

Fokal Başlangıçlı Epilepside Lakozamidin Ek Tedavideki Yeri

The Role of Add-On Lacosamide Therapy in the Treatment of Focal Onset Epilepsy



Dr. Güray KOÇ

Güray KOÇ,¹ Semai BEK,² Ömer KARADAŞ,¹ Erdal EROĞLU,³ Zeki GÖKÇİL⁴

¹Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Eğitim ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, Adana

³TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi Bölümü, Nöroloji Anabilim Dalı, KKTC

Özet

Amaç: İki veya daha fazla anti epileptik ilaç (AEİ) kullanan ve nöbetleri durmayan fokal başlangıçlı epilepsi hastalarında lakozamidin 200–300–400 mg/gün dozlarında ek tedavi olarak kullanılmasının etkinliği ve güvenilirliğini geriye dönük olarak incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Nöbetleri durmayan ve ek tedavi olarak en az altı ay boyunca lakozamid kullanan fokal başlangıçlı nöbetleri olan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Demografik veriler, lakozamid dozu, birlikte kullandığı AEİ tedavisi ve birinci ve altıncı aylardaki nöbet aktivitesi incelendi.

Bulgular: Toplam 83 hasta değerlendirildi. Nöbet sıklığındaki ortalama azalma birinci ayda %38.88, altıncı ayda %33.22 ve tedaviye %50 yanıt oranı birinci ayda %53, altıncı ayda %47 olarak bulundu. Lakozamid ile birlikte kullanılan ve sodyum kanalı üzerinden etki eden AEİ oranı %97.6 olarak bulundu. Doza bağımlı yan etkiler sersemlik, bulantı, diplopi, gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, kaşıntı ve görme bulanıklığı olarak bulundu. İlaç yan etkisi tespit edilen hastaların hepsinin lakozamid ile birlikte sodyum kanalı üzerinden etki eden AEİ kullandığı tespit edildi.

Sonuç: Kontrol altına alınamayan fokal başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda ek lakozamid tedavisi nöbet sıklığını azaltmaktadır.

Anahtar sözcükler: Etkinlik; fokal epilepsi; lakozamid.

Summary

Objectives: The aim of this study was to retrospectively evaluate the efficacy and safety of lacosamide (200-300-400 mg/day) as adjunct treatment in patients with uncontrolled focal-onset seizures taking 2 or more antiepileptic drugs (AED).

Methods: A retrospective review of the medical records of patients with uncontrolled focal epilepsy who received lacosamide as add-on therapy for at least 6 months was performed. Data collected and analyzed included demographic information, lacosamide dosing, concomitant AED therapy, and seizure activity in first and sixth months.

Results: A total of 83 patients were evaluated. The mean percent reduction in seizure frequency per month was 38.98% in the first month and 33.22% in the sixth month. In all, 53% of the patients had a decrease in seizures of 50% or more in the first month, and 47% saw a similar decrease in the sixth month. The percentage of those taking a sodium channel blocking AED in addition to lacosamide was 97.6%. Dose-related adverse events reported included dizziness, nausea, diplopia, gastroenterological side effects, headache, itchy skin, and blurred vision. It was determined that all of the patients with drug-related side effects were taking a sodium channel blocking AED concomitantly with lacosamide.

Conclusion: Adjuvant treatment with lacosamide reduced seizure frequency for patients with uncontrolled focal-onset seizures.

Keywords: Efficiency; focal epilepsy; lacosamide.

Geliş (Submitted): 08.04.2017

Kabul (Accepted): 12.06.2017

İletişim (Correspondence): Dr. Güray KOÇ

e-posta (e-mail): gurayerhan@gmail.com



Giriş

Epilepsi dünya popülasyonunun %2'sine kadar bir kitleyi etkileyen en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir.^[1] Beynin aşırı elektriksel aktivitesine bağlı olarak en az iki provoke edilmemiş genellikle bilincin etkilendiği nörolojik fonksiyonlarda periyodik bozukluklarla karakterizedir. Epileptik nöbetler jeneralize ve fokal başlangıçlı nöbetler olarak ayrılabilir. Fokal epilepsilerde nöbetler başlangıçta beynin bir hemisferinin lokalize bir alanından başlar ancak bazen sekonder jeneralize olarak bilinen bir süreç olan tüm beyne yayılım da olabilir.^[2,3]

