

Levetiracetam: review clinica ed economica di un nuovo antiepilettico



Orietta Zaniolo*, Mario Eandi*

ABSTRACT

Uncontrolled epilepsy has a significant negative impact on patient's quality of life, on his emotional well-being and his social functioning.

Seizure places an undue economic burden on the patient and community. The increased costs are direct and indirect (e.g., inpatient care and loss of earnings associated with time lost from work).

Levetiracetam is a new antiepileptic drug used as adjunctive therapy in the treatment of refractory epilepsy. Its nonconventional mechanism of action is not completely understood, but preclinical studies suggest that its antiepileptic action may depend on a reversible, saturable and stereoselective binding site in CNS membranes. In this paper, we review the main clinical and economic data available in the scientific literature.

Levetiracetam has a favourable pharmacokinetic profile characterised by rapid and nearly complete absorption, very low potential for drug interactions and a prolonged pharmacodynamic effect that permits twice-daily dosing. Several placebo-controlled clinical trials have demonstrated that its efficacy has enabled many patients who were refractory to treatment with other antiepileptic drugs to achieve long-term seizure freedom; furthermore in levetiracetam trials the frequency of adverse events is low and withdrawal rates are comparable with those of placebo.

A cost/effectiveness analysis compared direct medical costs of levetiracetam add-on therapy with maintenance of standard therapy alone within the UK National Health Service. A 1-year dose escalation decision model was set up in refractory patients who failed to respond to two or more other currently available therapies, with seizure freedom selected as the measure of effectiveness.

Available pharmaco-economic data show that the incremental cost of treating patients with levetiracetam is low when compared with the benefits of seizure freedom, at least in the UK. Furthermore, current studies suggest that this antiepileptic drug has a potential as first-line treatment for many types of epilepsy and in many different patient populations.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2004; 5 (2): 69-80

INTRODUZIONE

L'epilessia, con un tasso d'incidenza pari all'1% della popolazione mondiale, è il più comune dei disturbi cronici a carico del sistema nervoso centrale. Sebbene la terapia standard consenta il controllo delle convulsioni nel 60% dei pazienti, milioni di soggetti (500.000 solo negli USA) soffrono di epilessia non controllata: alcune forme epilettiche, infatti, sono refrattarie ai farmaci.

La patologia è caratterizzata da ricorrenti episodi parossistici di disfunzione cerebrale (convulsioni) che derivano da un'attività ano-

mala di neuroni cerebrali. Le cause delle convulsioni sono diverse e comprendono una vasta gamma di malattie neurologiche, infezioni, neoplasie e traumi cranici. In un numero limitato di casi è stato dimostrato che l'ereditarietà è un importante fattore predisponente, mentre nessun legame è mai stato riscontrato con l'età, la razza, il luogo geografico e il livello socio-economico dei soggetti colpiti. Gli attacchi possono comprendere anche allucinazioni visive, uditive oppure olfattive, a seconda dell'area della corteccia colpita [1].

* *Farmacologia Clinica, Università di Torino*

La scarica neuronale dell'epilessia deriva dall'attività di un piccolo gruppo di neuroni localizzati in un'area specifica del cervello, chiamata focus primario. Quando non sono evidenti cause anatomiche, come traumi o neoplasie, la sindrome viene chiamata epilessia idiopatica o primaria; in altri casi, alcuni disturbi reversibili come tumori, traumi cranici, ipoglicemia o, in caso di alcolismo, rapida astinenza dall'alcol possono scatenare crisi convulsive: in questo caso si parla di epilessia secondaria.

Gli attacchi epilettici sono classificati in due grandi gruppi: parziali (o focali) e generalizzati, suddivisi a loro volta in diverse sottoclassi. Gli attacchi parziali presentano sintomi che dipendono dal sito della scarica neuronale e dall'entità della diffusione dell'attività elettrica ad altri neuroni del cervello; essi possono progredire diventando convulsioni tonico-cloniche generalizzate. Gli attacchi generalizzati invece iniziano localmente e si diffondono rapidamente producendo scariche elettriche anormali in tutti e due gli emisferi del cervello; di solito il paziente perde coscienza immediatamente [2]. Circa il 72% dei soggetti affetti da epilessia soffre di crisi parziali e, di questi, circa il 20-30% ha crisi ricorrenti nonostante la terapia farmacologica (epilettici refrattari); essendo la crisi un episodio grave che condiziona notevolmente la vita del paziente è importante, sia da un punto di vista terapeutico che sociologico, individuare un farmaco in grado di migliorarne anche il controllo. Levetiracetam (lev) è stato selezionato e sviluppato, fra le nuove molecole studiate a tale fine, grazie al suo ottimo profilo preclinico e al suo innovativo meccanismo d'azione.

Scopo di questo lavoro è analizzare le caratteristiche cliniche ed economiche di levetiracetam al fine di valutare la sua efficacia come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali, con o senza generalizzazione, e il suo impatto a livello dei costi di gestione della patologia.

Farmacodinamica

Levetiracetam è un derivato pirrolidinico (S-enantiomero dell'a-etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide) non correlato chimicamente con le altre sostanze ad attività antiepilettica; anche il suo meccanismo d'azione non sembra conforme a quello dei farmaci ordinariamente utilizzati (fenitoina, carbamazepina, lamotrigina), i quali agiscono inattivando prolungatamente i canali del sodio voltaggio-dipendenti [1].

Il meccanismo d'azione di levetiracetam, pur non perfettamente conosciuto, sembra essere collegato all'esistenza di un suo specifico sito

di legame. Alcuni test hanno infatti rivelato la presenza a livello del sistema nervoso centrale (e non dei tessuti periferici) di un sito saturabile, reversibile e stereoselettivo specifico per questa molecola. È stata anche osservata una corrispondenza tra l'affinità degli analoghi del lev per questo sito e il loro grado di protezione contro le crisi convulsive negli animali da esperimento [3]. Il fatto che nessuna interazione sia stata riscontrata tra il sito di legame studiato e gli antiepilettici tradizionali conferma l'ipotesi di un meccanismo d'azione innovativo e di un possibile vantaggio legato all'utilizzo di una strategia terapeutica costituita da farmaci con modalità d'azione diverse.

Levetiracetam produce una limitata ma significativa riduzione dell'ingresso di calcio all'interno della cellula nervosa, inibendo i canali del calcio voltaggio-dipendenti con conseguente diminuzione dell'alterata attività neuronale [4-6]; recenti studi hanno invece suggerito che tale farmaco possa agire esclusivamente sulla regolazione del calcio intracellulare contrapponendosi al rilascio di calcio dal reticolo endoplasmatico indotto dalla caffeina [7].

