

Blutplasmabestimmung von Brivaracetam, Lacosamid und Perampanel: Behandlungsrelevanz für Epilepsiepatienten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Matthias Hentschel

aus Essen

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Surges
2. Gutachter: Prof. Dr. MUDr. Valentin Sebastian Schäfer

Tag der mündlichen Prüfung: 06.01.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung.....	5
1.1	Einleitung.....	5
1.1.1	Epilepsie	5
1.1.2	Therapie	5
1.1.3	Medikamentöse Therapie	5
1.1.4	Brivaracetam, Lacosamid, Perampanel.....	6
1.1.5	Therapeutisches Drug Monitoring	7
1.1.6	Fragestellung.....	7
1.2	Material und Methoden.....	8
1.2.1	Material.....	8
1.2.2	Methoden	9
1.2.3	Statistische Analyse	9
1.3	Ergebnisse	10
1.4	Diskussion	12
1.5	Zusammenfassung	15
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	15
2.	Veröffentlichung	22
	Abstract	23
	Keywords.....	24
	Introduction.....	24
	Materials and Methods	25
	Results	26
	Discussion	29
	Conclusions.....	30
	References	31
	Supporting information	33
3.	Danksagung	37

Abkürzungsverzeichnis

AGNP	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e.V.
ASM	anfallssuppressives Medikament
BRV	Brivaracetam
CV	Variationskoeffizient
EU	Europäische Union
Abb.	Abbildung
ILAE	International League Against Epilepsy
LCM	Lacosamid
min.	Minimum
max.	Maximum
Non-Responder	Patienten mit < 50 % Anfallsreduktion
PER	Perampanel
PK	Pharmakokinetik
Responder	Patienten mit ≥ 50 % Anfallsreduktion
SV2A	synaptisches Vesikelprotein 2A
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
UHPLC-MS/MS	Ultrahochleistungs-Flüssigkeitschromatographie-Tandem- Massenspektrometrie

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

1.1.1 Epilepsie

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, die mit einer geschätzten Prävalenz von 0,5 – 1 % in Deutschland sowie weltweit vorkommt (Bell und Sander, 2001; Fiest et al., 2017).

Treten mindestens zwei unprovozierte Anfälle im zeitlichen Abstand von mehr als 24 Stunden auf, kann eine Epilepsie diagnostiziert werden. Die Diagnose einer Epilepsie kann ebenfalls gestellt werden, wenn ein unprovoked Anfall, der mit einer mindestens 60 %igen Wiederholungs-Wahrscheinlichkeit innerhalb der kommenden 10 Jahre verbunden ist, aufgetreten ist oder ein Epilepsiesyndrom diagnostiziert wurde (Fisher et al., 2014).

Ursächlich können strukturelle Veränderungen, infektiöse, genetische, autoimmune oder metabolische Erkrankungen sein (Scheffer et al., 2017).

1.1.2 Therapie

Therapeutische Maßnahmen zielen darauf ab, Anfallsfreiheit oder zumindest eine Reduktion der Anfallsfrequenz zu erreichen. Diese beinhalten den Einsatz anfallssuppressiver Medikamente (ASM), neuronaler Stimulationsverfahren (Vagusnervstimulation), epilepsie-chirurgischer Interventionen (wenn ein strukturelles Korrelat für die Epilepsie besteht) sowie spezielle diätische Maßnahmen. Die medikamentöse Therapie gilt hierbei als Basisbehandlung (Devinsky et al., 2018).

1.1.3 Medikamentöse Therapie

Bei Einsatz von einem oder zwei geeigneten und ausreichend hoch dosierten anfallssuppressiven Medikamenten (ASM) können ca. 70 % der Patienten anfallsfrei werden, wohingegen die übrigen Patienten weiterhin Anfälle erleiden und damit als Pharmakotherapie-resistent gelten (Chen et al., 2018; Kwan und Brodie, 2000; Kwan et al., 2010). Da die anfallssuppressive Medikation in der Regel eine Dauermedikation darstellt, ist es wichtig, eine möglichst gute Verträglichkeit zu erreichen (Johannessen Landmark et al., 2020; Löscher und Klein, 2021).

Es werden verschiedene Wirkstoff-Generationen unterschieden, wobei das Wirkprinzip der ASM insgesamt heterogen ist. Die bisher zugelassenen Arzneistoffe wirken rein symptomatisch.

Eine Überlegenheit der neueren ASM in Bezug auf die erzielte Anfallskontrolle konnte bei einem Vergleich der verschiedenen Wirkstoffgenerationen nicht nachgewiesen werden (Chen et al., 2018; Kwan und Brodie, 2000; Perucca et al., 2020). Die Bewertung pharmakokinetischer (PK) Eigenschaften (z. B. Prüfung auf Enzyminduktion, Enzymhemmung) hat im Entwicklungsprozess neuer Arzneimittelkandidaten eine immer größere Bedeutung erlangt. Daher kann es im Einzelfall vorkommen, dass ein neuerer Arzneistoff hinsichtlich der PK Vorteile gegenüber einem älteren Vertreter aufweist. Folgen ältere Wirkstoffe, wie beispielsweise Phenytoin oder Carbamazepin, einer nicht-linearen PK, was zu einer nicht vorhersehbaren Änderung des Wirkstoffspiegels führen kann, ist dies bei neueren ASM in der Regel nicht der Fall (Perucca et al., 2020).

1.1.4 Brivaracetam, Lacosamid, Perampanel

Brivaracetam (BRV), Lacosamid (LCM) und Perampanel (PER) sind Vertreter dieser neueren ASM, die auch als ASM der dritten Generation bezeichnet werden. BRV wurde 2016, LCM 2008 und PER erstmals 2012 in der Europäischen Union (EU) zugelassen.

BRV bindet mit hoher Affinität am synaptischen Vesikelprotein 2A (SV2A), wodurch die Neurotransmission beeinflusst wird. Das genaue Wirkprinzip ist noch nicht vollständig bekannt (Bresnahan et al., 2019; Coppola et al., 2017; Ferlazzo et al., 2015; Nicolas et al., 2016; Yang et al., 2015). BRV besitzt eine Zulassung für die Zusatztherapie fokaler Anfälle.

LCM ist derzeit in der Mono- und Zusatztherapie fokaler Anfälle sowie in der Zusatztherapie primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei idiopathisch generalisierter Epilepsie in der EU zugelassen. Das Wirkprinzip von LCM besteht in der Inhibition spannungsabhängiger Natrium-Kanäle, indem die langsame Inaktivierung dieser Kanäle verstärkt wird (Cawello, 2015; Doty et al., 2007; Perucca et al., 2008; Yang et al., 2021).

Die aktuellen Anwendungsgebiete von PER umfassen die Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung sowie die Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathisch generalisierter Epilepsie.

PER wirkt als selektiver Antagonist am AMPA-Glutamat-Rezeptor (French et al., 2012; Hanada et al., 2011). Für alle drei Substanzen wird eine lineare PK beschrieben (Johannessen Landmark et al., 2020; Perucca et al., 2020).

1.1.5 Therapeutisches Drug Monitoring

Der Wirkstoffspiegel eines anfallssuppressiven Medikamentes wird häufig routinemäßig im Sinne eines Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) bestimmt (Johannessen Landmark et al., 2020; Patsalos et al., 2008; Tomson et al., 2007). Die Überprüfung der Patienten-Adhärenz sowie pharmakokinetische Besonderheiten (Änderungen der Wirkstoffkonzentrationen durch Wechselwirkungen mit enzyminduzierenden oder enzymhemmenden Medikamenten, veränderte PK durch Nieren- und/ oder Leberfunktionsstörungen, Alter, Schwangerschaft) können relevante Gründe für die Durchführung von TDM sein. Weitere Indikationen können der Verdacht auf Intoxikationen, berichtete Nebenwirkungen sowie eine Umstellung der betreffenden Medikation sein (Aícua-Rapún et al., 2020; Brandt et al., 2008; Geisslinger et al., 2020; Johannessen Landmark et al., 2020; Patsalos et al., 2008; Patsalos et al., 2018; St Louis, 2009).

Obwohl die Wirkstoffspiegel anfallssuppressiver Medikamente häufig bestimmt werden, ist nicht hinreichend untersucht, inwieweit diese Messungen dazu beitragen, die klinische Wirksamkeit zu verbessern und Nebenwirkungen zu vermeiden (Johannessen Landmark et al., 2020; Patsalos et al., 2008; Reimers et al., 2018).

1.1.6 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher zu untersuchen, ob für wichtige Vertreter der modernen ASM (BRV, LCM und PER):

1. eine Abhängigkeit zwischen dem gemessenen Wirkstoffspiegel und dem Erreichen von Anfallsfreiheit bzw. dem Erreichen eines Responderstatus (≥ 50 % Anfallsreduktion) besteht,
2. eine Abhängigkeit zwischen dem gemessenen Wirkstoffspiegel und dem Auftreten von Nebenwirkungen besteht,
3. Wirkstoffspiegel ober- und unterhalb des jeweiligen Referenzbereiches zu einer Anpassung der Medikation führt.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Material

Die Daten von insgesamt 300 Epilepsie-Patienten, die entweder BRV (n = 100), LCM (n = 100) oder PER (n = 100) als Therapie erhielten, wurden retrospektiv ausgewertet. Diese befanden sich im Zeitraum vom 17.12.2020 bis 12.01.2022 in der Klinik und Poliklinik für Epileptologie der Universitätsklinik Bonn in ambulanter oder stationärer Behandlung.

Die erhobenen Patientendaten umfassten Alter und Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Diagnose der Epilepsie, Krankheitsdauer der Epilepsie, Vorliegen von Begleiterkrankungen, Vorhandensein eines Vagusnervstimulators, ein in der Vergangenheit erfolgter epilepsiechirurgischer Eingriff, deutsch als Muttersprache sowie die Betreuungssituation des Patienten.

