

Dirençli Epilepsi Hastalarında Zonisamid Deneyimi

ZONISAMIDE EXPERIENCE IN PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY

Erhan BAYRAM, Yasemin TOPÇU, Gülçin AKINCI, Semra HIZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

ÖZET

Amaç: Parsiyel epilepsisi bulunan, > 16 yaş hastalarda zonisamidin güvenilir ve etkin bir antiepileptik ilaç olduğu yapılan kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak literatürde zonisamidin çocuklarda kullanımı, etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında, diğer anti-epileptik ilaçlara yanıt alınamayan ve zonisamid tedavisi başlanan 10 dirençli epilepsi olgusunun tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Zonisamid, 2 mg/kg/gün ve 2 dozda başlanarak, haftalık 1-2 mg/kg/gün doz artışı yapılmış ve maksimum 12 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır.

Bulgular: On hastanın (5 kız, 5 erkek) ortalama yaşı 9,7 yıl (min 4,7-max 17)'dir. 2/10 olgu idiyopatik, 3/10 olgu kriptojenik, 5/10 olgu semptomatik epilepsi olarak sınıflandırılmıştır. Tedavi süresi ortalama 6,9 aydır. Olguların 6/10'u jeneralize, 4/10'u parsiyel epilepsi hastasıdır. Jeneralize ve parsiyel epilepsi gruplarında birer olguda ≥ %50 tedavi yanıtı görüldü. Parsiyel epilepsi olarak sınıflandırılan 1 olgunun ise nöbetsiz olduğu tespit edilmiştir. Zonisamid tedavisi süresince sadece 1 olguda geçici iştahsızlık ve kilo kaybı görüldüğü saptanmıştır.

Sonuç olarak, antiepileptik ilaçlara yanıt alınamayan, özellikle parsiyel epilepsisi bulunan olgularda zonisamid tedavisinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekle beraber daha çok olguyu kapsayan çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Epilepsi, çocuk, zonisamid

SUMMARY

Objective: It have shown with controlled studies that, zonisamide is a safe and effective antiepileptic drug in > 16 years of age patients with partial epilepsy. However, there is not enough study on the efficacy and safety of the use zonisamide with children, in literature.

Material and method: The treatment results of 10 cases with refractory epilepsy, not responded to the other anti-epileptic drugs and zonisamide therapy was initiated, between January 2010-December 2010, were evaluated, The starting dose of zonisamide was 2 mg / kg / day, dose has been increased weekly by 1-2 mg / kg / day and a maximum of 12 mg / kg / day was used.

Results: Ten patients (5 boys, 5 girls), mean age was 9.7 years (min 4.7-max 17 years). 2

Erhan BAYRAM
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji BD
İnciraltı, İZMİR
Tel: (232) 4123624
GSM: (505) 2999467
e-posta:
dr.erhanbayram@yahoo.com

/ 10 of the cases idiopathic, 3 / 10 of the cases cryptogenic and 5 / 10 of the cases were classified as symptomatic epilepsy. The mean duration of treatment was 6.9 months. 6 / 10 of the cases were generalized and 4 / 10 of the cases were partial epilepsy patient. In each generalized and partial epilepsy groups, $\geq 50\%$ treatment response was seen in one patients. One case who had been classified as partial epilepsy was found as seizure free. In only 1 case, temporary loss of appetite and weight loss was seen during zonisamide therapy.

As a result, we thought that zonisamide is effective and safe treatment option, particularly in patients with partial epilepsy who did not respond to other antiepileptic drugs, but more studies are needed to support.

Key words: Epilepsy, children, zonisamide

Zonisamid, sülfonamid grubu yeni nesil anti-epileptik ilaçlardandır. Hayvan modellerinde voltaj bağımlı Na kanalları, T tipi Ca kanalları, GABA ve glutamat gibi nörotransmitterler üzerinden çoklu etki mekanizmasına sahip olduğu gösterilmiştir (1,2). Nöbetin başlaması ve yayılımında önemli rol oynadıkları düşünülen nitrik oksitin üretimi ve serbest radikallerin oluşumunu azalttığı bilinmektedir (3).