İlk antiepileptik ilaç (AEİ) başlanması ile hastaların ancak yarısında nöbetsizlik sağlanabilmektedir ve yaklaşık %60–70'inde birinci veya ikinci AEİ denemelerinde nöbetsizlik sağlanabilmektedir.^[4] Bu yüzden epilepsi tedavisi genellikle birden çok AEİ kullanımını içermektedir ve hastaların uzun süreli tedaviye bağlılığına ve uyumuna ihtiyaç duymaktadır.^[5] Son yıllarda kullanıma giren yeni AEİ'lere ve uygun tedaviye rağmen yaklaşık hastaların %30'u nöbet geçirmeye devam etmekte ve ilaç yan etkilerine maruz kalmaktadırlar.^[6,7] Tedaviye dirençli hastalarda ek AEİ tedavisi vermek standart bir yöntem olarak kabul edilmiştir.^[8,9] Monoterapi, politerapi, epilepsi cerrahisi ve nörostimülasyon halen geçerli olarak kullanılmasına rağmen nöbet sıklığını ve şiddetini azaltan, tolerabilitesi yüksek, güvenli bir şekilde kullanılacak yeni AEİ'lerin geliştirilmesine ihtiyaç devam etmektedir.^[10]

Lakozamid, yeni geliştirilmiş fonksiyonelleştirilmiş amino asitlerden (R-2-asetamido-N-benzil-3-methoksipropinamid) oluşmaktadır. Çift etki modeline sahip görünmektedir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu selektif olarak artırarak hipereksitabl nöronal membranların stabilizasyonunu sağlamakta ve fizyolojik nöronal eksitabiliteyi etkilemeden repetitif nöronal ateşlenmeyi inhibe etmektedir.^[11,12] Türkiye'de Ekim 2012 tarihinden itibaren fokal başlangıçlı epilepsili hastalarda ek tedavi olarak kullanıma ruhsatı vardır.

Bu çalışmada fokal başlangıçlı epilepsisi olan ve en az iki uygun AEİ kullanımına rağmen nöbetleri devam eden hastalarda ek tedavi olarak başlanan lakozamidin tedavi etkinliği, tolerabilitesi ve yan etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma çok merkezli ve geriye dönük olarak planlandı.

Epilepsi tanısı ile takip edilen 4397 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. On altı yaşının üstünde olup fokal başlangıçlı epilepsileri olan ve en az altı ay uygun olan iki AEİ kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alınmadığı için lakozamid ek tedavisine başlanma kriterlerini sağlamış olan ve lakozamid tedavisi başlanan hastaların verileri elde edildi. Hastaların lakozamid tedavisine başlanmadan önceki, tedavinin birinci ve altıncı aylarındaki takiplerinde kayıt edilmiş aylık nöbet sıklıkları incelendi. Ayrıca hastaların demografik özellikleri, nöbetlerin jeneralize olup olmaması, yaşam boyu kullandıkları farklı AEİ molekül sayısı, lakozamid ile birlikte kullandıkları AEİ sayısı, lakozamid dozu, yan etki profili hasta dosyalarından elde edildi. Yan etki veya intolerans nedeni ile ilacı altı aydan önce bırakan hastalar ayrıca kayıt edildi. Nöbet sıklığındaki azalma yüzde verileri üzerinden değerlendirildi. Nöbet sıklığında yüzde elli ve daha fazla azalma olması tedaviden fayda görme olarak değerlendirildi.^[10] Bu geriye dönük çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı.