Hinsichtlich der Erkrankung wurden die Ursache der Epilepsie, die Art der Anfälle, die Anfallshäufigkeit und das Auftreten zusätzlicher dissoziativer Anfälle erfasst. Die Anfallshäufigkeit wurde zum Zeitpunkt der Vorstellung in o.g. Zeitraum und zum Zeitpunkt der erstmaligen Verschreibung des Medikamentes ermittelt. Die Klassifikation erfolgte nach den Kriterien Anfallsfreiheit, ≤ 10 Anfälle pro Jahr und > 10 Anfälle pro Jahr (Vickrey et al., 1995).

Das therapeutische Ansprechen wurde wie folgt bewertet: Anfallsfreiheit, ≥ 50 % Anfallsreduktion oder < 50 % Anfallsreduktion seit Eindosierung des jeweiligen ASMs. Die Daten wurden aus dem Dokumentationsprogramm Orbis (Dedalus HealthCare, Bonn, Deutschland) gewonnen.

In Bezug auf die Medikation wurden der aktuelle Wirkstoffspiegel, die Gesamtdosis des Wirkstoffes, berichtete Nebenwirkungen, Anzahl und Art der anfallssuppressiven Begleitmedikation, nicht-anfallssuppressive Begleitmedikation sowie die Anzahl bereits in der Vergangenheit verordneter ASM dokumentiert.

Zusätzlich wurde das Berichten unerwünschter Arzneimittelwirkungen zum Zeitpunkt der Erstverordnung des jeweiligen Arzneistoffes erfasst.

Bei allen Patienten lag die Diagnose Epilepsie vor. Ausschlusskriterien waren: Behandlung mit mehr als einem der genannten Substanzen, Abdosierung der entsprechenden Substanz im Rahmen einer stationären epilepsiechirurgischen Abklärung, unzureichende Informationen zur Beurteilung der Anfallssituation.

1.2.2 Methoden

Alle Proben wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, im Rahmen der Routinediagnostik bestimmt. Die Probenmatrix für die Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen war EDTA-Plasma (K3/EDTA). Die Messungen erfolgten an einem Triple Quad 4500 MD (AB Sciex, Framingham, MA, USA) durch kombinierte flüssigchromatographische Auftrennung (LC-20 UFCL (Shimadzu, Kyoto, Japan)) und massenspektrometrische Detektion (UHPLC-MS/MS). Die Ergebnisermittlung erfolgte mit dem Chromsystems-MassTox Antiepileptic Drugs-Parameterset (Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH, Gräfelfing, Deutschland).

Der Referenzbereich war wie folgt definiert: BRV $\geq 0,20$ und $\leq 2,00$ $\mu\text{g/ml}$, LCM $\geq 1,00$ und $\leq 10,00$ $\mu\text{g/ml}$ und PER ≥ 180 und ≤ 980 $\mu\text{g/l}$. Für die Messbereiche der drei Wirkstoffe galt der Bereich $0,20 - 9,00$ $\mu\text{g/ml}$ (BRV), $0,20 - 25,00$ $\mu\text{g/ml}$ (LCM) und $20 - 2250$ $\mu\text{g/l}$ (PER). Die analytische Sensitivitätsgrenze der Messungen betrug $0,20$ $\mu\text{g/ml}$ (BRV und LCM), sowie 20 $\mu\text{g/l}$ (PER), der Variationskoeffizient (CV %) $7,32$ (BRV), $4,92$ (LCM) und $2,32$ (PER). Die ermittelte Messgenauigkeit für BRV, LCM und PER lag stets innerhalb der zulässigen Grenzwerte: ± 20 % gemäß den Vorgaben des Herstellers für interne Qualitätskontrollen und ± 25 % nach den Vorgaben der von der Bundesärztekammer benannten Ringversuchsanstalt Instand e.V. für externe Qualitätskontrollen.

1.2.3 Statistische Analyse

Die Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software MedCalc Version 20.011 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgien). Da keine Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test) der Wirkstoffspiegel von BRV, LCM und PER vorlag, wurden die Mediane der jeweiligen Wirkstoffspiegel von Patienten, die Anfallsfreiheit erlangten und denen, die keine Anfallsfreiheit erlangten, ermittelt. Die Mediane der jeweiligen Wirkstoffspiegel wurden ebenfalls für Responder und Non-Responder sowie für Patienten mit und ohne berichtete Nebenwirkungen ermittelt. Ein Box-Whisker-Plot mit Angabe des Medians und der Spannweite der Messwerte wurden erstellt. Mithilfe des Mann Whitney U-Tests wurde die statistische Signifikanz (Wahrscheinlichkeitsniveau von $p < 0,05$) hinsichtlich des Therapieansprechens ermittelt.

Das Auftreten von Nebenwirkungen und die Häufigkeit von Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Wirkstoffspiegel (unterhalb, innerhalb und oberhalb des Referenzbereichs) wurden absolut und prozentual angegeben.

1.3 Ergebnisse

Der mediane Plasmaspiegel der jeweils 100 Messwerte betrug für BRV 1,95 µg/ml (min. 0,16 und max. 5,81 µg/ml), für LCM 9,91 µg/ml (min. 1,92 und max. 25,92 µg/ml) und für PER 268 µg/l (min. 51 und max. 1553 µg/l), die damit innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche lagen.

Anfallsfreiheit wurde bei 34 (BRV), 41 (LCM) sowie 29 (PER) Patienten dokumentiert. Ein signifikanter Unterschied der bestimmten Wirkstoffspiegel hinsichtlich berichteter und nicht berichteter Anfallsfreiheit zeigte sich nicht (BRV $p = 1,000$; LCM $p = 0,243$ und PER $p = 0,113$). Siehe Abbildung 1 in Hentschel et al, 2024, Seite 28.

Als Responder wurden 53 (BRV), 61 (LCM) und 63 (PER) Patienten identifiziert. Signifikante Unterschiede in der Höhe der Wirkstoffspiegel zwischen Respondern und Non-Respondern zeigten sich nicht (BRV $p = 0,118$; LCM $p = 0,478$ und PER $p = 0,069$). Siehe Abbildung 2 in Hentschel et al, 2024, Seite 28.

Medikamentenbedingte Nebenwirkungen zum Zeitpunkt der Blutabnahme wurden in 6 (BRV), 9 (LCM) sowie 14 (PER) der jeweils 100 Fälle dokumentiert. Ein Unterschied in der Höhe des Wirkstoffspiegels und dem Auftreten bzw. Nicht-Auftreten von Nebenwirkungen konnte für keinen der Wirkstoffe (BRV, LCM oder PER) festgestellt werden. Siehe Abbildung 3 in Hentschel et al, 2024, Seite 28.

In den Fällen, in denen Nebenwirkungen berichtet wurden, erwiesen sich 83 % (5/6) (BRV), 56 % (5/9) (LCM) und 57 % (8/14) (PER) der Wirkstoffspiegel als referenzwertig. In 20 % (1/5) (BRV), 44 % (4/9) (LCM) und 7 % (1/14) (PER) lag dieser oberhalb, in keinem Fall (BRV und LCM) bzw. in 36 % (5/14) (PER) unterhalb des Referenzbereiches.

Die Dosierung wurde trotz berichteter Nebenwirkungen in 67 % (4/6) (BRV), 56 % (5/9) (LCM) und 50 % (7/14) (PER) unverändert fortgesetzt, in 17 % (1/6) (BRV), 33 % (3/9) (LCM) und 21 % (3/14) reduziert, in keinem Fall (BRV, LCM) und in 21 % (3/14) (PER) abgesetzt sowie in 17 % (1/6) (BRV), 11 % (1/9) (LCM) und 7 % (1/14) (PER) erhöht.

Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen unter BRV machten mit 67 % (4/6) Stimmungs- und Verhaltensstörungen aus. 50 % (3/6) der Patienten nahmen unspezifische ZNS-Nebenwirkungen mit Müdigkeit in 33 % (2/6) der Fälle sowie Koordinations- und Kognitionsprobleme in 17 % (jeweils 1 Fall) wahr.

Unter LCM wurden am häufigsten unspezifische ZNS-Nebenwirkungen mit Schwindel (56 %) (5/9) und Müdigkeit (22 %) (2/9) beschrieben. Des Weiteren traten Koordinationsprobleme (44 %) (4/9), kognitive Beeinträchtigungen (44 %) (4/9), Verhaltensstörungen (11 %) (1/9) und Beeinträchtigung der Stimmung (11 %) (1/9) auf. 67 % (6/9) der Patienten nahmen zur gleichen Zeit einen weiteren Natriumkanalblocker ein.

Unter PER wurden am häufigsten unspezifische ZNS-Nebenwirkungen (71 %) (10/14) mit Müdigkeit (43 %) (6/14) und Schwindel (29 %) (4/14) beschrieben. Des Weiteren traten Beeinträchtigung der Stimmung und des Verhaltens (36 %) (5/14), der Kognition (7 %) (1/14) und der Koordination (7 %) (1/14) auf.

In zehn Fällen wurde BRV als individueller Heilversuch außerhalb der Zulassung in Monotherapie eingesetzt, wobei in der überwiegenden Mehrzahl (9/10 Fälle) BRV Levetiracetam als Monotherapie ablöste. Bei 12 Patienten kam LCM als Monotherapie zur Anwendung und in einem Fall wurde PER als individueller Heilversuch in Monotherapie angewandt.

45 (BRV), 49 (LCM) und 15 (PER) der jeweils 100 Messergebnisse lagen über dem jeweiligen Referenzbereich, wobei in 91 % (BRV), 90 % (LCM) und 87 % (PER) die Dosis in der Folge unverändert blieb und in einem Fall (BRV) sowie in zwei Fällen (LCM) die Dosis erhöht wurde. Es gab keine Hinweise darauf, dass die absolute Höhe der Wirkstoffkonzentration die Dosisanpassung beeinflusste.

Wirkstoffspiegel oberhalb des Referenzbereiches gingen in 2 % (1/45) (BRV), 8 % (4/49) (LCM) und 7 % (1/15) (PER) der Fälle mit Berichten von Nebenwirkungen einher. Bei BRV und in einem von vier Fällen bei LCM wurde die Dosis reduziert, bei PER wurde der Wirkstoff abgesetzt.