Lo zinco e alcuni composti chiamati β -carboline inducono un'alterazione dell'eccitabilità neuronale riducendo l'affluenza degli ioni cloro all'interno della cellula nervosa, mediante la modulazione allosterica dei recettori per il GABA e per la glicina [8-10]; levetiracetam è l'unico antiepilettico in grado di riequilibrare questo flusso, opponendosi alla loro azione [11].

Farmacocinetica

Levetiracetam è un composto altamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute e non si manifesta evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso o razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei soggetti epilettici. Dato il suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere predetti a partire dalla dose orale; per tale ragione non risulta necessario monitorarli [12].

Assorbimento

Levetiracetam è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale è prossima al 100%. Le concentrazioni al picco plasmatico (Cmax) sono tipicamente di 31 e 43 $\mu\text{g/ml}$, in seguito rispettivamente ad una singola dose di 1.000 mg e ad una dose di 1.000 mg ripetuta due volte al gior-

no e sono raggiunte 1,3 ore (Tmax) dopo l'assunzione; lo steady-state è raggiunto dopo due giorni di somministrazione (due dosi quotidiane). L'entità dell'assorbimento non è dose dipendente e non è influenzata dal cibo [12].

Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo. Né lev né i suoi metaboliti si legano significativamente alle proteine plasmatiche (<10%). Il volume di distribuzione va approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua [12].

Biotrasformazione

Nell'uomo levetiracetam presenta un limitato metabolismo: circa il 66% della dose viene eliminata immutata nelle urine. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide, misurabile in numerosi tessuti comprese le cellule ematiche; essa produce un metabolita primario, ucb L057, farmacologicamente inattivo. Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidinico (1,6% della dose) e l'altro dall'apertura dello stesso (0,9% della dose) [12].

Eliminazione

La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose viene escreta nelle 48 ore), mentre l'eliminazione fecale rappresenta soltanto lo 0,3% della dose. La clearance renale di levetiracetam e di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg; la differenza tra questi due valori indica che lev è escreto mediante filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare, mentre il metabolita primario è escreto, oltre che con filtrazione glomerulare, anche mediante secrezione tubulare attiva.

L'emivita di 6-8 ore negli adulti permette una somministrazione giornaliera divisa in due dosi e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta; la clearance totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg. Nell'anziano l'emivita aumenta di circa il 40% (10-11 ore) a causa della ridotta funzionalità renale, mentre nel bambino è di circa 6 ore (la clearance risulta approssimativamente più alta del 30% rispetto a quella degli adulti). Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e grave si raccomanda di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento; a tale fine ci si può basare sulla clearance della creatinina a cui è correlabile sia la clearance del levetiracetam sia quella del suo metabolita primario.

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non è stata rilevata una significativa modificazione della clearance di levetiracetam; in caso di insufficienza epatica grave invece, la clearance del farmaco risulta ridotta di oltre il 50% a causa della concomitante insufficienza renale [12,13,21].

Profilo preclinico

Alcuni test su animali hanno dimostrato che levetiracetam è inattivo nell'epilessia indotta da elettroshock massimale, ma ha una prominente attività nel modello animale da "innesco" (kindled) [14-16]. Questo farmaco possiede la capacità di interferire con la sincronizzazione dell'attività epilettica riducendo sia la generazione sia la propagazione della scarica, senza ostacolare la normale attività neuronale [17-19]. Sui modelli animali studiati, levetiracetam presenta un indice terapeutico, inteso come differenza fra la dose che induce protezione da crisi epilettiche e quella che induce effetti avversi acuti a livello del sistema nervoso centrale, superiore agli antiepilettici esistenti [14].

In base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e carcinogenicità, i dati preclinici non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo. Benché non sia stata osservata evidenza di carcinogenicità, la sua potenzialità non è stata completamente valutata per alcune lacune negli studi eseguiti. Come eventi avversi (osservati non negli studi clinici, ma nel ratto e con minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili a quelli umani) si sono principalmente registrate alcune variazioni epatiche (indici di risposta adattativa), quali aumento ponderale e ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa e innalzamento della concentrazione plasmatica di enzimi epatici. In studi di tossicità riproduttiva nei ratti, levetiracetam ha indotto una tossicità sullo sviluppo (aumento di variazioni scheletriche, crescita ritardata, aumento di mortalità nei piccoli) a livelli di esposizione simili o più elevati rispetto ai livelli di esposizione nell'uomo. Nel coniglio sono stati osservati, in presenza di tossicità materna, alcuni effetti sul feto come morte embrionale, aumento di anomalie scheletriche e aumento di malformazioni; va però considerato che in questo animale l'esposizione sistemica di una dose priva di effetti, durante i test, è stata di circa 4 o 5 volte superiore a quella dell'esposizione umana [12]. Recentemente è stato valutato l'effetto sullo sviluppo fetale in un modello murino di teratogenicità del levetiracetam, del suo metabolita primario nell'uomo, del suo enantiomero destrogiro e del piracetam.

Dai risultati emerge che sia il levetiracetam che il suo metabolita primario non producono importanti malformazioni congenite nel modello murino, ma solo effetti minimi sullo sviluppo d'elementi scheletrici [13]

EFFICACIA CLINICA

L'efficacia di levetiracetam come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'epilessia è stata analizzata attraverso diversi studi effettuati su pazienti epilettici refrattari con crisi parziali, con o senza secondaria generalizzazione.

Il programma di sviluppo clinico del levetiracetam prevedeva tre studi clinici in doppio cieco, randomizzati, controllati con placebo che hanno coinvolto 904 pazienti affetti da epilessia parziale farmacoresistente:

- uno studio statunitense a gruppi paralleli che ha confrontato levetiracetam 1000 e 3000 milligrammi con placebo [20];
- uno studio europeo che prevedeva anche una fase di cross-over che ha confrontato levetiracetam 1.000 e 2.000 milligrammi con placebo. I risultati della prima parte dello studio sono stati pubblicati separatamente dai risultati del cross-over [21,22];
- uno studio europeo che ha confrontato levetiracetam 3.000 milligrammi con placebo.

bo. Tale studio prevedeva la possibilità di conversione alla monoterapia per quei pazienti che avevano risposto bene alla terapia aggiuntiva con levetiracetam [23].

Ogni studio è stato strutturato in modo da prevedere inizialmente una visita di selezione per assicurarsi che i partecipanti allo studio non avessero situazioni patologiche o gravi disturbi psicofisici che li rendessero non idonei a prendere parte al trial; in seguito la popolazione selezionata (solitamente maschi e femmine in un range di età compreso fra 16 e 70 anni) cominciava un periodo di osservazione (baseline) in cui veniva sottoposta ad esami clinici, neurologici e di laboratorio. I pazienti che superavano questo periodo (intent-to-treat) venivano randomizzati con placebo o con levetiracetam in diverse dosi a seconda del disegno di ogni studio. A questo punto cominciava un periodo di "up-titration" strutturato in modo tale da aumentare poco alla volta la quantità di lev somministrato fino al raggiungimento della dose studiata. Terminata tale fase, il paziente intraprendeva un periodo di valutazione in cui doveva annotare su un diario personale ogni crisi subita, la data in cui era avvenuta, la durata e la descrizione.