Parsiyel epilepsisi bulunan, > 16 yaş hastalarda zonisamidin güvenilir ve etkin bir antiepileptik ilaç olduğu yapılan kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (4). Zonisamid son 20 yıldır Japonya'da kullanılmaktadır, ancak Amerika'da 2001, Avrupa'da ise 2005 yılında lisans alabilmiştir. Bu nedenle zonisamidin çocuklarda kullanımını, etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu retrospektif çalışma ile tedaviye dirençli epileptik nöbetleri bulunan çocuk hastalarda zonisamidin etkinliği ve güvenilirliğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

HASTA-METOD

Ocak 2010-Aralık 2010 tarihleri arasında, anti-epileptik ilaçlara yanıt alınamayan ve ek tedavi olarak zonisamid tedavisi başlanan 10 dirençli epilepsi olgusunun tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların cinsiyet, yaş, Elektroensefalografi (EEG) bulguları, nöbet tipi, tedavi öncesi ve sonrası nöbet sıklığı, zonisamid ile beraber kullanmış oldukları diğer anti-epileptik ilaçlar, zonisamid dozu ve kullanma süresi, zonisamid tedavisi

sonrası gelişen yan etkileri kayıt edilmiştir. Zonisamid etkinliğinin tespitinde olgularımızın nöbet günlüklerindeki nöbet sıklıkları esas alınmıştır. Nöbet sıklığında $\geq 50\%$ azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilmiştir. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır. Bu çalışma için herhangi bir firmadan maddi destek alınmamıştır.

BULGULAR

Olguların 5'i kız, 5'i erkek, ortalama yaş 9,7 yıl (min 4,7-max 17)'dir. 2/10 olgu (%20) idiyopatik, 3/10 olgu (%30) kriptojenik, 5/10 olgu (%50) semptomatik epilepsi olarak sınıflandırılmıştır. Zonisamide tedavi etkinliğinin değerlendirildiği süre en az 3 ay olmak üzere, ortalama 7,7 aydır. Olguların 6/10'u (%60) jeneralize, 4/10'u (%40) parsiyel epilepsi hastasıdır. Zonisamid, 2 mg/kg/gün ve 2 dozda başlanarak, haftalık 1-2 mg/kg/gün doz artışı yapılmış ve maksimum 12 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır. Jeneralize epilepsi olgularının 1/6'sında (%16,7) $\geq 50\%$, 2/6'sında (%33,3) $< 50\%$ oranında nöbetlerin azaldığı görüldükçe, 3/6'sında (%50) tedaviye yanıt alınmadığı tespit edildi. Parsiyel epilepsi olgularının ise 2/4'ünde (%50) zonisamidin nöbetlere etkisi saptanmazken, 1/4'ünde (%25) $\geq 50\%$ tedavi yanıtı görüldü ve 1/4'ünde (%25) nöbetsiz olduğu tespit edilmiştir. Zonisamid tedavisi süresince, ilaca bağlı yan etki olarak sadece 1/10 (%10) olguda geçici iştahsızlık ve kilo kaybı görüldüğü saptanmıştır. Hastalarımızın genel özellikleri Tablo'da sunulmuştur.

Tablo. Olguların genel özellikleri

| | Cinsiyet | Yaş (yıl) | Epilepsi tipi | Nöbet tipi | EEG | Tedavi | Nöbet sıklığı (ay) | Etkin doz (mg/kg/gün) | Etki başlangıcı (ay) | İzlem süresi (ay) | Nöbet sıklığında azalma (%) | Yan etki |
|----|----------|-----------|---------------|------------|--------|---------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|-------------|
| 1 | K | 12.2 | semptomatik | parsiyel | JÇDD | VPA OCZ ZNS | 5 | yok | yok | 3 | <%50 | yok |
| 2 | E | 17 | kriptojenik | jeneralize | Normal | VPA TPM CNZ ZNS | 6 | yok | yok | 10 | <%50 | yok |
| 3 | E | 7.7 | semptomatik | jeneralize | JÇDD | VPA FB TPM ZNS | 5 | yok | yok | 11 | <%50 | yok |
| 4 | E | 12.6 | idiopatik | parsiyel | Normal | CBZ LEV ZNS | 4 | 10 | 2 | 8 | %100 | yok |
| 5 | K | 4.7 | idiopatik | jeneralize | JÇDD | LEV CLBZ LTG ZNS | 5 | yok | yok | 9 | <%50 | yok |
| 6 | K | 12.1 | semptomatik | jeneralize | JÇDD | VPA LEV ZNS | 5 | 8 | 1 | 12 | ≥%50 | yok |
| 7 | K | 5.3 | semptomatik | parsiyel | JÇDD | LEV ZNS | 6 | yok | yok | 3 | <%50 | yok |
| 8 | E | 11.2 | kriptojenik | parsiyel | JÇDD | VPA CNZ ZNS | 4 | 12 | 1 | 3 | ≥%50 | iştahsızlık |
| 9 | K | 6.7 | kriptojenik | jeneralize | JDD | VPA CNZ ZNS | 5 | yok | yok | 12 | <%50 | yok |
| 10 | E | 7.4 | semptomatik | jeneralize | JDD | VPA LTG ZNS | 4 | yok | yok | 6 | <%50 | yok |

