

Karbamazepin monoterapisine yanıt alınamayan parsiyel epilepsi hastalarında levetiracetam veya zonisamid ek tedavilerinin karşılaştırılması

Comparison of levetiracetam or zonicamide additional treatments in partial epilepsy diseases which carbamazepine monotherapy is not responded

Türkan Acar¹, Mehmet Fevzi Öztekin², Neşe Öztekin³

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 13.12.2017

Kabul Tarihi: 23.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.365144

Öz

Amaç: Parsiyel epilepsi en sık görülen nöbet tipi olup bazı hastalarda monoterapi ve hatta politerapiye rağmen yeterli nöbet kontrolü sağlanamayabilir. Bu çalışmadaki amacımız karbamazepin monoterapisi ile nöbet kontrolü sağlanamamış hastalarda levetirasetam veya zonisamid ekleme tedavilerinin etkinlik ve yan etki bakımından karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: 18-54 yaş arası, en az 1 yıldır karbamazepin monoterapisi ile takip edilen 32 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 16'sına zonisamid, 16'sına levetirasetam eklendi. Hastalar ekleme tedavisi sonrası sabit titrasyonda tutulacak şekilde 3 ay boyunca izlendi.

Bulgular: Zonisamid eklenen grubun yaş ortalaması 33,4±10,6 (7 erkek, 9 kadın) iken levetirasetam grubunda 35,7±11,5 (8 erkek, 8 kadın) idi. Toplam nöbet sayıları bakımından 3 aylık izlem süresi değerlendirildiğinde her iki grup arasında etkinlik ve yan etki bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,377).

Sonuç: Parsiyel nöbetlerin ekleme tedavilerinde levetirasetam veya zonisamid benzer oranda etkin olup nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda yan etki profilinin de az olması nedeniyle kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Levetirasetam, zonisamid, parsiyel epilepsi

Abstract

Aim: Partial epilepsy is the most common type of seizure and in some patients sufficient seizure control may not be achieved despite monotherapy and even polytherapy. Our aim in this study was to compare the efficacy and side effects of levetiracetam or zonisamide add-on treatments in patients without seizure control with carbamazepine monotherapy.

Material and Method: Thirty-two patients aged 18-54 years who were followed for at least 1 year by carbamazepine monotherapy were included in the study. Zonisamide was added to 16 of these patients, and levetiracetam was added to 16 of these patients. Patients were monitored for 3 months to be held at constant titration after the insertion therapy.

Results: The mean age of the group to which zonisamide was added was 33.4 ± 10.6 (7 males, 9 females) while the levetiracetam group had 35.7 ± 11.5 (8 males, 8 females). When 3-month follow-up period was evaluated in terms of total number of seizures, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of efficacy and side effects ($p=0,377$).

Conclusion: Levetiracetam or zonisamide can be used in patients with partial seizures with similar side effects and fewer side effects in patients with seizure control.

Keywords: Levetiracetam, zonisamide, partial epilepsy

Giriş

Nöbet; beyinde bir grup nöronun; anormal, aşırı miktarda ve/veya hipersenkron aktivitesine bağlı gelişen, geçici kendini sınırlayan belirti ve bulgular olarak tanımlanmaktadır. Epilepsi ise kendiliğinden, tekrarlayıcı nöbetlerin olduğu kronik bir klinik durumdur [1].

Epilepsi hastalığı tüm dünyada göreceli olarak sık rastlanan nörolojik bir tablodur. Tüm epilepsiler içinde en sık görülen nöbet tipi parsiyel nöbetlerdir [2-4].

Patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak nöbet tipleri ile altta yatan nedenlerin değişkenliği göz önüne alındığında, birçok faktörün etkili olduğu söylenebilir. Nöronal elektriksel aktivitenin; çeşitli nörotransmitterler ve nöromodülatörlerin iyon kanallarına etki ederek düzenlendiği bilinmektedir [5].

Günümüzde, ilk jenerasyon antiepileptik ilaçların (AEİ) bazı hastalarda yeteri kadar nöbet kontrolü sağlayamaması ve yan etkileri, yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesine neden olmaktadır. Levetirasetam (LEV) bu amaçla geliştirilen ve düşük etkileşim potansiyeli ile beraber hem parsiyel hem jeneralize tip nöbetlerde kullanılan yeni jenerasyon ilaçlardandır. Yine aynı grup ilaçlardan zonisamid (ZNS), Japonya ve Avrupa'da uzun yıllardır kullanılmakta olup ülkemizde de son bir yıldır parsiyel nöbetlerde ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Epilepsi hastalarının %60-70'inde tek bir antiepileptik ilaç ile nöbetler önlenirken geri kalanlarında dirençli

epilepsi gelişir. Epilepsi tedavisiyle ilgili yapılan klinik çalışmaların çoğunun hedefi, dirençli parsiyel epilepside yeni jenerasyon antiepileptik ilaçların mevcut tedaviye eklenmesiyle etkinliği artırmak yönündedir [6].