Ein (BRV), keine (LCM) sowie 31 (PER) der jeweils 100 gemessenen Wirkstoffkonzentrationen lag(en) unterhalb des jeweiligen Referenzbereiches. Die Medikation von BRV wurde in der Folge nicht geändert. Unter der Medikation von PER wurde bei 81 % (25/31) der Patienten die Dosis belassen, 10 % (3/31) der Patienten die Dosis erhöht sowie in 10 % (3/31) der Fälle PER abgesetzt. Es gab keine Hinweise darauf, dass die absolute Höhe

der Wirkstoffkonzentration die Dosisanpassung beeinflusste. 16 % (5/31) (PER) der Patienten berichteten über Nebenwirkungen.

1.4 Diskussion

Für die neueren anfallssuppressiven Medikamente BRV, LCM und PER konnte kein Zusammenhang zwischen Wirksamkeit (Anfallsfreiheit oder Responderstatus) und der Höhe des jeweils gemessenen Wirkstoffspiegels festgestellt werden.

Ein Zusammenhang zwischen Berichten von Nebenwirkungen und der Höhe des Wirkstoffspiegels ergab sich ebenfalls nicht.

Ein Nutzen des TDM für das Erreichen einer besseren Wirksamkeit oder das Erreichen einer geringeren Nebenwirkungsrate konnte in unserem Kollektiv somit nicht festgestellt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass Patienten auch unter- oder oberhalb des jeweils definierten Referenzbereiches von der Medikation mit BRV, LCM oder PER profitierten. Andererseits konnte auch in vielen Fällen keine hinreichende Wirksamkeit erzielt werden, obwohl sich der Wirkstoffspiegel innerhalb des vorgegebenen Referenzbereiches befand (siehe Abbildung 1 und 2 in Hentschel et al, 2024, Seite 28).

Lag ein Plasmaspiegel außerhalb des jeweiligen Referenzbereichs (46 % (BRV), 49 % (LCM) und 46 % (PER)), führte dies in den meisten Fällen zu keiner Dosisanpassung (entsprechend einer Dosiserhöhung, wenn sich der Messwert unter dem Referenzbereich befand oder einer Dosisreduktion, wenn der Messwert oberhalb des Referenzbereiches lag). Die Medikation wurde in 93 % (42/45) (BRV), 92 % (45/49) (LCM) sowie 85 % (39/46) (PER) der Fälle nicht angepasst. Eine Abhängigkeit der Dosisanpassung von der Höhe des Wirkstoffspiegels konnte hierbei nicht festgestellt werden.

Dies wirft die Frage nach der Aussagekraft eines Referenzbereichs auf, der nicht individuell, sondern bevölkerungsbezogen erhoben wurde. Die ILAE definiert den Referenzbereich als einen von einem Labor festgelegten Bereich von Wirkstoffkonzentrationen, der einen unteren Grenzwert angibt, unterhalb dessen eine Wirkung relativ unwahrscheinlich ist, und einen oberen Grenzwert, oberhalb dessen eine toxische Wirkung relativ wahrscheinlich ist (Patsalos et al., 2008). Die AGNP ergänzt diese Definition um die Annahme, dass oberhalb des Referenzbereichs keine zusätzliche Wirkung zu erwarten ist und ver-

wendet den Begriff „therapeutischer Referenzbereich“ (Hiemke et al., 2018). Die Bezeichnung des „therapeutischen Referenzbereichs“ wird von manchen Diagnostiklaboratorien wiederum unkritisch verkürzt als „therapeutischer Bereich“ angegeben. Im Kontext der ASM-Therapie ist es jedoch nicht angemessen, den Begriff des Referenzbereichs mit dem Begriff des therapeutischen Bereichs gleichzusetzen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass die Evidenz dieser populationsbezogenen Referenzbereiche nicht selten fraglich ist. Zum Beispiel basiert der BRV-Referenzbereich, der von der AGNP angegeben wird, auf einer Phase 1 Studie (Stockis et al., 2014). Die Ausrichtung der Therapie auf die Aufrechterhaltung eines vermeintlich therapeutischen Wirkstoffspiegels kann zudem zu einer Verunsicherung von Patienten führen (St Louis, 2009).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass das Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie individuell sehr verschieden ist. Die Bewertung eines Messergebnisses anhand eines definierten populationsbezogenen Referenzbereichs kann dieses therapeutische Ansprechen nicht hinreichend abbilden. Die empirische Ermittlung eines patientenindividuellen Wirkstoffspiegels ist die beste Möglichkeit, um ein optimales Nutzen-Risiko-Profil für jeden einzelnen Patienten zu erreichen (Brandt et al., 2008; Hiemke et al., 2018; Holford et al., 2022; Johannessen Landmark et al., 2020; Patsalos et al., 2008; Patsalos et al., 2018).

Als Limitationen dieser Studie ist zu berücksichtigen, dass das Design retrospektiv und die Bewertung der Wirksamkeit und Nebenwirkungsfrequenz entscheidend von der Richtigkeit der Aussagen (beabsichtigt oder unbeabsichtigt) der Patienten abhängt. Die Angabe der Anfallshäufigkeit basiert auf Erinnerungen und ggf. Aufzeichnungen der Patienten. Epileptische Anfälle werden nicht immer vom Patienten selbst bemerkt und könnten entsprechend in niedrigerer Frequenz berichtet worden sein. Dies gilt insbesondere für komplex-fokale Anfälle (Blachut et al., 2017; Hoppe et al., 2007), die in dem vorliegenden Patientenkollektiv mit einer Prävalenz von 83 % (BRV), 83 % (LCM) und 91 % (PER) vorkam. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass manche Patienten im Vorfeld einer Arztkonsultation eine höhere Adhärenz bezüglich ihrer Medikamenteneinnahme zeigten, was sich folglich auf den gemessenen Wirkstoffspiegel ausgewirkt haben könnte.

Nicht immer wird ein Zusammenhang zwischen anfallssuppressiver Medikation und den hierdurch bedingten Nebenwirkungen hergestellt. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden zudem nicht immer proaktiv vom Patienten geäußert.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde das Erreichen von Anfallsfreiheit sowie das Erreichen einer ≥ 50 %-Anfallsreduktion unter BRV, LCM und PER im Vergleich zu anderen Studien (Hou et al., 2021; Lattanzi et al., 2021; Villanueva et al., 2022; Zadeh et al., 2015) häufig berichtet; wobei eine lange Einnahmedauer der Medikation von BRV im Mittel 29,1 Monate, von LCM im Mittel 64,2 Monate und von PER im Mittel 44,9 Monate in der vorliegenden Patientenpopulation vorlag. Dies könnte zu einer positiven Selektion geführt haben, da Patienten, die zuvor nicht von der Medikation profitierten und somit die Medikation bereits abgesetzt hatten, nicht miterfasst wurden.

Insgesamt wurden nur wenige Nebenwirkungen dokumentiert, jeweils 6 % (BRV), 9 % (LCM) und 14 % (PER). In den meisten dieser Fälle wurde die Medikation in der Folge nicht verändert. 83 % (5/6) (BRV), 56 % (5/9) (LCM) und 50 % (7/14) (PER) der Patienten, die von medikamentenbedingten Nebenwirkungen berichteten, waren Responder. Die Entscheidung zur Beibehaltung der Medikation erscheint in diesen Fällen nachvollziehbar, um die erzielte Wirksamkeit nicht zu gefährden. Die höhere Rate berichteter Nebenwirkungen unter PER im Vergleich zu BRV und LCM könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich die Patienten aufgrund der verordneten abendlichen Gabe den Nebenwirkungen Müdigkeit und Schwindel (zusammen 71 %) eher bewusst waren. Nebenwirkungen wurden nur zum Zeitpunkt der aktuellen Vorstellung, zu der der Plasmaspiegel bestimmt wurde, erfasst. Dies erklärt die insgesamt niedrige Frequenz berichteter Nebenwirkungen. In 67 % der Fälle wurde LCM in Kombination mit einem weiteren Natriumkanalblocker (Oxcarbazepin oder Lamotrigin) verordnet, was zu einer Verstärkung der ZNS-Nebenwirkungen beigetragen haben könnte.

Eine bessere Toleranz gegenüber Nebenwirkungen und ein Nachlassen von Nebenwirkungen im Therapieverlauf kann ebenfalls einen Einfluss auf die niedrige Frequenz berichteter Nebenwirkungen gehabt haben.

Die dokumentierten Nebenwirkungen entsprachen den bekannten medikamentösen Nebenwirkungen der jeweiligen Substanzen (BRV, LCM oder PER) (Estévez-María und Garamendi-Ruiz, 2022; Villanueva et al., 2018; Villanueva et al., 2022; Yang et al., 2021).

1.5 Zusammenfassung

In dieser Studie konnte demonstriert werden, dass die Höhe der Wirkstoffkonzentrationen von Brivaracetam, Lacosamid und Perampanel keinen Rückschluss auf die Wirksamkeit oder Auftretswahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen dieser Substanzen zulässt. Eine Dosisanpassung aufgrund von Wirkstoffkonzentrationen, die außerhalb der Referenzbereiche lagen, erfolgte lediglich in seltenen Fällen. Eine Abhängigkeit der Dosisanpassung von der Höhe des Wirkstoffspiegels konnte hierbei nicht festgestellt werden. Insgesamt wurden nur wenige Nebenwirkungen berichtet, in der überwiegenden Mehrheit der Fälle wurde die Medikation nicht verändert und Nebenwirkungen toleriert, um mutmaßlich die Wirksamkeit der anfallssuppressiven Medikation nicht zu gefährden. Die vorliegende Arbeit demonstriert, dass die Wirkstoffspiegel von Brivaracetam, Lacosamid und Perampanel im untersuchten Patientenkollektiv, auch in Bezug auf den jeweiligen Referenzbereich, keine Rolle für die klinische Entscheidungsfindung einer Dosisanpassung spielten. Zudem konnte gezeigt werden, dass aus der Höhe der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen keine Vorhersage über das Auftreten von Nebenwirkungen möglich war. Unabhängig von den dargestellten Ergebnissen erscheint die Bestimmung von Wirkstoffspiegeln sinnvoll, um die Adhärenz von Epilepsiepatienten zu überprüfen.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Aícua-Rapún I, André P, Rossetti AO, Ryvlin P, Hottinger AF, Decosterd LA, Buclin T, Novy J. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. *Ann Neurol* 2020; 87: 22–29

Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10: 306-14; quiz 315-6

Blachut B, Hoppe C, Surges R, Elger C, Helmstaedter C. Subjective seizure counts by epilepsy clinical drug trial participants are not reliable. *Epilepsy Behav : E&B* 2017; 67: 122–127

Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, Pohlmann-Eden B. "Therapeutic drug monitoring" in *Epileptologie und Psychiatrie. Nervenarzt* 2008; 79: 167–174

Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3: CD011501

Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 901–914

Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279–286

Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 643–657

Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, Curtis M de, Perucca P. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18024

Doty P, Rudd GD, Stoehr T, Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 145–148

Estévez-María JC, Garamendi-Ruiz I. The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: A scoping review. *Epilepsy Behav : E&B* 2022; 134: 108777

Ferlazzo E, Russo E, Mumoli L, Sueri C, Gasparini S, Palleria C, Labate A, Gambardella A, Sarro G de, Aguglia U. Profile of brivaracetam and its potential in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 2967–2973

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017; 88: 296–303

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482

French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012; 79: 589–596

Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, Hatakeyama S, Ohgoh M, Ueno M, Nishizawa Y. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1331–1340

Hentschel M, Stoffel-Wagner B, Surges R, Wrede R von, Dolscheid-Pommerich RC. Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy. *Epilepsia* 2024; 65: 620–629

Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller M, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia M, Stegmann B, Steimer W, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9–62

Holford N, Ma G, Metz D. TDM is dead. Long live TCI! *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 1406–1413

Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol* 2007; 64: 1595–1599

Hou L, Peng B, Zhang D, Yang J, Wang Y, Tong L, Li S, Wang Q, Zhao J. Clinical Efficacy and Safety of Lacosamide as an Adjunctive Treatment in Adults With Refractory Epilepsy. *Front Neurol* 2021; 12: 712717

Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16: 227–238

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319

Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Chiesa V, Dainese F, Maria G de, Didato G, Falcicchio G, Fanella M, Ferlazzo E, Fisco G, Gangitano M, Giallonardo AT, Giorgi FS, La Neve A, Mecarelli O, Montalenti E, Piazza F, Pulitano P, Quarato PP, Ranzato F, Rosati E, Tassi L, Di Bonaventura C. Adjunctive Brivaracetam in Focal Epilepsy: Real-World Evidence from the BRIVAracetam add-on First Italian netwoRk STudy (BRIVAFIRST). *CNS Drugs* 2021; 35: 1289–1301

Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* 2021; 35: 935–963

Nicolas J-M, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, Huang Y, Chanteux H, Staelens L, Matagne A, Mathy F-X, Mercier J, Stockis A, Carson RE, Klitgaard

H. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* 2016; 57: 201–209

Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276

Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit* 2018; 40: 526–548

Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol* 2020; 19: 544–556

Perucca E, Yasothan U, Clincke G, Kirkpatrick P. Lacosamide. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 973–974

Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12: 271–280

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–521

St Louis EK. Monitoring antiepileptic drugs: a level-headed approach. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 115–119

Stockis A, Watanabe S, Rouits E, Matsuguma K, Irie S. Brivaracetam single and multiple rising oral dose study in healthy Japanese participants: influence of CYP2C19 genotype. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 394–399

Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2007: CD002216

Vickrey BG, Hays RD, Engel J, Spritzer K, Rogers WH, Rausch R, Graber J, Brook RH. Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life. *Ann Neurol* 1995; 37: 158–166

Villanueva V, D'Souza W, Goji H, Kim DW, Liguori C, McMurray R, Najm I, Santamarina E, Steinhoff BJ, Vlasov P, Wu T, Trinkka E. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice. *J Neurol* 2022; 269: 1957–1977

Villanueva V, Montoya J, Castillo A, Mauri-Llerda JÁ, Giner P, López-González FJ, Piera A, Villanueva-Hernández P, Bertol V, Garcia-Escrivá A, Garcia-Peñas JJ, Garamendi I, Esteve-Belloch P, Baiges-Octavio JJ, Miró J, Falip M, Garcés M, Gómez A, Gil-López FJ, Carreño M, Rodríguez-Uranga JJ, Campos D, Bonet M, Querol R, Molins A, Tortosa D, Salas-Puig J. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia* 2018; 59: 1740–1752

Yang C, Peng Y, Zhang L, Zhao L. Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients With Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 694381

Yang X, Bogner J, He T, Mohammed M, Niespodziany I, Wolff C, Esguerra M, Rothman SM, Dubinsky JM. Brivaracetam augments short-term depression and slows vesicle recycling. *Epilepsia* 2015; 56: 1899–1909

Zadeh WW, Escartin A, Byrnes W, Tennigkeit F, Borghs S, Li T, Dedeken P, Backer M de. Efficacy and safety of lacosamide as first add-on or later adjunctive treatment for uncontrolled partial-onset seizures: A multicentre open-label trial. *Seizure* 2015; 31: 72–79

2. Veröffentlichung

Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care
of people with epilepsy

Matthias Hentschel, Birgit Stoffel-Wagner, Rainer Surges, Randi von Wrede,
Ramona Christina Dolscheid-Pommerich

Epilepsia

Epilepsia 2024; 65: 620-629

DOI: 10.1111/epi.17873

Received: 25 August 2023 | Revised: 19 December 2023 | Accepted: 19 December 2023

DOI: 10.1111/epi.17873

Epilepsia®

RESEARCH ARTICLE

Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy

Matthias Hentschel¹  | Birgit Stoffel-Wagner¹ | Rainer Surges² |
Randi von Wrede²  | Ramona Christina Dolscheid-Pommerich¹

¹Institute of Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

²Department of Epileptology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

Correspondence

Matthias Hentschel, Institute of Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, University Hospital Bonn, Venusberg Campus 1, 53127 Bonn, Germany.
Email: matthias.hentschel@ukbonn.de

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine whether clinical efficacy and reported adverse effects (AEs) of the newer antiseizure medications (ASMs) brivaracetam (BRV), lacosamide (LCM), and perampanel (PER) have been associated with plasma levels of these ASMs. We also investigated whether plasma levels outside the reference range has led to dose adjustments.

Methods: Plasma levels of 300 people with epilepsy (PWE) seen at our tertiary epilepsy center were determined by liquid chromatography–tandem mass spectrometry.

PWE received BRV ($n = 100$), LCM ($n = 100$), or PER ($n = 100$), in most cases in polytherapy. Demographic and clinical data were retrospectively analyzed and related to plasma levels. Clinical efficacy of BRV, LCM, or PER was assessed retrospectively by comparing seizure frequency at the time of current blood draw with seizure frequency at the time of first administration. AEs were also recorded and, if reported, compared retrospectively with the time of first administration.

Results: No significant associations were found between plasma levels of BRV, LCM, or PER and seizure freedom (BRV, $p = 1.000$; LCM, $p = .243$; PER, $p = .113$) or responder status (BRV, $p = .118$; LCM, $p = .478$; PER, $p = .069$) at presentation. There was also no pattern between plasma levels and the occurrence of AEs. In the majority of cases, drug levels outside the reference ranges have not led to adjustments in the daily doses of BRV (93.5%), LCM (93.9%), or PER (89.1%).

Significance: Plasma levels at a given time point did not allow conclusions to be drawn about seizure control or the occurrence of AEs. Our findings indicate that efficacy and tolerability cannot be predicted based on averaged data from a single plasma measurement due to high interindividual variability. Instead, individual reference values should be established when sufficient clinical data are available, in line with the 2008 International League Against Epilepsy position paper on therapeutic drug monitoring.

Randi von Wrede and Ramona Christina Dolscheid-Pommerich contributed equally.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2023 The Authors. *Epilepsia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy.

KEYWORDS

antiseizure medication, brivaracetam, epilepsy, lacosamide, perampanel, reference range, therapeutic drug monitoring

1 | INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic disease with a worldwide prevalence of approximately .5%–1%.^{1,2} Various etiologies, such as structural lesions, autoimmune diseases, genetic mutations, metabolic disorders, or infectious diseases, can lead to an increased probability of epileptic seizures. Although there are other therapeutic options, such as resective procedures, neurostimulation, or nutritional therapies, pharmacotherapy is considered the basis of treatment.³ In pharmacotherapy, antiseizure medications (ASMs) with different mechanisms of action are used with the aim of achieving seizure freedom or at least a reduction in the frequency of seizures, with the best possible drug tolerability.^{4,5} Although the use of novel ASMs has not demonstrated superiority in terms of seizure freedom, their improved pharmacokinetic properties or better tolerability may be advantageous in individual cases.^{6,7}

Treatment with up to two ASM leads to seizure freedom in two thirds of people with epilepsy (PWE). The remaining PWE do not achieve this goal and are considered to be drug resistant.^{6,7} Drug-resistant epilepsy is defined as nonsustained seizure freedom on medication with two tolerated, appropriately selected and used ASMs (as monotherapy or in combination).⁸ Accordingly, the appropriate choice of drug is of high importance.⁵ Quality of life is impaired not only by seizures, comorbidities, and their social and medicolegal impact, but also by potential adverse effects (AEs) upon ASM administration.^{9,10} Therefore, the recording of drug tolerability is crucial for clinical therapy management. At disease onset, the main focus is on seizure freedom or reduction of seizure frequency. With persistent seizures, reducing AEs upon ASM administration becomes increasingly important for PWE. The recording of AEs might be difficult, as PWE sometimes do not report these spontaneously or AEs are not assigned to the ASM (e.g., weight loss, aggressiveness). Attempts are made to assess AEs through anamnesis, third-party anamnesis, blood level examination, and if necessary, neuropsychological tests.¹¹ In recent years, newly approved drugs, including brivaracetam (BRV), lacosamide (LCM), and perampanel (PER), are increasingly used. These drugs are considered third generation ASMs. BRV is a modulator of the synaptic vesicle protein 2A (SV2A), which is thought to result in a decreased neurotransmitter release