JÇDD: Jeneralize çoklu diken dalga, JDD: Jeneralize diken dalga, VPA: Valproik asit, OCZ: Okskarbazepin, ZNS: Zonisamid, TPM: Topiramet, CNZ: Klonazepam, FB: Fenobarbital, CBZ: Karbamazepin, LEV: Levetirasetam, CLBZ: Klobazam, LTG: Lamotrijin

TARTIŞMA

Epilepsi tanısıyla anti-epileptik ilaç başlanan olguların önemli bir kısmında tedaviye yeterli yanıt alınamamakta ve kombine tedavi modelleri denenmektedir. Parsiyel başlangıçlı nöbetlerde genellikle karbamazepin, Na valproat, okskarbazepin, levetirasetam ve lamotrijin gibi anti-epileptik ilaçlar kullanılmaktadır. Ancak olguların yaklaşık %30'unda ilk seçenek ilaçlara yanıt alınamamaktadır (5). İdiopatik jeneralize epilepsi olgularında da ilk basamak farmakolojik tedaviye direnç oranı yaklaşık %10-20'dir (6). Mevcut anti-epileptik ilaçlara yanıt alınamayan olgular nedeniyle yeni anti-epileptik ilaçlara ihtiyaç vardır.

Zonisamid jeneralize ve parsiyel epilepsili olgularda etkili, yeni nesil anti-epileptik ilaçlardan birisidir. Absorpsiyon ve biyoyararlanımı iyi, yarılanma süresi yaklaşık 63 saat olan bir anti-epileptiktir. Yarılanma ömrünün uzun olması 1-2 doz/gün kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. Karbamazepin, fenitoin, valproat ve lamotrijin gibi diğer anti-epileptik ilaçların kan düzeylerini etkilememektedir (7,8). Ancak zonisamidin sitokrom P450 aracılığıyla metabolize olması nedeniyle karbamazepin veya fenitoin gibi ilaçlarla birlikte verildiği durumlarda yarılanma süresi yaklaşık 27 saat olmaktadır. Yarılanma süresinin yine de >24 saat olması nedeniyle doz aralığında değişiklik gerekmemektedir (9). Olgularımıza literatüre uygun olarak, zonisamid 2 mg/kg/gün 2 dozda başlanarak, haftalık 1- 2 mg/kg/gün doz artışı ile maksimum 12 mg/kg/gün dozunda verilmiştir (10).

Zonisamid kullanımı sonrası iştahsızlık, kilo kaybı, somnolans, sinirlilik, baş ağrısı ve uyku bozuklukları gelişebilmektedir. Bu yan etkiler sıklıkla titrasyon aşamasında görülmekte ve idame tedavisi döneminde kaybolmaktadır (11). Shinnar ve ark. nın 109 çocuk hastayı kapsayan prospektif çalışmasında olguların %53,2'sinde zonisamide bağlı yan etki görülürken, 7 olguda yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiş, sadece 3 olguda pankreatit, vertigo ve terleme azlığı gibi ciddi yan etkiler görülmüştür (10). Lee ve ark.nın çalışmasında ise en sık somnolans olmak üzere %9,2 olguda zonisamide bağlı yan etkiler görülmüş, sadece bir olguda akut pankreatit gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Olgularımızın sadece birinde titrasyon dönemi sırasında görülen ve idame tedavisi sırasında gerileyen iştahsızlık şikayeti saptanmıştır.