İstatistiksel analiz

Kaydedilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc; Chicago, IL, ABD) 16.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak verildi. Normal dağılılan değişkenler bağımsız gruplarda Student t-test, bağımlı gruplarda ise bağımlı gruplar t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılmayan veya sürekli olmayan değişkenler bağımsız gruplarda Mann-Whitney U testi, bağımlı gruplarda Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bağımsız gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı Ki-kare testi kullanılarak, bağımlı gruplar arasında ise McNemar testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

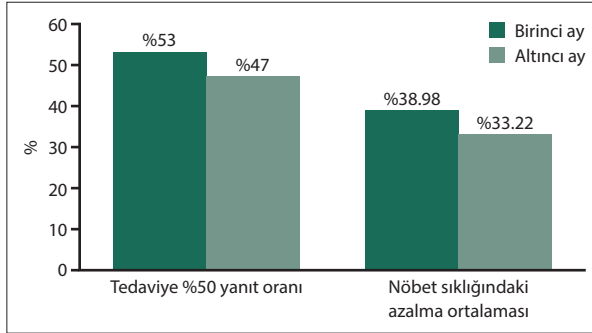
Bulgular

Dosyaları taranan 4397 hastadan 97'sine lakozamid tedavisinin başlandığı tespit edildi. On hastanın tedavi başlama süresi altı aydan kısa süre olduğu için değerlendirilmeye alınmadı. Bir hastada görme bulanıklığı, bir hastada ise gastrointestinal yan etki tolere edilemediği için ilaç kesimi altı aydan önce olduğundan değerlendirme dışı bırakıldı. İki hastanın ise dosyasında lakozamid tedavisinin etkisiz bu-

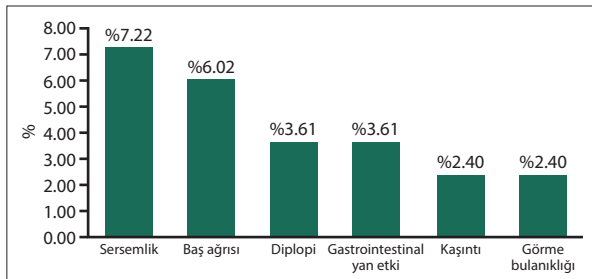
lunması nedeni ile altı aydan önce ilaç kesimi olduğu tespit edildi ve çalışma dışı bırakıldı. En az altı aylık tedavi süresini karşılayan 83 hastanın verileri incelendi.

Hastaların 43'ü kadın, 40'ı erkekti, yaş ortalaması 32.86 ± 10.50 olarak bulundu. Hastaların epilepsi hastası oldukları süre ortalaması 16.75 ± 10.45 yıl olarak bulundu. Ayda ortalama geçirdikleri nöbet sayısı 14.77 ± 20.99 olarak bulundu. Lakozamid tedavisine başlamadan önce kullandıkları yaşam boyu farklı AEİ molekül sayısı ortancası 5 (2–9), lakozamid ile birlikte alınan farklı AEİ molekül sayısı ortancası 3 (2–4) olarak bulundu. Hastaların %37.3'ü iki, %44.6'sı üç, %18.1'i dört adet lakozamid ile birlikte AEİ kullanıyordu ve en sık kullanılan AEİ'ler levetirasetam (%59), karbamazepin (%53), lamotrijin (%39.7), topiramet (%38.5), valproik asit (%34.9), zonisamid (%28.9) olarak tespit edildi. Sodyum kanalı üzerinden etki eden AEİ oranı %97.6 olarak bulundu. Hastaların demografik özellikleri ve lakozamid verileri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Lakozamid ile ilgili verilere baktığımız zaman doz ortancası 200 (200–400) mg/gün olarak bulundu. Birinci ay kontrolde 44 hastanın (%53), altıncı ay kontrolde ise 39 (%47) hastanın nöbet sıklığında %50 ve daha fazla azalma olduğu tespit



Şekil 1. Lakozamid ek tedavisinin birinci ve altıncı aylardaki etkinliği.



