

Dirençli Fokal Epilepside Lakozamid Ek Tedavisi: 3. Basamak Merkez Tecrübemiz

Lacosamide add-on Treatment in Refractory Focal Epilepsy: The Experience of a Single Tertiary Center



Dr. Aslı AKYOL GÜRSES

Aslı AKYOL GÜRSES,¹ Emine GENÇ,² Bülent Oğuz GENÇ²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Ankara

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Özet

Amaç: Lakozamid, aksiyon potansiyelinin oluşumu ve yayılımından sorumlu sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırarak nöronal eksitabiliteyi azaltan 3. jenerasyon bir anti epileptik ajandır. Tanımlanan bu yeni etki mekanizması nedeniyle, diğer anti epileptiklere dirençli olgularda etkin olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada amaç; 3. basamak bir merkezde lakozamid ek tedavisine dair tecrübemizi paylaşarak, ajanın etkinliği ve tolerabilitesine yönelik gözlemlerimizi sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2014–Mayıs 2017 tarihleri arasında üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin epilepsi polikliniğinde değerlendirilen ve dirençli fokal epilepsi tanısıyla lakozamid başlanarak en az 6 aylık takip süresini tamamlayan hastaların kayıtları geriye dönük incelenmiştir. Nöbet sıklığında $\geq 50\%$ azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Seksen sekiz olgunun verileri incelenmiş; 6. ayda nöbetsiz olguların oranı %4.6, tedaviye yanıtı olguların oranı %55.6 olarak saptanmıştır. Tedavi yanıtını etkileyebilecek olası değişkenler açısından; eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanımı, manyetik rezonans görüntüleme anormal bulgu varlığı ve lakozamid eklenme evresi değerlendirilmiştir. Tanımlanan değişkenler açısından hastalarımızda yanıt oranları anlamlı farklılık göstermemiştir. %19 olguda yan etki gözlenmiş; en sık sersemlik, baş dönmesi ve uyku hali tanımlanmıştır. Yan etki nedeniyle ilacı bırakan hastamız olmamıştır.

Sonuç: Bulgularımız dirençli fokal epilepside lakozamid ek tedavisinin etkin olduğunu göstermektedir. Yan etki nedeniyle ilaç bırakan hastamızın olmayışı, ajanın aynı zamanda tolere edilebilir yan etki profiliyle güvenli bir seçenek olduğuna da işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Dirençli epilepsi; lakozamid; tedavi yanıtı.

Summary

Objectives: Lacosamide is a third-generation antiepileptic agent that selectively enhances slow inactivation of sodium channels that take part in generation and propagation of action potentials and results in the diminution of neuronal excitability. Because of this new mechanism of action, it is expected to be efficacious in patients with drug-resistant epilepsy. In this study, we aimed to assess the efficacy and tolerability of lacosamide add-on treatment in refractory epilepsy patients by presenting our experience in a tertiary referral center.

Methods: Medical records of refractory focal epilepsy patients who were followed in epilepsy outpatient clinic between October 2014 and May 2017 were retrospectively reviewed in this study. Patients who were treated with add-on lacosamide and completed minimum of six months follow-up period were included. $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency was defined as treatment response.

Results: In this study, 88 patients were included. The percentage of seizure-free patients after six months follow-up was 4.6% and the treatment response rate was 55.6%. We also evaluated the effect of concomitant use of sodium channel blockers, the presence of abnormal findings on magnetic resonance imaging and the introduction stage of lacosamide. No significant difference was observed in the response rate regarding the mentioned parameters. 19% of the patients reported side effects, the majority of which were dizziness, vertigo and somnolence. None of them discontinued treatment because of side effects.

Conclusion: Our findings suggest that lacosamide add-on therapy is effective in refractory focal epilepsy and has an appropriate tolerability and safety profile since none of the patients stopped treatment due to side effects.

Keywords: Refractory epilepsy; lacosamide; responder rate.