Bizim çalışmamızda da uzun süredir karbamazepin monoterapisine rağmen nöbetlerinde azalma olmayan parsiyel epilepsi hastalarında, levetirasetam ya da zonisamid ekleyerek, kombine tedavinin nöbet sıklığı üzerine etkisinin karşılaştırılması ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Grubu

Haziran 2009-Temmuz 2010 tarihleri arasında S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran ve ILAE 1989 sınıflamasına göre basit parsiyel, kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsi olarak ayrılmış 35 hasta çalışmaya alındı. Hastalar, en az bir yıldır karbamazepin monoterapisi almasına rağmen, son üç ay içerisinde ayda en az bir nöbet geçirmekte idi.

Hastaların başvuru sırasında anamnez ve nörolojik muayene kayıtları yapıldı. Rutin hemogram, biyokimya ve kan karbamazepin düzeyleri kontrol edildi. Hastalara EEG ve bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı ve tamamı normal sınırlarda idi. Çalışma protokolü onayı, S.B. Dışkapı YBEAH Etik Kurulu'ndan alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18-55 yaş arasında olmak
2. ILAE 1989 sınıflamasına göre kesin olarak parsiyel epilepsi tanısı almış olmak
3. En az 1 yıldır karbamazepin monoterapisi almış olmak
4. Karbamazepin monoterapisinde iken optimal kan ilaç düzeyine sahip olmak (8-12 mg/dl)
5. Son 3 ayda, ayda en az 1 nöbet geçirmiş olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Gebelik veya laktasyon döneminde olmak
2. Progresif ensefalopati ya da sistemik bir hastalığın var olması
3. Psikiyatrik hastalığının bulunması

LEV grubunda 2000 mg/gün, LKZ grubunda 400 mg/gün dozuna gelene kadar titre edilerek üç ay boyunca idame dozları sabit tutuldu. Hastaların, aylık kontrollerinde nöbet sıklıkları kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. Tedavi grupları içerisinde nöbet sayılarındaki değişimin önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde zamana göre karbamazepin düzeyinde meydana gelen değişimin istatistiksel olarak önemli olup olmadığı Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans analiziyle incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-kare testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı, $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Bulgular

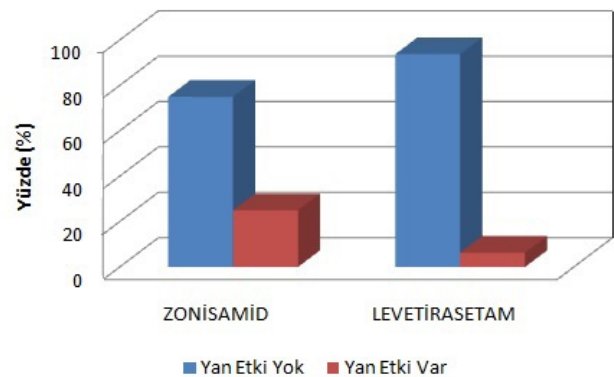
Çalışmaya yaş ve cinsiyet uyumlu 35 parsiyel epilepsi hastası dahil edildi. Çalışma protokolüne göre hastalar; 18-55 yaş arası, ILAE 1989 sınıflamasına göre kesin parsiyel epilepsi tanısı almış, en az bir yıldır karbamazepin monoterapisine rağmen nöbet sıklığı değişmeyen hastalar

arasından seçildi. Çalışmamızda en genç hasta 18, en yaşlı hasta 54 yaşındaydı. Karbamazepin monoterapisinde olan hastalar, ek tedaviye göre iki gruba ayrıldı: Grup I, zonisamid, Grup II levetirasetam başlananlar şeklinde idi. Başlangıçta Grup I'de 19 hasta, Grup II'de 16 hasta vardı. Ancak Grup I'deki 3 hasta; tedavi başlangıcında orta-şiddetli derecede sedasyon, bulantı ve kusma geliştiği için tedavinin birinci haftasında ilaç kesilerek çalışmadan çıkarıldılar. Demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Değişkenler	Zonisamid (n=16)	Levetirasetam (n=16)	p
Yaş	33,4 \pm 10,6	35,7 \pm 11,5	0,570
Cinsiyet			0,723
Erkek	7 (%43,8)	8 (%50,0)	
Kadın	9 (%56,3)	8 (%50,0)	
Vücut Ağırlığı	69,0 \pm 6,8	68,7 \pm 5,6	0,887
Hastalık Süresi	18,5 (2-30)	17 (2-29)	0,696
EEG			0,719
Normal	9 (%56,3)	10 (%62,5)	
Anormal	7 (%43,8)	6 (%37,5)	

Gruplara göre yan etki görülme durumuna bakıldığında; yan etki Var/Yok oranı Grup I'de 4/12, Grup II'de 1/15 idi. Her iki grup da istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,333$) (Tablo 2, Şekil 1).

