapentin, Lamotrigin, Tiagabin und Topiramamat in ihrer Funktion auf Thrombozyten zu untersuchen.

## 6. Literaturverzeichnis

Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 62-65

Aldenkamp AP, Arends J, Bootsma Hp, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, Majoie M, Schllekens A, de Vocht J. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43: 1597-1599

Anderson GD, Lin YX, Berge C, Ojemann GA. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg* 1997; 87: 252-256

Andre P, Hartwell D, Hrachovinova I, Saffaripour S, Wagner DD. Pro-coagulant state resulting from high levels of soluble P-selectin in blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 13835-13840

Andre P. P-selectin in haemostasis. *Br J Haematol* 2004; 126: 298-306

Arbogast HP. Thrombin: antibrombotic properties and pharmacological consequences. *Hamostaseologie* 2004; 24: 179-190

Baier H, Bösiger J, Bombeli T, Krämer G. levetiracetam might induce or aggravate von Willebrand disease: a case report. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 7): 118

Barr Rd, Copeland SA, Stockwell ML. Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1982; 57: 681-684

Benedetti MS, Coupez R, Whomsley R, Nicolas JM, Collart P, Baltes E. Comparative pharmacokinetics and metabolism of levetiracetam, a new anti-epileptic agent, in mouse, rat, rabbit and dog. *Xenobiotica* 2004; 34: 281-300

Benedetti S, Whomsley R, Nicolas JM, Young C, Baltes E. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-levetiracetam, a new antiepileptic agent, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 621-630

Ben-Menachem E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5 Suppl 1: S51-55

Birnbaum AK, Hardie NA, Conway JM, Bowers SE, Lackner TE, Graves NM, Leppik IE. Valproic acid doses, concentrations, and clearances in elderly nursing residents. *Epilepsy Res* 2004; 62: 157-62

Blanco-Serrano B, Otero MJ, Santos-Buelga D, Garcia-Sanchez MJ, Serrano J, Dominguez-Gil A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 233-240

Bondareva IB, Jelliffe RW, Sokolov AV, Tischenkova IF. Nonparametric population modelling of valproate pharmacokinetics in epileptic patients using routine serum monitoring data: implications for dosage. *J Clin Pharmacy Ther* 2004; 29: 105-120

Bonfanti R, Furie BC, Furie B, Wagner DD. PADGEM (GMP140) is a component of Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Blood* 1989; 73: 1109-1112

Bono A, Beghi E, Bogliun G, Cavaletti G, Curto N, Marzorati L, Frattola L. Antiepileptic drugs and peripheral nerve function: a multicenter screening investigation of 141 patients with chronic treatment. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 323-331

Born GVR. Die Rolle der Thrombozyten bei der Athero- und Thrombogenese. Rheinisch-Westfälische Akademie der Wissenschaften Nr. 295, Sitzung Vortrag 320. Westdeutscher Verlag Opladen 1982

Bosman T, Vonck K, Claeys P, Van Vlierberghe H, De Clercq M, De Reuck J, Boon P. Enterocolitis: an adverse event in refractory epilepsy patients treated with levetiracetam?. *Seizure* 2004; 13: 76-81

Bown CD, Wang JF, Chen B, Young LT. Regulation of ER stress proteins by valproate: therapeutic implications. *Bipolar Disord* 2002; 4: 145-51

Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 415-424

Brodie MJ. Medical therapy of epilepsy: when to initiate treatment and when to combine? *J Neurol* 2005; 252: 125-130

Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, De Blasi A, Ready N, Furie BC, Furie B. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8767- 8771

Choonara IA. Sodium valproate and enuresis. *Lancet* 1985; i: 1276

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501

Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies en epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 92-96

Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM, Sodium valproate: Monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23: 693-720

Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 124-132

Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005; 5: 3-4

Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2001; 15: 339-350

Delgado MR, Riela AR, Mills J, Browne R, Roach ES. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. *J Child Neurol* 1994; 9: 311-314

Dörmann D, Kenneth JC, Kehrel BE. The GPIIb thrombin-binding site is essential for thrombin-induced platelet procoagulant activity. *Blood* 2000; 96: 2469-2478

Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez E, Claveria LE. Valproate-induced coma: case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 582-583

Dunlop LC, Skinner MP, Bendall LJ, Favalaro EJ, Castaldi PA, Gorman JJ, Gamble JR, Vadas MA, Berndt MC. Characterization of GMP-140 (P-selectin) as a circulating plasma protein. *J Exp Med* 1992; 175: 1147-1150

Eccher M, Swartz BE, Werz MA, Robinson S, Maciunas RJ. Possible relation of levetiracetam therapy to hemorrhagic complications in epilepsy surgery. *Epilepsia* 2002; 43, Suppl 7

Ekman M, Forsgren L. Economic evidence in epilepsy: a review. *Eur J Health Econ* 2004; 5 Suppl 1: S36-42

El Desoky ES, Fuseau E, El Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. *Eur J Pharmacol* 2004; 59: 783-790

Ernst E. *Hämorrhologie: Theorie, Klinik, Therapie*. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1989

Ettinger A, Moshe S, Shinnar S. Edema associated with long-term valproate therapy. *Epilepsia* 1990; 31: 211-213

Evers S, Grotemeyer KH. Piracetam and Platelets. A review of laboratory and clinical data. *Pharmacopsychiat* 1999; 32 (Suppl): 44-48

Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, vandendries E, Celi A, Croce K, Furie BC, Furie B. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon

microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med* 2003; 197: 1585-1598

Filteau MJ, Leblanc J, Lefrancoise S, Demers MF. Visual and auditory hallucinations with the association of bupropion and valproate. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 198-199

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005; 12: 245-253

Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37: 224-229

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. Efficacy and tolerability of the New Antiepileptic Drugs, II: Treatment of Refractory Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 410-423

Fröscher W, Blankenhorn V, Neher KD, Rambeck B, May TW. *Pharmakotherapie der Epilepsien*. Schattauer, Stuttgart 2000

Fuks B, Gillard M, Michel P, Lynch B, Vertongen P, Leprince P, Klitgaard H, Chatelain P. localization and photoaffinity labelling of the levetiracetam binding site in rat brain and certain cell lines. *Eur J Pharmacol* 2003; 478: 11-19

Gadner H, Bensel I, Grimm B, Riehm H. Influence of dipropylacetic acid on hemostasis. *Monatsschr Kinderheilkd* 1976; 124: 448-449

Gawaz MP. *Das Blutplättchen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999

Gesundheit B, Kirby M, Lau W, Koren G, Abdelhaleem M. Thrombocytopenia and megakaryocyte dysplasia: an adverse effect of valproic acid treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 589-590

Gidal B, Spencer N, Maly M, et al. Valproate-mediated disturbances of hemostasis: Relationship to dose and plasma concentration. *Neurology* 1994; 44: 1418-1422

Gillard M, Fuks B, Michel P, Vertongen P, Massingham R, Chatelain P. Binding characteristics of (3H) ucb 30889 to levetiracetam binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 2003; 478: 1-9

Gross PL, Furie BC, Furie B. Kinetics of platelet activation, P-selectin expression and leukocyte rolling during arterial thrombus formation. *Blood* 2002; 100 (Suppl): 23

Grotemeyer KH, Husstedt IW, Schlake HP. Piracetam and ASA in secondary stroke prophylaxis. A two year follow up pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: S129

Grotemeyer KH. Thrombozytenfunktion bei neurologischen Erkrankungen. Springer, Berlin 1988

Grotemeyer KH: Piracetam vs Aspirin in secondary stroke prophylaxis. A two year double blind follow up study. *J Neurol* 1997; 244: S71

Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe hrsg. von Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2003, 15. Auflage

Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochem Pharmacol* 2003; 15; 66: 179-189

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-468

Heemskerk JW, Vuist WM, Freijge MA, Reutelingsperger CP, Lindhout T. Collagen but not fibrinogen surfaces induce bleb formation, exposure of phosphatidylserine, and procoagulant

activity of adherent platelets: evidence for regulation by protein tyrosien kinase-dependent CA2+ responses. *Blood* 1997; 90: 2615-2625

Hirsch E, Schmitz B, Carreno M. Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 180: 23-32

Hoffman LM. Sodium valproate and thrombocytopenia. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 358-359

Hori A, Kataoka S, Sakai K, Hirose G, Iwasaki N, Horiguchi A, Takashima M, Tomoda K. Valproic acid-induced hearing loss and tinnitus. *Intern Med* 2003; 42: 1153-1154

Hrachovinova I, Cambien B, Hafezi-Moghadam A, Kappelmayer J, Camphausen RT, Widom A, Xia L, Kazazian Jr HH, Schaub, RG, McEver RP, Wagner DD. Interaction of P-selectin and PSGL-1 generates microparticles that correct hemostasis in a mouse model of hemophilia A. *Nat Med* 2003; 9: 1020-1025

Ikeda N, Mitsudome A, Ogata H, Ohfu M. Platelet dysfunction in children during treatment with sodium valproate. *No To Hattatsu* 1984; 16: 27-31

Jaeken J, Van Goethem C, Casaer P. neutropenia during sodium valproate treatment. *Arch Dis Child* 1979; 54: 986-987

Janz R, Sudhof TC. SV2C is a synaptic vesicle protein with an unusually restricted localization: anatomy of a synaptic vesicle protein family. *Neuroscience* 1999; 94: 1279-1290

Jeavons PM, Clarke JE. Sodium valproate in treatment of epilepsy. *Br Med J* 1974; ii: 584-586

Kehrel B, Wierwille S, Clemetson KJ, Anders O, Steiner M, Knight CG, Farndale RW, Okuma M, Barnes MJ. Glycoprotein VI is a major collagen receptor for platelet activation: it recognizes the platelet-activating quaternary structure of collagen, whereas CD 36, glycoprotein IIb/IIIa, and von Willebrand factor do not. *Blood* 1998; 91: 491-499

Kis B, Szupera Z, Mezei Z, Gecse A, Telegdy G, Vecsei L. Valproate treatment and platelet function: the role of arachidonate metabolites. *Epilepsia* 1999; 40: 307-310

Klitgaard H. Levetiracetam counteracts propagation of epileptiform activity induced by systemic administration of pilocarpine and kainic acid to rats *in vivo*. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 7: 138

Knorr M, Schaper J, Harjes M, Mayatepek E, Rosenbaum T. Fanconi syndrome caused by antiepileptic therapy with valproic Acid. *Epilepsia* 2005; 46: 599-600

Krämer G, Laub M. Valproinsäure. Springer, Berlin 1999

Kreuz W, Linde R, Funk M, Meyer-Schrod R, Foll E, Nowak-Gotti U, Jacobi G, Vigh Z, Scharrer I. Valproate therapy induces von Willebrand Disease Type I. *Epilepsia* 1992; 33: 178-184

Kreuz W, Linde R, Funk M, Meyer-Schrod R, Foll E, Nowak-Gottl U, Jacobi G, Vigh Z, Scharrer I. Induction of von Willebrand disease type I by valproic acid. *Lancet* 1990; 335: 1350-1351

Krizanac-Bengez L, Mayberg MR, Janigro D. The cerebral vasculature as a therapeutic target for neurological disorders and the role of shear stress in vascular homeostasis and pathophysiology. *Neurol Res* 2004; 26: 846-853

Kumar A, Villani MP, Patel UK, Keith JC, Schaub RG. Recombinant soluble form of PSGL-1 accelerates thrombolysis and prevents reocclusion in a porcine model. *Circulation* 1999; 99: 1363-1369

Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 1255-1260

Lackmann GB. Valproic-acid-induced thrombocytopenia and hepatotoxicity: discontinuation of treatment? *Pharmacology* 2004; 70: 57-58

Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinkla E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 55: 53-58

Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-9866

Machin S, Burman JF. Haematological disorders. In: Oxley J, Janz D, Meinardi H, eds. *Antiepileptic therapy: Chronic toxicity of antiepileptic drugs*. New York, Raven Press 1983: 105-107

Majer RV, Green PJ. Neonatal afibrinogenaemia due to sodium valproate. *Lancet* 1987; ii: 740-741

Makins R, Ballinger A. Gastrointestinal side effects of drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 421-429

Maroun RC. Molecular basis for the partition of the essential functions of thrombin among snake venom serine proteinases. *Haemostasis* 2001; 31: 247-256

Masmoudi K, Gras-Champel V, Bonnet I, Pannier M, Masson H, Rosa A, Andrejak M. Dementia and extrapyramidal problems caused by longterm valproic acid. *Therapie* 2000; 55: 629-634

McCall M, Bourgeois JA. Valproic acid-induced hyperammonemia: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 521-526

Mercke Y, Sheng H, Khan T, Lippmann S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 35-42

Merten M, Thiagarajan P. P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates. *Circulation* 2000a; 102: 1931-1936

Merten M, Chow T, Hellums JD, Thiagarajan P. A new role for P-selectin in shear-induced platelet aggregation. *Circulation* 2000b; 102: 2045-2050

Michelson AD, Barnard MR, Hechtman HB, MacGregor H, Connotly RJ, Loscalzo J, Valeri CR. In vivo tracking of platelets: circulating degranulated platelets rapidly lose surface P-selectin but continue to circulate and function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11877-11882

Mieczkowski T, Tsatsakis AM, Kruger M, Psillakis T. The concentration of three anti-seizure medications in hair: the effects of hair color, controlling for dose and age. *BMC Clin Pharmacol* 2001; 1: 2

Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 110-118

Morris N, Barr RD, Pai KRM, Kelton JS. Valproic acid and thrombocytopenia. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 63-64

Muller I, Klocke A, Alex M, Kotsch M, Luther T, Morgenstern E, Zieseniss S, Zahler S, Preissner K, Engelmann B. Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets. *FASEB J* 2003; 17: 476-478

Myers D, Wroblewski S, Lundy F, Fex B, Hawley A, Schaub R, Greenfield LJ, Wakefield TW. New and effective treatment of experimentally induced venous thrombosis with anti-inflammatory rPSGL-Ig. *Thromb Haemost* 2002; 87: 374-382

Myers D, Schaub R, Wroblewski S, Lundy F, Fex BA, Chapman AM, Greenfield LJ, Wakefield TW. P-selectin antagonism causes dose-dependent venous thrombosis inhibition. *Thromb Haemost* 2001; 85: 423-429

Neophytides AN, Nutt JG, Lodisch JR. Thrombocytopenia associated with sodium valproate treatment. *Ann Neurol* 1979; 5: 389-390

Nicolas JM, Collart P, Gerin B, Mather G, Trager W, Levy R, Roba J. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 250-254

Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated  $Ca^{2+}$  current in pyramidal neurons from rat hippocampal slices. *Neuroscience Lett* 2001; 306: 35

Novak GP, Maytal J, Alshansky A, Eviatar L, Sy-Kho R, Siddique Q. Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate. *J Child Neurol* 1999; 14: 490-495

Nutt JG, Neophytides AN, Lodish JR. Lowered erythrocyte sedimentation rate with sodium valproate. *Lancet* 1978; ii: 636

Omoto S, Nomura S, Shouzu A, Nishikawa M, Fukuhara S, Iwasaka T. Detection of monocyte-derived microparticles in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002; 45: 550-555

Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 Suppl 2: 17-24

Ozcarra C, Dreifuss FE, Apperson Hansen C. Changes in red blood cells with valproate therapy. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 210-212

Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamin C, Hsu YM, Sajer SA, Furie B. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992; 359: 848-851

Patsalos PN. Reviews in contemporary Pharmacotherapy. Levetiracetam. *Rev Contemp Pharmacother* 2004a; 13: 1-168

Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004b; 43: 707-724

Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695-714

Qizilbasch N. Fibrinogen and cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 42-46

Raworth RE, Birchall G. Sodium valproate and platelet-count. *Lancet* 1978; i: 670-671

Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules constituents, secretion and functions. *Platelets* 2001; 12: 261-273

Richardson SGN, Fletcher DJ, Jeavson PM, Stuart J. Sodium valproate and platelet function. *BMJ* 1976; i: 221-222

Rigo JM, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Leprince P, Moonen G, Selak Y, Matagne A, Klitgaard H. The epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol* 2002; 136: 659-672

Rinnerthaler M, Luef G, Mueller J, Seppi K, Wissel J, Trinkla E, Bauer G, Poewe W. Computerized tremor analysis of valproate-induced tremor: a comparative study of controlled-release versus conventional valproate. *Epilepsia* 2005; 46: 320-323

Romo GM, Dong JF, Schade AJ, Gardiner EE, Kansas GS, Li CQ, McIntire LV, Berndt MC, Lopez JA. The glycoprotein Ib-IX-V complex is a platelet counterreceptor for P-selectin. *J Exp Med* 1999; 190: 803-814

Sanchez-Etayo G, Valero R, Carrero E, Salvador L, Rumia J, Fabregas N. Complications during epilepsy surgery. Experience after 102 interventions between 1997 and 2001. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50: 267-273

Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 50: 21-32

Shet AS, Aras O, Gupta K, Hass MJ, Rausch DJ, Saba N, Koopmeiners L, Key NS, Hebbel RP. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes. *Blood* 2003; 102: 2678-2683

