

Dirençli Epilepsi Hastalarında Levetirasetam Ek Tedavisi

Levetiracetam Add on Treatment in Refractory Epilepsy

Gülnihal KUTLU*, Yasemin Biçer GÖMCELİ*, Fatma SANIVAR*, Leyla ÇAVDAR*, Levent E İNAN*

* SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Özet

Amaç: Levetirasetam (LEV) yeni bir antiepileptik ilaçtır. Yapılan çalışmalara göre geniş spektrumla birlikte emniyet sınırı geniş bir ajandır. Burada LEV'in ek tedavi olarak verildiği dirençli epilepsi hastaları incelenmiş ve sonuçlar bildirilmiştir. **Materyal ve Metod:** Epilepsi ünitemizde takipli, LEV tedavisi alan 66 dirençli epilepsi hastası retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Yaş aralığı 16-74 tü. Olguların 23'ü (%34.9) kadın ve 43'ü (%65.1) erkekti. LEV ile tedavi süresi 15.5 ay iken, doz aralığı 1000-3000 mg/gün idi. Dirençli epilepsisi olan 66 olgu değerlendirildiğinde 28'i (%42.4) nöbetsiz, 8'inde (%12.1) nöbet sıklığında %75-99 arasında azalma, 7'sinde (%10.6) %50-74 azalma, 8'inde (%12.1) %49'un altında azalma izlendi. Ayrıca 8 olgunun (%12.1) nöbet sıklığı değişmedi ve 4 olgunun ise (%6.1) nöbet sıklığında artış oldu. Bu olguların ikisinde başlangıçta 50 ve 54 gün süreyle tam nöbetsizlikten sonra nöbetlerin eski sıklığında sürdüğü izlendi. Üç olguda ise nöbet sıklığı değerlendirilemedi. On iki (%18.2) hastada LEV tedavisi başladıktan sonra yan etki gelişti (Sedasyon, ajitasyon, allerjik reaksiyon, nöbet sıklığında artış). Bu olguların yedisinde (%10.6) olguda LEV tedavisi sonlandırıldı. **Sonuç:** LEV dirençli epilepsisi olan hastalarda iyi tolere edilebilen, güvenli ve etkin bir tedavi alternatififi gibi görünmektedir. Ancak daha uzun süre dayanan klinik gözlemleri de kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır. Nöbet sıklığında artış olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Summary

Objective: Levetiracetam (LEV) is a novel antiepileptic drug. According to the previous studies, LEV is a broad spectrum antiepileptic agent with a wide margin of safety. In this study, patients with epilepsy, who were receiving LEV as add on treatment, were evaluated and the results were reported. **Materials and Methods:** Sixty-six patients with refractory epilepsy, who were receiving LEV as add on treatment in our epilepsy department, were evaluated retrospectively. **Results:** Age range was 16-74. Twenty three (34.9%) of them were female and the remaining 43 (65.1%) of them were male. The mean follow up duration of patient was 15.5 month, while dosage was between 1000-3000 mg/day. In the evaluation of 66 patients with refractory epilepsy, 28 (42.4%) of them were seizure free, 8 (12.1%) of them had reduction of seizure frequency between 75-99%, 7 (10.6%) of them had decrease in seizure frequency between 50-74%, 8 (12.1%) had ceasing of them at least 49%. In addition to these findings, 8 (12.1%) patients had no change in seizure frequency and four (6.1%) patients had aggravation of seizures. In these cases, two of them had seizure free at the first 50 and 54 days of treatment and then seizure was continued just like prior to LEV treatment. Seizure frequency of three patients could not be evaluated. Twelve (18.2%) patients had side effects in relation to LEV (sedation, agitation, allergic reactions, seizure aggravation). LEV treatment was discontinued among seven (10.6%) of them. **Result:** LEV was well tolerated, safety and effective alternative treatment in patients with refractory epilepsy. However, further studies including long term of LEV treatment were necessary. Seizure aggravation during LEV treatment should be kept in mind.