Geliş (Submitted): 30.12.2019

Kabul (Accepted): 29.01.2020

İletişim (Correspondence): Dr. Aslı AKYOL GÜRSES

e-posta (e-mail): akyol1984@yahoo.com



Giriş

Epilepsi, yaşam boyu prevalansı 1000'de 7.6 ve yıllık kümülatif insidansı 100000'de 67.77 olarak bildirilen, en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir.^[1] Popülasyonun %0.5 ila %1'ini etkilediği tahmin edilen epilepsi;^[2,3] Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010'da gerçekleştirilen 'hastalıkların getirdiği küresel yük' çalışmasında; dünya çapında yeti yitimine ayarlanmış yaşam yılı (DALY) bakımından ikinci en sık yük getiren nörolojik hastalık olarak sıralanmıştır.^[4] Monoterapi veya kombinasyonda uygun seçilmiş ve tolere edilebilen iki anti-epileptik ajana rağmen nöbetsizlik sağlanamaması, dirençli epilepsi olarak tanımlanmaktadır.^[5] Son 25 yılda kullanıma giren pek çok yeni tedavi seçeneğine rağmen; hastaların %30'u halen tedaviye dirençli seyretmektedir.^[6]

Lakozamid (LCM), yetişkin fokal epilepsi hastalarında ek tedavide kullanılmak üzere 2008'de FDA tarafından ABD'de onay almış; Ekim 2012'de ülkemizde ruhsatlandırılmış 3. jenerasyon bir anti-epileptik ajandır. (R)-2-asetamido-N-benzyl-3-metoksipropanamid yapısında fonksiyonel bir aminoasittir. Lineer farmakokinetiği, proteine düşük bağlanma özelliği ve sınırlı karaciğer metabolizmasıyla birlikte renal klerense uğraması sebebiyle ilaç etkileşim potansiyeli oldukça düşüktür.^[7] Temel etki mekanizması, aksiyon potansiyelinin oluşumu ve yayılımından sorumlu sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttırarak nöronal eksitabiliteyi azaltmaktır.^[8] Bu yeni etki mekanizması nedeniyle, diğer anti-epileptiklere dirençli olgularda etkin olabileceği düşünülmektedir.^[9] İkinci potansiyel etki mekanizması ise nöronal farklılaşma, polarizasyon ve aksonal filizlenmede rol alan kollapsin response mediatör proteine bağlanarak *in vitro* fonksiyonunu modüle etmesidir. Bu proteinin stimülatör veya inhibitör mü olduğu net bilinmemekle beraber LCM, nörotrofik faktörlerin aksion filizlenmesi üzerine etkilerini azaltıyor gibi görünmektedir.^[10]

Bu çalışmada, Türk popülasyonundaki dirençli epilepsi hastalarında LCM ek tedavisinin etkinliğinin ve tolerabilitesinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ekim 2014–Mayıs 2017 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Epilepsi Polikliniği'nde izlenen ve ek LCM tedavisi başlanmış olan 91 hastanın kayıtları geriye dönük olarak taranmıştır. Nöbet başlangıcı belirlenemeyen 3 olgu dışlanmış ve en az 6

aylık takip süresini tamamlayan 88 olgu incelemeye dahil edilmiştir. Hastaların hepsi 18 yaş ve üzeri dirençli fokal nöbetleri bulunan ve en az 6 ay süre ile denenmiş minimum iki anti-epileptik tedavi altında yeterli nöbet kontrolü sağlanamayan hastalardır. Olguların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, nöbet tipleri, kranial görüntüleme bulguları, LCM öncesinde ve tedavi sonrası 6. ayda nöbet sıklıkları, anti-epileptik ilaç (AEİ) geçmişleri, halihazırda kullanılan AEİ sayısı ve LCM'nin eş zamanlı kaçınıcı ilaç olarak eklenerek hangi dozda idame edildiği kaydedilmiştir. LCM ek tedavi öncesinde yaşam boyu denenmiş AEİ sayısı 2 olan olgular "erken ek tedavi"; ≥ 3 olan olgular ise "geç ek tedavi" grubu olarak tanımlanmıştır.^[11] Eş zamanlı kullanılan AEİ'ler; etki mekanizmalarına göre geleneksel sodyum kanal blokörü olanlar (karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin ve fenitoin) ve olmayanlar (diğer AEİ'ler) olarak sınıflandırılmıştır.^[11] Tedavi yanıtını etkileyebilecek olası değişkenler açısından bilateral tonik klonik nöbet varlığı, kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormalliği, eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanımı ve LCM'in tedaviye eklenme evresinin (erken vs geç) etkisi değerlendirilmiştir. Nöbet sıklığında ≥ 50 azalma tedavisi yanıtı olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler IBM SPSS.20 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Normallik dağılımı için Shapiro Wilk testi uygulanmış; tanımlayıcı istatistikler için sayısal veriler normallik dağılımına göre ortalama \pm standart sapma ya da median (minimum–maksimum) olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu geriye dönük çalışma, yerel etik kurul tarafından onaylanmıştır (2019/2225).