Sinclair DB, Berg M, Breault R. Valproic acid-induced pancreatitis in childhood epilepsy: case series and review. *J Child Neurol* 2004; 19: 498-502

Stahl SM. Psychopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1162-1163

Stenberg PE, McEver RP, Shuman MA, Jacques YV, Bainton DF. A platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) is expressed on the plasma membrane after activation. *J Cell Biol* 1985; 101: 880-886

Subramaniam M, Frenette PS, Saffaripour S, Johnson RC, Hynes RO, Wagner DD. Defects in hemostasis in P-selectin deficiency mice. *Blood* 1996; 87: 1238-1242

Sussman NM, McLain LW Jr. A direct hepatotoxic effect of valproic acid. *JAMA* 1979; 242: 1173-1174

Symon DN, Russell G. Sodium valproate and neutropenia. *Arch Dis Child* 1983; 58: 235

Tanindi S, Akin R, Koseoglu V, Kureckci AE, Gokcay E, Özcan O. The platelet aggregation in children with epilepsy receiving valproic acid. *Thromb Res* 1996; 81: 471-476

Teich M, Longin E, Dempfle CE, König S. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment. *Epilepsia* 2004; 45: 187-189

Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49: 542-546

Tetzlaff JE. Intraoperative defect in haemostasis in a child receiving valproic acid. *Can J Anaesth* 1991; 38: 222-224

Thaveraj V, Behari M, Prasad K, Yadav RJ, Raina P, Ahuja GK. Haemorheological factors in the pathophysiology of acute stroke. *Neurol Res* 1992; 14: 92-93

Toffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Churchill, New York 1995

Tohen M, Castillo J, Baldessarini RJ, Zarate C, Kando JC. Blood dyscrasias with carbamazepine and valproate: A pharmacoepidemiological study of 2,228 patients at risk. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 413-418

Vadney V. Unusual cluster of valproate-associated thrombocytopenia. *J Epilepsy* 1992; 5: 186-190

Veerman MW. Excipients in valproic acid syrup may cause diarrhea: a case report. *DICP* 1990; 24: 832-833

Verrotti A, Greco R, Matera V, Altobelli E, Morgese G, Chiarelli F. Platelet count and function in children receiving sodium valproate. *Pediatr Neurol* 1999a; 21: 611-614

Verrotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Carnitine deficiency and hyperammonemia in children receiving valproic acid with and without other anticonvulsant drugs. *Int J Clin Lab Res* 1999b; 29: 36-40

Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17: 367-373

Von Voss H, Pritch C, Karch D, Schluz HU, Göbel U. Sodium valproate and platelet function. *BMJ* 1976; 2: 179-180

Von Voss HV, Schulte-Berbuhl R, Gobel U. Side effects of sodium valproate (sodium di-n-propylacetate) on malonyldialdehyde-production and other platelet function tests. *Minerva Pediatr* 1978; 30: 1397-1404

Ward MM, Barbaro NM, Laxer KD, Rampil IJ. Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy. *Epilepsia* 1996; 37: 98-101

Watts RG, Emanuel PD, Zuckerman KS, Howard TH. Valproic acid-induced cytopenias: evidence for a dose-related suppression of hematopoiesis. *J Pediatr* 1990; 117: 495-499

Xia Z, Wong T, Liu Q, Kasirer-Friede A, Brown E, Frojmovic MM. Optimally functional fluorescein isothiocyanate-labelled fibrinogen for quantitative studies of binding to activated platelets and platelet aggregation. *Br J Haematol* 1996; 93: 204-214

Zeller JA, Schlesinger S, Runge U, Kessler C. Influence of valproate monotherapy on platelet activation and hematologic values. *Epilepsia* 1999; 40: 186-189

Zwimpfer TJ, Brown J, Sullivan I, Moulton RJ. Head injuries due to falls caused by seizures: a group at high risk for traumatic intracranial hematomas. *J Neurosurg* 1997; 86: 433-437

## **7. Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei allen Probanden bedanken, die mit erheblichem Aufwand an Zeit und Geduld diese Untersuchung möglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. phil. Dr. med. Stefan Evers, der nicht nur die Idee zu dieser Untersuchung gab, sondern mir auch während der gesamten Durchführung mit fachkundigem Rat zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des anästhesiologischen Labors, namentlich Frau Prof. Dr. rer. nat. Beate Kehrel und Herrn Dr. rer. nat. Martin Brodde. Sie waren mir eine große Hilfe bei der Einarbeitung in die Labormethoden.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für ihre stetige Unterstützung bedanken.

## 8. Lebenslauf

Geboren am 30. Juli 1980 in Arrasate-Mondragón (Spanien).

1994-1998: „Abitur“ (COU/REM), Schulabschluss mit besonderer Auszeichnung.

1998-2004: Studium der Humanmedizin an der Universidad del País Vasco (UPV) in Bilbao.

1998-2000: Arbeit als Tutorin für Anatomie.

1999-2001: Nebentätigkeit als Sanitäterin beim Roten Kreuz am Strand von Zarautz.

Sommer 2002: Auslandsaufenthalt in Panama im Rahmen eines NGO-Programms der Medicus Mundi Biskaya. Arbeit als Lehrerin für Gesundheitskurse für Sanitäter und Hebammen. Praktikum in Notfallmedizin und Gynäkologie im San-Felix-Krankenhaus in Chiriquí.

Wintersemesters 2003/2004: Erasmusstipendium an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Absolvierung der integrierten Praktika in Gynäkologie, Kinderheilkunde, Allgemeine Chirurgie, Innere Medizin und Neurologie im Universitätsklinikum Münster.

2004: Approbation durch die Spanische Ärztekammer.

Sommer 2004: Arbeitsvertrag beim Roten Kreuz in Zarautz als Ärztin für Erste Hilfe in Zarautz/Getaria.

Oktober 2004: Erlangung der deutschen Approbation durch die Bezirksregierung Münster.

Seit 1.10.2005 tätig als Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster.