Key points

- Plasma levels in 300 PWE treated with BRV ($n = 100$), LCM ($n = 100$), or PER ($n = 100$) were assessed for a possible association with seizure control and AEs
- Plasma levels of BRV, LCM, and PER at the time of a single blood draw were not associated with seizure control or AEs
- Plasma levels of BRV, LCM, and PER at the time of a single blood draw had no apparent effect on clinical decision-making at our tertiary epilepsy center

into the synaptic cleft.^{12–14} It binds with a high affinity to SV2A.^{10,15} PER inhibits noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid glutamate receptors,^{16,17} and LCM selectively increases the slow inactivation of voltage-gated sodium channels.^{18–21}

All above-discussed ASMs have linear pharmacokinetics, that is, their dose correlates proportionally with their blood concentration.⁴ For ASMs, therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended. However, there is limited evidence for benefits of routine monitoring of ASMs in general.^{4,22,23} Reasons for TDM include pharmacokinetic variability, for example, possible pharmacokinetic interactions with other agents (decrease or increase in drug level), clinical signs of intoxication, checking adherence (screening for compliance/incorrect drug intake), and altered metabolism due to organ dysfunction.^{4,22,24–27} It is assumed that most PWE will have an optimal clinical response when their blood concentration is within the respective reference range of the ASM.^{4,22} According to the 2008 International League Against Epilepsy (ILAE) position paper by Patsalos et al.,²² a reference range should always apply to an individual and not to a collective. The goal is to establish an optimal plasma target for each individual patient, taking into account efficacy and AEs. Unfortunately, it is not uncommon that only limited information is available on the course of blood levels. Population-based reference ranges often differ due to lack of evidence. For newer ASMs such as BRV, LCM, and PER, there is a need for research to further investigate the importance of determining plasma levels for

seizure control and the detection or prediction of side effects in systematic studies.^{4,22,28} The aim of the present study was to determine whether clinical efficacy and reported AEs could be derived from a plasma level at a given time point. We also investigated whether plasma levels outside the reference range led to dose adjustments.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Study design and population

We retrospectively analyzed the data of 300 PWE seen at our tertiary epilepsy center. These patients were treated from December 17, 2020 to January 12, 2022. PWE received either BRV ($n = 100$), LCM ($n = 100$), or PER ($n = 100$), in most cases in polytherapy, but in monotherapy in 10 cases with BRV (off-label), 12 cases with LCM, and one case with PER (off-label). Inclusion criteria were diagnosis of epilepsy and medication with BRV, LCM, or PER. Exclusion criteria were insufficient data for analysis, absence of a diagnosis of epilepsy, discontinuation of medication due to diagnostic electroencephalographic recording, and simultaneous intake of more than one of these drugs (BRV, LCM, and PER). Blood was drawn only once from each patient. The study was approved by the local medical ethics committee at the University Hospital Bonn.

2.2 | Data collection

Clinical data and laboratory values were obtained from the patients' medical records to retrospectively evaluate efficacy and tolerability of BRV, LCM, and PER. The following demographic data were collected: sex, age, age at epilepsy onset, duration of epilepsy, type of seizure, additional dissociative seizures, etiology of epilepsy, seizure frequency (seizure freedom, ≤ 10 seizures/year, or > 10 seizures/year, according to Vickrey et al.²⁹), comorbidities, number of concomitant prescribed ASMs, other non-ASM comedication, number of previously prescribed ASMs, condition after epilepsy surgery, vagus nerve stimulation, legal care, native German speaker, and AEs reported upon ASM administration. Baseline seizure frequency was determined from the patients' medical records at the time of first prescription of the respective drug. The response rate was evaluated based on seizure frequency reported at the time of the current blood draw. AEs were evaluated according to medical reports at the time of the present blood draw and retrospectively at the time of the initial prescription.

2.3 | Definitions

Patients taking BRV, LCM, or PER were each divided into either a seizure-free or a non-seizure-free group. Patients were further classified as responders or nonresponders. Responders were defined as patients who achieved at least a 50% reduction in seizure frequency following the first application of the respective ASM. Nonresponders did not achieve a 50% reduction in seizure frequency. For AEs, patients were divided into those who reported AEs and those who did not.

2.4 | Statistical analysis

Data analysis was performed using MedCalc version 20.011 (MedCalc Software). Plasma levels were not normally distributed (Shapiro–Wilk test). Median plasma levels were compared between seizure-free and non-seizure-free patients, between responders ($\geq 50\%$ reduction) and nonresponders ($< 50\%$ reduction), and between patients with and without AEs. Statistical significance was calculated with the Mann–Whitney U -test. Median and range were determined. The threshold for significance was set at a probability level of $p < .05$. In the tolerability analyses, AEs were described with absolute frequencies and percentages. The difference in dose adjustment between plasma levels above the reference range and plasma levels below or within the reference range was determined with absolute frequencies and percentage. Univariate logistic regression analysis was used to examine predictors that were potentially significantly associated with plasma levels outside the reference range as dependent variables (Supplement S1).

2.5 | Methods

The plasma concentration was measured at our central laboratory as part of routine diagnostics. For only six patients (BRV, $n = 1$; LCM, $n = 4$; PER, $n = 1$), no data were available on whether the sample was taken at trough level, as all of those were emergency admissions. There were no other emergency admissions. Quantitative analysis was performed using liquid chromatography combined with mass spectrometry (LC–MS/MS) consisting of a LC-20 UFCL (Shimadzu) and a Triple Quad 4500 (AB Sciex). Plasma concentrations were determined by Chromsystems-MassTox Antiepileptic Drugs (Chromsystems Instruments and Chemicals). For LCM and PER, the reference range of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) (German-speaking

working group on neuropsychopharmacology) consensus guideline³⁰ and for BRV the officially acknowledged reference range in Norway²⁸ were used. The reference range of the AGNP for BRV is given for a twice-daily dose of 50 mg, and recommended daily doses are 50–200 mg. However, in our patient population, most patients (85%) were taking a different dose (8% <100 mg, 77% >100 mg), and 5% were even above 200 mg, which corresponds to off-label use. The measurement range for BRV was .20–9.00 µg/mL, for LCM .20–25.00 µg/mL, and for PER 20–2250 µg/L. The lower limit of quantification was .20 µg/mL for BRV, .20 µg/mL for LCM, and 20 µg/L for PER. The coefficient of variation as a measure for precision was 7.32 for BRV, 4.92 for LCM, and 2.32 for PER. Isotope-labeled quality control samples and isotope-labeled internal standards were used to determine the accuracy, which was at any time within $\pm 20\%$. BRV, LCM, and PER drug levels were considered within the reference range if they were $\geq .20$ and ≤ 2.00 µg/mL (BRV), ≥ 1.00 and ≤ 10.00 µg/mL (LCM), and ≥ 180 and ≤ 980 µg/L (PER). The central laboratory is accredited according to DIN EN ISO 15189.

3 | RESULTS

Patient characteristics are described in Table 1.

3.1 | Brivaracetam

The median plasma level measured at the time of presentation was 1.95 µg/mL (range = .16–5.81).

Thirty-four patients reported seizure freedom. There was no statistically significant difference in plasma levels between patients with seizure freedom (median 1.86 µg/mL, range = .16–5.81) and those without (1.96 µg/mL, range = .38–4.82, $p = 1.000$). The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 1.

Fifty-three patients were responders. There was no statistically significant difference in plasma level between responders (median = 2.01 µg/mL, range = .16–5.81) and nonresponders (median = 1.75 µg/mL, range = .38–4.39, $p = .118$). The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 2.

Of the 100 plasma values, 46 were outside the reference range, with 45% above and 1% below. For plasma concentrations above the reference range, the dose was reduced or discontinued in three cases (6.7%), left unchanged in 41 cases (91.1%), and increased in one case (2.2%). One value was below the reference range, and the dose was left unchanged.

Drug-associated AEs were reported in six cases (five within, one above reference range) with a median plasma

level of 1.17 µg/mL (range = .60–5.81) compared with 1.96 µg/mL (range = .16–4.82) in the patient group without reported AEs. The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 3. Reported AEs included fatigue (2/6), dizziness (1/6), cognitive impairment (1/6), coordination problems (1/6), agitation (1/6), and irritability (3/6, whereby two of the three patients had previously taken levetiracetam and experienced the same AEs of irritability/aggressiveness). Supplement S2 provides a summary of the reported AEs.

In one of these six cases (outlier, i.e., greater than the upper quartile plus three times the interquartile range), the dose was reduced. This patient was receiving off-label monotherapy (200 mg/day). Five of six patients were responders.

3.2 | Lacosamide

The median plasma level measured at the time of presentation was 9.91 µg/mL (range = 1.92–25.92).

Forty-one patients reported seizure freedom. There was no statistically significant difference in plasma levels between patients with seizure freedom (median = 9.37 µg/mL, range = 1.92–16.97) and those without (median = 10.04 µg/mL, range = 2.93–25.92, $p = .243$). The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 1.

Sixty-one patients were responders. There was no statistically significant difference in plasma level between responders (median = 9.57 µg/mL, range = 1.92–16.97) and nonresponders (median = 10.04 µg/mL, range = 2.93–25.92, $p = .478$). The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 2.

Of the 100 plasma values, 49 were outside (above) the reference range, with the dose reduced or discontinued in three cases (6.1%), unchanged in 44 cases (89.8%), and increased in two cases (4.1%).

Drug-associated AEs were reported in nine cases (five within, four above reference range), with a median plasma level of 9.37 µg/mL (range = 5.56–16.14), compared with 9.95 µg/mL (range = 1.92–25.92) in the patient group without reported AEs. The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 3. Reported AEs included dizziness (5/9), fatigue (2/9), cognitive impairment (4/9), coordination problems (4/9), and mood and behavioral disturbances (1/9). Supplement S2 gives a summary of the reported AEs.

The dose was reduced in a small number of cases (3/9) where AEs were reported. The majority (8/9) of AEs reported under LCM had not been described at the time of the first LCM administration. In one case, the AE (dizziness) was reported initially, but was significantly aggravated by the medication with LCM and was attributed to the LCM.

TABLE 1 Patient characteristics.

