

KLİNİK ÇALIŞMA / ORIGINAL ARTICLE

Epilepsi Hastalarında Lamotrijin Deneyimi

Lamotrigine Usage in Epileptic Patients

Levent ÖCEK, İrem Fatma ULUDAĞ, Derya GÜNER, Yaşar ZORLU

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir



Dr. Levent ÖCEK

Özet

Amaç: Bu çalışmada lamotrijinin (LTG) nöbetler üzerine etkinliğini ve yan etki profilini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimiz epilepsi dal polikliniğinde en az altı ay süre ile izlenmiş 416 LTG kullanan hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, nöbet tipi, nöbet sayıları, tedavide kullanılan ek ilaçlar, tedavi süreleri ve ilaç yan etkileri kayıt edildi.

Bulgular: Dört yüz on altı hastanın 244'ü (%58.7) kadın, 172'si (%41.3) erkek idi. Yaş ortalaması 33.2±10.7 idi. Lamotrijin ile aylık nöbet sayısında azalma oranı %67.3 bulundu. Lamotrijin kullanmaya başlanan hastaların 328'i (%78.8) ilacı halen kullanmakta olup, 88 (%21.2) hasta etki yetersizliği, yan etki veya diğer nedenler ile LTG tedavisini bırakmıştı. En sık görülen yan etkiler sersemlik (%5.5) ve deri döküntüsüydü (%4.3). On sekiz hastada LTG tedavisi altında gebelik gerçekleşti ve bebeklerde herhangi bir malformasyon saptanmadı.

Sonuç: Tedaviye dirençli epilepsi hastalarında yapılan bu çalışmada LTG'nin yüksek etkinlik düzeyine sahip ve kabul edilebilir yan etki profili olan bir antiepileptik ilaç olduğu düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Etkiler ve yan etkiler; epilepsi; lamotrijin.

Summary

Objectives: The aim of the present study was to investigate the effect and side effects of lamotrigine (LTG) on seizures.

Methods: Epilepsy outpatient clinic records for 416 patients who had been monitored for at least 6 months were studied retrospectively. Age, sex, seizure type, number of seizures, additional drugs used in treatment, duration of treatment, and drug side effects were analyzed.

Results: Of the 416 patients, 244 (58.7%) were female, and 162 were male (41.3%). Mean age was 33.2±10.7. Monthly seizure rates were reduced 67.3% with LTG treatment, and 328 patients (78.8%) were still receiving treatment, while 88 (21.2%) had stopped usage due to side effects or for other reasons. Of these side effects, dizziness (5.5%) and rash (4.3%) were the most common. Pregnancy occurred in 18 patients on LTG treatment, and no malformation was detected at birth.

Conclusion: In refractory epileptic patients, LTG has a high activity level and an acceptable side effect profile.

Keywords: Effects and side effects; epilepsy; lamotrigine.

Giriş

Epilepsi, santral sinir sisteminin; ciddi nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal yan etkilere neden olan kronik bir hastalıdır. Toplumda %1–3 oranında görülür.^[1] Epilepsi tedavisinde amaç yan etkilerden kaçınarak nöbet kontrolünü sağlamak ve yaşam kalitesini korumak olmalıdır.^[2] Bu nedenle farmakoterapide özellikle monoterapi önerilir.^[3–6] 1990'lı yılların başından itibaren artan sayıda yeni anti-epileptik ilaçların (AEİ) kullanıma girmesi tedavi başarısını arttırmıştır. İlk çalışmalarda AEİ'lerle nöbetsizlik oranı %64 iken bu

oran tedaviye ikinci ilacın ilavesi ile %68.4'e, nöbetsiz hale gelen ek hasta oranı da %3'den %6.4'e çıkmıştır.^[7] Tedavi başarısındaki bu artış yeni AEİ'lerin; lineer farmakokinetiklerine, kolay tolere edilebilmelerine ve ilaç etkileşiminin düşük olmasına bağlanmaktadır.^[8] Son yıllarda çalışmacılar farmakogenomik konusuna artan oranda dikkat çekmekte, ırklar arasındaki genetik farklılıkların farklı tedavi yanıtı sonucunu doğurduğuna vurgu yapmaktadır.^[9] Bu düşünceden hareket ile epilepsi dal polikliniğimizce izlenen epileptik hastalarda Lamotrijin (LTG) etkinliği ve yan etkilerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Geliş (Submitted): 30.09.2015