Bulgular

Kırk altı kadın, 42'si erkek 88 olguda median yaş 34 (18–67) yıl, median hastalık süresi 22 (2–44) yıldır. Olguların %28.4'ünde sadece fokal nöbetler varken, %69.3'ünde bilateral tonik klonik, %2.3'ünde ise atonik nöbetler vardır. Hastaların demografik ve klinik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

Kraniyal MRG'de nöbetleri açıklayabilecek anormal bulgu^[12] saptanan 47 hasta yapısal/metabolik epilepsi [20 mezial temporal skleroz; 19 fokal ensefalomalazi (ameliyat sonrası: 7; zor doğum: 5; iskemik enfarkt: 3; intrakranial kanama: 2; travma: 2), 4 tümör, 3 vasküler malformasyon (kavernom, AVM) ve 1 kortikal gelişimsel malformasyon]; kalan hastalar ise etiolojisi bilinmeyen epilepsi olarak sınıflandırılmıştır.^[13]

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	88
Yaş (yıl), median [min.-maks.]	34 yıl (18–67)
Cinsiyet (kadın/erkek), n (%)	46/42 (%52/%48)
Hastalık süresi (yıl), median [min.-maks.]	22 yıl (2–44)
Nöbet sıklığı/ay (LCM ek tedavi öncesi), median [min.-maks.]	6 (1–60)
Nöbet tipi (n=olgu sayısı)	
Fokal nöbet	
Bilincin korunduğu	5
Bilinç kaybı ile	20
Fokalden bilateral tonik-kloniğe dönen nöbet	61
Atonik	2
Lakozamid kullanım süresi (ay), median [min.-maks.]	16 (6–32)
Lakozamid dozu (mg/gün) (n=olgu sayısı) [median: 200 mg/gün (100–500)]	
≤200 mg/gün	47
>200 – ≤300 mg/gün	19
>300 – ≤400 mg/gün	21
>400 mg/gün	1
Eş zamanlı kullanılan antiepileptik ilaç sayısı (n=olgu sayısı)	
1	32
2	52
3	3
4*	1

*Olgu refrakter status epileptikus olgusudur. Min.: Minimum; Maks.: Maksimum.

İlki olgumuzun özgeçmişinde epilepsi cerrahisi öyküsü bulunmaktadır. LCM öncesi aylık median nöbet sıklığı 6'dır (1–60).

Olguların %37.5'inde LCM ikinci ilaç, %58'inde üçüncü ilaç, %3.4'ünde dördüncü ilaç ve sadece bir olguda beşinci ilaç olarak tedaviye eklenmiştir ki bu son olgu status epileptikus olgusudur (Tablo 1). Olguların %72'si (n=63) eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanmaktadır. LCM ile birlikte kullanılan AEİ'ler sıra ile levetirasetam (n=52, %59), karbamazepin (n=39, %44), valproik asit (n=26, %30), okskarbazepin (n=20, %23), zonisamid (n=12, %14), lamotrijin (n=6, %7), topiramata (n=6, %7), fenitoin (n=5, %6), klobazam (n=3, %3), klonazepam (n=2, %2) ve diğerlerini (pregabalin, pirimidon, fenobarbital ve vigabatrin kullanan birer olgu) içermektedir. İdamede kullanılan median LCM dozu 200

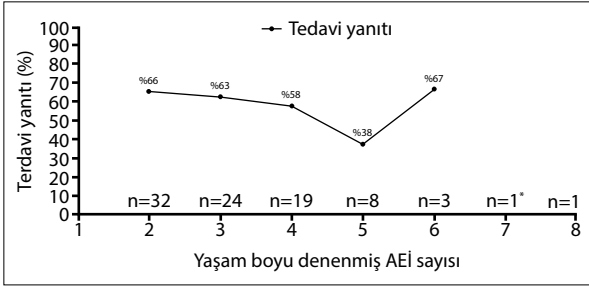
mg/g'dir (100–500 mg) ve hastaların median ilaç kullanma süresi 16 aydır (6–32).