Anahtar kelimeler: Levetirasetam, ek tedavi, epilepsi, antiepileptik tedavi

Key words: Levetiracetam, add on treatment, epilepsy, antiepileptic drugs

Yayın kabul tarihi: 05.10.2007

Levetirasetam (LEV) yeni bir antiepileptik ilaçtır. Kimyasal yapısı "(S)-a-etil – 2- okso –1- piroldin asetamid" dir. LEV hızlı absorpsiyonu, lineer farmakokinetiği, sınırlı ilaç etkileşimi yan etkileri nedeni ile iyi bir antiepileptik ajan profili çizmektedir. LEV dozu 1000-3000 mg/gün arasında değişmektedir ve özellikle dirençli parsiyel başlangıçlı epilepsilerde ek tedavide etkindir.¹ Hızlı ve iyi oral emilimi, minimal protein bağlanması (<%10), besinlerden etkilenmeyen biyoyararlanımı mevcuttur, hepatik metabolizmaya girmez ve idrarla değişmeden atılır.² Yarılanma ömrü 6-8 saattir, günde iki doz alınır.¹

Preklinik çalışmalar LEV'in kronik epilepsili hayvan modellerinde hem parsiyel hem de jeneralize epilepsilerde oldukça güçlü bir antiepileptik olduğunu göstermektedir.³ Yapılan çalışmalar santral sinir sisteminde LEV'in özel bağlanma bölümü olduğunu düşündürmekteydi. Bunu takiben LEV'in presinaptik vezikül proteini olan SV2A'ya bağlandığı saptanmıştır ve anormal elektriksel aktiviteyi bu yolla azalttığı düşünülmektedir.⁴

Klinik çalışmalarda, LEV'in yeterli antiepileptik aktivitesinin olduğu saptanmıştır. Özellikle refrakter parsiyel nöbetlerde LEV'in yüksek nöbetsizlik oranı mevcuttur. Ayrıca interiktal epileptiform deşarjları azaltmaktadır.⁴

Bu çalışmada LEV'in ek tedavi olarak verildiği dirençli epilepsi hastaları incelenmiş ve sonuçlar bildirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

LEV ek tedavisi alan 66 dirençli epilepsi olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Dirençli epilepsisi olan hastalar en az 2 yıllık takipte olan ve bu takip süreleri boyunca yapılan en az iki monoterapi ve bir politerapiye yanıt vermeyen hastalardır. Yaş aralığı 16-74'tü (yaş ort: 33.1). Olguların 23'ü (%34.9) kadın ve 43'ü (%65.1) erkekti. Olgular epilepsi polikliniğinde epilepsi takip formu ile değerlendirilmekteydi. Her başvurularında nöbet sayıları açısından kendileri ve yakınları sorgulanmaktaydı. İki olguya LEV beşinci antiepileptik ilaç olarak eklenirken, on üç olguya dördüncü ve kalan elli bir olguya üçüncü antiepileptik ilaç olarak eklenmişti.

Risk faktörleri incelendiğinde, 25 (%37.9) olguda risk faktörü saptanmadı. Onbeş (%22.7) olguda ise risk faktörü febril konvülsiyonu. Altı olguda kafa travması, beş olguda santral

sinir sistemi enfeksiyonu, üçer olguda stroke, mental motor retardasyon ve intrakranial operasyon, ikişer olguda neurofibrinomatosis, intrakranial tümör ve birer olguda tuberoskleroz ve febril konvülsiyon ile beraber mental motor retardasyon mevcuttu.

LEV 1000-3000 mg/gün doz aralığında kullanıldı. Yirmi dokuz olgu 1000 mg/gün, sekiz olgu 1500 mg/gün, yirmi olgu 2000 mg/gün, üç olgu 2500 mg/gün, altı olgu 3000 mg/gün LEV almaktaydı. Elli yedi (%86.4) olgu basit parsiyel nöbet ve/veya kompleks parsiyel nöbet ± sekonder jeneralize tonik klonik nöbet mevcutken, üç (%4.5) olguda progresif myoklonik epilepsi ve altı (%9.1) olguda juvenil myoklonik epilepsi mevcuttu.