Kabul (Accepted): 13.11.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Levent ÖCEK

e-posta (e-mail): leventoccek66@yahoo.com



Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz epilepsi dal polikliniğinde en az altı ay süre ile izlenmiş 1500 epilepsi hastasının kayıtları gözden geçirilerek LTG kullanan 416 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, nöbet tipi, nöbet sayıları, tedavide kullanılan ek ilaçlar, tedavi süreleri, ilaç yan etkileri ve nöroradyolojik bulgular kayıtları. Nöbet sayıları son üç aydaki nöbet sayılarının ortalamaları alınarak hesaplandı. Nöbet tipi için International League Against Epilepsy (ILAE) 1981 sınıflaması kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS programı versiyon 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 32.8 ± 10.8 (8–61) yaş 244 (%58.7) kadın, 33.8 ± 10.5 (13–65) yaş 172 (%41.3) erkek toplam 416 hasta alındı. Hastaların izlem süresi ortalama \pm standart sapma (ort. \pm SS) 21.4 ± 12 (0.5–58) yıl, LTG kullanım süresi ort. \pm SS 7 ± 5.1 (0.1–20) yıl, kullanılan LTG dozu ise ort. \pm SS 251 ± 95.5 (50–500) mg/gün idi. Nöbet tipi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları Tablo 1’de özetlendi. Elli beş (%13) hasta LTG monoterapisinde iken, 167 (%40) hastaya ikinci, 161 (%39) hasta üçüncü ve 33 (%8) hasta da dördüncü ilaç olarak LTG başlanmıştı (Tablo 2). İki AEİ kullanan 167 hastadan, dokuzunda (%5.3) LTG iki ilaçtan ilki olarak başlanmış, diğer hastalarda (%94.6) LTG daha önce kullanılmakta olan AEİ’ye eklenmişti. Yine üç ilaç kullanan 161 hastadan 137’sinde (%85.0) LTG son eklenen AEİ idi. Kırk beş (%10.8) hastada ise LTG tedavisi etkisiz bulunarak kesilmişti.

Lamotrijin tedavi öncesi nöbet sayısı ortalama 18.3/ay iken tedaviye LTG ilavesi ile nöbet sayısı ortalama 6.4/ay bulundu. Sonuçta 188 (%45.19) hasta nöbetsiz hale geldi. Tüm grup dikkate alındığında nöbetlerde azalma oranı ort. \pm SS 67.3 ± 37.9 bulundu. Lamotrijin monoterapisindeki hastaların nöbetlerinde azalma %82, kombine tedavi alanlar da ise %65.1 idi ($p=0.03$).

Epilepsi hastalık süresi, LTG dozu ve kullanım süreleri ile nöbet sayısında azalma arasında anlamlı istatistiksel ilişki

Tablo 1. Nöbet tipi ve MRG bulguları

Nöbet tipi	n	%
Basit parsiyel	16	4
Kopleks parsiyel	69	16
Primer jeneralize	290	70
Sekonder jeneralize	41	10
Kranial MRG’deki lezyonlar ve muhtemel oluşma nedenleri		
Normal	236	56.7
İntrauterin/perinatal lezyonlar	59	14.2
Mezial temporal skleroz	30	7.2
İnme	25	6
Kortikal displazi	18	4.3
Travma	14	3.4
Enfeksiyon	14	3.4
Vasküler anomali	11	2.6
Malignite	9	2.2

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

saptanmaz iken tedaviye LTG ilavesi ile nöbet sayılarındaki azalma anlamlı idi ($p=0.002$).