Feature	BRV	LCM	PER
Sex, female, %	45 (<i>n</i> = 100)	53 (<i>n</i> = 100)	55 (<i>n</i> = 100)
Age, years, mean $\pm$ SD/range	43.3 $\pm$ 17.5/18–89 (<i>n</i> = 100)	44.1 $\pm$ 17.3/18–87 (<i>n</i> = 100)	42.4 $\pm$ 13.8/19–74 (<i>n</i> = 100)
Age at epilepsy onset, years, mean $\pm$ SD/range	23.8 $\pm$ 19.7/0–88 (<i>n</i> = 96)	21.9 $\pm$ 20.1/0–84 (<i>n</i> = 95)	12.8 $\pm$ 11.3/0–53 (<i>n</i> = 85)
Duration of epilepsy, years, mean $\pm$ SD/range	19.4 $\pm$ 14.9/3–62 (<i>n</i> = 96)	22.2 $\pm$ 14.9/1–58 (<i>n</i> = 95)	29.2 $\pm$ 13.1/4–61 (<i>n</i> = 85)
Epilepsy type, focal/generalized/focal and generalized/unclassified, %	86/8/4/2 (<i>n</i> = 100)	89/4/3/4 (<i>n</i> = 100)	76/21/2/1 (<i>n</i> = 100)
Additional psychogenic seizures, %	6 (<i>n</i> = 99)	8 (<i>n</i> = 95)	5 (<i>n</i> = 99)
Etiology of epilepsy, unknown/structural/genetic/infectious/immune-mediated, %	37/49/6/1/7 (<i>n</i> = 100)	43/52/0/1/4 (<i>n</i> = 100)	39/46/14/0/1 (<i>n</i> = 100)
Seizure-free, %	12 (<i>n</i> = 100)	4 (<i>n</i> = 96)	2 (<i>n</i> = 98)
≤ 10 seizures/year, %	16 (<i>n</i> = 95)	18 (<i>n</i> = 96)	21 (<i>n</i> = 98)
> 10 seizures/year, %	72 (<i>n</i> = 95)	74 (<i>n</i> = 96)	75 (<i>n</i> = 98)
Responder rate, %	53 (<i>n</i> = 100)	61 (<i>n</i> = 100)	63 (<i>n</i> = 100)
Number of concomitant ASMs, mean $\pm$ SD/range	1.5 $\pm$ 1.0/0–5 (<i>n</i> = 100)	1.6 $\pm$ 1.1/0–4 (<i>n</i> = 100)	2.2 $\pm$ 1.0/0–5 (<i>n</i> = 100)
Dose, mg/day, mean, $\pm$ SD/range	169.8 $\pm$ 56.7/25–300 (<i>n</i> = 100)	367.0 $\pm$ 107.6/100–800 (<i>n</i> = 100)	7.3 $\pm$ 3.1/2–24 (<i>n</i> = 100)
Duration of therapy, months, mean $\pm$ SD/range	29.1 $\pm$ 21.1/1–68 (<i>n</i> = 96)	64.2 $\pm$ 54.1/1–159 (<i>n</i> = 99)	44.9 $\pm$ 36.0/2–113 (<i>n</i> = 100)
Comorbidity reported, %	82 (<i>n</i> = 100)	81 (<i>n</i> = 100)	69 (<i>n</i> = 100)
Number of previous ASMs, mean $\pm$ SD/range	4.3 $\pm$ 3.5/0–16 (<i>n</i> = 100)	4.4 $\pm$ 3.0/0–13 (<i>n</i> = 100)	5.3 $\pm$ 3.6/0–17 (<i>n</i> = 100)
Number of previous ASMs [seizure-free], mean $\pm$ SD/range	3.2 $\pm$ 2.9/0–12 (<i>n</i> = 34)	3.5 $\pm$ 2.2/0–10 (<i>n</i> = 41)	4.1 $\pm$ 3.2/0–17 (<i>n</i> = 30)
Number of previous ASMs [not seizure-free], mean $\pm$ SD/range	4.9 $\pm$ 3.7/0–16 (<i>n</i> = 66)	5.1 $\pm$ 3.3/0–13 (<i>n</i> = 59)	5.8 $\pm$ 3.6/0–15 (<i>n</i> = 70)
Former epilepsy surgery, %	7 (<i>n</i> = 100)	8 (<i>n</i> = 100)	13 (<i>n</i> = 100)
VNS, %	6 (<i>n</i> = 100)	8 (<i>n</i> = 100)	12 (<i>n</i> = 100)
Legal care, %	19 (<i>n</i> = 100)	31 (<i>n</i> = 100)	21 (<i>n</i> = 100)
Native German speaker, %	86 (<i>n</i> = 100)	93 (<i>n</i> = 100)	88 (<i>n</i> = 100)

Abbreviations: ASM, antiseizure medication; BRV, brivaracetam; LCM, lacosamide; PER, perampanel; VNS, vagus nerve stimulation.

In most cases (6/9), the concomitant medication consisted of a sodium channel blocker. Five of nine patients were responders.

3.3 | Perampanel

The median plasma level measured at the time of presentation was 268 $\mu\text{g/L}$ (range = 51–1553).

Twenty-nine patients reported seizure freedom. There was no statistically significant difference in plasma levels between patients with seizure freedom (median = 409 $\mu\text{g/L}$, range = 81–1243) and those without (median = 243 $\mu\text{g/L}$,

range = 51–1553, $p = .113$). The distribution of plasma concentrations is shown in [Figure 1](#).

Sixty-three patients were responders. There was no statistically significant difference in plasma level between responders (median = 314 $\mu\text{g/L}$, range = 72–1553) and nonresponders (median = 205 $\mu\text{g/L}$, range = 51–1149, $p = .069$). The distribution of plasma concentrations is shown in [Figure 2](#).

Of the 100 plasma values, 46 were outside the reference range, with 15% above and 31% below. For plasma concentrations above the reference range, the dose was reduced or discontinued in two cases (13.3%), and for those below the reference range, the dose was increased in three cases

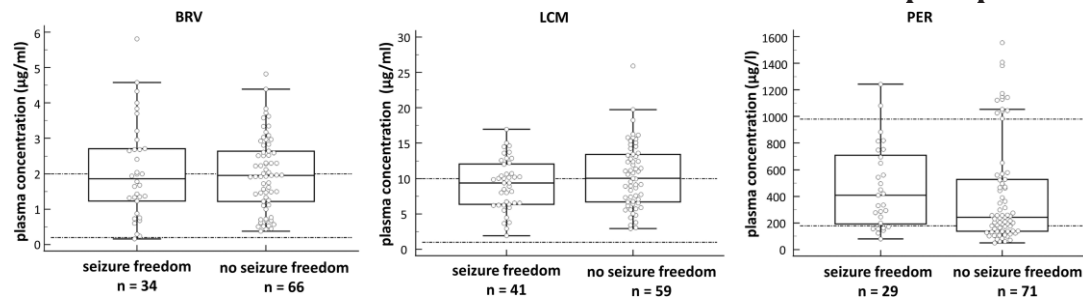


FIGURE 1 Comparison of plasma concentrations between seizure-free and non-seizure-free patients, illustrated as box-and-whisker plots. The horizontal lines represent the limits of the respective reference range. BRV, brivaracetam; LCM, lacosamide; n, number of cases; PER, perampanel.

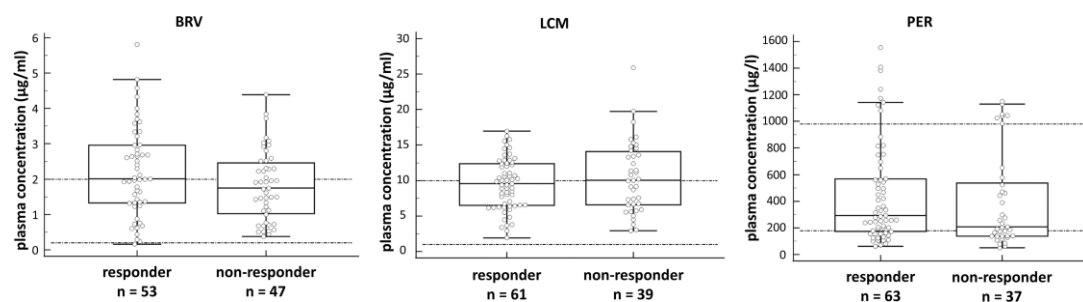


FIGURE 2 Comparison of plasma concentrations between responders and nonresponders, illustrated as box-and-whisker plots. The horizontal lines represent the limits of the respective reference range. BRV, brivaracetam; LCM, lacosamide; perampanel; n, number of cases.

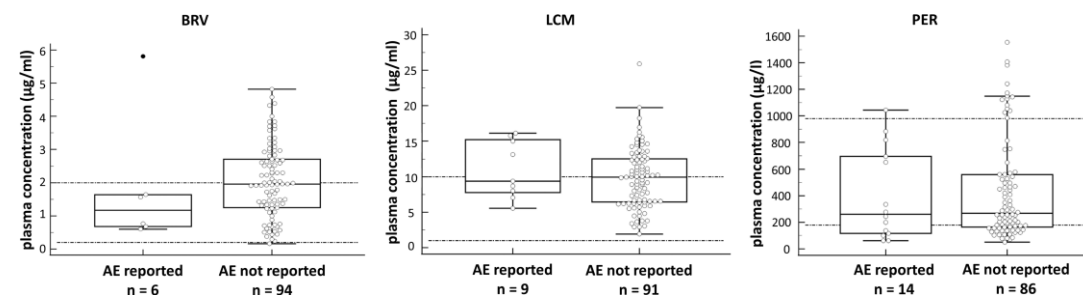


FIGURE 3 Comparison of plasma concentrations between patients with and without adverse effects (AEs), illustrated as box-and-whisker Plots. An outlier (BRV) is marked as a black dot, meaning that the value is larger than the upper quartile plus 3 times the interquartile range. The horizontal lines represent the limits of the respective reference range. BRV, brivaracetam; LCM, lacosamide; perampanel, n, number of cases.

(9.7%). In total, the dose was left unchanged in 38 cases (82.6%).