Şekil 2. Lakozamid ek tedavisi ile hastalarda görülen yan etkiler.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve lakozamid kullanımına ait veriler

Toplam sayı	83
Cinsiyet	43 Kadın/40 Erkek
Yaş (Ortalama±SS)	32.86 ± 10.50
Nöbet tipi	
Sekonder jeneralize olan/olmayan	62/21
Hastalık süresi (Ortalama±SS)	16.75 ± 10.45
Nöbet sıklığı (aylık) (Ortalama±SS)	14.77 ± 20.99
Lakozamid öncesi yaşam boyu farklı AEİ molekül sayısı (Ortanca, minimum-maksimum)	5 (2–9)
Lakozamid ile birlikte kullanılan farklı AEİ molekül sayısı (Ortanca, minimum-maksimum)	3 (2–4)
Lakozamid ile birlikte kullanılan AEİ (%) (>%20 hasta tarafından kullanılanlar) (%)	
Levetirasetam	%59
Karbamazepin	%53
Lamotrijin	%39.7
Topiramet	%38.5
Valproik asit	%34.9
Zonisamid	%28.9
Lakozamid ile birlikte kullanılan sodyum kanalları üzerinden etki eden AEİ (%)	%97.6
Lakozamid kullanım süresi (ay) (Ortalama±SS)	12.31 ± 5.43
Lakozamid dozu (mg/gün) (Ortanca, minimum-maksimum)	200 (200–400)
Yan etki görülen hasta sayısı (%)	21 (%25.3)

SS: Standart sapma.

edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi ile tedavi sonrası birinci ve altıncı aylardaki nöbet sıklığındaki azalmayı kantitatif olarak incelediğimizde birinci ay kontroldeki nöbetlerdeki azalma oranı %38.98, altıncı ay kontroldeki azalma %33.22 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 1). Birinci ayın sonunda 12 hastada nöbetsizlik elde edilirken altıncı ayın sonunda sekiz hastada bu nöbetsizlik durumu devam etti. Dört hastada ise nöbetler tekrar başladı. Hastalar ortalama 12.31 ± 5.43 aydır lakozamid tedavisi alıyordu. Yirmi bir hastada (%25.3) ilaç yan etkisi tespit edildi. Bu yan etkiler altı hastada sersemlik, beş hastada baş ağrısı, üç hastada diplopi, üç hastada gastrointestinal yan etki, iki hastada kaşıntı, iki hastada görme bulanıklığı olarak tespit edildi (Şekil 2). İlaç yan etkisi tespit edilen hastaların

Tablo 2. Sekonder jeneralize nöbetleri olan ve olmayan grupların değerlendirilmesi

	Sekonder jeneralize olan grup (n=62)	Sekonder jeneralize olmayan grup (n=21)	p
Epilepsi süresi (Yıl) (Ortalama±SS)	16.32±9.71	18.04±12.57	>0.05
Nöbet sıklığı (Ayda) (Ortalama±SS)	13.64±9.71	18.04±12.57	>0.05
Yaşam boyu kullandığı AEİ sayısı (Ortanca, minumum-maksimum)	5 (2–9)	5 (2–8)	>0.05
Lakozamid ile birlikte AEİ sayısı (Ortanca, minumum-maksimum)	3 (2–4)	3 (2–4)	>0.05
Lakozamid dozu (mg) (Ortanca, minumum-maksimum)	200 (200–400)	200 (200–400)	>0.05
Lakozamid süresi (ay) (Ortalama±SS)	12.33±5.79	12.23±4.32	>0.05
Nöbet sıklığında azalma oranı (1. ay)	%38.80	%39.5	>0.05
Nöbet sıklığında azalma oranı (6. ay)	%31.6	%37.6	>0.05
Tedaviye %50 yanıt oranı (1. ay)	%51.6	%57.1	>0.05
Tedaviye %50 yanıt oranı (6. ay)	%43.5	%57.1	>0.05

SS: Standart sapma.

lakozamid ile birlikte en sık kullandıkları AEİ'ler karbamazepin (%57.1), levetirasetam (%47.6), zonisamid (%42.8), topiramamat (%38), lamotrijin (%38), valproik asit (%33.3) olarak tespit edildi ve bütün hastalar sodyum kanalı üzerinden etki eden AEİ kullanıyordu. Bir hastada gastrointestinal yan etki, bir hastada görme bulanıklığı nedeni ile altı ayı doldurmadan tedavinin bırakıldığı ve değerlendirme dışında olduğu belirlendi. Hastaların öyküleri incelendiğinde beş hastaya vagal sinir stimülasyonu uygulandığı, dört hastanın ise epilepsi cerrahisi olduğu tespit edildi.