Tüm hastalar aylık nöbet sayısı %50’den fazla azalan ve değişmeyen şekilde gruplanıp tedavi etkinliğini değiştirmesi muhtemel faktörler; hastalık süresi, nöbet tipi, monoterapi – politerapi alması ve MRG verileri iki grup arasında kıyaslandı (Tablo 3). Hastalık süresi, nöbet tipi ve tedavine kullanılan AEİ sayısı dikkate alındığında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Manyetik rezonans görüntüleme yapısal patoloji saptanan hastaların tedavi yanıtı daha kötü olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı ($p=0.06$). Lamotrijin neden olduğu yan etkiler Tablo 4’de verildi. Otuzüç kadın, 24’ü erkek toplam 57 (%13.7) hastada yan etki gözlemlendi. Kadın hastalarda yan etki daha fazla olmasına karşın bu fark da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p > 0.05$). Hastaların 328’i (%78.8) ilacı kullanmaya devam etmesine karşın 45 (%10.8) hasta etki yetersizliği, 18 (%4.3) hasta yan etki ve 25 (%6) hasta ise diğer farklı nedenlerle tedaviyi bırakmıştı.

Lamotrijin monoterapisinde yedi, LTG ve karbamazepin kullanan altı, LTG ve valproik asit kullanan üç ve LTG ve levetirasetam kullanan iki hasta olmak üzere toplam 18 hasta AEİ tedavilerini sürdürerek çocuk sahibi oldu. On üç gebe 300 mg/gün ya da altındaki dozlarda LTG kullanırken beş hasta 300 mg/gün üzerinde dozlar almaktaydı. Gebelikleri süresince kullanılan LTG dozu ort. \pm SS 277.7 ± 111.4 (100–500) mg/gün idi. Bebeklerin hiç birinde malformasyon saptanmadı.

Tablo 2. Lamotrijin mono ve çoklu tedavi sonuçları

	Aylık nöbet sayısında azalma – hasta sayısı									
	Nöbetsiz		%75-99		%50-74		%25-49		%0-24	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lamotrijin monoterapi	41	74.5	3	5.5	2	3.6	1	1.8	8	14.5
Lamotrijin ek tedavi 2. ilaç	95	60.1	7	4.4	20	12.7	6	3.8	30	19
Lamotrijin ek tedavi 3. ilaç	39	28.5	25	18.2	34	24.8	18	13.1	21	15.3
Lamotrijin ek tedavi 4. ilaç	7	21.2	6	18.2	4	12.1	5	15.2	10	30.3
Toplam	182		41		50		30		59	

Tablo 3. Etkiyi belirlemesi muhtemel faktörler

	LTG ile nöbetler azaldı (n=351)	LTG ile nöbetler aynı/arttı (n=65)
MRG normal/anormal	193/158	43/22
Monoterapi/kombinasyon	47/304	8/57
Jeneralize/fokal nöbet	244/107	46/19
Hastalık yılı (min.-maks.)	21.7±12.2 (0.5-58)	19.7±10.6 (3-47)
LTG öncesi aylık nöbet sayısı (min.-maks.)	20.4±51.3 (0.2-45)	7.17±18.2* (0.1-90)

*Bağımsız t-test, p=0.002. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; LTG: Lamotrijin.

Tablo 4. Lamotrijin tedavisi süresince görülen yan etkiler

	Kadın	Yüzde	Erkek	Yüzde
Yok	211	86.5	148	86
Başdönmesi, sersemlik, uyku	12	4.9	11	6.4
Deri döküntüsü	11	4.5	7	4.1
Gastrointestinal semptomlar	5	2.0	1	0.6
Başağrısı	2	0.8	2	1.7
Ellerde uyuşma	1	0.4	1	0.6
Miyoklonide artma	2	0.8	0	0
Işığa hassasiyet	0	0	1	0.6
Hematolojik yan etki	0	0	1	0.6
Toplam	244	58.7	172	41.3