Zonisamid başlanan olgularda nöbet sıklığında \geq %50 azalma %15 - 48 olarak bildirilmektedir (12,13). Lee ve ark.nın 163 çocuk hastayı kapsayan retrospektif çalışmasında hastaların %48,5'nin nöbet sıklığında \geq %50 azalma görülürken, %15,3 olgunun nöbetsiz olduğu görülmüştür. Jeneralize ve parsiyel epilepsi olguları arasında etkinlik açısından fark saptanmamıştır (14). Coppola ve ark. çalışmasında ise tedaviye dirençli, jeneralize ya da parsiyel epilepsi hastası zonisamid başlanan çocuk olgularda %50 nöbet sıklığında azalma saptanırken, parsiyel epilepsi olgularında daha etkili bulunmuştur (13). Nöbetsiz olma oranı Santos ve ark. nın çalışmasında %16, Kim ve ark. nın çalışmasında ise %25 olarak saptanmıştır (15,16). Olgularımızın 3/10 (%30)'da \geq %50 nöbet sıklığında azalma saptanırken, 1/10 (%10) olgunun nöbetsiz olduğu görülmüştür.

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) tedavisinde valproik asit, levetirasetam, topiramet veya lamotrijin kullanılabilir (17). JME tedavisinde zonisamidin monoterapi olarak kullanıldığı 15 olguyu kapsayan bir çalışmada %80 olguda $>$ %50 nöbet kontrolü sağlanırken, sadece 3 olguda ilaç kesimi gerektirmeyen yan etkiler görülmüştür (18).

Sonuç olarak, antiepileptik ilaçlara yanıt alınamayan, özellikle parsiyel epilepsisi bulunan olgularda zonisamid tedavisinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünmekle beraber daha çok olguyu kapsayan çalışmalarla desteklenmesi gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rock DM, Macdonald RL, Taylor CP. Blockade of sustained repetitive action potentials in cultured spinal cord neurons by zonisamide, a novel anticonvulsant. *Epilepsy Res* 1989;3:138- 143.
2. Ueda Y, Doi T, Tokumaru J, Willmore LJ. Effect of zonisamide on molecular regulation of glutamate and GABA transporter proteins during epileptogenesis in rats with hippocampal seizures. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;116:1- 6.
3. Noda Y, Mori A, Packer L. Zonisamide inhibits nitric oxide synthase activity induced by N-methyl-D-aspartate and buthionine sulfoximine in the rat hippocampus. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1999;105:23-33.
4. Brodie MJ, Duncan R, Vespignani H, Solyom A, Bitensky V, Lucas C. Dose-dependent safety and

- efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31-41.
5. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. *Epilepsia* 2001;42:27-30.
 6. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46:125-132.
 7. Levy RH, Ragueneau-Majlessi I, Brodie MJ, Smith DF, Shah J, Pan WJ. Lack of clinically significant pharmacokinetic interactions between zonisamide and lamotrigine at steady state in patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2005;27:193-198.
 8. Ragueneau-Majlessi I, Levy RH, Bergen D, et al. Carbamazepine pharmacokinetics are not affected by zonisamide: in vitro mechanistic study and in vivo clinical study in epileptic patients. *Epilepsy Res* 2004; 62:1-11.
 9. Baulac M, Leppik IE. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. *Epilepsy Res* 2007;75:75-83.
 10. Shinnar S, Pellock JM, Conry JA. Open-label, long-term safety study of zonisamide administered to children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:3-9.
 11. Tan HJ, Martland TR, Appleton RE, Kneen R. Effectiveness and tolerability of zonisamide in children with epilepsy: a retrospective review. *Seizure* 2010;19:31-35.
 12. Glauser TA, Pellock JM. Zonisamide in pediatric epilepsy: review of the Japanese experience. *J Child Neurol* 2002;17:87-96.
 13. Coppola G, Grosso S, Verrotti A, et al. Zonisamide in children and young adults with refractory epilepsy: an open label, multicenter Italian study. *Epilepsy Res.* 2009;83(2-3):112-6.
 14. Lee YJ, Kang HC, Seo JH, Lee JS, Kim HD. Efficacy and tolerability of adjunctive therapy with zonisamide in childhood intractable epilepsy. *Brain Dev* 2010;32:208-212.
 15. Santos CC, Brotherton T. Use of zonisamide in pediatric patients. *Pediatr Neurol* 2005;33:12-14.
 16. Kim HL, Aldridge J, Rho JM. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. *J Child Neurol* 2005;20:212-219.
 17. Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003;60:1100-1105.
 18. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004;6:267-270.