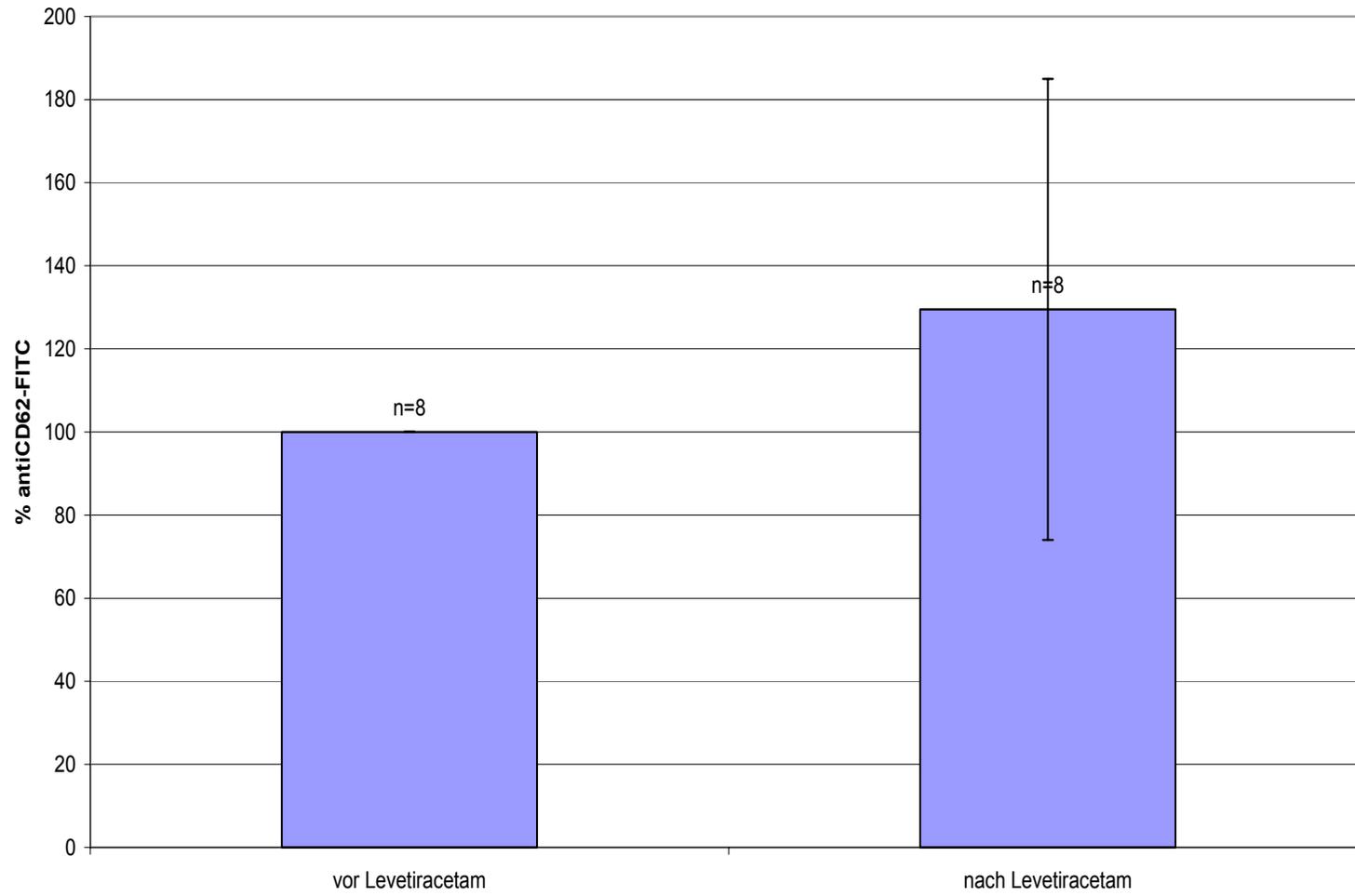
Itziar Olaizola

Münster, 14.02.2006

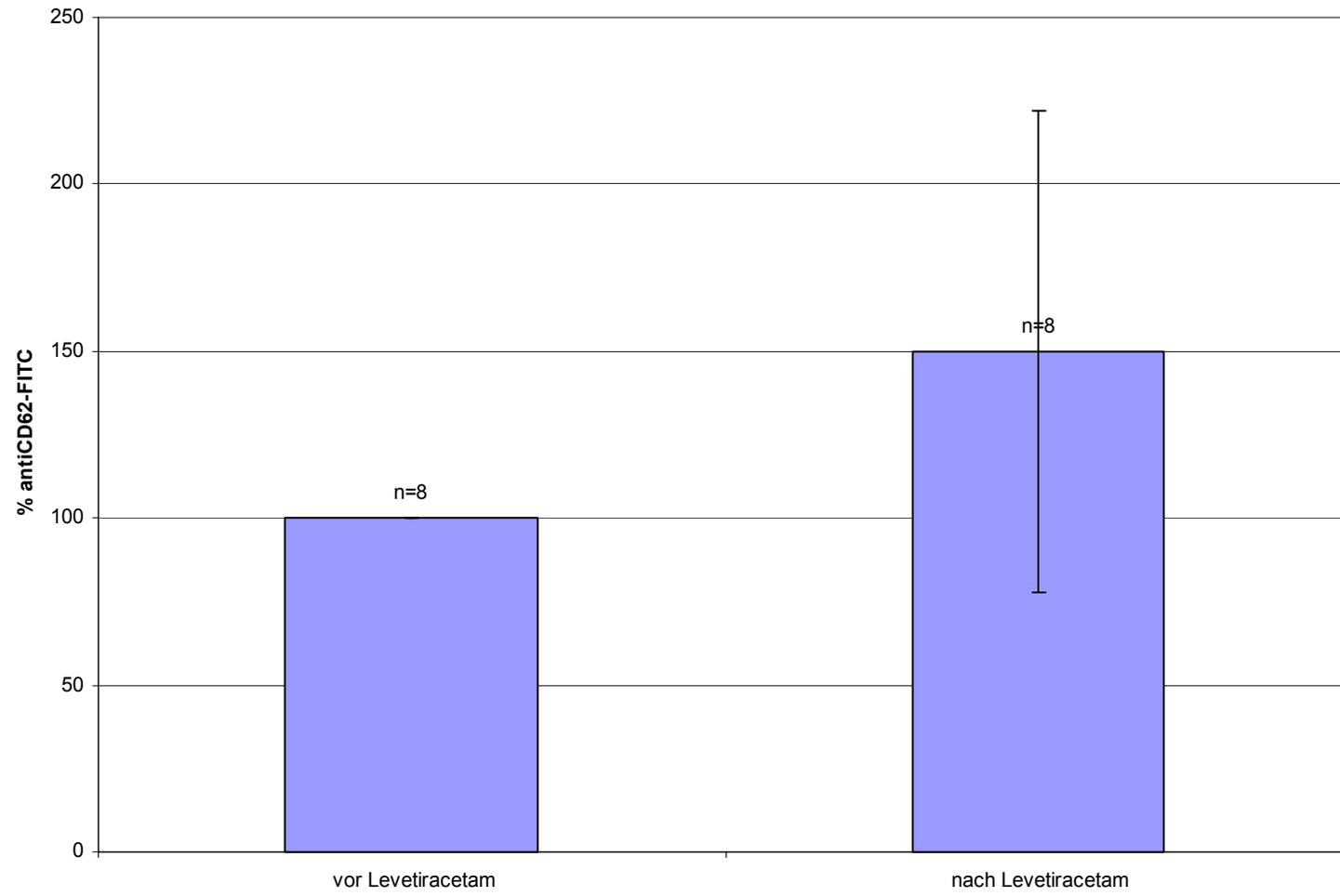
## **9. Anhang**

### 9.1 Grafiken

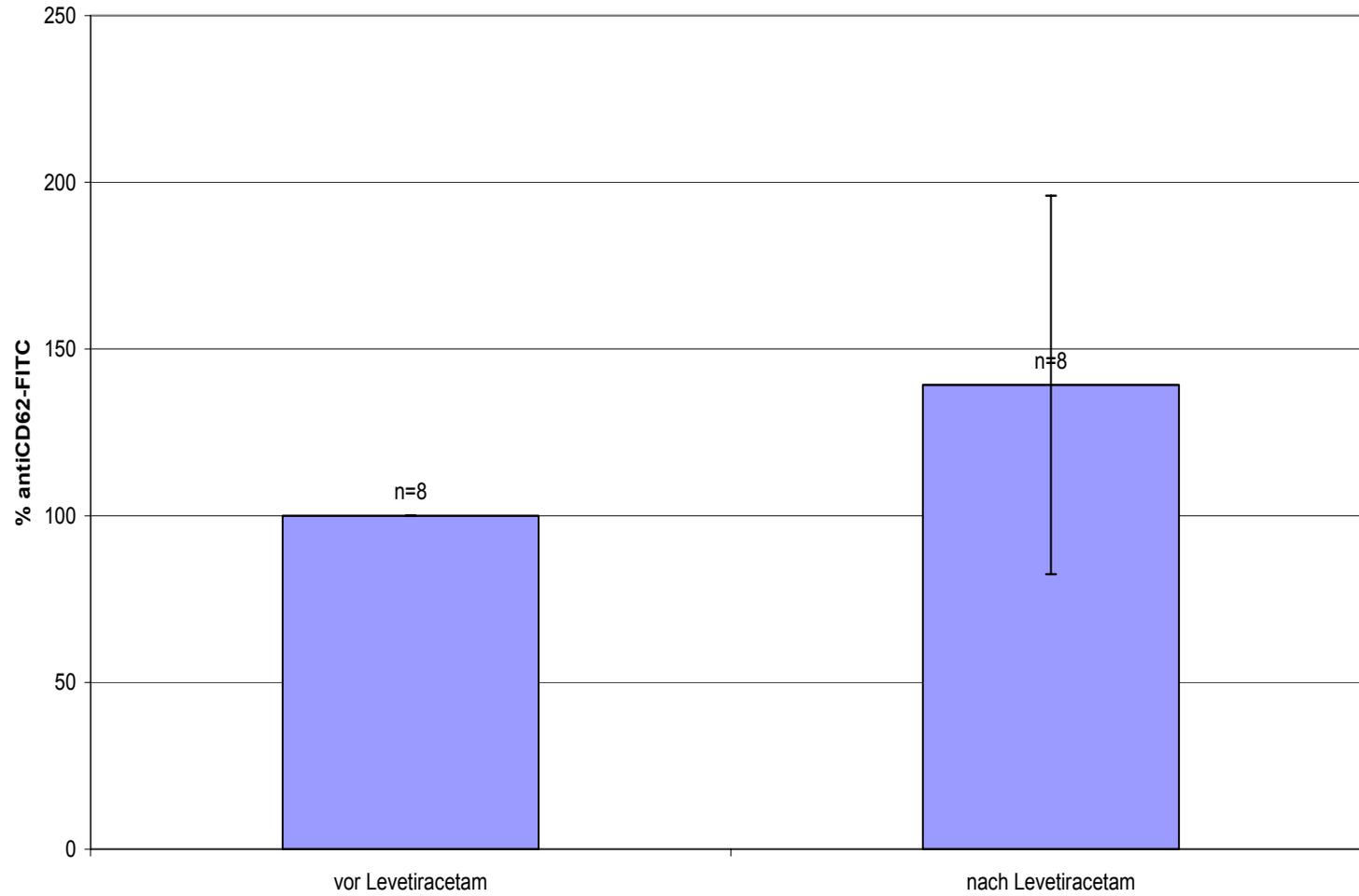
antiCD62-FITC 25 TRAP



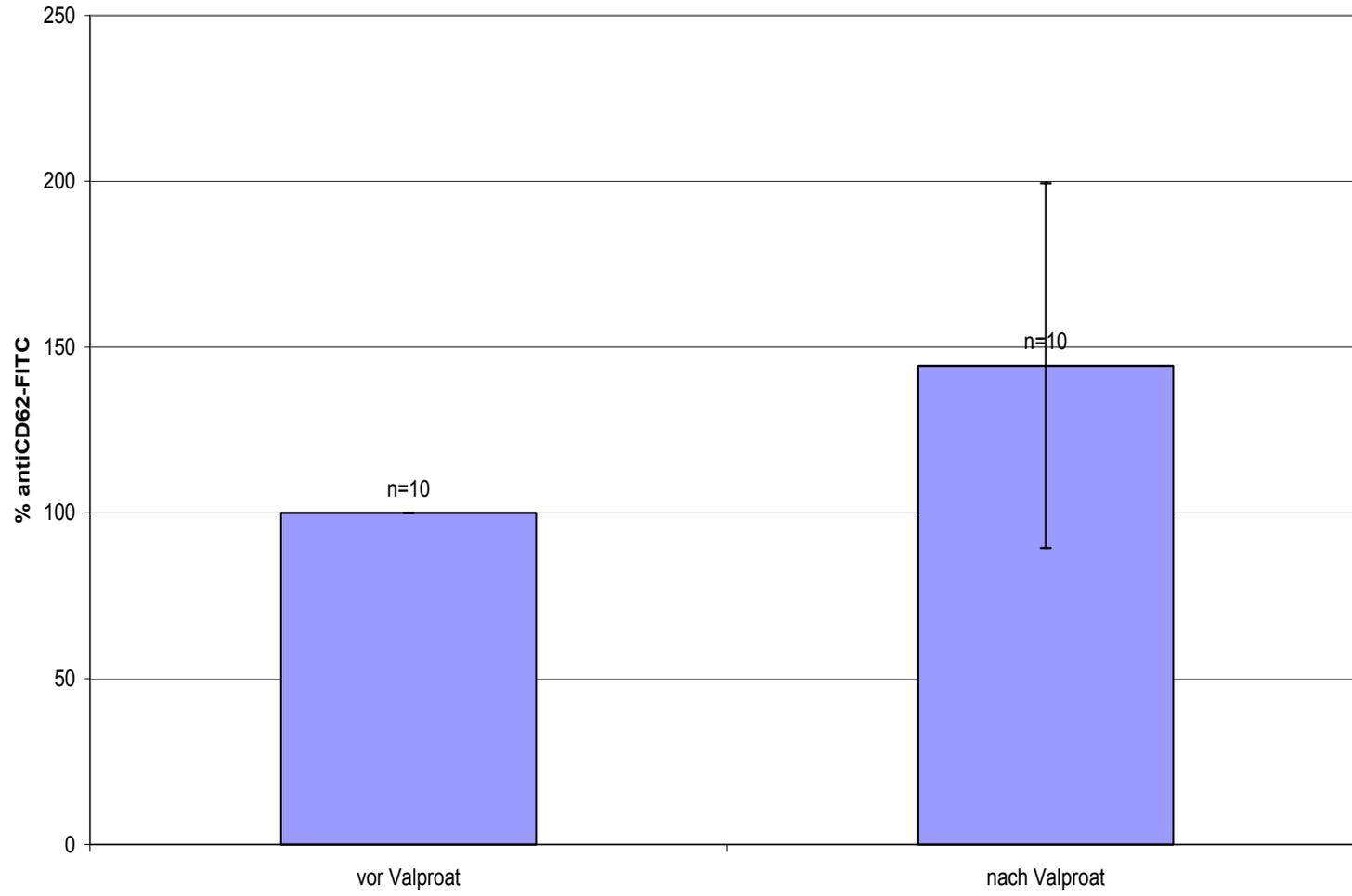
antiCD62-FITC 50 TRAP



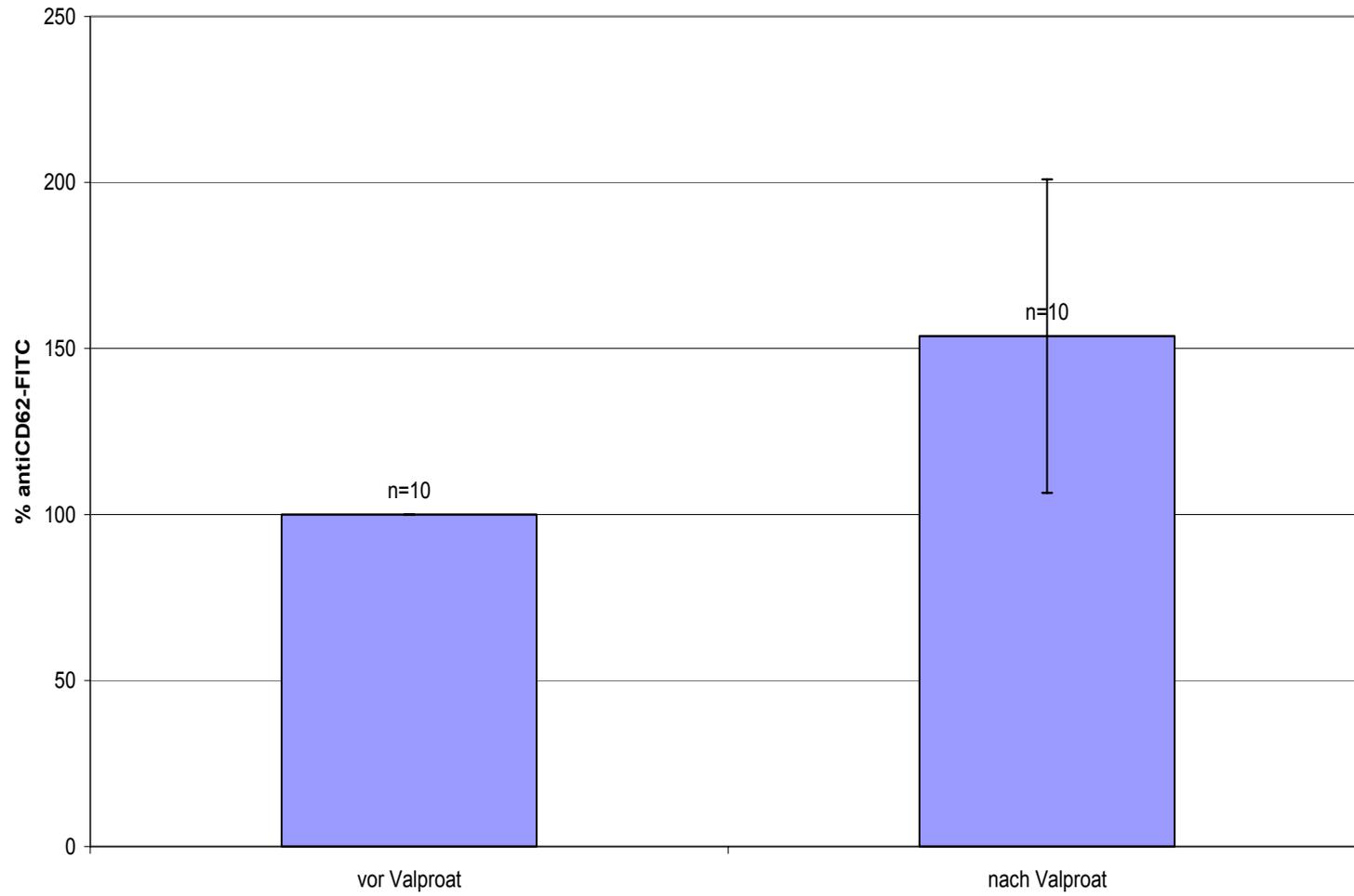
antiCD62-FITC 100 TRAP



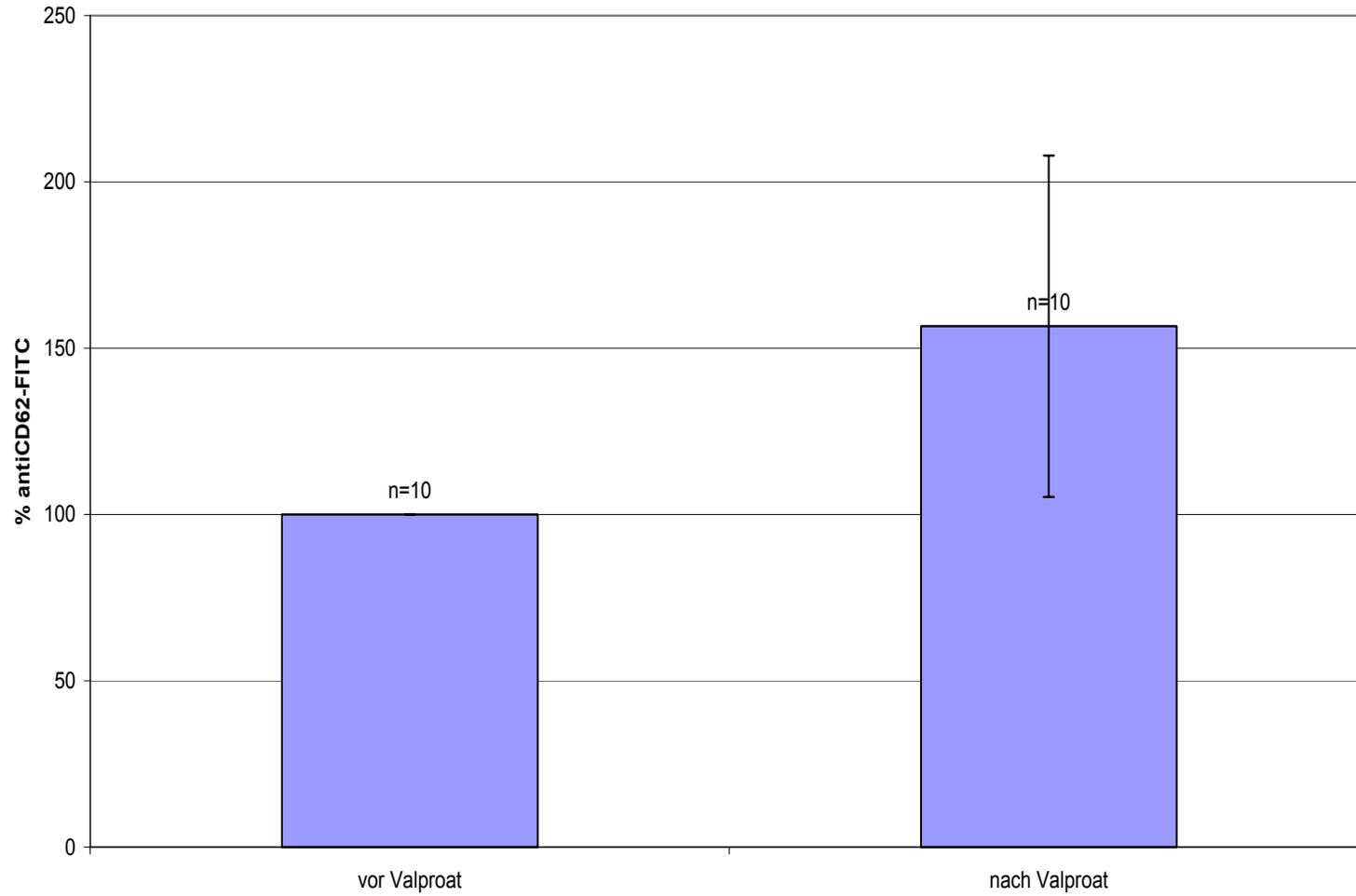
antiCD62-FITC 25 TRAP



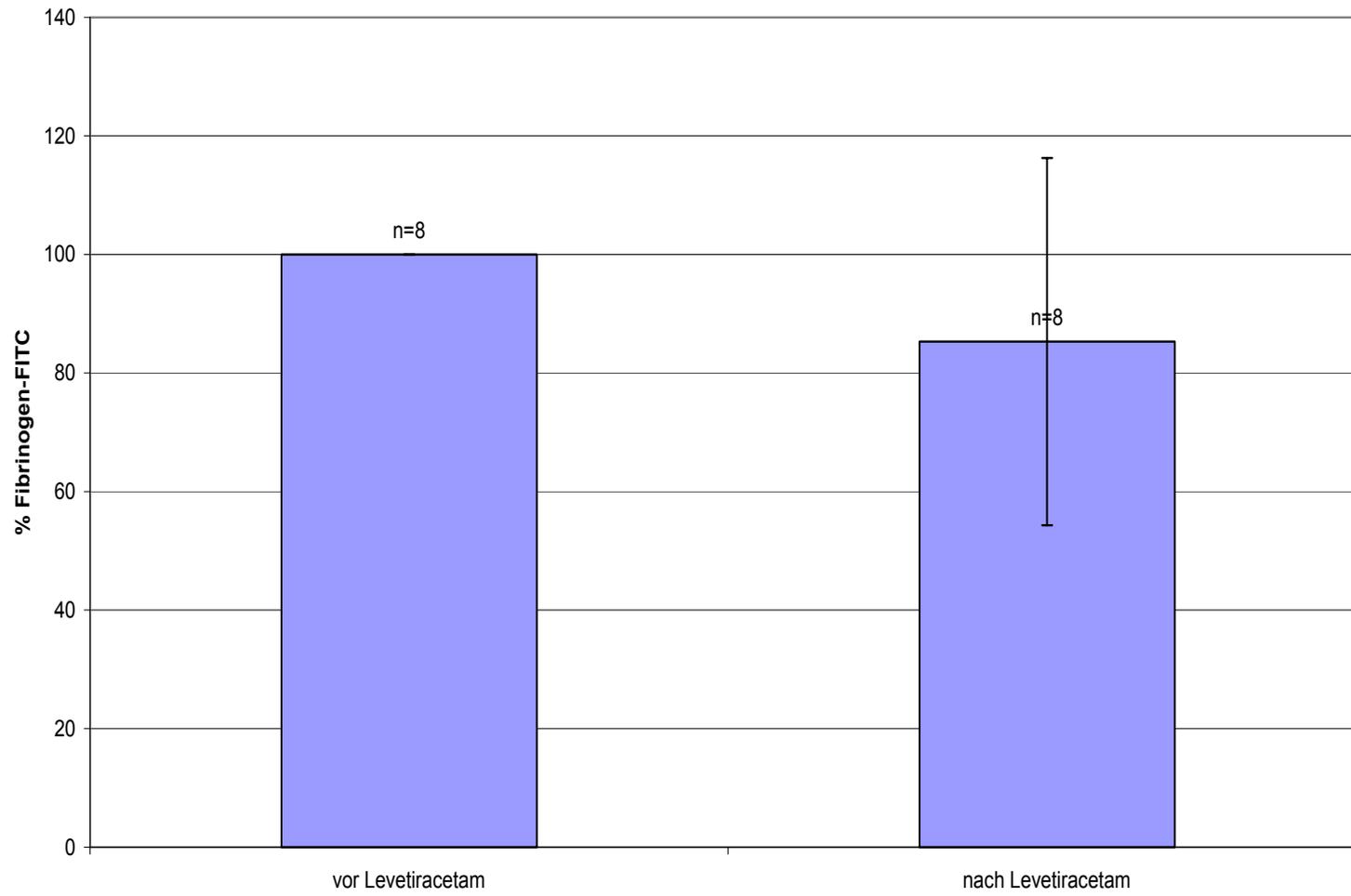
antiCD62-FITC 50 TRAP



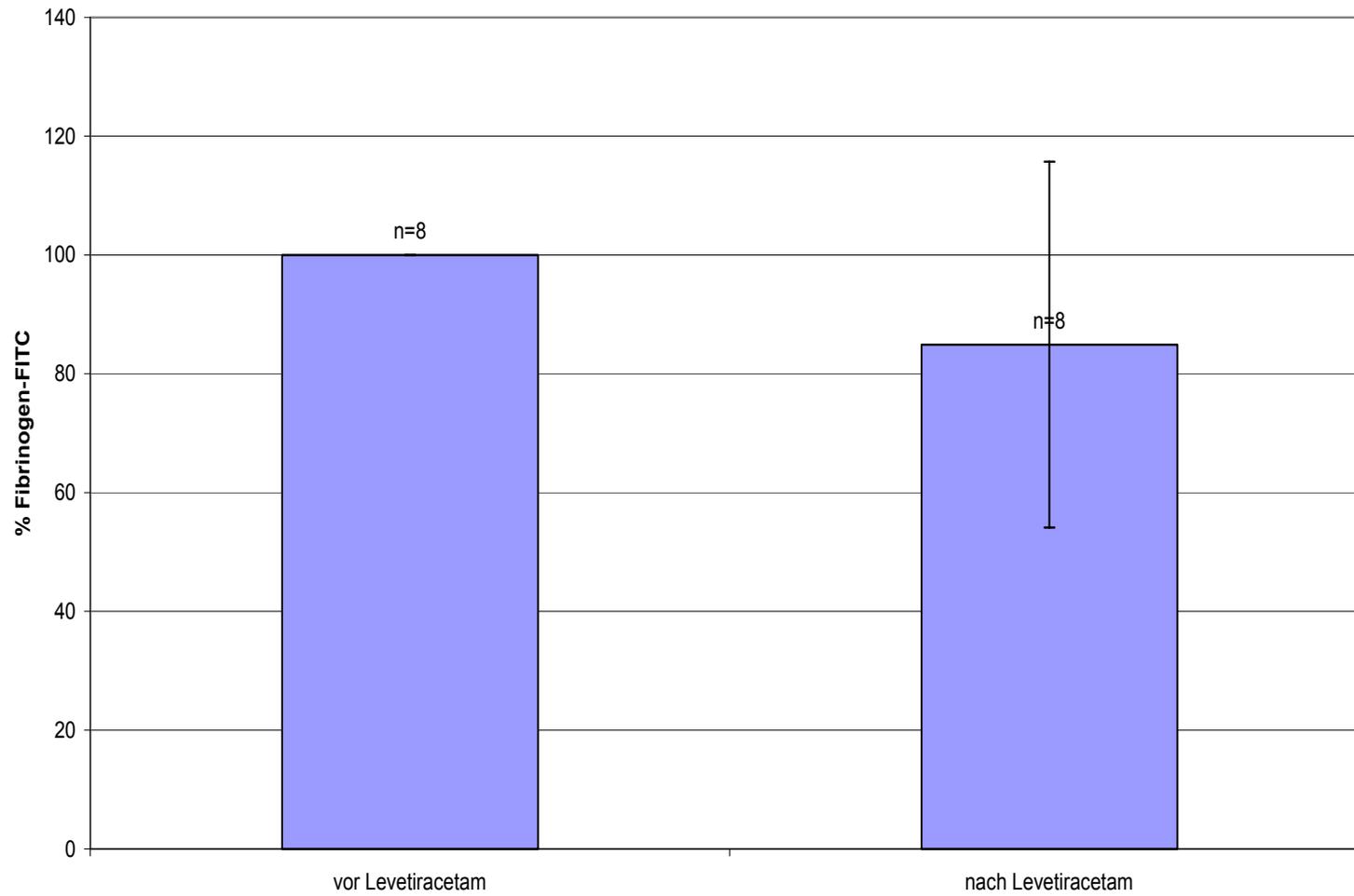
antiCD62-FITC 100 TRAP