Tartışma

Lamotrijin folik asit antagonistleri grubundan feniltriazin derivativesidir. Ana etkisi voltaj bağımlı sodyum kanal blokajıdır. Etkisini hem pre hem de post sinaptik membranda gösterir. Presinaptik membranda; aralarında eksitator amino asit glutamat ve aspartat'ında bulunduğu nörotransmitterlerin salınımını ve N-tip Ca^{++} kanallarını inhibe eder. Postsinaptik membranda ise AMPA reseptörlerini inhibe ederek

nöronun eksitabilitesini azaltır.^[10,11] Geniş spektrumlu bir AEİ olup; primer ve sekonder jeneralize nöbetler, fokal nöbetler ve çocukluk çağıının Lennox-Gastaut sendromunda görülen atonik ve absans tipi nöbetlerde etkindir. Lamotrijin, geniş etki spektrumu ve monoterapide kullanılan diğer AEİ ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir yan etkileri nedeniyle 1991'den bu yana artan sayıda hastada denenmiştir.^[3-5]

Lamotrijinin monoterapideki etkinliği yeni tanı almış par-

siyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetlerde; karbamezapin, fenitoin ve valproik asite (VPA) karşı çalışıldı. Nöbet kontrolü ilaçlar arasında farklılık göstermedi. Ancak LTG diğer ilaçlardan daha iyi tolere edildi ve yaşam kalitesi anketleri diğerlerinden daha iyi bulundu.^[3] SANAD çalışmasında primer jeneralize nöbetlerde etkinliği bilinen VPA, LTG ve topiramattan daha etkin bulundu.^[12] Lamotrijinin daha iyi tolere edildiği ve de genç ve gebelik isteyebilecek kadın hastalarda VPA'ya seçenek olabileceği vurgulandı. İdiyopatik jeneralize epileptik nöbetleri olan 117 hasta içeren randomize, çift kör çalışmada LTG plasebo ile kıyaslandı. Nöbetlerde azalma LTG kullanan grupta medyan %66.5 iken plasebo grubunda bu oran %34.2 olarak saptandı.^[11]

Çalışmalar LTG'nin epilepsi nöbet sıklığında %45–64 oranında azalma sağladığı, %67 hastada ise nöbetlerde %50 veya üzerinde azalmaya neden olduğunu saptamıştı.^[5,6,13,14] Lamotrijinin idiyopatik jeneralize nöbetler üzerine etkinliği daha fazladır.^[5] Bizim çalışmamızda jeneralize epilepsi hastalarında nöbetlerde azalma oranı parsiyel nöbetlerden daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Tüm grupta LTG'nin aylık ortalama nöbet sayısına etkisi %67.3 olup bu oran mevcut literatür verileriyle uyumlu bulundu. Epilepsinin etiyojisi, hastalık süresi, hasta yaşı ve günlük LTG dozunun hastalarımızda LTG'nin etkinliği üzerinden anlamlı farka neden olmadığı görüldü.

Lamotrijin ülkemizde Eylül 1995'de ek tedavide kullanılmak üzere çıkmış, Ocak 1999'da monoterapi onayı almıştır. Bu nedenle de hasta grubumuzda LTG'yi ek tedavide alanların sayısı daha fazla idi. Monoterapide LTG kullananlar ile ek tedavide LTG kullanan ve aylık nöbet sayıları yüksek olan hastalarda ilacın etkinliğinin daha yüksek olduğunu gördük. Lamotrijini tek ilaç olarak kullanan hastalar, tedaviye daha az dirençli epilepsi hastaları olduklarından LTG'nin etkinlik oranının daha yüksek olduğu düşünülürdü. Politerapi alan hastalardan LTG'nin tedaviye genellikle son eklenen AEİ olduğu ve yeni bir AEİ daha eklenme oranının diğer AEİ'lere oranla LTG ile daha düşük olduğu dikkatimizi çekti. Brodie ve Yuen kontrolsüz nöbetleri olan ve sodyum valproat, karbamazepin, ya da fenitoin kullanan 345 erişkin hastaya ek tedavi olarak LTG'ye başladılar. En iyi yanıtı sodyum valproata LTG ilavesi ile aldıklarını duyurdular.^[15] Pisani ve ark. da sodyum valproata LTG ilave ettikleri 20 hastalarının 13'ünün nöbetsiz hale geldiğini, dört hastada ise nöbetlerin %60'dan fazla azaldığını yayınladılar.^[16] Grubumuzdaki hastalara LTG ilavesi ile nöbet sayılarındaki azalmanın büyük oranda sod-

yum valproat-LTG kombinasyonu kullanmasına bağlı olduğu düşünülürdü.