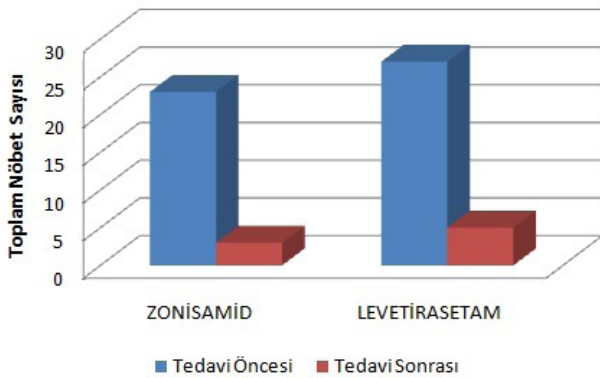
Değişkenler	Zonisamid (n=16)	Levetirasetam (n=16)	p
Yan Etki			0,333
Yok	12 (%75,0)	15 (%93,8)	
Var	4 (%25,0)	1 (%6,3)	



Şekil 1. Gruplara göre olguların yan etki görülme yönünden dağılımı

Tüm nöbet tipleri (basit parsiyel nöbet, kompleks parsiyel nöbet, sekonder jeneralize nöbet) birlikte ele alındığında tedavi öncesinde toplam nöbet sayısı ortanca değeri Grup I'de 23 (3-90) iken tedavi sonrasında 3 (0-24) idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Grup II'de ise tedavi öncesinde toplam nöbet sayısı ortanca değeri 27 (3-54) iken tedavi sonrasında 5 (0-37) olarak bulundu. Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Her iki grup arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası döneme ait toplam nöbet sayısındaki değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,270$) (tablo 3, şekil 2).

Tablo 3. Gruplara göre nöbet sayısındaki değişimler					
Değişkenler	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p ^a	Değişim	p ^b
BPN					0,800
Zonisamid	6 (3-90)	6 (1-24)	0,180	-2 (-66 - 0)	
Levetirasetam	20 (3-36)	3 (3-3)	0,317	-17 (-33 - 0)	
KPN					0,091
Zonisamid	30 (3-36)	4 (1-9)	0,018	-27 (-33 - 0)	
Levetirasetam	30 (3-36)	7 (0-37)	0,033	-3 (-29 - 0)	
SJN					0,613
Zonisamid	6 (3-36)	2 (0-12)	0,018	-5 (-24 - 1)	
Levetirasetam	5 (0-24)	1 (0-5)	0,017	-3 (-24 - 1)	
Tüm Nöbetler					0,270
Zonisamid	23 (3-90)	3 (0-24)	<0,001	-18 (-66 - 0)	
Levetirasetam	27 (3-54)	5 (0-37)	<0,001	-6 (-53 - 1)	



Şekil 2. Gruplar arası toplam nöbet sayısındaki değişim

Tartışma

Parsiyel epilepsili hastaların çoğu, monoterapiye dirençli olup, ek AEİ tedavisi almaya gereksinim duyarlar. Ancak AEİ kombinasyonlarına dair mevcut prensipler, ampirik yaklaşım olarak kalmaktadır. Bunun nedeni, epilepsinin

patofizyolojik özelliklerinin anlaşılmasındaki ve AEİ'lerin etki mekanizmalarının belirlenmesindeki yetersizliktir [7]. Epilepsi tedavisinde rasyonel AEİ seçimi; ilacın tolere edilebilirliği, etki mekanizması, birlikte verildiği AEİ ile arasındaki potansiyel etkileşimi ve etki spektrumuna göre yapılır [8].

Klinik gözlemler, ZNS'nin etki mekanizması göz önüne alındığında, sekonder jeneralize nöbetler (SJN) de dahil olmak üzere parsiyel nöbetlerde, primer ve semptomatik jeneralize epilepsilerde etkin olabileceğini göstermektedir [9-13]. Sackellares ve ark. [14] yaptığı randomize bir çalışmada ZNS için vurgulanan bir diğer nokta ise özellikle kompleks parsiyel nöbetlerde (KPN) diğer nöbet tiplerine göre daha etkin olmasıydı.