I parametri di efficacia presi in considerazione sono stati, in primo luogo, la riduzione del numero medio di crisi parziali (per settimana).

Patogeno	Studio 1 [20]			Studio 2 1a parte [21]			Studio 2 Crossover [22]			Studio 3 [23]	
Disegno studio	R - MC - DC - C			R - MC-DC - C			R - DC - C - CO			R - MC-DC - C	
Durata baseline (sett.)	12			12			12			12	
Durata up-titration (sett.)	4			4			4			4	
Durata valutazione (sett.)	14			12			12			14	
Pazienti intent-to-treat	294			324			324			286	
Terapia (mg/die) aggiunta alla terapia standard	placebo	Lev 1000	Lev 3000	placebo	Lev 1000	Lev 2000	placebo	Lev 1000	Lev 2000	placebo	Lev 3000
Pazienti randomizzati	95	98	101	112	106	106	112	106	106	105	181
Drop-out rate	6,3%	12,2%	7,9%	13%	11%	18%	10%	8%	11%	14,3%	17,7%
Percentuale di riduz. num. di crisi per settimana	6,8%	32,5%	37,1%	6,1%	17,7%	26,5%	7%	22,9%	23,9%	7,2%	39,9%
Responder rate	10,8%	33%	39,8%	10,4%	22,8%	31,6%	12,2%	26,2%	34,3%	16,7%	42,1%
Pazienti liberi da crisi	-	3	8	1	5	2	2	10	10	1	14

Legenda. M: multicenter; C: controllato; DC: doppio cieco; CO: cross-over ; lev: levetiracetam

Tabella 1
Studi clinici con levetiracetam: caratteristiche principali

na) avvenute durante il periodo di valutazione rispetto al periodo di baseline e in secondo luogo il responder rate (numero di pazienti in cui si è verificata una riduzione nel numero di crisi almeno del 50% rispetto al baseline) e il numero dei pazienti completamente liberi da crisi [20-23]

Riassumiamo nella tabella 1 i dati caratteristici di ogni studio. Lo studio 1, effettuato da Cereghino et al., dimostra che levetiracetam utilizzato come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'epilessia ha un'efficacia superiore al placebo nel ridurre la frequenza delle crisi parziali; tale effetto è osservabile anche per quanto riguarda le crisi parziali complesse (sottotipo IB) e quelle con secondaria generalizzazione (sottotipo IC). Una significativa riduzione del numero di crisi rispetto al periodo di baseline è stata osservata già nelle prime due settimane di up-titration, dato che denota un veloce effetto clinico del farmaco alla dose iniziale.

Dei 268 pazienti che hanno completato lo studio, 266 hanno scelto di continuare la terapia, e due anni più tardi, 148 di questi erano ancora in cura con lev; in questi pazienti la riduzione percentuale mediana della frequenza di crisi paragonata a quella del baseline risulta del 73% [20]. Anche nello studio 2 i risultati sono stati positivi per quanto riguarda l'efficacia del levetiracetam rispetto al placebo. Durante il trial non sono state osservate importanti differenze, in termini di efficacia del farmaco, nei confronti dei diversi tipi di crisi parziali considerate (semplici, complesse e con secondaria generalizzazione) e la dose di 2000 mg/die non ha mostrato un effetto significativamente superiore rispetto alla dose più bassa [21]. Tali conclusioni sono state confermate anche dall'analisi condotta da P. Boon et al. [22], in cui i pazienti, dopo aver superato il periodo di valutazione (randomizzati a lev 1.000 mg/die, a lev 2.000 mg/die o a placebo) venivano inseriti, mediante il metodo del cross-over, in un secondo gruppo di studio in cui era somministrata loro una delle due terapie che non avevano ricevuto nella prima parte del trial. Questo passaggio veniva eseguito attraverso un periodo di up o down titration, a seconda che la dose di lev venisse aumentata (da placebo a lev o da 1.000 a 2.000 mg/die) o diminuita (da lev a placebo o da 2.000 a 1.000 mg/die).

Uno studio effettuato con cross-over presenta il vantaggio di poter focalizzare meglio l'attenzione sulla correlazione tra dose ed effetto e tra dose e reazioni avverse. A questo proposito si è notato un piccolo incremento nella frequenza delle crisi nei periodi di down-titration da levetiracetam a placebo, mentre il

numero di crisi inferiore si è verificato all'interno del gruppo randomizzato prima a lev 2.000 mg/die e poi a lev 1.000 mg/die [22].

Lo studio effettuato da E. Ben-Menachem e U. Falter per l'European Levetiracetam Study Group (studio 4) è l'unico fra quelli considerati che valuta il potenziale uso del farmaco come monoterapia; esso infatti prevedeva un periodo di trattamento con solo lev per quei pazienti che avessero risposto bene alla terapia aggiuntiva. Questa seconda parte dello studio consisteva in un periodo di down-titration della durata massima di 12 settimane, per eliminare gradualmente la somministrazione della terapia standard, seguito da un periodo di valutazione, anch'esso di 12 settimane. Per l'inserimento nella seconda fase dello studio, che prevedeva appunto la monoterapia con lev, i pazienti dovevano soddisfare come minimo uno di questi requisiti (sempre a condizione che le crisi parziali complesse e generalizzate non raddoppiassero rispetto al baseline o non comparissero crisi generalizzate in coloro in cui non si erano mai manifestate):

- una riduzione almeno del 50% nella frequenza delle crisi parziali rispetto al baseline;
- oppure una riduzione del 35% delle crisi semplici, purché quelle complesse si riducessero del 50% e quelle generalizzate non aumentassero.

A coloro che, terminato il periodo di valutazione della fase di add-on, non possedevano tali requisiti veniva offerta la possibilità di entrare in uno studio in aperto con levetiracetam; scelsero questa alternativa 132 dei 239 pazienti che erano giunti al termine della prima parte dello studio. Rientravano nei criteri di scelta per passare alla monoterapia 86 pazienti, di cui 17 randomizzati a placebo in aggiunta alla terapia standard.