Tedavi sonrası 6. ayda 4 olguda (%4.6) nöbetsizlik sağlanmış; 49 olguda (%55.6) nöbet sıklığında ≥%50 azalma izlenirken, 14 olguda (%15.9) nöbet sıklığında <%50 azalma sağlanmış, 17 olguda (%19.3) nöbetlerin değişmediği, 4 olguda (%4.6) ise nöbet sıklığının arttığı kaydedilmiştir. Nöbetsizlik sağlanan dört olgudan ikisinde LCM levetirasetama, birinde topiramata, diğerinde ise karbamazepine ek ikinci ilaç olarak verilmiştir. Tedaviye yanıtı olan ve olmayan grupta median yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdir (p=0.885; p=0.897).

Tedavi yanıtını etkileyebilecek olası değişkenler açısından bilateral tonik klonik nöbet varlığı, MRG anormalliği, eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanımı ve LCM'nin tedaviye eklenme evresi (erken vs geç) değerlendirilmiştir.

MRG anormalliği bulunan grupta tedavi yanıt oranı %66 iken, bulunmayan grupta %53.7 olarak gözlenmiş ve 2 grup arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.240). Bilateral tonik klonik nöbeti olan grupta yanıt oranı %62.3 iken, olmayan grupta %55.6 saptanmış ve iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.551). Eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanan olgularda yanıt oranı %61.9 iken, kullanmayanlarda %56'dır; 2 grup arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.610). LCM'nin ikinci ve üçüncü AEİ olarak eklendiği olgularda yanıt oranları sırayla %75 ve %54 olarak gözlenmişken, dördüncü AEİ olarak kullanıldığı durumda ≥%50 nöbet azalması sağlanamamıştır. Ancak daha önce de belirtildiği gibi beşinci ajan olarak eklendiği tek olgu status epileptikus olgusu olup, bu olguda tedavi yanıtının elde edilebildiği görülmüştür. Olgularda yaşam boyu denenmiş median AEİ sayısı 3'tür (2–8). LCM'in erken eklendiği grupta (öncesinde denenmiş 2 ilaç) tedavi yanıtı daha iyi olma eğilimindedir (Şekil 1); bununla birlikte 2 grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (erken ek tedavi: %65.6, geç ek tedavi: %57.1, p=0.434) Yine de 7 AEİ denenmiş bir olgumuzda LCM ek tedavi sonrası nöbet sıklığında ≥%50 azalma gözlemlendiği dikkati çekmiştir. AEİ geçmişinde sekiz ilaç bulunan bir diğer olgumuzda ise tedaviye yanıt alınamamıştır.

Toplam 17 olguda (%19) yan etki gözlenmiş; en sık sersemlik, baş dönmesi, uyku hali ve daha seyrek olarak disfaziye konuşma, kilo kaybı, baş ağrısı ve cilt reaksiyonu bildirilmiştir (Tablo 2). Sodyum kanal blokörü kullanan ve kullanmayan



Şekil 1. *Öncesinde 7 AEİ denenmiş tek olgumuzda, LCM ek tedavi sonrası %50'nin üzerinde nöbet azalması sağlanabilmiş; ancak 8 AEİ denenmiş diğer olgumuzda ise tedaviye yanıt alınamamıştır.

gruplarda yan etki görülme sıklığı benzerdir (sırasıyla %20.6 ve %16, $p=0.619$). On yedi olgudan 9'unda yan etkiler 200 mg/g dozun üzerinde ortaya çıkmış ve bunların 4'ünde doz azaltımına gidilmiş (300 mg/g→200 mg/g); kalanlarınsa kronik kullanımda ajanı tolere edebildiği ve istenmeyen etkilerin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Yan etki nedeniyle ilacı bırakan hasta olmamıştır.

Tartışma

Çalışmamızda LCM ek tedavisi ile 6. Ayda nöbetsizliği %4.6 ve nöbet sıklığında ≥ 50 azalmayı %55.6 oranında gözlemledik. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda tedavi yanıtı %35–56; nöbetsizlik %2.4–3.6 bildirilmişken,^[14,15] yurtdışı geriye dönük çalışmalarda tedavi yanıtı %32–69.3, nöbetsizlik %11–28.4 aralığında bildirilmiştir.^[14,16–18] Geriye dönük çalışmalarda nöbetsizlik ve yanıt oranlarının daha yüksek bildirilmesi, muhtemelen eş zamanlı uygulanmakta olan tedavilerin doz şemasındaki esneklikle;^[16] yüzde oranlarının geniş aralıkta dağılması ise, muhtemelen çalışma popülasyonlarının özellikleriyle ilgilidir.

