

## Rufinamidin Dirençli Epilepsi Tedavisindeki Etkinliğinin Araştırılması: Tek Merkez Deneyimi

The Efficacy Of Rufinamide In Refractory Epilepsy: Single Center Experience

### Özet:

Dirençli epilepsi çocukluk çağı epilepsilerinde %10 oranında görülen , morbiditesi yüksek ,yaşam kalitesini etkileyen nörolojik bir durumdur. Dirençli epilepsi tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır. Rufinamid 3. Kuşak yeni antiepileptik ilaçlardan biridir. Bu çalışmada rufinamidin dirençli epilepsi tedavisindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizde rufinamid tedavisi alan tüm hastalar dahil edilmiştir. Rufinamidin etkinliği nöbet sıklığındaki değişkenlik ile saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre Lennox-Gastatut sendromu (LGS) ile takip edilen olgularda rufinamid tedavisinin nöbet sıklığını azaltmada daha etkin olmasına ek olarak non-LGS olan dirençli epilepsi hastalarında da etkin ve güvenilir bir ek tedavi seçeneğidir.

### Abstract:

Resistant epilepsy is a neurological condition that affects the quality of life with high morbidity seen in 10% of childhood epilepsy. Treatment options for resistant epilepsy are very limited. Rufinamide is one of the new 3rd generation antiepileptic drugs. In this study, we aimed to investigate the efficacy of rufinamide in treatment of resistant epilepsy. All patients who received rufinamide treatment in our clinic were included in the study. The efficacy of rufinamide was determined by the variability in seizure frequency. According to the results of our study, rufinamide treatment is more effective in reducing the frequency of seizures in patients followed-up with Lennox-Gastatut syndrome (LGS), and it is an effective and reliable additional treatment option in resistant epilepsy patients with non-LGS.

Received/Geliş : 30.03.2021

Accepted/Kabul: 21.04.2021

Publication date: 30.04.2021

**Mehmet Saraçoğlu**

Akdeniz University Medical Faculty  
Department of Pediatric Neurology

**Öznur Bozkurt**

Akdeniz University Medical Faculty  
Department of Pediatric Neurology

**Özgür Duman**

Akdeniz University Medical Faculty  
Department of Pediatric Neurology

**Şenay Haspolat**

Akdeniz University Medical Faculty  
Department of Pediatric Neurology

e-mail: shaspolat@akdeniz.edu.tr

## Giriş:

Epilepsi, santral sinir sisteminde aşırı ve anormal elektriksel deşarjlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Birçok hastanın epileptik nöbetleri tek ya da iki ilaçla kontrol altına alınabilirken bazı hastalar çoklu ilaç kullanılmasına rağmen nöbet geçirmeye devam etmektedir. Rufinamid üçüncü jenerasyon, triazole türevi, fokal başlangıçlı jeneralize nöbetlerde ek olarak kullanılan güvenilir bir antiepileptiktir. (1) 2008 yılında 4 yaş ve üstü çocuklarda Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) ek tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Bu çalışmanın amacı rufinamidin merkezimizde izlenen çocukluk çağında görülen dirençli epilepsi olgularındaki etkinliğinin araştırılmasıdır.

**Materyal-Metot:** Çalışmaya çocuk nöroloji kliniğinde rufinamid başlanmış olan bütün olgular dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri, elektroensefalografi (EEG) bulguları, radyolojik bulguları, nöbet sıklıkları ve motor mental gelişimleri retrospektif olarak kaydedildi. Yerel etik kuruldan onay alındı.

**Sonuçlar:** Toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 10,64 (SD:4,61) olarak saptandı. On iki (%34) tanesi kız, 23 (%66) tanesi erkekti. Hastaların 12 (%34) tanesi LGS tanısı ile izlenmekteydi. 30 (%86) hastanın jeneralize tipte nöbetleri vardı. Dört (%11) hastada tam yanıt, dokuz (%26) hastada kısmi yanıt (%50-90 azalma), on yedi (%49) hastanın nöbet sıklığında <%50 azalma saptandı. Beş (%14) olguda da nöbet sıklığında artış olduğu

görüldü. Tedavi sonrasında iki (%6) tanesinin EEG'sinde düzelme saptandı. Bir hasta dışında bütün hastalarda değişen derecelerde psikomotor gerilik vardı. Tam yanıt alınan dört hasta da LGS tanısı ile takip edilmekteydi. Nöbet tipleri jeneralize tonik klonik, jeneralize tonik ve spazm tipte nöbetti ve beyin manyetik rezonans görüntülemeleri normaldi. Sadece bir (%3) hastada makülopapüler döküntü şeklinde yan etki saptandı. (Tablo1,2)