Hastalarımızın tedavi uyumu %78.8 gibi oldukça yüksek bir oranda idi ve de %86.3'ünde yan etki görülmedi. Tedavi ile ilişkili en sık yakınmalar; Baş ağrısı, başdönmesi, sersemlik, yorgunluk idi. Bu yan etkiler literatürdeki verilerle uyumlu bulundu.^[10,17,18] Lamotrijinin en korkulan yan etkisi olan deri döküntüsü geçmiş çalışmalarda %2.3–8.2 oranında bildirilmişti.^[10] Deri döküntüsünü 18 (%4.3) hastamızda gördük ve yan etkiye bağlı olan ilaç kesiminin tek nedeni oldu. Yan etkilerin kadın hastalarda daha sık olduğu sıklıkla vurgulanırsa da grubumuzda yan etki açısından cinsiyet farkı saptamadık.^[19]

Lamotrijin ile yapılan hayvan deneylerinde teratojen etki yaratmadığı gösterilse de, insanlar üzerinde güvenilirliği net değildir. Lamotrijin monoterapisi altındaki gebe kadın hastalarda %2.0–2.5 oranında spesifik olmayan malformasyon görülebileceği literatürde bildirilmiştir.^[20,21] İzlem sürelerinde doğum yapan gebe epilepsi hastalarında LTG kullanımı ile ilişkili fetal malformasyona rastlanmadı. Bu veri hasta grubumuzdaki gebelik sayısının düşük olmasına bağlandı.

Sonuç olarak, LTG'nin çok farklı nöbet tipleri ve etiyojistik özelliklerin izlendiği dirençli epilepsi hastalarından oluşan bu çalışma grubunda bile yüksek etkinlik oranına sahip, hasta uyumu yüksek ve yan etki profili kabul edilebilir bir AEİ olduğu, şu ana kadar ki verilerle teratojen riskinin yüksek olmadığı düşünülürdü.

Kaynaklar

1. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon 2003 Jul;49(7):426–78. [CrossRef](#)
2. Gilliam FG. Epilepsy-success in clinical practice: translating trials to practice. Eur J Neurol 2005;12 Suppl 4:22–9. [CrossRef](#)
3. Kaminow L, Schimschock JR, Hammer AE, Vuong A. Lamotrigine monotherapy compared with carbamazepine, phenytoin, or valproate monotherapy in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2003;4(6):659–66. [CrossRef](#)
4. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47(7):1094–120. [CrossRef](#)
5. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. Drugs 1995;50(4):691–713.
6. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. N Engl J Med 2010;362(9):790–9. [CrossRef](#)

7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77. [CrossRef](#)
8. Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15(6):637–47. [CrossRef](#)
9. Daly AK. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nat Rev Genet* 2010 ;11(4):241–6. [CrossRef](#)
10. Stefan H, Feuerstein TJ. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007;113(1):165–83. [CrossRef](#)
11. Steinbaugh L, Szaflarski JP. Adjunctive therapy for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures: focus on once-daily lamotrigine. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:337–42.
12. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9566):1016–26. [CrossRef](#)
13. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6(3):382–7. [CrossRef](#)
14. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005;65(11):1737–43. [CrossRef](#)
15. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997;26(3):423–32. [CrossRef](#)
16. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40(8):1141–6. [CrossRef](#)
17. Seo HJ, Chiesa A, Lee SJ, Patkar AA, Han C, Masand PS, et al. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications. *Clin Neuropharmacol* 2011;34(1):39–47. [CrossRef](#)
18. French JA, Temkin NR, Shneker BF, Hammer AE, Caldwell PT, Messenheimer JA. Lamotrigine XR conversion to monotherapy: first study using a historical control group. *Neurotherapeutics* 2012;9(1):176–84. [CrossRef](#)
19. Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology* 2014;83(6):552–60. [CrossRef](#)
20. Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(1 Neurology of Pregnancy):60–79.
21. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692–9. [CrossRef](#)