Örneğin Neal ve ark.nın^[16] yaptığı çalışmada hasta grubunun %97'si dirençli olgulardan oluşmakta iken (tüm hasta

Tablo 2. Lakozamid ek tedavi sonrası görülen yan etkiler

Yan etki	n	%
Sersemlik	5	5.6
Baş dönmesi	4	4.5
Uyku hali	4	4.5
Disfazik konuşma	1	1.1
Kilo kaybı	1	1.1
Başağrısı	1	1.1
Cilt reaksiyonu	1	1.1

popülasyonunda minimum 2; %50'sinde ise >7 AEİ denenmiş olma öyküsü); Villanueva ve ark.da^[11] bu oran %80'dir. Hatta Villanueva ve ark.^[11] LCM'e kadar yaşam boyu 1 ve 2 AEİ denenmiş hastaları 'erken ek tedavi' olarak tanımlamış ve tedavi yanıtını bu grupta %74.7 şeklinde anlamlı yüksek izlemişken, geç ek tedavi grubunda ise %52.6 olarak saptamıştır. Benzer şekilde Arabi ve ark.^[17] LCM'nin tedaviye eklendiği evreyi; tedavi yanıtını etkileyen tek anlamlı faktör olarak değerlendirmiştir.

Bizim hastalarımızda tedavi yanıt oranları literatürle benzer olup; nöbetsizlik yüzdemiz daha düşük gözlenmiştir. Yine, LCM'nin erken eklendiği grupta tedavi yanıt oranlarımız daha yüksek olma eğiliminde iken, geç eklenen gruba kıyasla fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Hem nöbetsizlik yüzdemizde; hem de erken ekleme grubumuzun tedavi yanıt oranındaki bu fark; bahsedildiği gibi çalışma popülasyonlarının farkından kaynaklanıyor görünmektedir.

LCM'in önerilen günlük idame dozu 200–400 mg'dir ve daha yüksek dozların tedavi üstünlüğü sağlamaktansa tolerabilite problemi yarattığı bilinmektedir.^[19] Ülkemizde geri ödeme koşulları dirençli olgularda kombine tedaviye izin verdiğinden; pek çok olguda halihazırda sodyum kanal blokörü kullanımı mevcuttur ve bu durum maksimum doza çıkarken de güvenlik/tolerabilite açısından kısıtlayıcı olabilmektedir.^[20] Çalışmamızda LCM ortanca dozu 200 mg/g olup; yanıtı olgularımızın %55'inde nöbetlerde ≥ 50 azalma cevabına ≤ 200 mg/g dozda ulaşılmış; az sayıda olguda daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmuştur. ≥ 300 mg/g idame dozuna çıkılmayan yanıtı olgularımızın %74'ünde eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanımı mevcut olup, olası istenmeyen etkiler açısından bu hastalarda maksimum doza çıkılmamıştır.

Literatürde LCM ek tedavi sonrası remisyonun ayrıca; MRG'de epileptojenik lezyon varlığı, eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanımı ve halihazırdaki tedavi rejimine kaçınıcı ilaç olarak eklendiğiyle ilişkisi de değerlendirilmiştir.

Eş zamanlı sodyum kanal blokörü kullanımı ile tedavi yanıtı ilişkisine bakıldığında; literatürde farklı bildirimler dikkati çekmektedir. Villanueva ve ark.^[11] sodyum kanal blokörü kullanan ve kullanmayan grupta 6. ay nöbetsizlik oranını %12.3'e %24.1 şeklinde istatistiksel olarak farklı saptamış; 2 yıllık uzun takip süreli çalışmalarında Arabi ve ark.^[17] ise, istatistiksel anlamlılığa ulaşmaksızın sodyum kanal blokörü kullanımı olan hastalarda nöbet remisyonunu daha düşük

gözlemlemiştir (%23.1 vs %33.3). Bizim nöbetsizlik sağlanan dört olgumuzdan üçünde LCM kombinasyonu, sodyum kanal blokörü olmayan antiepileptik ajanlarla yapılmıştır. Bununla birlikte tedavi yanıtı olarak nöbet sıklığında \geq 50 azalma temel alındığında; Baulac ve ark.nın,^[18] sodyum kanal blokörü kullanan grupta tedavi yanıtını (%72.5 vs. %58.8) daha yüksek kaydettiği dikkati çekmektedir. Bizim olgularımızda ise sodyum kanal blokörü kullanan ve kullanmayan grupta tedavi yanıtı oranları benzer izlenmiştir ($p=0.356$).