Nel passaggio alla monoterapia questi 17 pazienti avrebbero dovuto interrompere la terapia standard e continuare il trial soltanto con placebo; per evitare che ad una percentuale troppo alta di pazienti fosse somministrato placebo in monoterapia, 8 soggetti su 17 vennero trattati con lev, senza rompere il cieco. Nonostante il trattamento attivo, al fine dell'analisi i risultati relativi a questi 8 pazienti vennero inclusi tra quelli del gruppo placebo. Su 86 pazienti, 25 (placebo = 5, lev = 20) hanno abbandonato la seconda parte dello studio durante la down-titration; la maggior parte a causa del raddoppio delle crisi o della comparsa di crisi generalizzate in pazienti in cui non si erano mai manifestate prima. Dei 49 randomizzati a lev che hanno superato il periodo di down-titration, 36 hanno terminato lo studio.

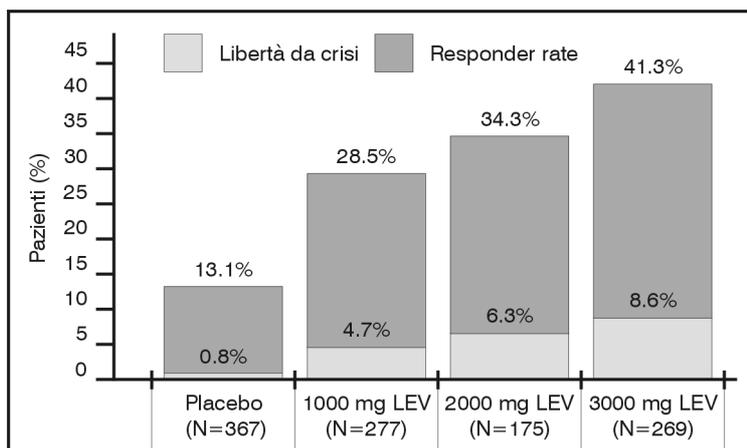


Figura 1
Responder rate correlato alla dose somministrata [adattato da 20-24]

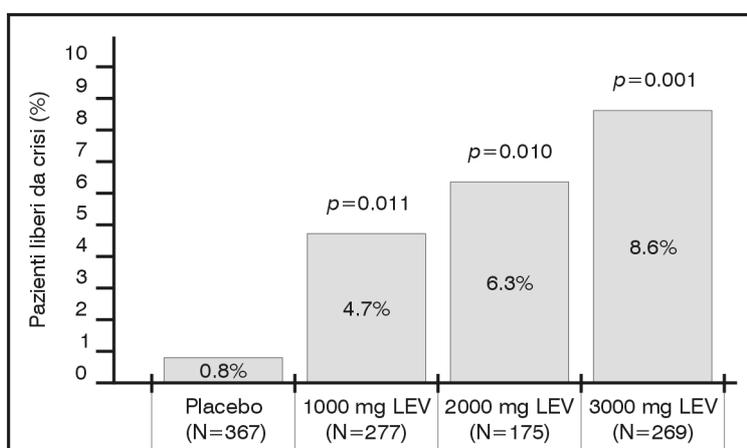


Figura 2
Percentuale di pazienti liberi da crisi (seizure free) in relazione alla dose somministrata [adattato da 20-24]

Confrontando la frequenza di crisi nel periodo di monoterapia rispetto a quello di baseline, si può osservare che essa è diminuita del 74% e che il responder rate durante questa seconda fase ha raggiunto il 59,2%.

Nove pazienti randomizzati a lev sono risultati liberi da crisi per tutta la durata della monoterapia, così come 3 pazienti randomizzati a placebo. Uno di questi però è diventato seizure-free dopo il suo trasferimento nel gruppo dei riceventi levetiracetam [23].

L'analisi dei dati provenienti dai tre studi ha permesso di dimostrare che il levetiracetam è statisticamente superiore al placebo a tutti i dosaggi considerati sia nel produrre una diminuzione della frequenza delle crisi di almeno il 50% che nel produrre una completa libertà dalle crisi. Tale effetto, mediante l'analisi dei dati aggregati, si è dimostrato essere correlato alla dose [24].

L'obiettivo massimo di un farmaco antiepilettico è quello di rendere il paziente

completamente libero da crisi; in questo senso levetiracetam ha dimostrato un apprezzabile grado di efficacia (figura 1-2). Mentre i dati ottenuti da studi di breve termine sono fondamentali per determinare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo farmaco, gli studi di lungo termine sono importanti per valutare l'efficacia reale del farmaco nella pratica clinica e gli eventi avversi legati al suo utilizzo cronico [25]. Da una raccolta di dati relativi a 1.422 pazienti trattati più a lungo termine con levetiracetam, durante il programma di sviluppo del farmaco, si ricava che il 38,6% dei pazienti ha manifestato almeno il 50% di riduzione nella frequenza delle crisi e che per il 20% questa riduzione è stata almeno del 75%. Il 12,9% dei pazienti è restato libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,7% per 1 anno; il 4,4% dei soggetti trattati è risultato seizure-free dal primo giorno [26].

Nel corso del follow-up il 14,4% dei pazienti ha ridotto il numero di antiepilettici presi oltre al farmaco in analisi e il 5,5% ha scelto di utilizzare quest'ultimo in monoterapia: tali dati sottolineano l'effetto positivo del trattamento a lungo termine con lev nel ridurre il numero di farmaci assunti [25,27]. Un altro aspetto importante della terapia è l'impatto positivo che levetiracetam ha sulla salute in relazione alla qualità della vita (Health-related quality of life, HRQOL). Tale effetto positivo è dovuto alla sua efficacia contro le crisi epilettiche considerata in relazione ai limitati effetti collaterali; infatti quando questa patologia non è ben controllata la vita del paziente si deteriora notevolmente: la vita sociale si riduce, la produttività diminuisce o addirittura si arresta e il consumo di risorse sanitarie (visite d'emergenza, ospedalizzazione, operazioni chirurgiche) aumenta in modo significativo [28,29].

Cereghino et al. hanno incluso nell'analisi anche una valutazione della HRQOL mediante un questionario sottoposto a 246 pazienti inclusi nello studio alla fine del periodo di baseline e dopo 18 settimane di follow-up. Notevoli differenze sono state osservate fra i tre gruppi (placebo, lev 1.000 mg/die, lev 3.000 mg/die), soprattutto per alcune sezioni del questionario, e cioè per quanto concerne l'ansia da crisi, il dominio delle funzioni cognitive e la qualità della vita in generale. I rispondenti alla terapia hanno dato punteggi maggiori in quasi tutte le aree prese in considerazione, elemento che conferma il favorevole impatto del farmaco sulla qualità di vita [20].