Sekonder jeneralize (fokal başlangıçtan bilateral tonik klonik nöbete dönüşen) olan ve olmayan grup karşılaştırıldığına ise epilepsi süresi, nöbet sıklığı, yaşam boyu kullandığı farklı AEİ molekül sayısı, lakozamid ile birlikte kullandığı farklı AEİ molekül sayısı, lakozamid dozu, süresi, nöbet sıklığındaki azalma oranı ve %50 tedaviye yanıt verme oranları konusunda anlamlı fark olmadığı tespit edildi (Tablo 2).

Tartışma

Çalışmamızda lakozamid ek tedavisinin altıncı aydaki etkinliğinin birinci aya göre farklı olmadığını görmekle birlikte nöbet sıklığındaki azalma oranının düştüğünü gördük. Aynı şekilde birinci ayda tam nöbetsiz olan dört hastada ise altıncı ayda nöbetlerin tekrarladığını tespit ettik. Literatürde ilacın başlanması ile nöbetsizliğin elde edildiği ancak altı ay içinde nöbetlerin tekrar başlaması durumuna balayı etkisi denilmektedir.^[13] Çalışmamızda da bu dört hastada ilacın balayı etkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Lakozamid ile yapılan randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda nöbet sıklıklarındaki azalma oranı 200 mg/gün dozunda %26–35.3, 400 mg/gün dozunda %36.4–41.1, 600 mg/gün dozunda %37.8–38.1 olarak bulunmuştur. Tedaviye yanıt olarak belirlenen %50 ve daha fazla nöbet azalması oranları ise 200 mg/gün grubunda %35–38.1, 400 mg/gün grubunda %38.3–49.4, 600 mg/gün grubunda %41.2–49.2 olarak bulunmuştur. Günde 400 mg lakozamid dozunun 600 mg dozuna göre tolerabilitesi daha yüksek bulunmuştur.^[14–16] Çalışmamızda ise verilerimiz geriye dönük olmakla birlikte birinci ay değerlendirmemizde nöbet sıklığında azalma oranının %38.98 ve tedaviye yanıt oranı olarak belirlenen %50 ve daha fazla nöbet azalması oranının ise %53 olduğunu gördük. Altıncı ayda yapılan değerlendirme verilerimizde ise nöbet sıklığındaki azalma oranını %33.22 ve tedaviye yanıt oranını ise %47 olarak bulduk. Tedaviye yanıt oranında birinci ve altıncı ayda farklılık bulmadık. Plasebo grubu olmaması nedeni ile farkın etkinliğini değerlendiremedik ama randomize kontrollü çalışmalarla benzer özelliklere sahip olduğunu gördük. Ülkemizde sahada kullanılmaya başlanan lakozamidin kısa vadede yararlılığının literatür ile uyumlu olduğunu belirledik. Chung ve ark. sekonder jeneralize olan grupta yanıtın daha da iyi olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda ise sekonder jeneralize olan grup ile olmayan grup arasında tedaviye yanıt açısından fark bulunmamıştır. Bunun nedeni Chung ve ark. çalışmalarında sekonder jeneralize nöbetlerin sayısındaki azalmayı hesaplamış olmaları bizim ise hayatlarının bir döneminde sekonder jeneralize nöbet geçirmiş gruptaki toplam nöbet sayısındaki azalmayı değerlendirmemiz olabilir. Sonuçta

jeneralize nöbetlerin sayısındaki azalmanın belirgin olması lakozamid ek tedavisinin sadece nöbet sayısını değil nöbet şiddetini de azalttığını göstermektedir.^[14]