Çalışmamızda basit parsiyel nöbet (BPN), KPN ve SJN sıklıkları ayrı ayrı değerlendirilmiş olup tedavi sonunda herhangi bir nöbet tipi için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni denek sayısının yeterli olmayışı olabilir. LEV geniş spektrumlu bir AEİ olup yapılan birçok çalışmada hem jeneralize hem de parsiyel tipteki nöbetlerde etkin olduğu gösterilmiştir [15]. Çalışma sonunda LEV'in tüm parsiyel nöbet sıklığında anlamlı derecede azalmaya neden olduğu görüldü. Ancak nöbet tiplerine tek tek bakıldığında özellikle herhangi bir nöbet tipi üzerine etkinlik bulunamadı. Bu durumun da yine denek sayısının yetersizliği nedeniyle oluştuğu düşünüldü.

ZNS, genel olarak bir çoğu SSS fonksiyonlarını içeren yan etkilere rağmen iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. ZNS tedavisi ile ilgili en sık bildirilen yan etkiler baş dönmesi, ajitasyon, bulantı, somnolans ve ataksidir [16]. Yapılan bir başka çalışmada, 20 haftadan uzun bir periyotta izlenen hastalarda, ZNS tedavisinin ilk birkaç haftasında bildirilen yan etkilerin, zamanla azaldığı ve kaybolduğu gözlenmiştir [17]. Bu çalışmada ise ZNS grubuna başlangıçta 19 hasta dahil edilmişti. Ancak 3 hastada yan etki gelişmesi ve tolerasyonun olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 16 hastanın 4'ünde tedavinin başlangıç dönemlerinde hafif sedasyon gelişti, ancak ilerleyen haftalarda sedasyon geriledi ve doz artırıldığında tekrarlamadı.

LEV'in yan etki insidansını belirlemek için yapılan birçok çalışmada, en sık görülen yan etkiler arasında; yorgunluk, somnolans, dizziness ve baş ağrısı bildirilmiştir. Davranışsal ve kognitif bozukluklar çok daha düşük düzeyde izlenmiştir [18]. Bu çalışmada LEV grubunda

yer alan 16 hastanın sadece bir tanesinde hafif dereceli sedasyon gözlemlendi. Bu yan etki tedavinin yaklaşık 2. haftasında azalarak kayboldu.

Bu çalışma, hem ZNS hem de LEV eklenen grupta tüm parsiyel nöbet sıklıklarında etkin nöbet kontrolü sağlandığını göstermektedir. Üç aylık periyot sonrasında her iki grupta da nöbet sıklığında belirgin azalma gözlenmiştir. İstatistiksel olarak her iki grup da nöbet kontrolü bakımından benzerlik göstermekteydi. Çalışmamızdaki bir diğer önemli nokta her iki tedavinin de KBM konsantrasyonlarını etkilememiş olmasıdır. Böylece özellikle KBM monoterapisine eklenecek bu iki ilaçla da yeni bir doz ayarlaması gerekmeyecektir.

Sonuç

Çalışmamızda, zonisamid ya da levetirasetam ek tedavilerinin özellikle monoterapiye dirençli parsiyel epilepsi hastalarında, etkin ve tolere edilebilir olabilecekleri ancak daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olabileceği vurgulanmıştır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212-8.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34:453-68.
3. Lavados J, Germain I, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of EL Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand* 1992;91:718-29.
4. Joensen P. Prevalence, incidence and classification of epilepsy in Faroes. *Acta Neurol Scand* 1986;74:150-5.
5. Steinlein OK. Genes and mutations in idiopathic epilepsy. *Am J Med Genet* 2001;106:136-45.
6. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs, I: Treatment of new onset epilepsy: Report of TTA and OSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:401-9.

7. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. Epilepsi. Nobel Tıp Kitapevleri 2008.
8. Baulac M, Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2007;75:75-83.
9. Seino M, Fijitani B. Zonisamide, clinical efficacy and use in epilepsy. In: Levy R.H (Ed), *Antiepileptic drugs*. Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia 2002;5:885-91.
10. Thomas G, McCabe P. Clinical use of zonisamide in generalized seizure disorders. *Epilepsia* 2005;46:2294.
11. Conry JA, Ramsey RE, Vossler D, Glauser TA. Efficacy and safety of zonisamide as adjunctive therapy for primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:2350.
12. O'Rourke D, Flynn C, White M, Doherty C, Delanty N. Potential efficacy of zonisamide in refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:301.
13. Welty T.E, Kuzniecky R, Faught E. Outcome of using new AED in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2003;60:147.
14. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, Shellenberger MK. Randomized controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:610-7.
15. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam, 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000;41:1276-83.
16. Chadwick DW, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:1416.
17. Faught E, Ayala R, Montouris G, Leppik I. Randomize controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
18. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia* 2001;42:36-9.

Sorumlu Yazar: Türkan Acar, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Arabacı Alanı Mah, 520. Sok, No:18, B Blok D:3, Serdivan, Sakarya, Türkiye
E-mail: tdeniz38@hotmail.com