Nel complesso, il corpo delle evidenze scientifiche indica che levetiracetam è un farmaco efficace come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'epilessia in pazienti refrattari; inoltre, la percentuale relativamente alta di sog-

getti in grado di interrompere la propria terapia tradizionale mantenendo con il solo lev un buon controllo della sintomatologia getta le basi per la possibile approvazione di levetiracetam anche come monoterapia.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

La tollerabilità di levetiracetam è risultata generalmente molto buona. Gli effetti collaterali segnalati più frequentemente durante gli studi clinici analizzati sono stati: sonnolenza, astenia, vertigini, cefalea, infezioni e riniti (tabella 2); di questi solo alcuni hanno avuto un'incidenza maggiore nei soggetti trattati con lev rispetto a quelli randomizzati a placebo (sonnolenza, astenia, vertigini, infezioni).

Nell'insieme si può osservare che la maggior parte dei partecipanti (circa il 90% per lo studio 1 e il 70% per lo studio 2 e 3) ha riportato almeno un effetto collaterale durante lo studio senza significative differenze fra il gruppo placebo e il gruppo lev e, soprattutto, senza importanti discrepanze, in termini di incidenza e di gravità, tra i diversi schemi posologici (né tra le sei diverse strategie utilizzate da P. Boon et al nel cross-over). Oltre ad evidenziare che gli effetti indesiderati legati al levetiracetam non sono dose-correlati, mediante l'analisi dei diversi studi è stato possibile osservare che la maggior parte di questi effetti è legata al sistema nervoso centrale e che essi tendono a diminuire con l'utilizzo nel lungo periodo [20-23].

In media circa il 15% dei pazienti trattati con lev è stato costretto a lasciare lo studio prematuramente (o a ridurre la dose assunta) a causa del verificarsi di effetti collaterali; questo dato però non risulta molto significativo dal momento che nel gruppo placebo quest'incidenza è stata in media dell'11,6% [20,21,31,32].

Le reazioni avverse che più frequentemente hanno portato al recesso dallo studio sono state la comparsa di convulsioni (probabilmente non correlate al farmaco), sonnolenza e cefalea. Nel corso dei trial si sono verificati rari episodi di gravi eventi avversi; nella maggior parte dei casi essi non erano correlati al farmaco e non incidevano in maniera significativamente diversa sul gruppo trattato con lev rispetto a quello trattato con placebo [23].

Attraverso lo studio cross-over è stato possibile valutare inoltre l'eventuale effetto rebound conseguente all'interruzione della terapia (passaggio da gruppo lev a placebo), evidenziando come non si siano manifestati gli effetti tipici correlati alla sospensione di un trattamento farmacologico di questo genere (psicosi, allucinazioni, stati confusionali) [22].

Eventi avversi	Levetiracetam (%)	Placebo (%)
Astenia	15	9
Sonnolenza	15	8
Infezioni	13	8
Cefalea	14	13
Vertigini	9	4
Dolore	7	6
Depressione	4	2
Atassia	3	1
Ansia	2	1
Amnesia	2	1

Tabella 2

Principali eventi avversi riscontrati durante studi clinici controllati [30]

In vitro, levetiracetam e il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P₄₅₀ epatico umano, della glucuronil transferasi e dell'eossido idrossilasi. Inoltre lev non influenza la glucuronidazione in vitro dell'acido valproico e, in colture di epatociti umani, non provoca induzione enzimatica. Per tali ragioni, nel caso di somministrazione contemporanea, questo farmaco non influenza le concentrazioni sieriche degli altri antiepilettici (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, ecc.) e questi non influenzano la sua farmacocinetica [12]; risultato confermato anche dai dati relativi agli esami di laboratorio a cui sono stati sottoposti i pazienti nel corso dei trial [20-23].

Alcuni studi clinici hanno confermato anche l'assenza di interazioni farmacologiche fra lev e contraccettivi orali, warfarin e digossina [33].

Durante l'assunzione del farmaco non si sono rilevate particolari variazioni nei parametri vitali misurati da esami ematologici, visite neurologiche, ECG e altri test [20,23].

PROFILO FARMACOECONOMICO

La valutazione dei costi di una terapia farmacologica diviene sempre più necessaria, man mano che aumenta la necessità di razionalizzare la spesa; ciò è particolarmente vero per patologie a grande impatto sociale, com'è il caso dell'epilessia, che hanno profondi effetti sulla qualità della vita.

Vari studi di costo di malattia, compiuti negli Stati Uniti e in altri paesi, hanno stimato che il costo totale dell'epilessia (costi diretti e indiretti) per paziente per anno varia da \$6.000 a \$15.000, misure destinate ad aumentare nel caso in cui l'epilessia risulti intrattabile [34]. Dalla stima effettuata da Halpern e colleghi, i costi medici diretti risultano pari a circa un quarto di

questo valore [35]. In Gran Bretagna la spesa annuale per paziente risulta essere pari a £4.167 nel caso di epilessia attiva e £1.630 quando la patologia è inattiva; i costi medici diretti rappresentano circa il 40% dei costi diretti totali [28]. Secondo i dati dell'IMS riferiti all'anno 2000, in Inghilterra sono state eseguite circa 6.703.800 prescrizioni mediche per farmaci classificati come anticonvulsivanti, per un totale di £99.084.600, di cui solo il 38% non correlate a disturbi epilettici; da questi dati si rileva che il costo totale annuo per i farmaci contro l'epilessia in Inghilterra è pari a £61,4 milioni circa [36,37]. J. Le Lorier e colleghi hanno condotto un'analisi farmacoeconomica con lo scopo di valutare il rapporto di costo/efficacia del levetiracetam utilizzato come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'epilessia refrattaria; per svolgerla è stato costruito un modello decisionale che rappresenta in modo realistico una strategia di trattamento della durata di un anno, la quale prevede una dose-escalation per i pazienti non rispondenti e che considera la completa libertà da crisi (seizure-freedom) come outcome finale [3].

I dati di efficacia e di sicurezza, necessari per calcolare le probabilità di transizione all'interno dell'albero decisionale, sono stati ricavati dai tre studi rappresentati nella Tabella 1 [20-23], con l'impiego di un panel di esperti per quelle informazioni che esigevano un adattamento al contesto in cui l'analisi veniva svolta (Regno Unito). Gli outcomes assegnati alla terapia standard corrispondono ai risultati ottenuti nei trial clinici dai pazienti randomizzati a placebo. I costi considerati nel modello sono

costi diretti e comprendono il costo del farmaco (desunto dal British National Formulary and Monthly Index of Medical Specialties), il costo di ospedalizzazione, le visite neurologiche e generali e i costi legati agli eventi avversi; il costo della terapia standard non è stato considerato in quanto gravante in maniera indiscriminata sui pazienti dei due gruppi del modello. Il modello comincia con un nodo decisionale che prevede la suddivisione di un'ipotetica popolazione di epilettici refrattari in due gruppi, ognuno costituito da 100 pazienti: al primo viene somministrato levetiracetam 1.000 mg/die in aggiunta alla terapia standard, mentre l'altro riceve solo la terapia standard. Il modello assume che i pazienti del secondo gruppo restino in questo ramo dell'albero decisionale per tutta la durata dello studio, e cioè per 12 mesi. I soggetti che invece ricevono levetiracetam 1.000 mg/die in aggiunta alla terapia standard rimangono in tale specifico livello per 1,5 mesi (periodo stimato dall'expert panel per la valutazione degli effetti), dopodiché può verificarsi una delle seguenti situazioni:

- i pazienti in cui la terapia ha successo (libertà da crisi) continuano ad assumere questa dose di farmaco per altri 10,5 mesi (termine dello studio);
- i pazienti in cui il farmaco ha indotto reazioni avverse (intolleranza) interrompono l'assunzione di lev, procedendo solo con la terapia standard;
- i pazienti che non hanno raggiunto la completa libertà da crisi passano ad un livello di dose di levetiracetam superiore (2.000 mg/die).