Lakozamid ek tedavisinin uzun süreli etkilerinin incelendiği açık uçlu çalışmada Husain ve ark. >1, >2, >3 ve >4. yıllardaki tedavi etkinliğine bakmışlar ve nöbet sıklığındaki azalmayı sırası ile %53.4, %55.2, %58.1 ve %62.5, \geq 50 yanıt oranını ise sırası ile %52.8, %56.5, %58.7 ve %62.5 olarak bulmuşlardır. Bu oranlar zaman geçtikçe tedavi etkinliğinin arttığını göstermektedir ancak hastaların ilaca devamlılığı da zamanla birlikte azalmıştır (sırası ile %75, %63, %54, %29). Hastaların ilacı bırakma nedeni %26 etkinin olmaması, %11 yan etki olarak bulunmuştur.^[17] Çalışmamızda ise altıncı ay değerlendirmemizde tedaviye yanıt oranının değişmemesi ile birlikte, nöbet sıklığındaki azalmanın azaldığını gördük. Lakozamid ek tedavisi ile en sık görülen yan etkiler santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem yan etkileridir ve doz ile ilişkilidir.^[16] En sık görülen yan etkiler sersemlik, bulantı, diplopi, görme bulanıklığı, baş ağrısı, kusma, ataksi, somnolans ve nistagmudur.^[14-16] Steinhoff ve ark. lakozamid ek tedavisi alan 511 hastanın açık uçlu verilerini incelemişler ve yan etki olarak en çok sersemlik (%21.7), yorgunluk (15.9), baş ağrısı (%11), diplopi (10.6), bulantı (%9.6), vertigo (%8.8) olarak bulmuşlardır. Bu etkilerin ilaç tedavisinin bırakılmasına neden olacak kadar etkili olması ise sersemlik (%5.3), yorgunluk (%2.5), diplopi (%2.2), bulantı (%2) oranında bulunmuştur.^[18] Çalışmamızda ise hastalarda yan etki olarak sersemlik (%7.2), baş ağrısı (%6), diplopi (%3.6), gastrointestinal yan etki (%3.6), kaşıntı (%2.4) ve görme bulanıklığı (%2.4) oranında görüldü ve hastaların hepsi lakozamid ile birlikte sodyum kanalı üzerinden etki eden AEİ kullanıyordu. Tedavinin bırakılmasına neden olacak kadar yan etki ise görme bulanıklığı (%1) ve kaşıntı (%1) olarak bulundu. Çalışmamızdaki yan etkilerin literatüre göre daha az olmasının nedeni tedavi dozajının gerektiğinde hastaların ilacı tolere edebilmesi için daha yavaş artırılması olabilir. Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda haftalık 100 mg/gün doz artırımı ve hasta intolerans hissettiği zaman sadece bir kez 100 mg/gün doz azaltılması protokolünün olması ile katı bir doz uygulama protokolünün olması toleransı azaltıyor olabilir.^[14-16]

İdeal bir antiepileptik ilacın özellikleri yüksek oral etkinlik, iyi tolerabilite, günde bir veya iki kez alınması, minimal ilaç etkileşimi olması, nöbet agrevasyonu özelliklerinin olmamasıdır.^[19] Klinik çalışmalar bugüne kadar lakozamidin bu kriterleri

karşılayabileceğini göstermiştir.^[16] Yeni bir antiepileptik ilaca yanıt, zemindeki nöbet sıklığı ve önceki farklı AEİ deneme sayısı ile ilişkilidir.^[20] Lakozamidin ek tedavi olarak kullanıldığı çalışma popülasyonuna rağmen literatürde 400 ve 600 mg/gün dozlarda kullanıldığında etkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da hasta profili en az altı ay süre ile uygun olan iki AEİ tedavisine rağmen nöbetleri devam eden hasta grubu idi ve 200 (200-400) mg/gün doz ortancası ile tedavi etkinliği literatür ile benzer olarak bulundu. Ülkemizde lakozamid ile ilgili ilk çalışma Genç ve ark. tarafından yapılmış olup 14 hastalık bir çalışma sunulmuştur. Olgularının yurt dışından ilaç temini yolu ile lakozamid başlanan hastalar olduğu, lakozamidin sosyal güvenlik kurumunca geri ödenmeye Eylül 2014 tarihinde başladığını ve bundan sonraki dönemde daha yaygın kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.^[21] Çalışmamızda ise hem yurt dışı ilaç temini şeklinde başlanan hastalarımız hem de sosyal güvenlik kurumunca geri ödemesi başladıktan sonra ilaç başlanan hastalarımız çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma bildiğimiz kadarı ile ülkemizde en geniş seri ile yapılan çalışmadır ve literatür bilgileri ile uyumlu olarak bulunmuştur. Fokal epilepsisi olan en az iki uygun AEİ tedavisine rağmen nöbetleri devam eden hastalarda kullanılmasına rağmen etkin olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın geriye dönüş olması, plasebo kontrol grubunun olmaması nedeniyle değerini sınırlamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada lakozamid ek tedavisinin nöbet sıklığında azalma ve %50 yanıt oranında artış yaptığını tespit ettik. Fokal başlangıçlı epilepside lakozamidin ek tedavideki etkinliğini daha iyi belirlemede uygun polifarmasilerin tespiti ve bu şekilde hem yan etki hem de nöbet sıklığında azalma sağlanması için çok merkezli, plasebo kontrollü, uzun süreli takiplerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Literatürde lakozamidin monoterapide de etkin olduğu gösterilmiştir.^[22,23] Ülkemizde monoterapi olarak kullanılması konusunda ise kullanma ruhsatı almış ancak geri ödeme kapsamına girmemiştir. Süreç içerisinde hem ek tedavide hem de monoterapide kullanım sıklığı artması ile birlikte çok merkezli, olgu sayısının çok olduğu uzun süreli takiplerin yapıldığı çalışmaların lakozamid tedavisinin ülkemizdeki yerini daha iyi göstereceği kanısına varılmıştır.