Bulgular

LEV ek tedavisi alan hastaların ortalama takip süresi 15.5 ay (takip aralığı 9-35 ay)dır. LEV ek tedavisi ile yirmi sekiz olgu (%42.4) nöbetsizdir. Sekiz olgu (%12.1) nöbet sıklığında %75-%99 arasında azalma, yedi olguda (%10.6) %50-74 arasında azalma ve sekiz olguda (%12.1) %50 nin altında azalma mevcuttu. Sekiz olgunun (%12.1) nöbet sıklığı değişmedi, ayrıca dört olgunun (%6.1) nöbet sıklığında artış meydana geldi. Nöbet sıklığı değişmeyen sekiz olgunun ikisinde başlangıçta 50 gün ve 54 gün süreli tam nöbetsizlikten sonra nöbetlerin eski sıklığında sürdüğü izlendi. Üç olguda ise yan etkiler dolayısıyla ilaçlar 4-10 gün içinde kesildiğinden nöbet sıklığı nedeniyle yorum yapılamamıştır. Nöbet sıklığında artış olan dört olgunun üçü semptomatik parsiyel başlangıçlı epilepsi hastalarıydı.

Juvenil myoklonik epilepsisi olan altı olgunun tamamı nöbetsiz hale geldi. Nöbetsiz olan diğer yirmi iki olgu parsiyel başlangıçlı epilepsi olarak sınıflandırılmıştı. Progresif myoklonik epilepsili hastaların birinde nöbet sıklığı değişmezken, ikisinde nöbet sıklığında %50-99 arasında azalma mevcuttu.

Nöbetsiz olan yirmi sekiz olgunun 21'i 1000 mg/gün LEV kullanılmaktaydı. Kalan yedi olgudan 5'inde LEV dozu 1500 mg/gün ve 2'sinde 2000 mg/gün idi. Nöbetleri %50-99 arasında azalma gösteren grupta ise, bir olgu 1000 mg/gün, üç olgu 1500 mg/gün, dokuz olgu 2000 mg/gün, birer olgu ise 2500 ve 3000 mg/gün LEV kullanıyordu. Nöbetleri %50 nin altında azalan veya değişmeyen on altı olguda LEV dozu 2000 mg/gün ve üzerindeydi. Nöbet agregasyonu olan dört

olgular ve yan etkiler nedeniyle prognoz değerlendirilmesi yapılamayan üç olgu LEV'ı 1000 mg/gün kullanılmaktaydı.

On iki (%18.2) hastada LEV tedavisi başladıktan sonra 1-7 gün sonra yan etki gelişti. Altı olguda sedasyon, birer olguda ajitasyon ve allerjik reaksiyon ve dört olguda nöbet sıklığında artış mevcuttu. Yan etkilerin görüldüğü sırada bütün olgular LEV'ı 1000 mg/gün kullanıyorlardı. Yedi (%10.6) olguda LEV tedavisi sonlandırıldı. Dört olguda nöbet alevasyonu nedeniyle ilaç kesimi yapılırken, birer olguda aşırı sedasyon, ajitasyon ve allerjik reaksiyon nedeniyle LEV tedavisi kesildi. Yan etki olan ve olmayan grupların arasında yaş, seks, nöbet tipi ve risk faktörleri açısından anlamlı bir fark yoktu.

Tartışma

LEV ek tedavi olarak, yanıt vermeyen dirençli epilepsi hastalarında alternatif bir tedavi olarak ve monoterapide kullanılmaktadır. ABD' deki çok merkezli bir çalışmada 294 hastaya randomize olarak LEV ve plasebo tedavisi verilmiştir. LEV dozu 1000-3000 mg/gündür. LEV alan hastalarda plaseboya oranla çok daha yüksek oranda yanıt izlenmiştir. Bu durum bütün nöbet tiplerini kapsamaktadır.⁵⁻⁶ Avrupa'dan da plasebo kontrollü LEV ek tedavisi ile ilgili iki çalışma mevcuttur. Birincisinde 324 hasta randomize edilmiştir. LEV dozu 1000-2000 mg/gündür.⁷ Diğer çalışmada ise 286 hasta incelenmiştir. Hastalara plasebo veya 3000 mg/gün LEV tedavisi verilmiştir.¹ Bu çalışmalarda LEV alan gruplarda nöbet sıklığındaki azalma çok daha belirgindir ve LEV 3000 mg/gün alan olgularda yanıt diğer dozlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha iyidir.^{1,7}