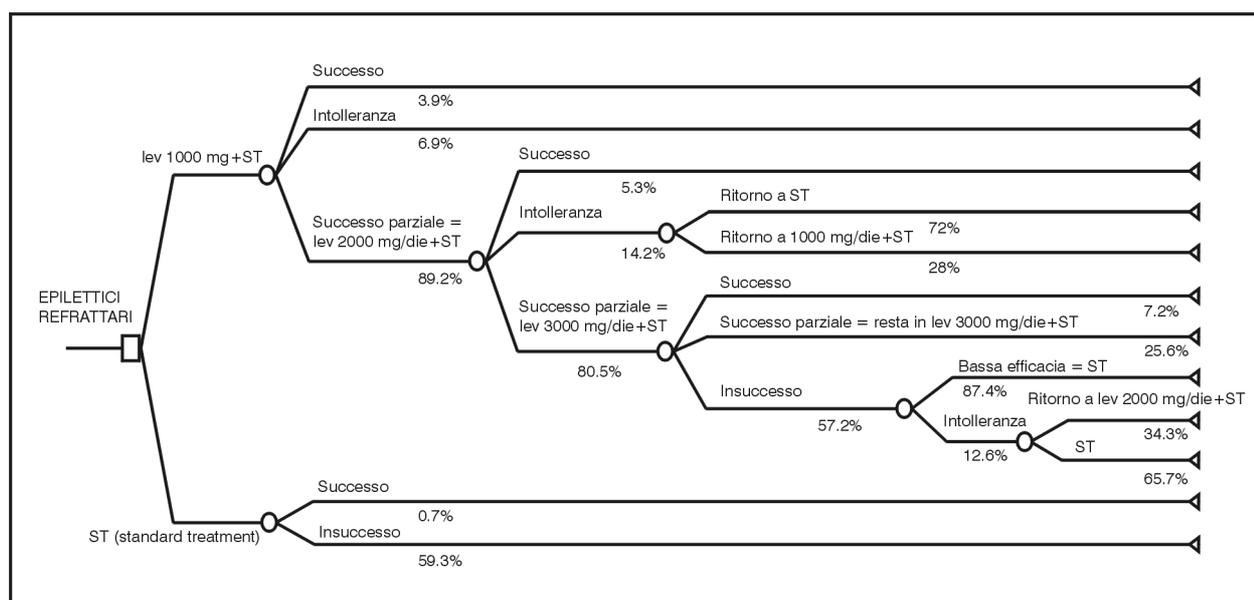


Figura 3
Modello decisionale simulante la strategia di trattamento [3]

I soggetti a cui è stata aumentata la dose di lev a 2.000 mg/die, terminato il periodo di osservazione (1,5 mesi), possono quindi:

- restare in questo livello fino alla fine dello studio (9 mesi), se raggiunto lo stato seizure-free;
- ritornare al livello inferiore (lev 1.000 mg/die), se manifestano intolleranza verso la nuova dose, ma avevano sperimentato una riduzione della frequenza di crisi almeno pari al 50% con lev 1.000 mg/die;
- tornare direttamente alla sola terapia standard se, oltre a non tollerare la nuova dose, non avevano sperimentato una riduzione della frequenza di crisi pari almeno al 50% con lev 1.000 mg/die;
- transitare ad un livello superiore di dose se non hanno raggiunto la libertà da crisi.

I pazienti a cui è stata aumentata la dose di lev a 3.000 mg/die, terminato il periodo di osservazione (1,5 mesi), possono:

- restare in quel livello per altri 7,5 mesi (fine dello studio) se raggiunto il completo successo (seizure-free);
- ritornare al livello inferiore (lev 2.000 mg/die) se manifestano intolleranza verso la nuova dose, ma avevano sperimentato una riduzione della frequenza di crisi almeno pari al 50% con lev 2.000 mg/die;
- tornare direttamente alla sola terapia standard se, oltre a non tollerare la nuova dose, non avevano sperimentato una riduzione della frequenza di crisi pari almeno al 50% con lev 2.000 mg/die;
- ritornare alla sola terapia standard se non è stato raggiunto almeno il 50% di riduzione della frequenza di crisi;
- restare in questo specifico livello fino al termine dello studio se raggiungono almeno il 50% di riduzione delle crisi.

Il numero dei pazienti seizure-free e i costi medici diretti per ogni nodo finale del modello (tabella 3) sono calcolati moltiplicando il valo-

re degli outcomes ottenuti per ogni strategia per la durata del tempo passato in quel determinato ramo dell'albero decisionale.

Alcune forme epilettiche refrattarie, soprattutto quelle localizzate nel lobo temporale sono trattabili con la resezione chirurgica [1]; per tale ragione gli autori hanno preso in considerazione anche uno scenario alternativo in cui venivano computati nel costo globale anche i costi, per i pazienti non rispondenti alla terapia farmacologica, relativi all'intervento chirurgico di lobotomia temporale e alle relative indagini pre-operatorie. Il panel di esperti suggerì che nella pratica clinica solo una percentuale dei soggetti aventi una o più crisi al mese è disposto a sottoporsi all'intervento chirurgico (da 1% a 20% con valore mediano del 6%) e che di questi soltanto circa il 50% è idoneo a farlo; per tali ragioni i due scenari presi in considerazione sono stati:

- scenario 1: il 6% dei pazienti con più di una crisi per mese si sottopone alle valutazioni pre-operatorie e di questi il 50% viene realmente operato;
- scenario 2: il 20% dei pazienti con più di una crisi per mese si sottopone alle valutazioni pre-operatorie e di questi il 50% viene realmente operato.

I risultati dell'analisi costo/efficacia comprendente anche questi due scenari sono riportati in tabella 4.