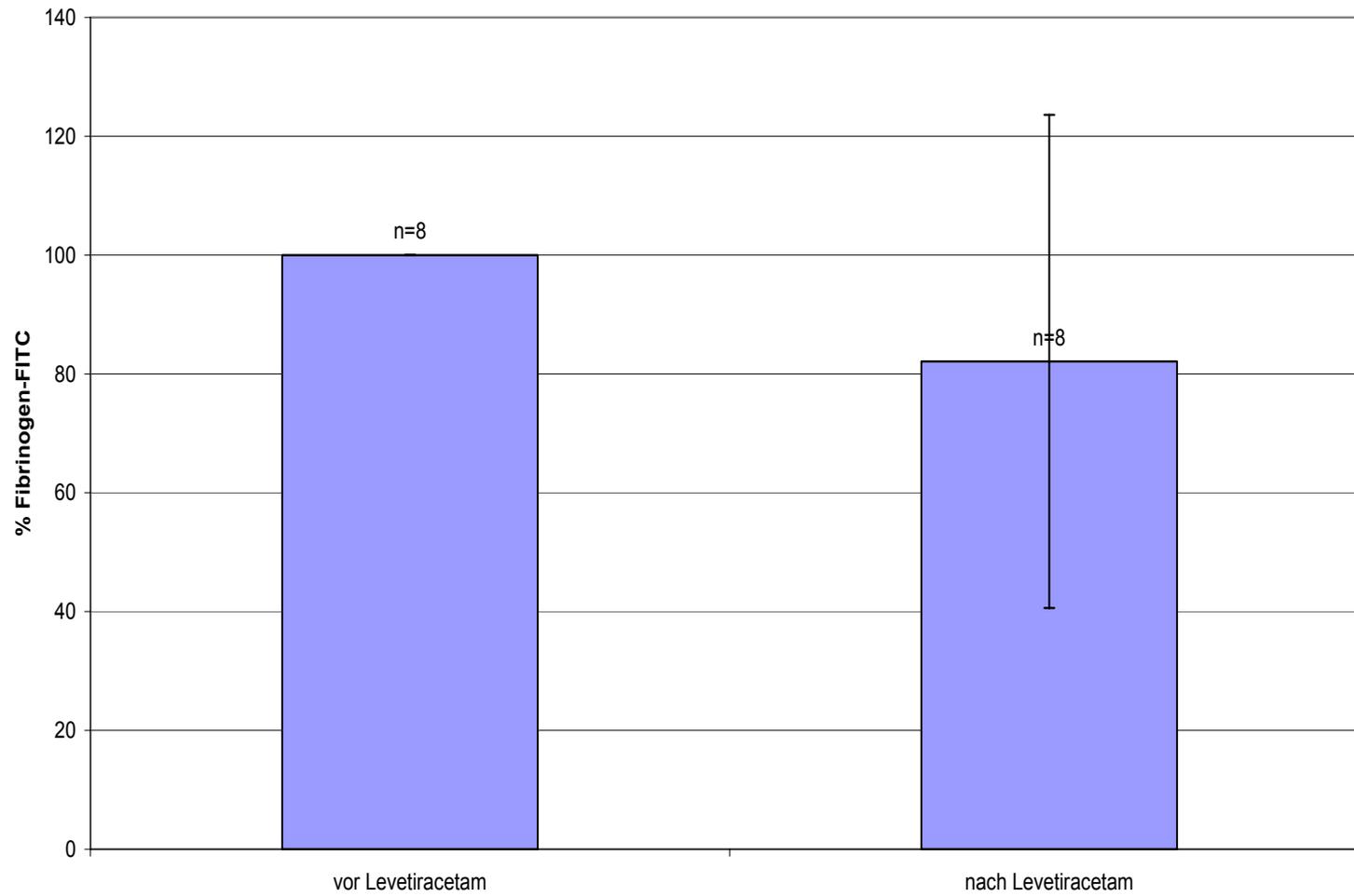
### Fibrinogen-FITC 25 TRAP



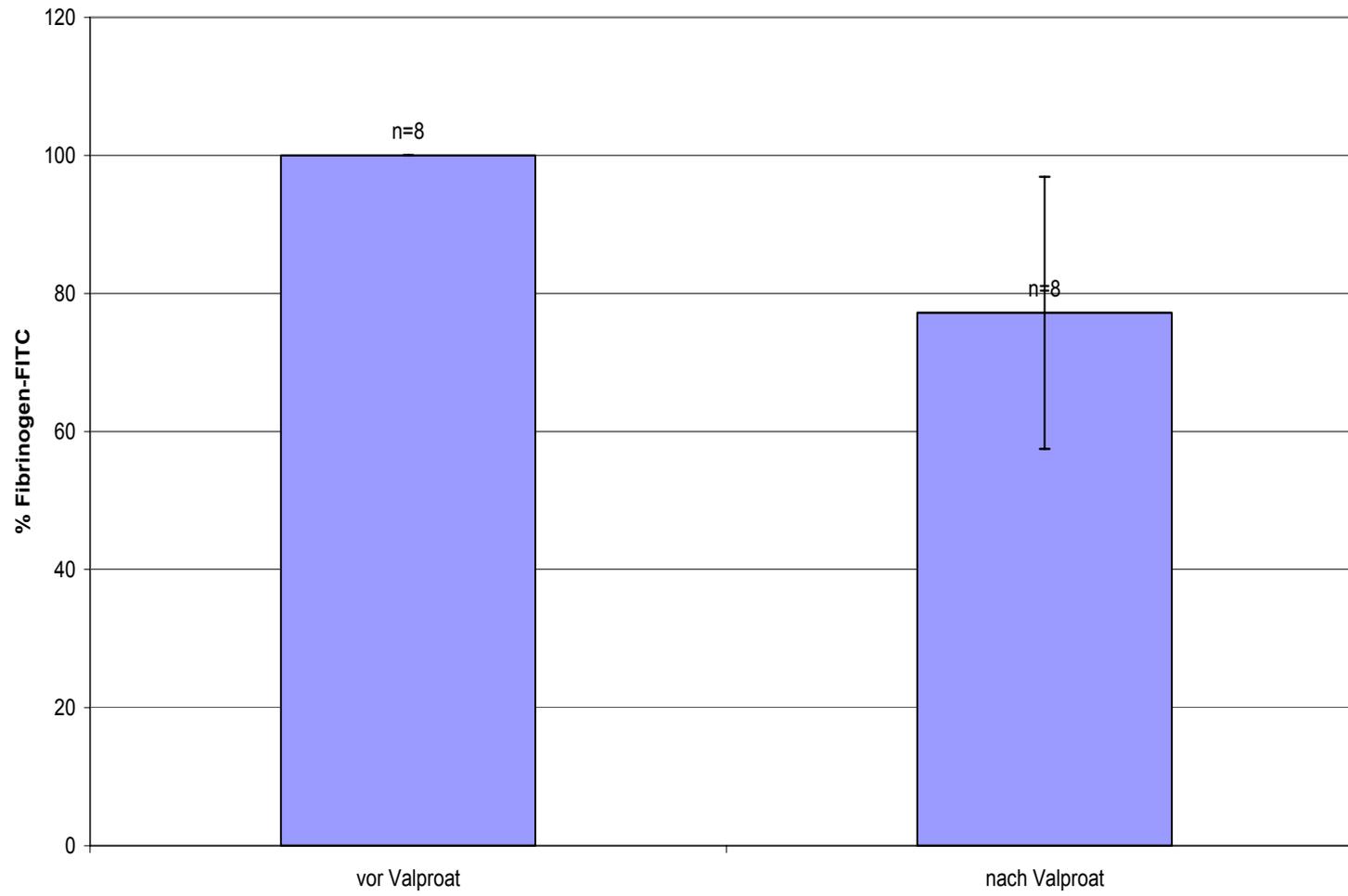
### Fibrinogen-FICT 50 TRAP



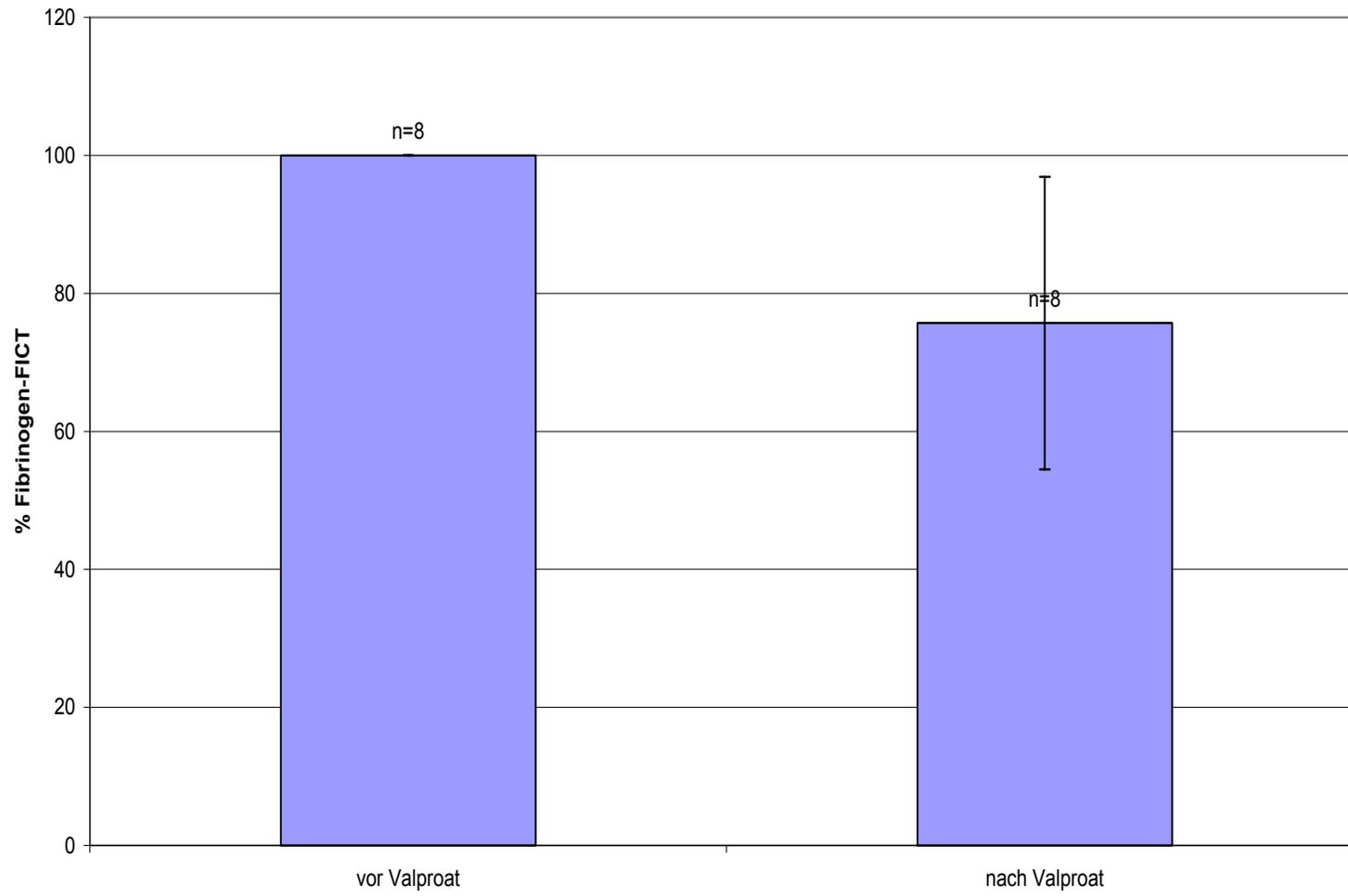
### Fibrinogen-FICT 100 TRAP



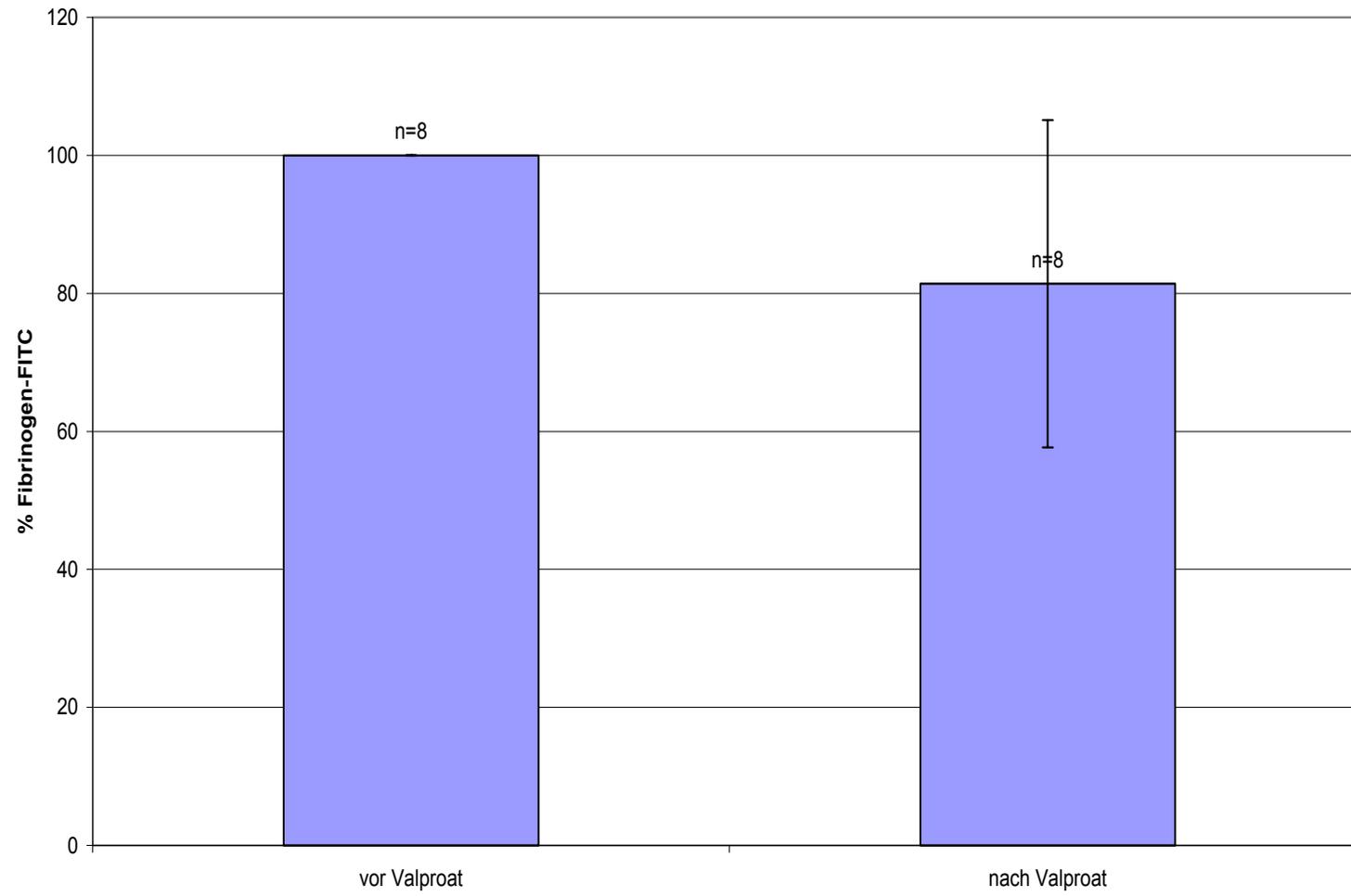
### Fibrinogen-FITC 25 TRAP



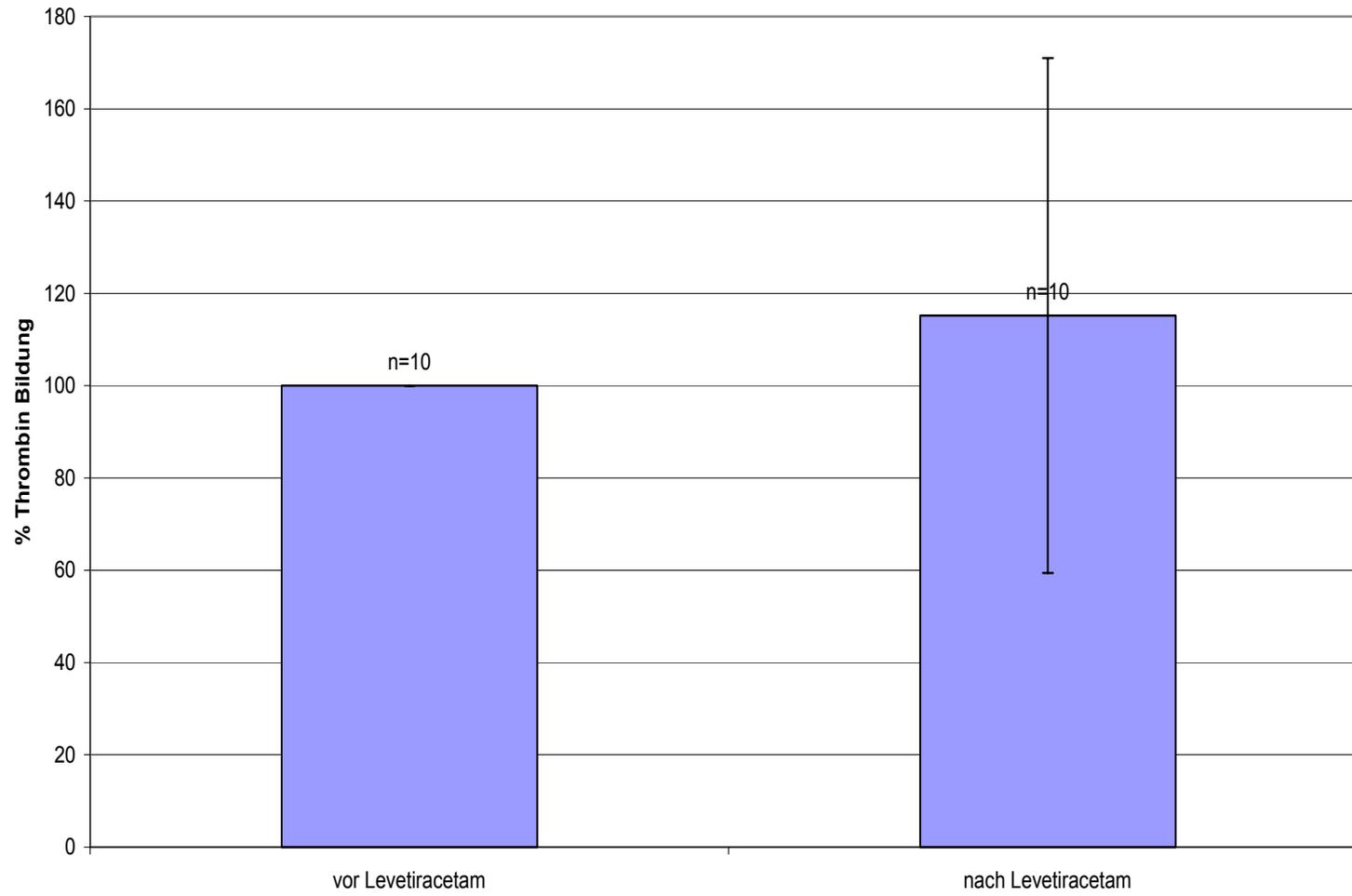
### Fibrinogen-FITC 50 TRAP



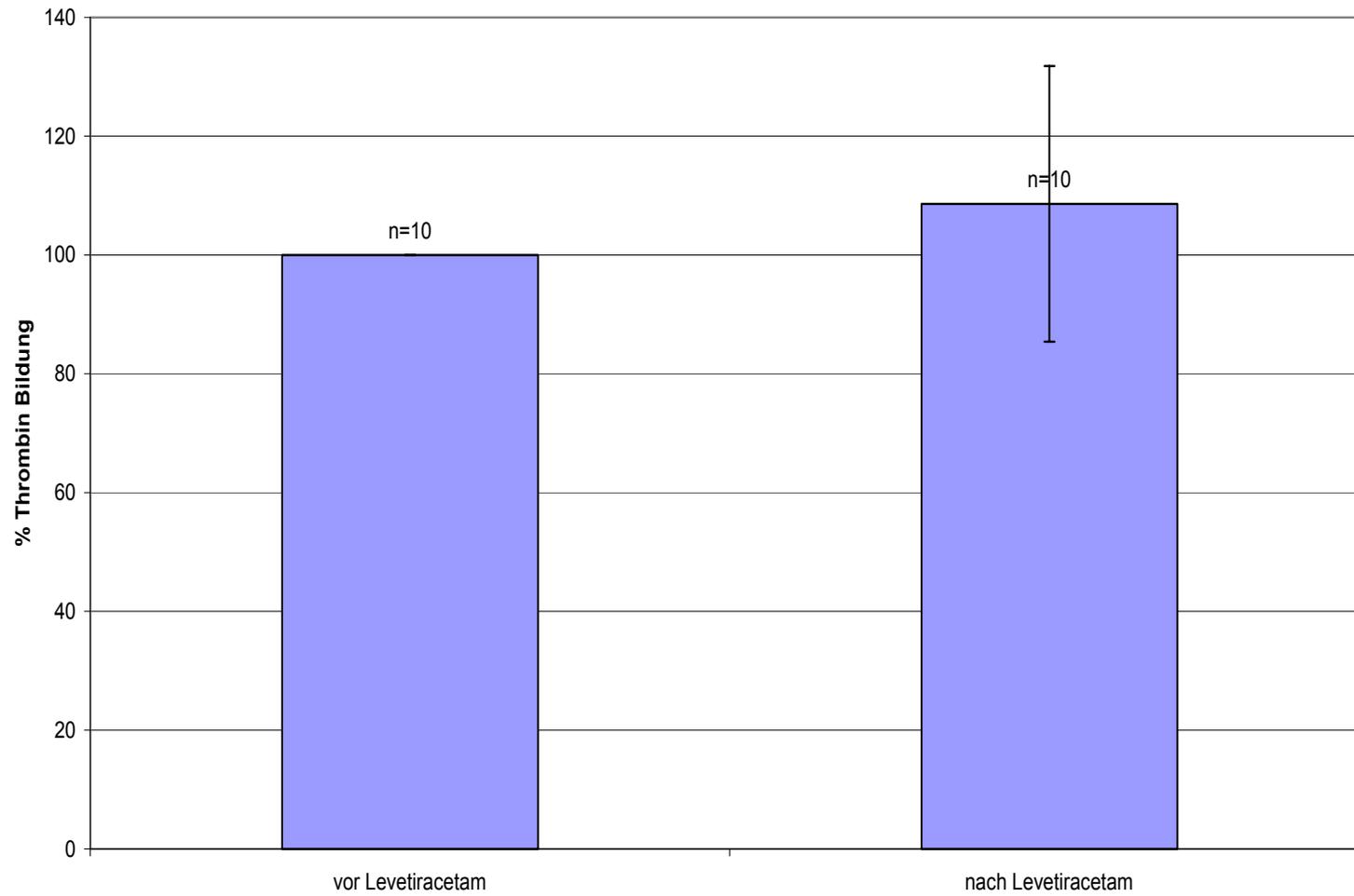
### Fibrinogen-FITC 100 TRAP



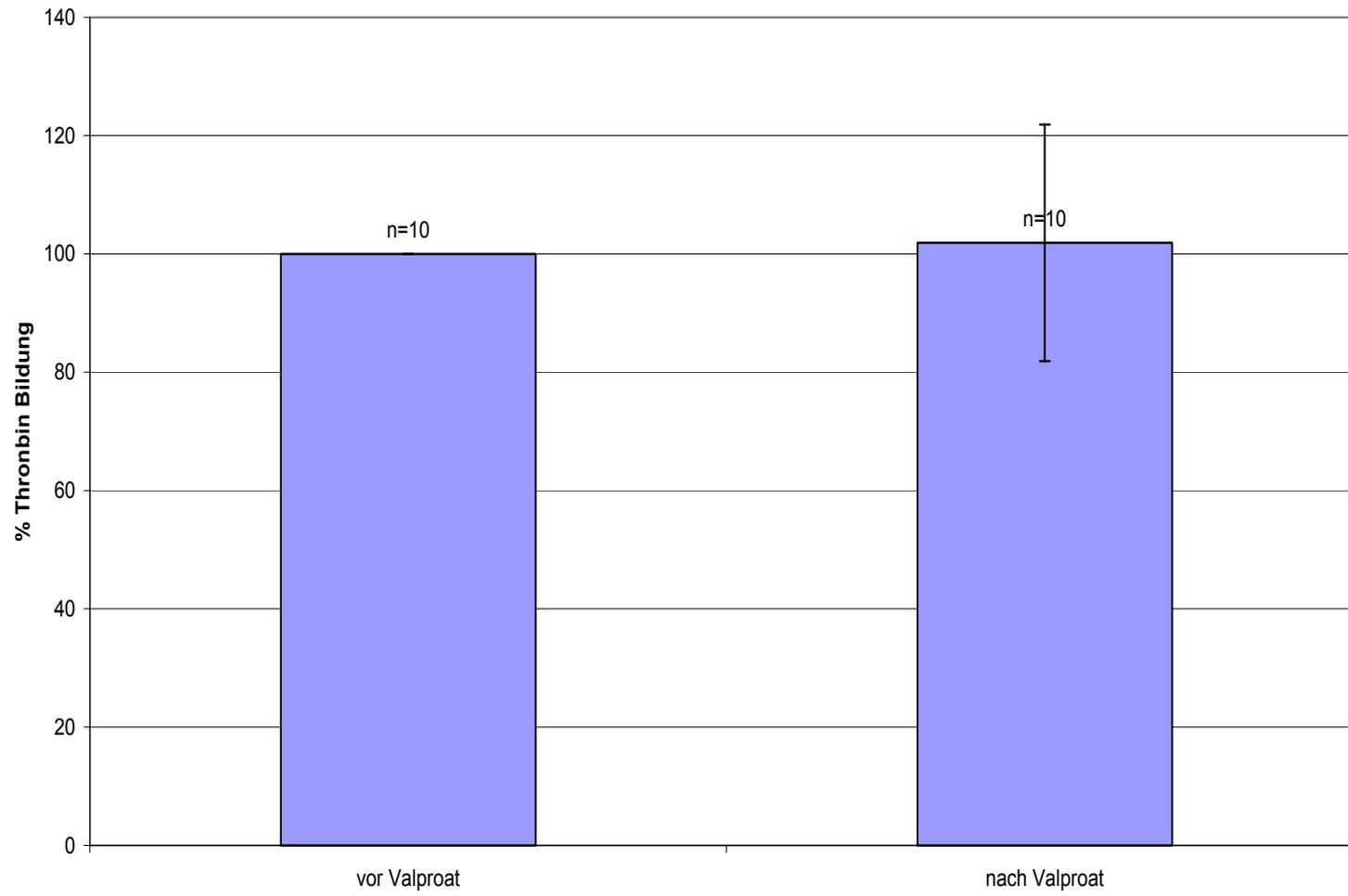
### Thrombin Bildung nach 30'



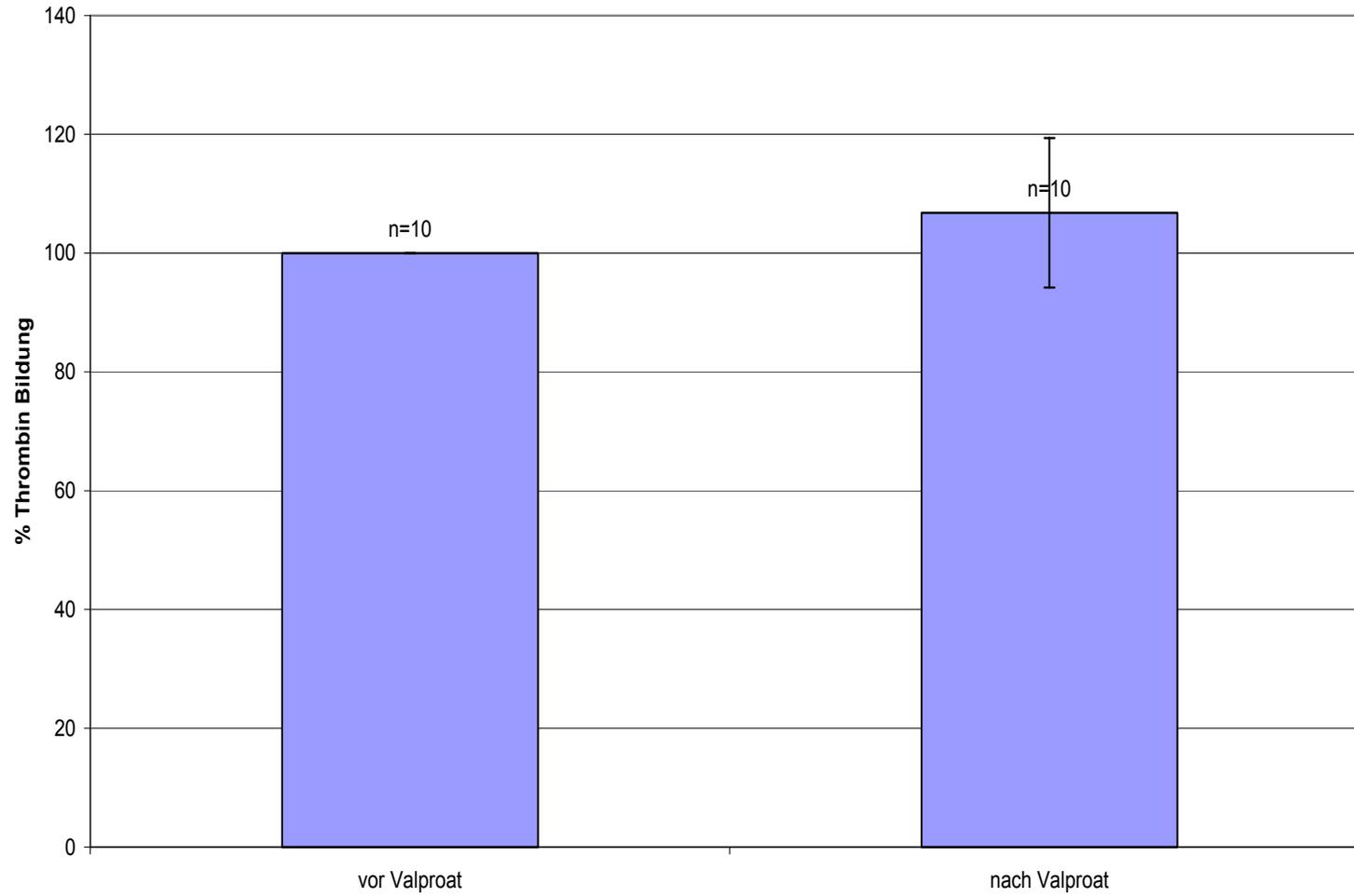
### Thrombin Bildung nach 60'



### Thrombin Bildung nach 30'



### Thrombin Bildung nach 60'



## Erklärung Studie Keppra/Valproat

1. Ich habe alle Daten bezüglich meiner Gesundheit mitgeteilt.
  - Bestehen chronische/akute Erkrankungen/ Infektionen?                    nein    ja  
      ....                    Kg                    .....                    cm
  - Blutdruck: systolisch                    ..... mmHg; diastolisch ..... mmHg
  - besteht eine Allergie oder eine Überempfindlichkeitsreaktion z. B. gegen  
      Medikamente, Pflaster, Latex, Nahrungsmittel?    nein    ja  
      Wenn ja, welche?