Bu üç çalışmanın analizi sonucunda, 559 LEV alan hasta, 301 plasebo alan hasta ile karşılaştırılmıştır. LEV alan grupta haftalık parsiyel nöbet sayısında ortalama %32.5 azalma izlenirken, bu oran plasebo grubunda %7'dir. Yanıt veren hasta yüzdesi, doza bağımlı olarak artmaktadır. 1000, 2000, 3000 mg/gün LEV alan gruplarda, nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma yüzdeleri sırasıyla %27.7, %31.6 ve % 41.3'tür.⁸

Yapılan bir çalışmada 1422 dirençli epilepsi hastasında LEV ek tedavisi değerlendirilmiştir. Nöbet sıklığında haftalık ortalama azalma %39.6'dır. Hastalar 1-8 yıl arasında takip edilmişlerdir. Altmış beş (%4.6) hasta tüm takipleri boyunca

nöbetsizken, 167 (%11.7) hasta 6 ay, 126 (%8,9) hasta bir yıllık takiplerinde nöbetsizdir. 79 (%5.5) hasta sadece LEV almaktadır. Diğer antiepileptik ilaçları azaltılan hasta sayısı 205 (%14.4)'tür. Kaza yaralanmaları, baş ağrısı, somnolans, asteni ve baş dönmesi en sık görülen yan etkilerdir.⁹

Bir başka çalışmada 1030 dirençli epilepsi hastasında LEV ek tedavisinin sonuçları incelenmiştir. Takip süresi 16 haftadır. Olguların %20 si takiplerinde nöbetsizken, %57.9'unda nöbetlerde %50'den fazla azalma ve %40.1'inde nöbetlerde %75'den fazla azalma saptanmıştır. En sık görülen yan etkiler uyku hali, baş dönmesi, asteni ve baş ağrısıdır.¹⁰

Bazı antiepileptik ilaçların nöbet sıklığında artış meydana getirdiğine dair bazı anektodal bilgiler mevcuttur.¹¹ Yapılan bir çalışmada LEV, topiramet ve tiagabinin nöbet alevasyonuna etkisi araştırılmıştır. Bu ilaçlar tedaviye eklendikten sonra nöbet sıklığında plasebodan farklı bir değişiklik saptanmamıştır.¹¹ Bizim çalışmamızda dört (%6.1) olguda nöbet sıklığında artış meydana geldi. Bu olguların üçü semptomatik parsiyel başlangıçlı epilepsi hastalarıydı.

Levetirasetam, dirençli epilepsisi olan hastalarda iyi tolere edilebilen, güvenli ve etkin bir tedavi alternatifi gibi görünmektedir, ancak gerek etki gerekse yan etki profilinin belirlenmesi için daha uzun süre takip edilen hastalarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Ben-Menachem E, Falter U for the European Levetiracetam study group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: A multicenter, double blind, Responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41(10): 1276-83
2. Devinsky O, Elger C. Efficacy of levetiracetam in partial seizures. *Epileptic Disord* 2003; 5 (suppl 1): 27-31
3. Stefan H, Wng-Tilz Y, Pauli E ve ark. Onset of action of levetiracetam: ARCT trial using therapeutic intensive seizure analysis. *Epilepsia* 2006; 47(3): 516-22
4. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Lense-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(26): 9861-6. Epub 2004 Jun 21
5. Ben-Menachem E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5 (Suppl 1): 551-5.

6. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, ve ark.. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-42.
7. Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, ve ark. Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-86.
8. Shorvon Sd, Van Rijckevorsel K. A new antiepileptic drug. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 426-9.
9. Ben Menachem E, Edrich P, Van Vleymen B ve ark. Evidence for sustained efficacy of LVT as add on epilepsy therapy. *Epilepsy Research* 2003; 53: 57-64
10. Marrell MJ, Leppik I, French J ve ark. The KEEPER trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in open-label community based study. *Epilepsy Research* 2003; 54: 153-61
11. Somerville ER. Aggravation of partial seizures by antiepileptic drugs: is there evidence from trials. *Neurology* 2002; 59(1): 79-83.