Drug-associated AEs were reported in 14 cases (eight within, one above, five below reference range), with a median plasma level of 261 µg/L (range = 62–1044),

compared with 268 µg/L (range = 51–1553) in the patient group without reported AEs. The distribution of plasma concentrations is shown in Figure 3. Reported AEs included fatigue (6/14), dizziness (4/14), mood and behavioral disturbances (5/14), cognitive impairment

(1/14), and coordination problems (1/14). None of the documented AEs had been described when the drug was first prescribed. Where AEs were reported, the drug dose remained unchanged in seven of 14, reduced in three, discontinued in three, and increased in one case. Supplement S2 gives a summary of the reported AEs. Seven of 14 patients were responders.

4 | DISCUSSION

TDM is routinely performed in all in- and outpatients at tertiary epilepsy centers. Apart from the high cost and results that may unsettle PWE or health care professionals, for example, very high plasma values without the occurrence of AEs, the benefit of TDM for newer ASM is under investigation. In this studied population, no significant association was found between plasma levels of BRV, LCM, or PER and seizure freedom or responder status at the time blood sampling was analyzed. There was also no clear pattern between plasma levels and the occurrence of AEs. These results are in line with other published studies.^{31–34}

In the vast majority of cases, plasma levels outside the reference ranges did not lead to dose adjustment. AEs were only reported in a small group of patients, for most of whom medication was neither changed nor discontinued. The analysis of these individual cases did not indicate a discernible trend in clinical decisions to modify medication according to blood values, and the limited number of cases precludes drawing dependable conclusions.

Efficacy and tolerability cannot be predicted from averaged data from a single plasma measurement due to high interindividual variability, as our results show. As BRV, LCM, and PER were maintained in most cases, this indicates a need to balance efficacy and tolerability.

With regard to population-based reference ranges for ASMs such as BRV, LCM and PER, it should be noted that there is a lack of evidence, which means that these ranges can vary greatly. The AGNP reference range for BRV (.5–.9 µg/mL for a 2 × 50 mg/day dosage), for example, is based on pharmacokinetic data from a phase 1 study.³⁵ This involved only a small number of subjects, all of whom were healthy young men. Because only a dosage of 2 × 50 mg/day is given for BRV, but most patients (85%) in our study received a different dosage (77% higher, 8% lower), we used the officially acknowledged reference range in Norway²⁸ for the evaluation. This reference range is also based on the phase 1 study mentioned above, but covering a wider dosing range, as the upper reference range was determined by extrapolating the pharmacokinetic data to the maximum approved dose of 200 mg/day.

In the case of BRV, the upper reference range was therefore not determined based on tolerability considerations, but on pharmacokinetic considerations.

For these reasons, it is considered most desirable to empirically determine the specific individual therapeutic ASM concentration or range for each patient, as a useful biomarker for maximally effective drug therapy with the fewest possible AEs.^{4,22,26,27} This should also minimize unnecessary dose adjustments. Unfortunately, there is typically limited information available on the trajectory of blood levels. For this reason, no specific reference ranges were established in our patient population, and monitoring of blood levels did not influence therapeutic decisions. Nevertheless, it would be beneficial to investigate the establishment of individual reference ranges in future studies. Reasons for not setting individual reference ranges include that patients are often treated by different physicians and in different facilities, which makes it elaborate to assess the course. The knowledge of how to define a patient-specific reference range and the motivation to determine it are likely to differ among the physicians. Additionally, ASM blood measurement is often not standardized in clinical practice, for example, due to logistical reasons. This may become more prevalent in the future. Involvement of different laboratories and thus possibly also different methods (high-performance LC-MS/MS or immunoassay) may result in limitations with regard to the comparability of the results.

In contrast to existing literature,^{36–39} the rate of achieved seizure freedom and seizure response was higher in the studied population. By comparison, the duration of ASM use studied was longer in our patient population (BRV, 29.1 months; LCM, 64.2 months; PER, 44.9 months), which certainly resulted in positive selection with overall better efficacy and tolerability due to the retrospective design and the assumption that ineffective or intolerable therapy would have been replaced at an earlier time point. AEs were rarely reported and somewhat more frequently upon PER medication (14%) than upon BRV (6%) and LCM (9%), possibly because patients were more aware of the AEs fatigue and dizziness (together 71.4%) upon PER due to the prescribed evening administration. Furthermore, medication dose of PER was changed somewhat more frequently than that of BRV or LCM (PER, 43%; BRV, 20%; LCM, 33%) when AEs were reported. As to be expected, most cases with AEs in the LCM group were comedicated with a sodium channel blocker. All patients who experienced AEs upon BRV administration had previously been administered LEV, with AEs already described upon LEV administration in five of six cases. The switch from LEV to BRV was made in four cases because of AEs upon LEV and in two cases because of the persistence of seizures. As the change in medication from LEV to BRV was not as

beneficial as hoped in terms of AEs, these were probably more likely to be accepted in the presence of a good responder rate (five of six).

The present study has several limitations. When selecting PWE, only patients for whom the responder rate could be assessed retrospectively were included. This may have resulted in a selection bias. Assessing seizure frequency is based on subjective information from PWE. It is well known that PWE do not always notice, remember, or report seizures. This is especially true for the occurrence of complex-partial seizures, which were frequent in our collective.^{40,41} A single drug level, even if determined under steady-state conditions in the trough level, may be a snapshot, as there may be large time gaps between presentation appointments, which is why adherence cannot always be reliably assessed.

AEs were extracted from medical records, which may be an inadequate source for systematically recording details of AEs. Changes in ASM comedication sometimes occurred since initial dosing with the corresponding ASM, which may have had an influence on the responder rate or AEs. Most patients were outpatients (BRV, 81%; LCM, 90%; PER, 89%), which may have resulted in a less consistent population. Because not all data for all patients were available for frequency analysis during the entire study period, the patients for whom the corresponding data were available were included. As individual AEs were not systematically queried, some AEs could have been missed, as it is known that AEs are not always expressed spontaneously and that patients may not relate them to their medication. AEs were reported less frequently upon the medication in question compared to other reviews and prospective studies.^{21,37–39,42} Only AEs at the time of the current presentation were considered, but not during the entire duration of ASM treatment. AEs sometimes subside during treatment or become better tolerated, so that they are no longer reported. The type of AEs reported and their frequency were comparable with what was previously reported.^{21,39,42,43} When assessing medication adjustment due to reported AEs, it should be noted that the total number of cases was low.

5 | CONCLUSIONS

In the present study, which reflects the everyday clinical practice of our tertiary epilepsy center, the drug levels found at the time of the current blood draw (within and outside their population-related reference ranges) do not allow any conclusions to be drawn about seizure control and the occurrence of side effects without follow-up. Our

results suggest that it is difficult or impossible to predict efficacy and tolerability from averaged data due to the high interindividual variability. Given the limited information available on blood level trends, blood level monitoring did not influence treatment decisions. We conclude that individual reference values should be established, according to the 2008 ILAE position paper,²² and investigated in further studies. However, follow-up assessment of plasma levels is important in principle. It is therefore necessary to focus more on this aspect through further research and, for example, additional education on the subject.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Substantial contributions to the conception or design of the work: all authors. *Acquisition of data:* Matthias Hentschel. *Analysis of data:* all authors. *Interpretation of data:* all authors. *Drafting the work and revising it critically for important intellectual content:* all authors. *Final approval of the version to be published:* all authors. *Agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved:* all authors.

ACKNOWLEDGMENTS

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

R.S. has received speaking fees from or served on advisory boards for Angelini, Arvelle, Bial, Desitin, Eisai, LivaNova, Janssen-Cilag, Novartis, Precisis, UCB Pharma, UnEEG, and Zogenix. R.v.W. has received speaking fees from, served on advisory boards for, or received travel support from Angelini, Arvelle, Bial, Cerbomed, Desitin, Eisai, Jazz Pharmaceuticals/GW Pharma, and UCB Pharma. None of this influenced this investigation. M.H., B.S.-W., and R.C.D.-P. report no disclosures relevant to the article. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available, as they contain information that could comprise the privacy of research participants.

ETHICS APPROVAL STATEMENT

The study was approved by the local medical ethics committee at the University Hospital Bonn (# 291/18).

ORCID

Matthias Hentschel  <https://orcid.org/0009-0002-5852-0466>

Randi von Wrede  <https://orcid.org/0000-0002-9430-5037>

REFERENCES

- Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*. 2001;10(4):306–16. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0584>
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
- Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
- Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Patsalos PN. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs: current status and future prospects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):227–38. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1724956>
- Löscher W, Klein P. The pharmacology and clinical efficacy of Antiseizure medications: from bromide salts to Cenobamate and beyond. *CNS Drugs*. 2021;35(9):935–63. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279–86. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM20002033420503>
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Witt J-A, Elger CE, Helmstaedt C. Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control? *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):141–3. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.013>
- Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:643–57. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S103468>
- Witt J-A, Helmstaedt C. Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy—approaching the individual patient. *Epilepsy Behav*. 2013;26(3):450–6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.015>
- Ferlazzo E, Russo E, Mumoli L, Sueri C, Gasparini S, Palleria C, et al. Profile of brivaracetam and its potential in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:2967–73. <https://doi.org/10.2147/NDT.S60849>
- Nicolas J-M, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*. 2016;57(2):201–9. <https://doi.org/10.1111/epi.13267>
- Yang X, Bognar J, He T, Mohammed M, Niespodziany I, Wolff C, et al. Brivaracetam augments short-term depression and slows vesicle recycling. *Epilepsia*. 2015;56(12):1899–909. <https://doi.org/10.1111/epi.13223>
- Bresnahan R, Panebianco M, Marson AG. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD011501. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011501.pub2>
- French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012;79(6):589–96. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182635735>
- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(7):1331–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x>
- Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(9):901–14. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0276-0>
- Doty P, Rudd GD, Stoeher T, Thomas D. Lacosamide. *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):145–8. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2006.10.002>
- Perucca E, Yasothan U, Clincke G, Kirkpatrick P. Lacosamide. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(12):973–4. <https://doi.org/10.1038/nrd2764>
- Yang C, Peng Y, Zhang L, Zhao L. Safety and tolerability of Lacosamide in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:694381. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.694381>
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239–76. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x>
- Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD002216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002216.pub2>
- Aicua-Rapún I, André P, Rossetti AO, Ryvlin P, Hottinger AF, Decosterd LA, et al. Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs: a randomized trial for dosage adjustment. *Ann Neurol*. 2020;87(1):22–9. <https://doi.org/10.1002/ana.25641>
- Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Mutschler Arzneimittelwirkungen. *Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie*, 11. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart. 2020.
- Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: a 2018 update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526–48. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000546>
- Brandt C, Baumann P, Eckermann G, Hiemke C, May TW, Rambeck B, et al. "therapeutic drug monitoring" in *Epileptologie und Psychiatrie. Nervenarzt*. 2008;79(2):167–74. <https://doi.org/10.1007/s00115-007-2325-x>

28. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:271–80. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S154388>
29. Vickrey BG, Hays RD, Engel J, Spritzer K, Rogers WH, Rausch R, et al. Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life. *Ann Neurol.* 1995;37(2):158–66. <https://doi.org/10.1002/ana.410370205>
30. Hiemke C, Bergemann N, Clement H, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1/2):9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
31. Steinhoff BJ, Hübers E, Kurth C, Jürges Kehl-Kork U. Plasma concentration and clinical effects of perampanel—the Kork experience. *Seizure.* 2019;67:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.022>
32. Contin M, Pondrelli F, Muccioli L, Mohamed S, Santucci M, Ferri L, et al. Relationship between plasma concentrations and clinical effects of perampanel: a prospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2020;112:107385. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107385>
33. Hillenbrand B, Wisniewski I, Jürges U, Steinhoff BJ. Add-on lacosamide: a retrospective study on the relationship between serum concentration, dosage, and adverse events. *Epilepsy Behav.* 2011;22(3):548–51. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.032>
34. Svendsen T, Brodtkorb E, Linge HL, Burns ML, Johannessen SI, Nakken KO, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetic variability of brivaracetam in adults with difficult-to-treat epilepsy. *Epilepsy Res.* 2022;183:106946. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2022.106946>
35. Stockis A, Watanabe S, Rouits E, Matsuguma K, Irie S. Brivaracetam single and multiple rising oral dose study in healthy Japanese participants: influence of CYP2C19 genotype. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(5):394–9. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-14-RG-010>
36. Paquette V, Culley C, Greanya ED, Ensom MHH. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review. *Seizure.* 2015;25:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.11.007>
37. Hou L, Peng B, Zhang D, Yang J, Wang Y, Tong L, et al. Clinical efficacy and safety of Lacosamide as an adjunctive treatment in adults with refractory epilepsy. *Front Neurol.* 2021;12:712717. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.712717>
38. Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, Casciato S, Chiesa V, Dainese F, et al. Adjunctive Brivaracetam in focal epilepsy: real-world evidence from the BRIVAracetam add-on first Italian network Study (BRIVAFIRST). *CNS Drugs.* 2021;35(12):1289–301. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00856-3>
39. Villanueva V, D'Souza W, Goji H, Kim DW, Liguori C, McMurray R, et al. PERMIT study: a global pooled analysis study of the effectiveness and tolerability of perampanel in routine clinical practice. *J Neurol.* 2022;269(4):1957–77. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10751-y>
40. Blachut B, Hoppe C, Surges R, Elger C, Helmstaedter C. Subjective seizure counts by epilepsy clinical drug trial participants are not reliable. *Epilepsy Behav.* 2017;67:122–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.036>
41. Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1595–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1595>
42. Estévez-María JC, Garamendi-Ruiz I. The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: a scoping review. *Epilepsy Behav.* 2022;134:108777. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108777>
43. Villanueva V, Montoya J, Castillo A, Mauri-Llerda JA, Giner P, López-González FJ, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: the 12-month GENERAL study. *Epilepsia.* 2018;59(9):1740–52. <https://doi.org/10.1111/epi.14522>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Hentschel M, Stoffel-Wagner B, Surges R, von Wrede R, Dolscheid-Pommerich RC. Value of drug level concentrations of brivaracetam, lacosamide, and perampanel in care of people with epilepsy. *Epilepsia.* 2024;65:620–629. <https://doi.org/10.1111/epi.17873>

Supplementary material 1. Univariate analysis.

Dependence BRV plasma level outside reference range from:	Sample size	n	OR	95% CI	P-value
Sex (female)	100	45	1.78	0.56 to 5.64	0.319
Sex (male)	100	55	0.56	0.18 to 1.79	0.319
Age	100	100	1.00	0.97 to 1.03	0.850
Focal	100	86	1.72	0.53 to 5.55	0.358
Unknown etiology	100	37	0.45	0.15 to 1.37	0.162
Structural etiology	100	49	3.09	0.91 to 10.49	0.056
Epilepsy prevalence period (years)	96	96	1.03	0.98 to 1.07	0.201
Concomitant ASM	100	100	1.91	0.91 to 3.98	0.056
Concomitant non- ASM. Y vs. N	58	58	1.41	0.14 to 14.26	0.779
Previous ASM medication	100	100	1.20	0.96 to 1.50	0.070
Total dose	100	100	1.02	1.01 to 1.03	<0.001
Comorbidity. Y vs. N	85	82	2.92	0.25 to 34.74	0.428

Univariate regression analysis revealed that the baseline characteristic associated with a likelihood of plasma level outside the reference range was the total dose (OR=1.02, 95% CI=1.01 - 1.03, $p<0.001$).

Dependence LCM plasma level outside reference range from:	Sample size	N	OR	95% CI	p-value
Sex (female)	100	53	1.00	0.46 to 2.20	0.990
Sex (male)	100	47	1.00	0.45 to 2.18	0.990
Age	100	100	0.99	0.97 to 1.02	0.601
Focal	100	89	2.85	0.71 to 11.46	0.120
Unknown etiology	100	43	0.43	0.19 to 0.97	0.040
Structural etiology	100	52	2.08	0.94 to 4.62	0.070
Epilepsy prevalence period (years)	95	95	0.97	0.94 to 1.00	0.040
Concomitant ASM	100	100	0.75	0.52 to 1.08	0.110
Concomitant non- ASM. Y vs. N	40	37	0.43	0.04 to 5.11	0.487
Previous ASM medication	99	99	0.85	0.73 to 0.97	0.016
Total dose	100	100	1.01	1.01 to 1.02	< 0.001
Comorbidity: Y vs. N	81	81	-	-	-

Univariate regression analysis revealed that the baseline characteristics associated with likelihood of plasma level outside the reference range was unknown etiology of epilepsy (OR=0.43, 95% CI 0.19 to 0.97, p=0.040), epilepsy duration (OR=0.97, 95% CI =0.94 - 1.00, p=0.040), previous ASM medication (OR=0.85, 95% CI=0.73 - 0.97, p=0.016) and total dose (OR=1.01, 95% CI=1.01 - 1.02, p<0.001).

Dependence PER plasma level outside reference range from:	Sample size	N	OR	95% CI	p-value
Sex (female)	100	55	0.69	0.31 to 1.52	0.354
Sex (male)	100	45	1.46	0.66 to 3.21	0.354
Age	100	100	0.98	0.96 to 1.01	0.282
Focal	100	76	0.65	0.26 to 1.63	0.358
Unknown etiology	100	39	0.72	0.32 to 1.62	0.424
Structural etiology	100	46	1.31	0.65 to 2.67	0.453
Epilepsy prevalence period (years)	85	85	0.96	0.92 to 0.99	0.013
Concomitant ASM	100	100	0.87	0.58 to 1.32	0.516
Previous ASM medication	100	100	1.01	0.90 to 1.12	0.925
Total dose	100	100	0.99	0.87 to 1.13	0.905
Comorbidity, Y vs. N	70	69	-	-	-

Abbreviations: number (n), odd's ratio (OR), 95% CI, yes (Y), no (N), brivaracetam (BRV), lacosamide (LCM) and perampanel (PER), anti-seizure medication (ASM).

Univariate regression analysis revealed that the baseline characteristics associated with likelihood of plasma level outside reference range for PER was epilepsy duration (OR=0.96, 95% CI 0.92 - 0.99, p=0.013).

Supplementary material 2. Adverse effects.

Drug	n	Mood and behavioral disturbances**	CNS AE***	Cognition****	Coordination*****	Other*****	Dose reduced	Drug discontinued
BRV n (%)	6	4 (67)	3 (50)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	1 (17)	0 (0)
PER n (%)	14	5 (36)	10 (71)	1 (7)	1 (7)	1 (7)	3 (21)	3 (21)
LCM n (%)	9	1 (11)	7 (78)	4 (44)	4 (44)	1 (11)	3 (33)	0 (0)
+sodium channel blocker*	6		4 (67) (Dizziness)	2 (33)	3 (50)		1 (17)***** 0 (0) 1 (17)*****	0 (0) 0 (0) 0 (0)

Suppl. 2 shows the adverse effects that occurred upon brivaracetam (BRV), lacosamide (LCM) and perampanel (PER). Multiple mentions possible.

Abbr.: number (n), percentage (%), central nervous system (CNS), adverse effect (AE), brivaracetam (BRV), lacosamide (LCM) and perampanel (PER).

*Sodium channel blocker: oxcarbazepine or lamotrigine

**Mood and behavioral disturbances: aggression/ feelings of aggression, irritation, nervousness or agitation, depression

***CNS AE: dizziness, fatigue, somnolence, headache

****Cognition: memory problems, difficulty in concentrating, naming, and psychomotor speed

*****Coordination: unsteadiness/balance, double or blurred vision, shaky hands/tremor

*****Other: nausea, malaise, tingling, increased salivation, skin exanthema

***** same patient

3. Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Professor Dr.med. Rainer Surges, Frau PD Dr.med. Randi von Wrede, Frau PD Dr.med. Ramona Dolscheid-Pommerich und Frau Professor Dr.med. Birgit Stoffel-Wagner für die außergewöhnliche und selbstlose Unterstützung von der Ideenfindung bis zur Vollendung dieser Arbeit. Besonders schätze ich ihre wertvollen Ideen und Anregungen, Geduld sowie ihre außergewöhnliche Hilfsbereitschaft in jeder Phase, die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Dank ihrer gemeinsamen Unterstützung wurde diese Arbeit möglich.