2. Ich nehme derzeit keinerlei regelmäßige Medikamente.
3. Ich habe den Sinn der Untersuchung verstanden.
4. Ich habe die Beipackzettel der Medikamente (Keppra®, Ergenyl®) gelesen und im Hinblick auf mögliche Risiken verstanden.
5. Ich habe im vergangenen Jahr an keiner anderen Medikamentenstudie teilgenommen.
6. Ich bin nicht schwanger.

Ich nehme an der Studie teil.

Name:

Vorname:

Geb.:

Informations-Beipackzettel Levetiracetam (KEPPRA®)

Informations-Beipackzettel Valproat (ERGENYL®)

Unterschrift:

Datum:



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

KEPPRA® 250 mg Filmtabletten  
 KEPPRA® 500 mg Filmtabletten  
 KEPPRA® 750 mg Filmtabletten  
 KEPPRA® 1000 mg Filmtabletten  
 KEPPRA® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

**FILMTABLETTEN:**  
**KEPPRA® 250 mg Filmtabletten:**  
 Eine Filmtablette enthält 250 mg Levetiracetam.  
**KEPPRA® 500 mg Filmtabletten:**  
 Eine Filmtablette enthält 500 mg Levetiracetam.  
**KEPPRA® 750 mg Filmtabletten:**  
 Eine Filmtablette enthält 750 mg Levetiracetam.  
**KEPPRA® 1000 mg Filmtabletten:**  
 Eine Filmtablette enthält 1000 mg Levetiracetam.

**LÖSUNG:**  
**KEPPRA® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:**  
 1 ml enthält 100 mg Levetiracetam.  
 Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

**FILMTABLETTEN:**  
**KEPPRA® 250 mg Filmtabletten:**  
 Blau, länglich und mit Prägung des Codes „ucb 250“ auf einer Seite.  
**KEPPRA® 500 mg Filmtabletten:**  
 Gelb, länglich und mit Prägung des Codes „ucb 500“ auf einer Seite.  
**KEPPRA® 750 mg Filmtabletten:**  
 Orange, länglich und mit Prägung des Codes „ucb 750“ auf einer Seite.  
**KEPPRA® 1000 mg Filmtabletten:**  
 Weiß, länglich und mit Prägung des Codes „ucb 1000“ auf einer Seite.

**LÖSUNG:**  
**KEPPRA® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:**  
 Lösung zum Einnehmen.  
 Klare Flüssigkeit.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

KEPPRA® ist zur Zusatzbehandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten mit Epilepsie indiziert.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

**FILMTABLETTEN:**  
 Die Filmtabletten werden oral zusammen mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

**LÖSUNG:**  
 Die Lösung zum Einnehmen wird in einem Glas Wasser verdünnt und kann unabhängig

von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der KEPPRA®-Packung liegt eine graduierte Dosierpipette bei, deren Handhabung in der Packungsbeilage beschrieben ist.  
 Die Tagesdosis wird auf zwei gleich große Einzeldosen verteilt.

**Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren**  
 Die therapeutische Initialdosis beträgt zweimal täglich 500 mg. Mit dieser Dosis kann ab dem ersten Behandlungstag begonnen werden.

Je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit kann die Tagesdosis bis auf zweimal täglich 1.500 mg gesteigert werden. Dosiserhöhungen bzw. -reduzierungen können in Schritten von zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen vorgenommen werden.

**Ältere Patienten (ab 65 Jahren)**  
 Bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe unten „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“).

**Kinder**  
 Da keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, wird die Anwendung von Levetiracetam bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht empfohlen.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Die Tagesdosis muss individuell entsprechend der Nierenfunktion festgelegt werden. Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CLcr in ml/min kann aus dem Serum-Kreatinin (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

( $\times 0,85$  bei Frauen)

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

| Gruppe                          | Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosis und Einnahmehäufigkeit        |
|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|
| Normal                          | > 80                         | 500 bis 1.500 mg zweimal täglich    |
| Leicht                          | 50–79                        | 500 bis 1.000 mg zweimal täglich    |
| Mäßig                           | 30–49                        | 250 bis 750 mg zweimal täglich      |
| Schwer                          | < 30                         | 250 bis 500 mg zweimal täglich      |
| Dialysepflichtige Patienten (1) | —                            | 500 bis 1.000 mg einmal täglich (2) |

- (1) Am ersten Tag der Behandlung mit Levetiracetam wird zusätzlich zur Tagesdosis eine Initialdosis von 750 mg empfohlen.
- (2) Nach der Dialyse wird eine zusätzliche Dosis von 250 bis 500 mg empfohlen.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**  
 Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit

schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion kann die Kreatinin-Clearance zu einer Fehleinschätzung der Niereninsuffizienz führen. Daher wird eine Halbierung der täglichen Erhaltungsdosis empfohlen, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 70 ml/min beträgt.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. anderen Pyrolidion-Derivaten oder einem der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Falls KEPPRA® abgesetzt werden muss, sollte dies in Übereinstimmung mit der gängigen klinischen Praxis ausschleichend erfolgen (z. B. Verminderung der Dosis um zweimal täglich 500 mg alle zwei bis vier Wochen).

In einer Studie, die die Anwendung in der klinischen Praxis widerspiegelte, konnte bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die auf eine Zusatztherapie mit Levetiracetam ansprachen, die antiepileptische Komedikation abgesetzt werden (36 von 69 Patienten).

Ein Anstieg der Anfallshäufigkeit von mehr als 25 % wurde von 14 % der mit Levetiracetam bzw. 26 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Die Anwendung von KEPPRA® bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann eine Dosisanpassung erfordern. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen muss die Nierenfunktion überprüft werden, bevor die Dosis festgelegt wird (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

Zusätzlich für KEPPRA® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:

KEPPRA® enthält als Hilfsstoff unter anderem Glycerol, das Kopfschmerzen, Magenbeschwerden und Durchfall verursachen kann, sowie Maltitol, das eine milde abführende Wirkung haben kann.

Patienten mit erblich bedingter Fructoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die vorliegenden Daten aus klinischen Studien vor der Zulassung deuten darauf hin, dass KEPPRA® die Serumkonzentrationen anderer vorhandener Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin, Lamotrigin, Gabapentin und Primidon) nicht beeinflusste und dass diese ihrerseits die Pharmakokinetik von KEPPRA® nicht beeinflussten.

Probenecid (viermal täglich 500 mg), ein Hemmstoff der renalen tubulären Sekretion, hemmt die renale Clearance des primären Metaboliten, jedoch nicht die von Levetiracetam. Dennoch bleibt die Konzentration dieses Metaboliten niedrig. Es wird erwartet, dass andere Substanzen, die auch durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, die renale Clearance dieses Metaboliten ebenfalls verringern können. Die Wirkung von Levetiracetam auf Probenecid wurde nicht untersucht, und der Einfluss von Levetiracetam auf andere aktiv sezernierte



Arzneistoffe wie z. B. NSAR, Sulfonamide und Methotrexat ist unbekannt.

Eine tägliche Dosis von 1.000 mg Levetiracetam beeinflusst die Pharmakokinetik von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) nicht; die endokrinen Parameter (luteinisierendes Hormon und Progesteron) wurden nicht verändert. Eine tägliche Einnahme von 2.000 mg Levetiracetam hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin und Warfarin; die Prothrombinzeit wurde nicht verändert. Ebenso hatte die gleichzeitige Anwendung von Digoxin, oralen Kontrazeptiva oder Warfarin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Levetiracetam.

Zum Einfluss von Antacida auf die Resorption von Levetiracetam liegen keine Daten vor.

Das Ausmaß der Resorption von Levetiracetam wurde durch Lebensmittel nicht verändert, aber die Resorptionsgeschwindigkeit leicht verringert.

Daten über eine mögliche Wechselwirkung von Levetiracetam mit Alkohol liegen nicht vor.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es gibt keine Daten zur Anwendung von KEPPRA® bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben reproduktionstoxische Wirkungen gezeigt (s. Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

KEPPRA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der behandelnde Arzt hält es für unverzichtbar. Der Abbruch einer antiepileptischen Behandlung kann zur Verschlimmerung der Krankheit mit negativen Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind führen.

Levetiracetam geht in die Muttermilch über. Das Stillen wird deshalb nicht empfohlen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Aufgrund einer möglichen individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit können bei einigen Patienten zu Behandlungsbeginn oder nach einer Dosissteigerung Schläfrigkeit oder andere zentralnervöse Störungen auftreten. Deshalb ist bei Tätigkeiten, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z. B. beim Führen eines Kraftfahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen, Vorsicht geboten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien gesammelten Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit ergaben, dass bei 46,4 % der Patienten der KEPPRA®- und 42,2 % der Patienten der Placebo-Gruppe Nebenwirkungen auftraten; 2,4 % bzw. 2,0 % der Patienten der KEPPRA®- bzw. Placebo-Gruppe hatten schwerwiegende Nebenwirkungen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schläfrigkeit, Asthenie und Benommenheit. Bei der zusammenfassenden Analyse der Daten zur Sicherheit und

Verträglichkeit konnte keine eindeutige Dosis-Nebenwirkungs-Beziehung festgestellt werden. Die Inzidenz und der Schweregrad der zentralnervösen Nebenwirkungen nahm jedoch im Laufe der Zeit ab.

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien sowie aus der Zeit nach der Zulassung berichtet wurden, nach Organklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt. Bezüglich der klinischen Studien werden die Häufigkeitsangaben wie folgt definiert:

sehr häufig: > 10 %;  
häufig: > 1–10 %;  
gelegentlich: > 0,1–1 %;  
selten: 0,01–0,1 %;  
sehr selten: < 0,01 % einschließlich Einzelfälle.

Die Daten aus der Zeit nach der Zulassung reichen nicht aus, um die Inzidenz der Nebenwirkungen in der zu behandelnden Patientengruppe abzuschätzen.

– Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle  
Sehr häufig: Asthenie

– Störungen des Nervensystems  
Sehr häufig: Schläfrigkeit  
Häufig: Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tremor

– Psychische Störungen  
Häufig: Depression, emotionale Labilität, Feindseligkeit, Insomnie, Nervosität

Erfahrungen aus der Zeit nach der Zulassung: Abnormes Verhalten, Aggression, Wut, Angst, Konfusion, Halluzination, Reizbarkeit, psychotische Störungen

– Gastrointestinale Beschwerden  
Häufig: Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea  
– Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  
Häufig: Anorexie

– Funktionsstörungen des Ohrs und des Innenohrs  
Häufig: Schwindel

– Augenleiden  
Häufig: Diplopie  
– Verletzungen, Vergiftungen und Folgekomplikationen  
Häufig: Zufällige Verletzungen

– Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes  
Häufig: Exanthem

– Störungen des Blut- und Lymphsystems  
Erfahrungen aus der Zeit nach der Zulassung: Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie

Zusätzlich für KEPPRA® 750 mg Filmtabletten:

Der Farbstoff E 110 kann allergische Reaktionen auslösen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Bei Überdosierung von KEPPRA® wurde Schläfrigkeit, Agitiertheit, Aggression, herabgesetztes Bewusstsein, Atemdepression und Koma beobachtet.

##### Behandlung einer Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung kann der Magen durch Magenspülung oder durch Auslösen von Erbrechen entleert werden.

Ein spezifisches Antidot für Levetiracetam ist nicht bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch und kann eine Hämodialyse einschließen. Die Extraktionsrate bei Dialyse beträgt für Levetiracetam 60 % und für den primären Metaboliten 74 %.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antiepileptika, ATC-Code: N03AX14.

Der Wirkstoff Levetiracetam ist ein Pyrrolidon-Derivat (S-Enantiomer des  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid) und chemisch nicht mit bekannten Antiepileptika verwandt.

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Levetiracetam ist unbekannt. Er scheint jedoch nicht mit den Wirkmechanismen der bekannten antiepileptischen Substanzen verwandt zu sein. *In vivo* und *in vitro* Experimente deuten darauf hin, dass Levetiracetam grundlegende Zellfunktionen und die normale Neurotransmission nicht verändert.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Levetiracetam gewährt in einer Vielzahl von Tiermodellen für partielle und primär generalisierte Anfälle einen Anfallsschutz, ohne einen prokonvulsiven Effekt zu haben. Der primäre Metabolit ist inaktiv.

Die Breite des präklinischen pharmakologischen Profils wurde durch die Aktivität von Levetiracetam sowohl bei partiellen als auch bei generalisierten Epilepsien (epileptiforme Entladung/photoparoxysmale Response) beim Menschen bestätigt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levetiracetam ist eine sehr gut lösliche und membranängige Substanz. Das pharmakokinetische Profil ist dosislinear bei geringer intra- und interindividueller Variabilität. Die Clearance verändert sich nach wiederholter Anwendung nicht. Es gibt keinen Hinweis auf relevante geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede oder zirkadiane Schwankungen. Das pharmakokinetische Profil bei gesunden Probanden und bei Patienten mit Epilepsie ist vergleichbar.

Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von Levetiracetam ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Es ist daher nicht notwendig, die Plasmaspiegel von Levetiracetam zu überwachen.

#### Resorption

Levetiracetam wird nach oraler Gabe rasch resorbiert. Die orale absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) werden 1,3 Stunden nach der Einnahme erzielt. Bei einer zweimal täglichen Gabe wird die Steady-State-Konzentration nach 2 Tagen erreicht.

Die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) betragen etwa 31 bzw. 43  $\mu$ g/ml nach einer Einmalgabe von 1.000 mg bzw. nach der wiederholten Gabe von 1.000 mg zweimal täglich.



Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Zur Verteilung von Levetiracetam im menschlichen Gewebe liegen keine Daten vor.

Weder Levetiracetam noch sein primärer Metabolit werden signifikant an Plasmaproteine gebunden (< 10 %).

Das Verteilungsvolumen von Levetiracetam beträgt annähernd 0,5 bis 0,7 l/kg, ein Wert, der nahe am Volumen des Gesamtkörperwassers liegt.

Biotransformation

Im Menschen wird Levetiracetam nicht extensiv metabolisiert. Der Hauptmetabolisierungsweg ist die enzymatische Hydrolyse der Acetamidgruppe von Levetiracetam (24 % der Dosis). Bei der Bildung des primären Metaboliten, ucb L057, sind keine Isoformen des Cytochrom-P<sub>450</sub>-Systems der Leber beteiligt. Die Hydrolyse der Acetamidgruppe erfolgt in vielen verschiedenen Geweben einschließlich der zellulären Blutbestandteile. Der Metabolit ucb L057 ist pharmakologisch inaktiv.

Weiterhin wurden zwei Nebenmetaboliten identifiziert. Der eine entsteht durch Hydroxylierung des Pyrrolidonrings (1,6 % der Dosis), der andere durch Öffnung des Pyrrolidonrings (0,9 % der Dosis). Weitere, nicht-identifizierte Abbauprodukte haben einen Anteil von lediglich 0,6 % der Dosis.

Weder für Levetiracetam noch für seinen primären Metaboliten wurde *in vivo* eine Umwandlung der Enantiomere ineinander festgestellt.

*In vitro* hemmt Levetiracetam sowie sein primärer Metabolit weder die wichtigsten menschlichen Cytochrom-P<sub>450</sub>-Isoformen der Leber (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 und 1A2) noch die Glucuronyltransferase (UGT1\*6, UGT1\*1 und UGT [p16.2]) oder die Aktivität der Epoxidhydroxylase. Weiterhin beeinflusst Levetiracetam nicht die *in-vitro*-Glucuronidierung von Valproinsäure.

In Kulturen menschlicher Hepatozyten verursachte Levetiracetam keine Enzyminduktion. Deshalb sind Wechselwirkungen zwischen KEPPRA® und anderen Arzneimitteln oder umgekehrt unwahrscheinlich.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen beträgt 7 ± 1 Stunden und wird weder durch die Dosis noch durch die Applikationsart oder wiederholte Verabreichung beeinflusst. Die mittlere Gesamtkörperclearance beträgt 0,96 ml/min/kg.

Die Ausscheidung erfolgt mit ca. 95 % der Dosis hauptsächlich über den Urin (annähernd 93 % der Dosis werden innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden). Lediglich 0,3 % der Dosis werden mit den Faeces ausgeschieden.

Die kumulierte renale Ausscheidung von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten innerhalb der ersten 48 Stunden liegt bei 66 % bzw. 24 % der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Levetiracetam und ucb L057 beträgt 0,6 bzw. 4,2 ml/min/kg. Diese Werte deuten darauf hin, dass Levetiracetam über glomeruläre Filtration mit anschließender tubulärer Rückresorption ausgeschieden wird, während der primäre Metabolit glomerulär filtriert und zusätzlich noch aktiv tubulär sezerniert wird. Die Elimination von Levetiracetam korreliert mit der Kreatinin-Clearance.