MRG'de nöbetleri açıklayacak lezyonu bulunan ve bulunmayan olgularımızda da tedavi yanıtları benzerdir. LCM'nin mevcut tedaviye 2. veya 3. ilaç olarak eklendiği olgularda yanıt oranlarımız %75 ve %54 iken, 4. ilaç olarak eklendiği hastalarımızda yanıt alınamamıştır. Hem etiyoloji; hem de LCM eklenme sırası ile ilgili olarak elde ettiğimiz bulgular literatür ile uyumlu görünmektedir.^[17,11]

Randomize kontrollü çalışmalarda LCM ile yan etki görülme sıklığı %37–43.3 arasında yayınlanmıştır;^[15,21,22] azalan sıklıkta dizziness (sersemlik), uyku hali, çift görme, baş ağrısı ve kusma bildirilmiştir.^[23] Bununla birlikte yan etki görülme oranlarının; idame fazında, titrasyon fazına kıyasla belirgin şekilde düştüğü de kaydedilmiştir.^[15,23,24] Örneğin, Chung ve ark.^[15] titrasyon fazında 200 mg/g LCM için dizziness sıklığını %37.3, 400 mg/g için %43.3 olarak gözlemlemiştir; idame fazında 200 mg/g için %8.3, 400 mg/g için %11.1 olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise toplam 17 olguda yan etki gözlenmiş (%19) ve literatürle uyumlu olarak en sık (\geq 4 olguda) sersemlik, baş dönmesi, uyku hali kaydedilmiştir. Yan etki sıklığımızın bu çalışmalara kıyasla düşük gözlenmesi ise, halihazırda 6. ay verilerini, yani idame fazını değerlendirmemizle ve yukarıda belirttiğimiz gibi temkinli doz şemamızla ilişkili olabilir.

Ülkemiz verilerine bakıldığında, en erken bildirim 2014 senesinde Genç ve ark tarafından yayınlanmıştır; araştırmacılar henüz ülkemizde geri ödemeye girmediği dönemde yurtdışından temin yoluyla ek LCM tedavisi uyguladıkları 14 dirençli epilepsi olgusunun sonuçlarını sunmuşlardır. Nöbetsizlik ve nöbet sıklığında \geq 50 azalma oranını %7.1, <%50 azalma oranını ise %21.4 olarak bildiren yazarların çalışma popülasyonunun; 3'ü vagal sinir stimulatorü bulunan, 3'ü cerrahi aday olan ve toplamda aylık ortalama 31 nöbet geçiren oldukça dirençli olgulardan oluştuğu dikkati çekmektedir.^[25] 2017'de gelen diğer iki bildirimdeyse; Koc ve ark.nın^[26] 83 olguluk çalışmalarında 6. ay tedavi yanıt

oranını %47, yan etki görülme oranını %25 olarak saptadığı; Algin ve ark.nın^[27] ise 128 olguda yanıt oranını %60.9, yan etki yüzdesini %15.4 olarak, olgularımızla benzer düzeyde tanımladığı görülmektedir. Cilliler ve ark.nın^[28] daha yakın tarihli geriye dönük çalışmasında bu oranlar sırası ile tedavi yanıtı için %64.7 ve yan etki oranı için %30.9'dur.

Plasebo grubunun bulunmayışı ve geriye dönük dizaynı çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır. Bununla birlikte örneklem büyüklüğümüz göz önüne alındığında deneyimimizin ülke verilerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç itibarıyla çalışmamızda gözlediğimiz tedavi yanıtı oranı, dirençli fokal epilepside LCM ek tedavisinin etkin olduğunu göstermektedir. Yan etki nedeniyle ilaç bırakan hastamızın olmayışı, bizim popülasyonumuz için ajanın aynı zamanda tolere edilebilir yan etki profiliyle güvenli bir seçenek olduğunu da desteklemektedir. Ancak etkinlik, güvenlik ve olası ilaç etkileşim verilerinin daha kesin ortaya konulabilmesi için; ulusal çapta, çok merkezli ve uzun takip süreli kayıt çalışmalarına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Etik Komite Onayı

Etik kurul onayı alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A.G., E.G., B.O.G.; Dizayn: A.A.G., E.G., B.O.G.; Veri Toplama veya İşleme: A.A.G., B.O.G.; Analiz ve Yorumlama: A.A.G., E.G., B.O.G.; Literatür Arama: A.A.G., B.O.G.; Yazan: A.A.G., E.G., B.O.G.