Considerando nel calcolo il costo operativo inerente allo scenario 1 il costo incrementale per paziente libero da crisi per anno risulta diminuito rispetto alla precedente analisi costo/efficacia; considerando lo scenario 2, si può notare come, nel caso di trattamento aggiuntivo con levetiracetam, il risparmio sui costi chirurgici compensi ampiamente il costo di acquisizione di questo farmaco con un conseguente risparmio di £855 per paziente per anno di trattamento [38]. Il limite principale di questa analisi è soprattutto dovuto al fatto che, adottando la prospettiva del Ministero della Sanità, non sono stati considerati i costi indiretti che, nel caso dell'epilessia, rappresentano una considerevole porzione dei costi totali.

	ST	Lev + ST	Differenza
Pazienti liberi da crisi (%)	0,68	13,80	13,12
Costo (£/100 pazienti/anno)	89.950,86	159.505,72	69.554,86
Costo per paziente libero da crisi per anno			£5.301,44

Tabella 3
Rapporto costo/efficacia incrementale [3]

Inoltre non sempre i dati derivanti da trial clinici controllati (efficacy) sono adattabili alla pratica clinica reale (effectiveness); questo problema è stato parzialmente risolto effettuando un'analisi di sensibilità che ha dimostrato un'elevata robustezza del modello adottato. Valutando l'insieme dei risultati ottenuti si può quindi affermare che levetiracetam, usato in aggiunta alla terapia standard antiepilettica, ha un modesto impatto sui costi rispetto ai benefici indotti [39]. Tali benefici risultano più evidenti se si analizza un importante studio condotto da Jacoby e colleghi al fine di valutare la spesa annua associata all'epilessia [37]. L'indagine è stata svolta su un campione di 785 pazienti. I costi diretti considerati comprendevano sia quelli medici (£540.672) che quelli non medici (£690.378) per un totale di £1.231.050 per anno (£1.568 per paziente).

I risultati dell'analisi rivelano che le spese di ricovero costituiscono la frazione più onerosa di tale somma (58%), mentre il costo di acquisizione del farmaco rappresenta il 23% del totale. Inoltre la spesa attribuibile ai soggetti con crisi frequenti (>1 al mese) supera il 50% della spesa totale, anche se essi rappresentano solo il 25% circa dei pazienti considerati. Questi dati sottolineano il fatto che l'onere della patologia dipende quasi totalmente dall'episodio convulsivo, dalla sua frequenza e dalla sua gravità. In assenza di crisi il paziente solitamente non ha bisogno di essere assistito, produce reddito e ha una vita sociale normale, mentre il verificarsi di una crisi deteriora profondamente la sua qualità di vita inducendolo ad isolarsi, rendendolo dipendente dai familiari, facendolo sentire discriminato [40]. Dal punto di vista economico l'aumento del consumo di risorse sanitarie che ne deriva è notevole in quanto, oltre alla mancata produzione di ricchezza, i costi relativi alle visite d'emergenza e all'ospedalizzazione sono, come sostengono Jacoby e colleghi, mol-

to più elevati rispetto a quelli sostenuti per la terapia farmacologica [39]. Sempre nell'analisi di Jacoby sono stati stimati i costi indiretti esaminando la situazione lavorativa dei partecipanti allo studio; osservando questi dati si nota che la percentuale di disoccupazione all'interno del gruppo è maggiore di quella riscontrata in situazioni normali; infatti il 22% degli uomini e il 23% delle donne affetti dalla patologia risultano disoccupati, contro il tasso medio di disoccupazione nazionale inglese (rispettivamente 12% e 8% per uomini e donne) [39].

Trascurare questo tipo di costi significa sottostimare i benefici del farmaco in quanto, nel caso dell'epilessia, essi costituiscono una rilevante porzione dei costi totali; secondo Begley (USA) infatti essi rappresentano circa l'85% del totale [34] e sono correlati direttamente all'episodio convulsivo: eliminare o almeno ridurre il numero di crisi comporta quindi un risparmio ben più grande di quello calcolato considerando solo i costi diretti. Per quanto riguarda il nostro Paese, secondo un'analisi di costo di malattia condotta da Berto e colleghi [41], la spesa annua media per paziente è di L 2.726.116 (\$US1.767), con una percentuale dedicata ai costi indiretti pari al 12,4%, un valore rilevante anche se nettamente inferiore a quello stimato da Begley. Come per gli altri Paesi, il costo trainante è risultato quello relativo all'ospedalizzazione (63,7% dei costi diretti), seguito dall'acquisizione del farmaco (10,5%), dalle spese di day-hospital (4,1%), dalle spese per le visite ambulatoriali (3,85%) e dai costi correlati all'elettroencefalogramma e agli altri esami. Anche in Italia quindi il costo della malattia è legato all'esborso indotto dalla crisi più che alla terapia farmacologica, che rappresenta una limitata percentuale dei costi diretti: è evidente perciò che l'utilizzo di un farmaco in grado di controllare l'episodio convulsivo produce un ragguardevole risparmio per la società e per il sistema di sicurezza sociale.

	ST	Lev + ST	Differenza
Scenario 1 Pazienti liberi da crisi (%)	0,68	13,80	13,12
Costo per paziente/anno (£)	1943,56	2179,77	236,21
Costo per paziente libero da crisi per anno			£1800
Scenario 2 Pazienti liberi da crisi (%)	0,68	13,80	13,12
Costo per paziente/anno (£)	4407,69	3552,82	-854,87
Costo per paziente libero da crisi per anno			Dominante £ 6527

Tabella 4

Rapporto costo/efficacia incrementale quando anche i costi chirurgici sono inclusi [38].

CONCLUSIONI

In pazienti con epilessia refrattaria, la completa libertà da crisi è considerato un obiettivo di grande valore. Spesso l'uso degli anti-epilettici è stato limitato dagli effetti collaterali che ne derivavano; per tale ragione affinché un nuovo trattamento venga sviluppato è importante che oltre ad essere efficace presenti una buona tollerabilità e un basso grado d'interazione con gli altri farmaci. Levetiracetam possiede tali requisiti: infatti, secondo gli studi analizzati, esso induce una diminuzione del numero di crisi in un'elevata percentuale di pazienti e circa il 6,5% dei soggetti trattati con lev è risultato essere seizure-free alla fine del trial. Questa percentuale risulta ulteriormente aumentata se si osservano studi prospettici a lungo termine pre- e post-commercializzazione. Il suo profilo di sicurezza è eccellente: la maggior parte degli effetti collaterali manifestati, per lo più sonnolenza e vertigini, sono comparsi frequentemente ma mai in maniera grave, e raramente provocando

il recesso dallo studio. Inoltre, il fatto che questo farmaco agisca con un meccanismo d'azione diverso dai tradizionali può rappresentare una speranza per quei pazienti che non hanno risposto ai trattamenti precedenti. Dal punto di vista delle interazioni farmacologiche levetiracetam non presenta controindicazioni alla somministrazione contemporanea con altri anti-epilettici e non richiede il monitoraggio del paziente. Infine il suo costo incrementale è modesto se paragonato ai benefici prodotti dalla scomparsa, o dalla limitazione, delle crisi convulsive.