Ältere Patienten

Die Halbwertszeit von Levetiracetam verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40 % (10 bis 11 Stunden). Dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion in dieser Personengruppe zusammen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

Kinder (6 bis 12 Jahre)

Nach Anwendung einer Einzeldosis von 20 mg/kg bei Kindern mit Epilepsie beträgt die Halbwertszeit von Levetiracetam 6,0 Stunden. Die Gesamtkörperclearance ist um etwa 30 % höher als bei erwachsenen Epilepsiepatienten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Gesamtkörperclearance von Levetiracetam und seinem primären Metaboliten korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Es wird daher empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis von KEPPRA® entsprechend der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

Bei anurischen Patienten mit Nierenkrankungen im Endstadium beträgt die Halbwertszeit ca. 25 Stunden zwischen zwei Dialysevorgängen bzw. 3,1 Stunden während einer Dialyse.

Während einer typischen, 4-stündigen Dialyse werden 51 % der Levetiracetam-Dosis aus dem Plasma entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion ist die Clearance von Levetiracetam nur unwesentlich verändert. Dagegen ist bei den meisten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund einer gleichzeitig vorliegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion die Clearance von Levetiracetam um mehr als 50 % herabgesetzt (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung“).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Obwohl es keine Anzeichen für ein kanzerogenes Potential gab, ist aufgrund einiger Unzulänglichkeiten in den durchgeführten Studien die potentielle Kanzerogenität nicht vollständig bewertet worden.

Nebenwirkungen, die bei Ratten und in geringerem Ausmaß auch bei Mäusen nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, jedoch als möglicherweise relevant für die klinische Anwen-

dung zu bewerten sind, waren Leberveränderungen, die auf eine adaptive Reaktion hinweisen wie z. B. erhöhtes Lebergewicht, zentrolobuläre Hypertrophie, Fettinfiltration und erhöhte Leberenzyme im Plasma.

In reproduktionstoxikologischen Studien an der Ratte, bei Wirkstoffspiegeln ähnlich oder höher denen beim Menschen, wirkte Levetiracetam toxisch auf die Entwicklung (vermehrte Skelettveränderungen/geringfügige Skelettanomalien, verzögertes Wachstum, erhöhte Sterblichkeit der Jungtiere). Beim Kaninchen wurden nach maternaltoxischen Dosierungen schädliche Wirkungen auf den Embryo beobachtet (Tod des Embryo, vermehrte Skelettanomalien und vermehrte Missbildungen). Der Wirkstoffspiegel, bei dem noch kein toxischer Effekt beim Kaninchen beobachtet wurde, betrug etwa das 4- bis 5-Fache des Wirkstoffspiegels beim Menschen.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Hilfsstoffe**

FILMTABLETTEN:

Tablettenkern:

Maisstärke,  
Povidon K30,  
Talkum,  
hochdisperses Siliciumdioxid,  
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

**KEPPRA® 250 mg Filmtabletten:**

Filmüberzug Opadry OY-S-30913:  
Hypromellose,  
Macrogol 4000,  
Titandioxid (E 171),  
Indigocarmin-Aluminiumsulfat (E 132)

**KEPPRA® 500 mg Filmtabletten:**

Filmüberzug Opadry O5-F-32897:  
Hypromellose,  
Macrogol 4000,  
Titandioxid (E 171),  
Eisenoxidhydrat (E 172)

**KEPPRA® 750 mg Filmtabletten:**

Filmüberzug Opadry OY-S-33016:  
Hypromellose,  
Macrogol 4000,  
Titandioxid (E 171),  
Indigocarmin-Aluminiumsulfat (E 132),  
Eisen(III)oxid (E 172),  
Gelborange S-Aluminiumsulfat (E 110)

**KEPPRA® 1000 mg Filmtabletten:**

Filmüberzug Opadry Y-1-7000:  
Hypromellose,  
Macrogol 400,  
Titandioxid (E 171)

LÖSUNG:

**KEPPRA® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:**

Natriumcitrat  
Citronensäure-Monohydrat  
Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)  
Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)  
Ammoniumglycyrrhizinat  
Glycerol (E 422)  
Maltitol (E 965)  
Acesulfam-Kalium (E 950)  
Traubenaroma  
gereinigtes Wasser

**KEPPRA®**



**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

FILMTABLETTEN:

3 Jahre

LÖSUNG:

2 Jahre

**6.4 Besondere Lagerungshinweise**

FILMTABLETTEN:

Nicht über 25 °C lagern.

LÖSUNG:

Im Originalbehältnis lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

FILMTABLETTEN:

KEPPRA® 250 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blistern zu 20, 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

KEPPRA® 500 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blistern zu 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

KEPPRA® 750 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blistern zu 20, 30, 50, 60, 80, 100 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

KEPPRA® 1000 mg Filmtabletten sind in Aluminium/PVC-Blistern zu 10, 20, 30, 50, 60, 100 und 200 Filmtabletten in Faltschachteln verpackt.

Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen in den Handel gebracht.

LÖSUNG:

Braune Glasflasche (Glasart III) zu 300 ml mit weißem kindersicheren Verschluss (Polypropylen) in einer Faltschachtel, die eine graduierte Dosierpipette und eine Packungsbeilage enthält.

**6.6 Hinweise für die Handhabung**

Keine speziellen Hinweise

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

UCB S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgien

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

FILMTABLETTEN:

EU/1/00/146/001-026, EU/1/00/146/028

LÖSUNG:

EU/1/00/146/027

**9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

FILMTABLETTEN:

29. September 2000

LÖSUNG:

03. März 2003

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2005

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND**

KEPPRA® 250 mg Filmtabletten:

OP mit 50 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N1 |
|----|

OP mit 100 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N2 |
|----|

OP mit 200 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N3 |
|----|

KEPPRA® 500 mg Filmtabletten:

OP mit 50 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N1 |
|----|

OP mit 100 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N2 |
|----|

OP mit 200 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N3 |
|----|

KEPPRA® 750 mg Filmtabletten:

OP mit 50 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N1 |
|----|

OP mit 100 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N2 |
|----|

OP mit 200 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N3 |
|----|

KEPPRA® 1000 mg Filmtabletten:

OP mit 50 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N1 |
|----|

OP mit 100 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N2 |
|----|

OP mit 200 Filmtabletten 

|    |
|----|
| N3 |
|----|

KEPPRA® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen:

OP mit 300 ml Lösung 

|    |
|----|
| N2 |
|----|

**13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND**

UCB GmbH  
Hüttenstraße 205  
50170 Kerpen  
Telefon: (0 22 73) 5 63-0  
Telefax: (0 22 73) 5 49 73

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf



1. Bezeichnung der Arzneimittel

Valprolept® 150 mg  
Valprolept® 300 mg  
Valprolept® 600 mg  
Valprolept® Lösung 300 mg/ml

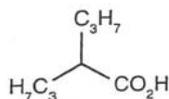
Wirkstoff: Natriumvalproat

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe  
Antiepileptikum



3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Valprolept® 150 mg  
1 magensaftresistente Filmtablette enthält:  
Natriumvalproat 150 mg,  
entsprechend Valproinsäure 130,2 mg

Valprolept® 300 mg  
1 magensaftresistente Filmtablette enthält:  
Natriumvalproat 300 mg,  
entsprechend Valproinsäure 260,3 mg

Valprolept® 600 mg  
1 magensaftresistente Filmtablette enthält:  
Natriumvalproat 600 mg,  
entsprechend Valproinsäure 520,6 mg

Valprolept® Lösung 300 mg/ml  
1 ml Lösung (entsprechend  
28 Tropfen) enthält:  
Natriumvalproat 300 mg,  
entsprechend Valproinsäure 260,3 mg.

3.3 Sonstige Bestandteile

Valprolept® 150 mg/- 300 mg/- 600 mg  
Cellulose  
Calciumtrimetasilikat  
Gelatine  
Glycerolmonostearat  
Magnesiumstearat  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-  
copolymer (1:1)  
Triethylcitrat  
Farbstoff Titandioxid (E171)

Valprolept® Lösung 300 mg/ml  
Saccharin Natrium  
gereinigtes Wasser  
Orangenaroma

4. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen
- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis

Bei Kleinkindern ist Valproinsäure nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl. Valproinsäure sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

5. Gegenanzeigen

Darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen Valproinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Therapie mit Valproinsäure bei Geschwistern
- Porphyrie
- Blutgerinnungsstörungen.

Darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Kleinkindern, bei denen die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika erforderlich ist
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen
- Knochenmarkschädigungen
- metabolischen Erkrankungen, insbesondere angeborenen Enzymopathien
- Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie
- systemischem Lupus erythematoses.

Risikogruppen

Siehe Ziffer 8 „Warnhinweise“, Maßnahmen siehe Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Siehe Ziffer 13.2 „Toxikologische Eigenschaften“ und Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“

6. Nebenwirkungen

Häufig kann eine isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert.

Selten wurde kurz nach Anwendung von Valproinsäure eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist, und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben. In Einzelfällen wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde. Einzelfälle von Demenz mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet.

Dosisabhängig werden gelegentlich Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, vorübergehender Haarausfall, Tremor oder Parästhesien beobachtet.

Selten wurde über Hypersalivationen, Diarrhoe, periphere Ödeme, Blutungen, Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit besonders zu Beginn der Behandlung berichtet.

Selten wurden Fälle von Stupor beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden war und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Besonders zu Beginn der Therapie wurden selten (Lösung: gelegentlich) gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die sich gewöhnlich trotz Beibehalten der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Es wurden Tinnitus, Halluzinationen sowie bei Kindern Enuresis beobachtet.

Gelegentlich tritt eine Thrombozytopenie oder Leukopenie auf, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbildet. In Einzelfällen kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion zu Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie oder Anämie führen.

Valproinsäure kann zu einer erniedrigten Konzentration von Fibrinogen bzw. Faktor VIII führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen.

Die Einnahme von Valproinsäure führte in Einzelfällen zu Reaktionen der Haut



HEXAL AG

Valprolept® 150 mg  
 Valprolept® 300 mg  
 Valprolept® 600 mg  
 Valprolept® Lösung 300 mg/ml

Filmtabletten  
 Filmtabletten  
 Filmtabletten  
 Lösung

(Erythema multiforme) und Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Blutgefäßentzündung, Lupus erythematoses). Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet.

Einzelfälle eines nach Absetzen von Valproinsäure reversiblen Fanconi-Syndroms (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoacidurie, Glucosurie) wurden in der Literatur berichtet.

Amenorrhoe kann selten auftreten. In Einzelfällen wurde über erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien berichtet. Bei einer Langzeittherapie mit Valproinsäure zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere mit Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreaforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

Selten kommen dosisunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Ziffer 8 „Warnhinweise“, für weitere Angaben siehe Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“).

In Einzelfällen ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang, berichtet worden.

Über reversiblen oder irreversiblen Hörverlust wurde berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit Valproinsäure jedoch nicht gesichert ist.

**Besondere Aufmerksamkeit muss im Laufe der Behandlung auf folgende Anzeichen einer Leberschädigung gerichtet werden:**

Verringerung der antiepileptischen Wirkung, die durch erneutes Auftreten oder Zunahme epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist; länger andauernde Symptome wie körperliches Schwächegefühl, Teilnahmslosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und wiederholtes Erbrechen oder unklare Oberbauchbeschwerden, vermehrte Gewebewassereinlagerungen im ganzen Körper oder in Teilen davon, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe und Bewegungsstörungen.

In sehr seltenen Fällen wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Säuglinge und Kleinkinder ärztlich engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen vorzunehmen (siehe Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“).

**Hinweise auf das Reaktionsvermögen**  
 Siehe Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“

**7. Wechselwirkungen**

Bei der Kombination von Valproinsäure mit anderen Antikonvulsiva ist zu beachten, dass wechselseitige Beeinflussungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum möglich sind.

**Valproinsäure wird beeinflusst**

Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin erhöhen die Ausscheidung von Valproinsäure und vermindern dadurch die Wirkung.

Felbamat erhöht dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure linear um 18 %.

Mefloquin verstärkt den Abbau von Valproinsäure und besitzt außerdem potentiell krampfauslösende Wirkungen. Eine gleichzeitige Anwendung kann daher zu epileptischen Anfällen führen.

Die Valproinsäurekonzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von Cimetidin, Erythromycin und Fluoxetin erhöht werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Ebenso vermindert Acetylsalicylsäure die Bindung von Valproinsäure an Plasmaproteine.

Eine gleichzeitige Gabe von Valproinsäure und Acetylsalicylsäure sollte bei Fieber und Schmerzen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, unterbleiben. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen (siehe Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“).

**Valproinsäure beeinflusst**

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der Phenobarbitalkonzentration durch Valproinsäure, was sich in einer starken Sedierung (besonders bei Kindern) äußern kann. Falls diese auftritt, muss die Phenobarbital- bzw. Primidondosis erniedrigt werden (Primidon wird z. T. zu Phenobarbital metabolisiert). Deshalb ist insbesondere innerhalb der ersten 15 Tage einer Kombinationstherapie eine sorgfältige Überwachung empfehlenswert.

Bei bestehender Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von Valproinsäure oder eine Dosiserhöhung dieser

die Menge des freien Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe Ziffer 6 „Nebenwirkungen“).

Valproinsäure verdrängt bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt seinen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenem Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepamfraktion (um 25 %; 20 %) reduziert werden. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert. Die gleichzeitige Behandlung mit Valproinsäure und Lorazepam hatte bei Gesunden eine Erniedrigung der Plasmaclearance von Lorazepam um bis 40 % zur Folge.

Der Serumspiegel von Phenytoin bei Kindern kann nach gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam und Valproinsäure erhöht werden.

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von Lamotrigin, dessen Dosierung daher ggf. angepasst werden sollte. Es gibt Hinweise, dass bei einer Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist, da einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen berichtet wurden, die innerhalb von 6 Wochen nach Beginn einer Kombinationstherapie auftraten und sich teilweise nach Absetzen der Medikation oder erst nach entsprechender Behandlung zurückbildeten.

Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat um ca. 50 % erhöhen.

Der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie Codein wird beeinflusst.

In Kombination mit Barbituraten sowie Neuroleptika und Antidepressiva kann Valproinsäure die zentraldämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen ggf. angepasst werden.

Da Valproinsäure teilweise zu Ketonkörpern metabolisiert wird, sollte bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose eine mögliche falsch-positive Reaktion eines Tests auf die Ausscheidung von Ketonkörpern berücksichtigt werden.

Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproinsäure nicht vermindert, da diese keine enzyminduzierende Wirkung besitzt.

## Fachinformation



HEXAL AG

Valprolept® 150 mg  
Valprolept® 300 mg  
Valprolept® 600 mg  
Valprolept® Lösung 300 mg/ml

Filmtabletten  
Filmtabletten  
Filmtabletten  
Lösung

### Sonstige Wechselwirkungen

Es wird darauf hingewiesen, dass potentiell hepatotoxische Arzneimittel, wie auch Alkohol, die Lebertoxizität von Valproinsäure verstärken können.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure und Clonazepam trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ in der Vorgesichte ein Absence-Status auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katonie auf.

### 8. Warnhinweise

In seltenen Fällen sind schwere Schädigungen der Leber mit tödlichem Ausgang beobachtet worden.

Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegt. Bei dieser Patientengruppe sollte die Anwendung von Valproinsäure mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem ab dem 10. Lebensjahr) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt.

In der Mehrzahl der Fälle wurden Leberschäden innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche, und zumeist bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Antiepileptika.

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und Kontrollmaßnahmen siehe Ziffer 14 „Sonstige Hinweise“

### 9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt

### 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosierung ist individuell vom (Fach)arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte.

Es empfiehlt sich eine einschleichende Dosierung mit stufenweisem Aufbau bis zu der optimal wirksamen Dosis. Bei einer Monotherapie beträgt die Initialdosis in der Regel 5-10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag, die alle 4-7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag erhöht werden sollte.

Die volle Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4-6 Wochen zu beobachten. Die Tagesdosen sollten deshalb nicht zu früh über mittlere Werte hinaus gesteigert werden.

Die mittlere Tagesdosis beträgt während der Langzeitbehandlung im allgemeinen

- 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag für Kinder
- 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag für Jugendliche
- 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag für Erwachsene und ältere Patienten.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

| Lebensalter              | Körpergewicht  | Durchschnittliche Tagesdosis * |
|--------------------------|----------------|--------------------------------|
| Erwachsene               | ab ca. 60 kg   | 1200-2100 mg                   |
| Jugendliche ab 14 Jahren | ca. 40-60 kg   | 600-1500 mg                    |
| Kinder **                |                |                                |
| 3-6 Monate               | ca. 5,5-7,5 kg | 150 mg                         |
| 6-12 Monate              | ca. 7,5-10 kg  | 150-300 mg                     |
| 1-3 Jahre                | ca. 10-15 kg   | 300-450 mg                     |
| 3-6 Jahre                | ca. 15-25 kg   | 300-600 mg                     |
| 7-14 Jahre               | ca. 25-40 kg   | 600-1200 mg                    |

\* bezogen auf Natriumvalproat

#### \*\* Hinweise

Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt, wie z. B. die Lösung, verwendet werden.

Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich auch die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt, wie z. B. Lösung oder Tabletten mit 150 mg.

Wird Valproinsäure in Kombination oder als Substitutionstherapie zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist etwa 4-6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Antiepileptikums der Serumspiegel der Valproinsäure zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Die Serumkonzentration von Valproinsäure (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 mikrogramm/ml nicht überschreiten.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis ggf. reduziert werden.

Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Gesamtkonzentration von Valproinsäure im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (siehe Ziffer 13.3 „Pharmakokinetik“).

Die Tagesdosis kann auf 2-4 Einzelgaben verteilt werden.

### 11. Art und Dauer der Anwendung

Die magensaftresistenten Filmtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Die Lösung sollte möglichst zu den Mahlzeiten (morgens nüchtern) mit einem ½ Glas Zuckerwasser oder ähnlichem eingenommen werden. Es wird empfohlen, keine kohlenstoffhaltigen Getränke wie Mineralwasser oder ähnliches zu verwenden. Flasche zum Tropfen senkrecht halten.

Die Dauer der Anwendung ist individuell verschieden und wird vom behandelnden Arzt festgelegt. Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Valproinsäure sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) entscheiden. Im allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach 2-3jähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über 1-2 Jahre erfolgen. Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht erwachsen anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

### 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an die Möglichkeit einer Mehrfach-Intoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 50-100 mikrogramm/ml) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 mikrogramm/ml bei Erwachsenen und auch bei Kindern vorgekommen. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

#### Symptome einer Intoxikation

Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrheitszustände, Sedation bis



HEXAL AG

Valprolept® 150 mg  
Valprolept® 300 mg  
Valprolept® 600 mg  
Valprolept® Lösung 300 mg/ml

Filmtabletten  
Filmtabletten  
Filmtabletten  
Lösung

hin zum Koma, Muskelschwäche und Hypo- bzw. Areflexie.

In Einzelfällen wurden Hypotension, Miosis, kardiovaskuläre sowie respiratorische Störungen, zerebrales Ödem, metabolische Azidose, Hypernatriämie beobachtet.

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen und Kindern abnorme neurologische Störungen, wie z. B. erhöhte Anfälligkeit und Verhaltensänderungen, hervor.

#### Therapie bei Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie muss sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen beschränken.

Wenn möglich ist initial, innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme, Erbrechen auszulösen bzw. eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. Hierbei ist intensivmedizinische Überwachung erforderlich.

Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam.

Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und -transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen.

Die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinsstrübung ist in einem Fall als wirksam beschrieben worden.

### 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

#### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen antikonvulsiven Wirkstoffen zeigt.

Als Wirkmechanismen der Valproinsäure wird eine Erhöhung der GABA-medierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanälen der neuronalen Membran angenommen.

Valproinsäure ist in Wasser sehr schwer löslich (1:800), das Natriumsalz ist in Wasser sehr leicht löslich (1:0,4).

#### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

##### Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Natriumvalproat an verschiede-

nen Tierarten haben LD<sub>50</sub>-Werte zwischen 1200 und 1600 mg/kg KG nach oraler Gabe und zwischen 750 und 950 mg/kg KG nach i.v. Gabe ergeben.

##### Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg KG/Tag bei Ratten und ab 90 mg/kg KG/Tag bei Hunden eine Atrophie der Hoden, Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermato-genese sowie Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

##### Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagenitätstests an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden vermehrt subkutane Fibrosarkome bei den männlichen Ratten beobachtet.

##### Reproduktionstoxikologie

Valproinsäureexposition im ersten und frühen zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist ursächlich assoziiert mit einem höheren Risiko für Neuralrohrdefekte (Spina bifida, Meningocele u. a.), anderen „midline“-Defekten wie Hypospadie bei männlichen Kindern, skeletalen Missbildungen und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufigkeit auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener aber spezifischer Effekt von Valproinsäure zu sein. Gleichzeitig ist die Einnahme von Valproinsäure in der Schwangerschaft mit der Zunahme von Anomalien wie facialis Dismorphien auch in Verbindung mit mentaler Retardierung sowie Finger-, Zehen- und Nagelanomalien assoziiert.

#### 13.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Valproinsäure und ihr Natriumsalz im Gastrointestinaltrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert.

##### Serumspiegel, Plasmaproteinbindung, Verteilung

Der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration hängt von der galenischen Darreichungsform ab. Bei Lösungen wird sie innerhalb von 0,5-2 Stunden, bei Tabletten innerhalb 1-4 Stunden erreicht. Bei magensaftresistenten Zubereitungen ergeben sich maximale Serumkonzentrationen

nach 2-8 Stunden mit einer Verzögerung von 1-4 Stunden. Hierbei wurden nach einer Dosis von 600 mg maximale Serumkonzentrationen von 46-88 Mikrogramm/ml gemessen.

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50-100 Mikrogramm/ml angegeben. Oberhalb von 100 Mikrogramm/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zu Intoxikationen zu rechnen. Steady-state-Serumspiegel werden in der Regel innerhalb von 2 Wochen erreicht.

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegen die Valproinsäure-Konzentrationen bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13-0,23 l/kg, bei Jüngeren 0,13-0,19 l/kg.

Valproinsäure wird zu 90-95 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Bei höherer Dosierung nimmt die Eiweißbindung ab. Die Plasmaproteinbindung ist bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen niedriger. In einer Studie wurden erhöhte Werte des freien Wirkstoffes (8,5 bis über 20 %) bei Patienten mit signifikant verminderter Nierenfunktion beobachtet.

Die Gesamtkonzentration von Valproinsäure, bestehend aus freiem und proteingebundenem Anteil, kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie im wesentlichen unverändert sein, sie kann aber auch aufgrund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

##### Metabolismus, Ausscheidung

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie beta-, omega- und omega-1-Oxidation. Etwa 20 % der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metaboliten, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5 % der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin. Hauptmetabolit ist die 3-Keto-Valproinsäure, die zu 3-60 % im Harn auftritt. Dieser Metabolit ist bei der Maus antikonvulsiv wirksam, beim Menschen ist die Wirkung noch nicht geklärt.

Fachinformation



HEXAL AG

Valprolept® 150 mg  
Valprolept® 300 mg  
Valprolept® 600 mg  
Valprolept® Lösung 300 mg/ml

Filmtabletten  
Filmtabletten  
Filmtabletten  
Lösung

**Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit**

Die **Plasmaclearance** betrug in einer Studie bei Patienten mit Epilepsie 12,7 ml/min.

Bei Gesunden liegt die Plasmaclearance bei 5-10 ml/min, sie erhöht sich bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika.

Die **Plasmahalbwertszeit** liegt bei Monotherapie durchschnittlich bei 12-16 Stunden und bleibt auch bei Langzeittherapie konstant.

Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin) sinkt die Halbwertszeit auf Werte zwischen 4 und 9 Stunden, in Abhängigkeit von der Enzyminduktion. Neugeborene und Kinder bis zu 18 Monaten zeigen Plasmahalbwertszeiten zwischen 10 und 67 Stunden. Die längsten Halbwertszeiten wurden unmittelbar nach der Geburt beobachtet, ab 2 Monaten nähern sich die Werte denen von Erwachsenen an.

Bei **Leberkranken** ist die Halbwertszeit verlängert. Im Falle einer Überdosierung wurden Halbwertszeiten bis zu 30 Stunden beobachtet.

In der **Schwangerschaft** nimmt bei Zunahme des Verteilungsvolumens im dritten Trimenon die hepatische und renale Clearance zu, mit einem möglichen Abfall der Serumkonzentration bei gleich hoher Dosierung.

Ferner ist zu beachten, dass sich im Verlauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändern und der freie (therapeutisch wirkende) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

**Übergang in die Muttermilch**

Valproinsäure ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Im Steady-state beträgt die Konzentration in der Muttermilch bis ca. 10 % der Serumkonzentration.

**13.4 Bioverfügbarkeit**

**Valprolept® 300 mg**

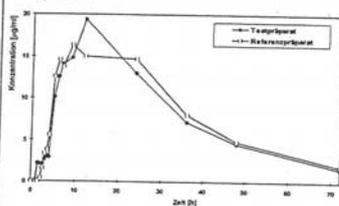
Eine im Jahr 1999 durchgeführte Bioäquivalenzstudie mit 24 Probanden (Altersdurchschnitt 24,5 Jahre) ergab nach Einmalgabe einer magensaftresistenten Filmtablette Valprolept® 300 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat gleicher Stärke:

|  | Testpräparat   | Referenzpräparat |
|--|----------------|------------------|
| $C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]<br>maximale Plasmakonzentration | 27,2 $\pm$ 4,0 | 27,5 $\pm$ 6,1   |

|  |                   |                   |
|--|-------------------|-------------------|
| $t_{max}$ [h]<br>Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration                                       | 9,4 $\pm$ 6,4     | 11,4 $\pm$ 8,5    |
| $AUC_{0-24}$ [ $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ ]<br>Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve     | 574,8 $\pm$ 152,4 | 590,6 $\pm$ 162,3 |
| $AUC_{0-\infty}$ [ $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ ]<br>Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve | 616,8 $\pm$ 181,5 | 636,8 $\pm$ 227,2 |

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Valproinsäure im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



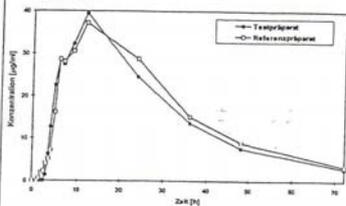
**Valprolept® 600 mg**

Eine im Jahr 1999 durchgeführte Bioäquivalenzstudie mit 24 Probanden (Altersdurchschnitt 24,5 Jahre) ergab nach Einmalgabe einer magensaftresistenten Filmtablette Valprolept® 600 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat gleicher Stärke:

|  | Testpräparat       | Referenzpräparat   |
|--|--------------------|--------------------|
| $C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]<br>maximale Plasmakonzentration                                     | 55,6 $\pm$ 11,6    | 58,5 $\pm$ 10,9    |
| $t_{max}$ [h]<br>Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration                                       | 9,3 $\pm$ 6,4      | 10,0 $\pm$ 6,9     |
| $AUC_{0-24}$ [ $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ ]<br>Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve     | 1112,8 $\pm$ 276,1 | 1184,6 $\pm$ 356,7 |
| $AUC_{0-\infty}$ [ $\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$ ]<br>Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve | 1180,7 $\pm$ 325,3 | 1266,1 $\pm$ 436,6 |

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung)

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Valproinsäure im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



**14. Sonstige Hinweise**

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen werden und die Dosis entsprechend reduziert werden.

Die Anwendung von Valproinsäure führt nur selten zu Reaktionen des Immunsystems. Trotzdem sollte bei Patienten, die Anzeichen eines Lupus erythematoses zeigen, der Einsatz nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

**Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und Kontrollmaßnahmen**

Schwere, lebensbedrohende Schädigungen von Leber oder Pankreas sind sehr selten und treten fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfachbehinderte Kleinkinder unter Kombinationstherapie.

Meistens zeigen sich klinische Auffälligkeiten (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Müdigkeit, Schläppheit, Zunahme von Frequenz/Schwere der Anfälle, Hämatome/Epistaxis, Ödeme der Augenlider/unteren Extremitäten, Ikterus) schon vor der Veränderung von Laborwerten. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

**Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung**

Vor Behandlungsbeginn sind erforderlich: ausführliche klinische Untersuchungen (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathie, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierte Faktoren. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber), die Eltern/Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leberschädigung (s. o.) hinzuweisen und in die Überwachung mit einzubeziehen.

Bei der Behandlung von Kindern sollten Eltern und behandelnder Arzt in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten oder telefonischen Kontakt halten:

Erster Telefonkontakt 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, erste ärztliche und laborchemische Untersuchung nach 4 Wochen. Danach Arztkontakte jeweils in den Wochen 8, 12, 16, 22, 28, 40 und 52, Telefonkontakte in den Wochen 6, 10, 14, 19, 34.

Eltern sind anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem



HEXAL AG

Valprolept® 150 mg  
 Valprolept® 300 mg  
 Valprolept® 600 mg  
 Valprolept® Lösung 300 mg/ml

Filmtabletten  
 Filmtabletten  
 Filmtabletten  
 Lösung

Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:  
 Bei unauffälligem Kind: Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2-3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasaffektion oder Blutungsneigung, mehr als 2-3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichte (1½-2fache Erhöhung) der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem Infekt sowie ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn anzuraten.

Weitere Vorsichtshinweise

Unter der Behandlung mit Valproinsäure kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb ist beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotension sowie bei der Zunahme der Anfallsfrequenz die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen; ggf. ist die Dosis des Präparates zu reduzieren. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Therapie mit Valproinsäure bestimmt werden.

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Behandlung mit Valproinsäure selten auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverringerng wieder zurückbildet.

Es sollte darauf geachtet werden, dass die Patienten möglichst nicht gleichzeitig mit Valproinsäure saure Getränke oder eisgekühlte Speisen zu sich nehmen.

Bei der Beobachtung nicht-dosisabhängiger Nebenwirkungen ist das Absetzen von Valproinsäure angezeigt.

Vor einem operativen Eingriff ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des Quickwertes empfohlen.

Patienten mit vorausgegangener Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Hinweise auf das Reaktionsvermögen

Zu Beginn einer Therapie mit Valproinsäure, bei höherer Dosierung oder in Kombination mit anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass - unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens - die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit

Das Risiko der Entwicklung einer Meningomyelocele ist bei Exposition in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) erhöht (Inzidenz: 1-2 % der Exponierten). Daneben kommen andere Fehlbildungen - auch ein fetales Antiepileptika-Syndrom - vor, deren Entstehungsrisiko sich bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Antiepileptika erhöht.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn einer Behandlung über die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft beraten werden.

Falls Valproinsäure unverzichtbar ist, sollte diese in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis angewendet und es sollte auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika verzichtet werden. Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Serum ausgelöst werden, sollte bei Kinderwunsch, auf jeden Fall jedoch zwischen dem Tag 20 und Tag 40 nach der Befruchtung, die Tagesdosis in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt eingenommen werden. Zusätzlich sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration vorgenommen werden, da offenbar bei gleichbleibender Dosierung die Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen können. Nach einer ungefähr gleichbleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde ein Anstieg im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.

Eine frühzeitige Folsäuresubstitution sollte während der Schwangerschaft, möglichst jedoch schon bei Planung einer Schwangerschaft bzw. vor Konzeption, durchgeführt werden.

Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, deren Mütter mit Valproinsäure behandelt wurden, sind beschrieben worden.

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt worden waren. Dieses Syndrom ist auf eine Hypofibrinämie zurückzuführen. Auch von Todesfällen durch völliges Fehlen von Fibrin ist berichtet worden. Die Hypofibrinämie tritt möglicherweise gemeinsam mit einem Abfall von Gerinnungsfaktoren auf. Dennoch muss dieses Syndrom von einem Abfall Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren, der durch Enzyminduktoren wie Phenobarbital verursacht wird, unterschieden werden. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogenspiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

Pränataldiagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall und alpha-Fetoproteinbestimmung) werden empfohlen.

Die Behandlung mit Valproinsäure sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Valproinsäure passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Serum höhere Konzentrationen als im maternalen.

Valproinsäure tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering und bedeuten im allgemeinen kein Risiko für das Kind, so dass ein Abstillen in der Regel nicht nötig ist (siehe Ziffer 13.2 „Reproduktionstoxikologie“).

**15. Dauer der Haltbarkeit**

Valprolept® 150 mg  
 Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Valprolept® 300 mg/- 600 mg  
 Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Valprolept® Lösung 300 mg/ml  
 Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.  
 Nach Anbruch der Flasche 4 Monate haltbar.

Die Arzneimittel sollen nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Valprolept® 150 mg/- 300 mg/- 600 mg  
 Vor Feuchtigkeit schützen!  
 Gut verschlossen aufbewahren!  
 Nicht über 25 °C lagern!

Fachinformation



HEXAL AG

Valprolept® 150 mg  
Valprolept® 300 mg  
Valprolept® 600 mg  
Valprolept® Lösung 300 mg/ml

Filmtabletten  
Filmtabletten  
Filmtabletten  
Lösung

Valprolept® Lösung 300 mg/ml  
Keine

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

Valprolept® 150 mg/- 300 mg/- 600 mg  
Originalpackungen mit  
50 (N1), 100 (N2) und 200 (N3) Filmtabletten

Valprolept® Lösung 300 mg/ml  
Originalpackungen mit  
100 ml (N2) Lösung

**18. Stand der Information**

Januar 2001

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

Neuro Hexal GmbH/HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-290  
e-mail: medwiss@hexal.de