Etik Komite Onayı

Yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.K., S.B., Ö.K., E.E., Z.G.; Dizayn: G.K., Z.G.; Veri Toplama veya İşleme: G.K., S.B., Ö.K.; Analiz ve Yorumlama: G.K., S.B., Ö.K., E.E., Z.G.; Literatür Arama: G.K., E.E.; Yazan: G.K., S.B., Ö.K., E.E., Z.G.

Kaynaklar

1. From the Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of self-reported epilepsy-United States, 1986-1990. *JAMA* 1994;272(24):1893. [CrossRef]
2. Loiseau P. Intractable epilepsy: Prognostic evaluation. In: Schmidt D, Morselli PL, editors. *Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects*. New York: Raven Press; 1986.
3. Kelemen A, Halász P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:465-71. [CrossRef]
4. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58(8 Suppl 5):S2-8. [CrossRef]
5. Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007;16(4):296-304. [CrossRef]
6. Perucca E, French J, Bialer M. Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol* 2007;6(9):793-804. [CrossRef]
7. Guevara J, Carmona G, Ortega MP, Iglesias AA. Preliminary study on the efficacy and tolerability of newer anticonvulsants in a population of epileptic patients. *Med Princ Pract* 2005;14(1):31-4. [CrossRef]
8. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62(8):1261-73. [CrossRef]
9. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Demirkaya S, Gökçil Z, et al. Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients. *J Neurol* 2010;257(5):833-8. [CrossRef]
10. Chung SS. New treatment option for partial-onset seizures: efficacy and safety of lacosamide. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3(2):77-83. [CrossRef]
11. 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]
12. Sawh SC, Newman JJ, Deshpande S, Jones PM. Lacosamide adjunctive therapy for partial-onset seizures: a meta-analysis. *PeerJ* 2013;1:e1114. [CrossRef]
13. Kinirons P, McCarthy M, Doherty CP, Delanty N. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure* 2006;15(6):387-92. [CrossRef]
14. 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]
15. 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]
16. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(7):1308-17. [CrossRef]
17. Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: results from a Phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012;53(3):521-8. [CrossRef]
18. Steinhoff BJ, Eckhardt K, Doty P, De Backer M, Brunnert M, Schulze-Bonhage A. A long-term noninterventional safety study of adjunctive lacosamide therapy in patients with epilepsy and uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsy Behav* 2016;58:35-43. [CrossRef]
19. Sander JW. The use of antiepileptic drugs--principles and practice. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 6:28-34. [CrossRef]
20. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70(1):54-65. [CrossRef]
21. Genç F, Uçan Tokuç FE, Akça 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):121-5. [CrossRef]
22. Giráldez BG, Toledano R, García-Morales I, Gil-Nagel A, López-González FJ, Tortosa D, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide monotherapy in the treatment of partial-onset seizures: A multicenter evaluation. *Seizure* 2015;29:119-22.
23. 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]