Queste ragioni hanno indotto lo sviluppo di nuovi trial clinici rivolti soprattutto ai bambini affetti dalla patologia, ai pazienti con crisi generalizzate primarie incontrollate e al possibile utilizzo del levetiracetam come mono-terapia. Le prime pubblicazioni in merito hanno riportato risultati positivi che, se confermati, potrebbero indurre l'adozione di levetiracetam come farmaco di prima scelta nel trattamento di molti tipi di epilessia.

BIBLIOGRAFIA

- Porter RJ, Meldrum BS. *Farmaci antiepilettici* in Farmacologia generale e clinica. Piccin Nuova Libreria S.p.A. Padova 2003. Quinta edizione italiana.
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Farmaci usati per il trattamento dell'epilessia* in Farmacologia. Zanichelli editore S.p.A. Bologna 2000. Seconda edizione.
- Le Lorier J et al. *Levetiracetam: an innovative and cost-effective add-on drug for refractory partial epilepsy*. Future Drugs Ltd. 2004; 4(2):143-151.
- Browne TR et al. *Handbook of Epilepsy. Secon Edition*. 2002.
- MacDonald RL, Kelly KM. *Antiepileptic drug mechanisms of action*. Epilepsia 34(Suppl. 5), S1-S8 (1993).
- Zona C. *Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na⁺ and T-type Ca²⁺ currents*. Seizure. 2001 Jun;10(4):279-86.
- Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu DG. *Desynchronizing effect of levetiracetam on epileptiform responses in rat hippocampal slices*. Neuroreport 2003; 14:1273-1276.
- Coulter DA. *Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus*. Epilepsia. 1999;40 Suppl 1:S23-33;
- Bloomenthal AB et al. *Biphasic modulation of the strychnine-sensitive glycine receptor by Zn²⁺*. Mol Pharmacol. 1994 Dec;46(6):1156-9.
- De Deyn PP et al. *Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants*. Epilepsy Res. 1992 Jul;12(2):87-110.
- Rigo JM, Hans G, Nguyen L et al. *The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents*. Br J Pharmacol. 2002 Jul;136(5):659-72.
- Keppra® Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
- Isoherranen N. et al. *Developmental outcome of Levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butylbutyric acid, and its enantiomer (R)-α-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity*. Epilepsia. 2003; 44(10): 1280-1288.
- Klitgaard H et al. *Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy*. Eur J Pharmacol. 1998 Jul 24;353(2-3):191-206

15. Gower AJ et al. *Effects of levetiracetam, a novel antiepileptic drug, on convulsant activity in two genetic rat models of epilepsy*. *Epilepsy Res.* 1995 Nov;22(3):207-13.
16. Loscher W, Honack D. *Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats*. *Eur J Pharmacol.* 1993 Mar 2;232(2-3):147-58.
17. Margineanu DG, Klitgaard H. *Inhibition of neuronal hypersynchrony in vitro differentiates levetiracetam from classical antiepileptic drugs*. *Pharmacol Res.* 2000 Oct;42(4):281-5.
18. Klitgaard H et al. *Electrophysiological, neurochemical and regional effects of levetiracetam in the rat pilocarpine model of temporal lobe epilepsy*. *Seizure.* 2003 Mar;12(2):92-100.
19. Angehagen M et al. *Levetiracetam reduces caffeine-induced Ca²⁺ transients and epileptiform potentials in hippocampal neurons*. *Neuroreport.* 2003 Mar 3;14(3):471-5.
20. Cereghino JJ et al. *Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial*. *Neurology.* 2000 Jul 25;55(2):236-42.
21. Shorvon SD et al. *Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures*. *Epilepsia.* 2000 Sep;41(9):1179-86.
22. Boon P et al. *Dose-response effect of levetiracetam 1000 and 2000 mg/day in partial epilepsy*. *Epilepsy Res.* 2002 Jan;48(1-2):77-89.
23. Ben-Menachem E, Falter U. *Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy*. *Epilepsia.* 2000 Oct;41(10):1276-83.
24. Privitera MD, Godfroid P, Edrich P. *Dose-response relationship of levetiracetam*. *Eur. J. Neurol.* 2002;9(suppl.2):180-181.
25. Abou-Khalil B, Lazenby B. *Long-term experience with levetiracetam*. *Epileptic Disord.* 2003 May;5 Suppl 1:S33-7.
26. Krakow K et al. *Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy*. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1772-4.
27. Ben-Menachem E et al. *Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy*. *Epilepsy Res.* 2003 Feb;53(1-2):57-64.
28. Cockerell OC et al. *The cost of epilepsy in the United Kingdom: an estimation based on the results of two population-based studies*. *Epilepsy Res.* 1994 Jul;18(3):249-60.
29. Swingler RJ et al. *The cost of epilepsy in patients attending a specialist epilepsy service*. *Seizure.* 1994 Jun;3(2):115-20.
30. Keppra[®] (levetiracetam) tablets. In: *Physician's Desk Reference (57th edn)*. Medical Economics Co. Inc, Montvale, NJ, USA (2003):S57-S63.
31. Betts T, Waegemans T, Crawford P. *A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg*
32. Mohanraj R et al. *Clinical experience with levetiracetam: a prospective observational study*. *Epilepsia* 2002;43(7):196-197.
33. Data on file, UCB Pharma, Braine-l'Alleud, Belgium.
34. Begley CE et al. *Methodological issues in estimating the cost of epilepsy*. *Epilepsy Res.* 1999 Jan;33(1):39-55.
35. Halpern M, Rentz A, Murray M. *Cost of illness of epilepsy in the US: comparison of patient-based and population-based estimates*. *Neuroepidemiology.* 2000 Mar-Apr;19(2):87-99.
36. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutica Society, London, UK (2001).
37. Department of HEALTH. Prescription Cost Analysis 2000 (2001).
38. Arrigo C et al. *Economic evaluation of adjunctive levetiracetam in refractory epileptic patients*. ILAE British Branch, Annual Scientific Meeting, University of Manchester, 26th-28th June 2003.
39. Jacoby A et al. *Uptake and costs of care for epilepsy: findings from a U.K. regional study*. *Epilepsia.* 1998 Jul;39(7):776-86.
40. Beran RG et al. *The burden of epilepsy for the patient: the intangible costs*. *Epilepsia.* 1999;40 Suppl 8:40-3.
41. Berto P, Tinuper P, Viaggi S. *Cost-of-illness of epilepsy in Italy. Data from a multicentre observational*. *Pharmacoeconomics.* 2000 Feb;17(2):197-208.