Kaynaklar

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296–303. [\[CrossRef\]](#)
2. Keränen T, Riekkinen P. Severe epilepsy: diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988;117:7–14.
3. Diaz-Arrastia R, Agostini MA, Van Ness PC. Evolving treatment strategies for epilepsy. *JAMA* 2002;287(22):2917–20. [\[CrossRef\]](#)
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*

- 2012;380(9859):2197–223. [CrossRef]
5. 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. [CrossRef]
 6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9. [CrossRef]
 7. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(4):214–23. [CrossRef]
 8. Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2009;9(1):33–42. [CrossRef]
 9. Toupin JF, Lortie A, Major P, Diadori P, Vanasse M, Rossignol E, et al. Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: a retrospective single-centre study. *Epileptic Disord* 2015;17(4):436–43.
 10. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007;13(1):21–42. [CrossRef]
 11. Villanueva V, López FJ, Serratos JM, González-Giraldez B, Campos D, Molins A, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):349–56. [CrossRef]
 12. Moosa AN, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol* 2013;111:493–510. [CrossRef]
 13. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(3):571–97. [CrossRef]
 14. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443–53. [CrossRef]
 15. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010;51(6):958–67. [CrossRef]
 16. Neal A, D'Souza W, Hepworth G, Lawn N, Cook M, Nikpour A. Efficacy and tolerability of adjuvant lacosamide: The role of clinical characteristics and mechanisms of action of concomitant AEDs. *Epilepsy Behav* 2018;80:25–32. [CrossRef]
 17. Arabi M, Alsaadi T, Nasreddine W, Al-Hashel J, Dirani M, Beydoun A. Efficacy and tolerability of treatment with lacosamide: Postmarketing experience from the Middle East region. *Epilepsy Behav* 2018;84:118–21. [CrossRef]
 18. Baulac M, Coulbaut S, Doty P, McShea C, De Backer M, Bartolomei F, et al. Adjunctive lacosamide for focal epilepsy: an open-label trial evaluating the impact of flexible titration and dosing on safety and seizure outcomes. *Epileptic Disord* 2017;19(2):186–94. [CrossRef]
 19. Hoy SM. Lacosamide: a review of its use as adjunctive therapy in the management of partial-onset seizures. *CNS Drugs* 2013;27(12):1125–42. [CrossRef]
 20. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav* 2011;20(1):20–3. [CrossRef]
 21. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017;16(1):43–54. [CrossRef]
 22. Ben-Menachem E, Grebe HP, Terada K, Jensen L, Li T, De Backer M, et al. Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2019;60(12):2437–47.
 23. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al; EP0008 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res* 2016;127:267–75. [CrossRef]
 24. Wechsler RT, Li G, French J, O'Brien TJ, D'Cruz O, Williams P, et al; ALEX-MT Study Group. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia* 2014;55(7):1088–98. [CrossRef]
 25. Genc F, Ucan Tokuc FE, Akca G, Aydemir Y, Kutlu G, Erdal A, et al. The Effectivity, Safety and Tolerability Profile of Lacosamide Therapy in Refractory Epilepsy: Premarketing Experience. *Epilepsi* 2014;20(3):121–25. [CrossRef]
 26. Koc G, Bek S, Karadas O, Eroglu E, Gokcil Z. The Role of Add-On Lacosamide Therapy in the Treatment of Focal Onset Epilepsy. *Epilepsi* 2017;23(3):103–8. [CrossRef]
 27. Algin Di, Erdinc OO, Akdag G. Clinical Experience with Adjunctive Lacosamide in Adult Patients with Focal Seizures. *Epilepsi* 2017;23(2):57–62.
 28. Cilliler AE, Titz AP, Oztekin ZN, Guven H. Efficacy of Lacosamide Add-On Therapy in Focal Onset Refractory Epilepsy. *Medeniyet Med J* 2019;34(1):34–8. [CrossRef]