## Tartışma:

Bu çalışmada merkezimizde izlenen ve rufinamid tedavisi alan 35 hastanın sonuçları tartışılmıştır. Çalışmamızda tam yanıt oranı %11, kısmi yanıt oranı %26 olarak saptandı. Tam yanıt saptanan olgular literatür ile uyumlu olarak, LGS tanısı ile izlenen ve jeneralize tonik, jeneralize tonik klonik ve spazm nöbetleri olan hastalardı. Oesch ve ark. (3) yaptıkları çalışmada 183 çocuk hastanın verileri paylaşılmış ve bizim verilerimize benzer şekilde kısmi yanıt oranlarının LGS olan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada bizden farklı olarak tam yanıt oranı %3,3 bildirilmiştir. Glauser ve ark. (4) yaptıkları çalışmada LGS olan hastalarda rufinamid kullanıldığında nöbet sıklıklarının %42,5 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde kısmi yanıt oranları (%46) ve yan etki oranı (%4,4) bildirilmiştir. (5) Rufinamidin LGS olan hastalardaki etkinliği hakkında yayınlar olsa da non-LGS dirençli epilepsi hastalarındaki etkinliği konusunda yeterli çalışma yoktur. (6) Çalışmamızda non-LGS dirençli epilepsi

hastalarında tam yanıt yoktu ancak kısmi yanıt (%50-90 azalma) oranı %23 oranında saptandı. Oesch ve ark yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak non-LGS hastalarındaki kısmi yanıt oranı %33,3 olarak bildirilmiştir. (3) Çalışmamızda sadece bir hastada yan etki görülmüştür. Bu oran literatür ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. Avrupa'da yapılan bir faz4 çalışmasında yan etki görülme oranının çoğu hafif-orta olmakla birlikte %70 oranında bildirilmiştir. (7) Literatürde rufinamidin başta SCN8A olmak üzere SCN1A, DEPDC5, KCNQ2 ve SPATA5 mutasyonu olan hastalarda daha etkin olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımıza gen paneli çalışılmamıştır. (3,5)

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif olması, uzun dönem izlemin bulunmaması ve hasta sayısının nispeten yetersiz olmasıdır.

Sonuç: Rufinamid, LGS ve non-LGS dirençli epilepsisi olan hastalarda etkin ve güvenilir bir ek tedavi seçeneğidir.

#### *Kaynaklar:*

1. Hsieh DT, Thiele EA. Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 May;6(3):189-98. doi: 10.1177/1756285613481083.
2. Panebianco M, Prabhakar H, Marson AG. Rufinamide add-on

therapy for refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 25;4(4):CD011772. doi: 10.1002/14651858.CD011772.pub2

3. Oesch G, Bozarth XL. Rufinamide efficacy and association with phenotype and genotype in children with intractable epilepsy: A retrospective single center study. *Epilepsy Res.* 2020 Dec;168:106211. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106211
4. T. Glauser, G. Kluger, R. Sachdeo, G. Krauss, C. Perdomo, S. Arroyo. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Neurology* May 2008, 70 (21) 1950-1958; DOI: 10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0
5. Joseph JR, Schultz RJ, Wilfong AA. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Res.* 2011 Jan;93(1):87-9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2010.10.017. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21111576.
7. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2018 Mar;39(3):403-414. doi:

10.1007/s10072-017-3188-y. Epub  
2017 Nov 9. PMID: 29124439.

8. Nikanorova, M., Brandt, C., Auvin, S., & McMurray, R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy & Behavior*, 2017; 76, 63–70. doi:10.1016/j.yebeh.2017.08.026

**Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik verileri (n=35)**

<b>Ortalama Yaş</b>	<b>10,64 (±4,61)</b>
<b>Cinsiyet</b>	
<b>Kız</b>	<b>12 (%34)</b>
<b>Erkek</b>	<b>23(%66)</b>
<b>Nöbet Tipi</b>	
<b>Fokal</b>	<b>3 (%9)</b>
<b>Jeneralize</b>	<b>30 (%86)</b>
<b>Mikst</b>	<b>2 (%5)</b>
<b>Nöbet Semiyolojisi</b>	
<b>Tonik</b>	<b>5 (%14)</b>
<b>Miyoklonik</b>	<b>2 (%6)</b>
<b>JTK</b>	<b>11 (%31)</b>
<b>Atonik</b>	<b>4 (%11)</b>
<b>Mikst</b>	<b>9 (%28)</b>
<b>Spazm</b>	<b>3 (%8)</b>
<b>Dialeptik</b>	<b>1 (%2)</b>
<b>EEG Bulguları</b>	
<b>Fokal</b>	<b>5 (%14)</b>
<b>Hipsaritmi</b>	<b>1 (%3)</b>
<b>Jeneralize</b>	<b>14 (%40)</b>
<b>Multifokal</b>	<b>3 (%9)</b>
<b>LGS</b>	<b>12 (%34)</b>
<b>Psikomotor Gerilik</b>	
<b>Var</b>	<b>33 (%97)</b>
<b>Yok</b>	<b>1 (%3)</b>
<b>MRG Bulguları</b>	
<b>Normal</b>	<b>10 (%31)</b>
<b>Anormal</b>	<b>22 (%69)</b>

EEG: Elektroensefalografi, JTK: Jeneralize Tonik Klonik, LGS: Lennox-Gastaut Sendromu, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

**Tablo 2: Hastaların tedaviye yanıt oranları****Nöbet Kontrolü**

>%90	4 (%11)
%50-90	9 (%26)
<%50	17 (%49)
Artmış	5 (%14)

**Yan etki**

Var	1 (%3)
Yok	34 (%97)

**Takip EEG**

Normal	2 (%6)
Anormal	30 (%94)

**İlaç Dozu (mg/gün)**

400 mg/gün	5 (%17)
600 mg/gün	1 (%3)
800 mg/gün	17 (%59)
1200 mg/gün	2 (%7)
1600 mg/gün	4 (%14)