

Efficacy of Lacosamide Add-On Therapy in Focal Onset Refractory Epilepsy

Fokal Başlangıçlı Dirençli Epilepside Lakozamid Ek Tedavisinin Etkinliği

Aslı Ece Çilliler[®], Ayşe Pınar Titiz[®], Zeynep Neşe Öztekin[®], Hayat Güven[®]

Ethics Committee Approval: Received from T. C. Ministry of Health Health Sciences University Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (16.07.2018/52/19)
Conflict of Interest: None

Cite as: Çilliler AE, Titiz AP, Öztekin ZN, Güven H. Efficacy of lacosamide add-on therapy in focal onset refractory epilepsy. Med Med J. 2019;34(1):34-38.

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of lacosamide add-on therapy in patients with treatment-refractory focal onset seizures.

Methods: Medical records of patients with treatment-refractory focal onset seizures using lacosamide add-on therapy for at least six months were evaluated. Demographic data of the patients, doses of lacosamide, concomitant antiepileptic drugs (AEDs) and side effects observed were evaluated. Patients' seizure frequency before lacosamide treatment and seizure frequency in the first and sixth months after initiation of treatment were compared.

Results: Sixty-eight patients (32 females, 36 males) were included in the study. The mean age of the patients was 34.69±11.01 and mean duration of illness was 20.29±12.25 years. Fifty-nine (86.8%) patients were using another sodium channel blocking AED in the treatment as well as lacosamide. The response rates to lacosamide add-on treatment were 48.5% at 1st month and increased up to 64.7% at 6th month. At the end of the 6th month, in 14 (20.58%) patients complete seizure control was achieved. Seven patients showed a decrease or termination in seizure frequency in the 1st month of treatment, but during the 6th month of treatment the frequency of seizures increased again in these patients. Twenty-one patients (30.9%) were found to have side effects associated with lacosamide treatment, while in one patient the drug was discontinued due to the inability to tolerate side effects.

Conclusion: The results of the study indicated that lacosamide may be an effective adjunctive treatment option in patients with refractory focal onset seizures.

Keywords: Refractory epilepsy, lacosamide, antiepileptic drug

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında lakozamid ek tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Dirençli fokal başlangıçlı nöbetleri olan ve en az altı ay süresince lakozamid ek tedavisi kullanan hastaların dosya kayıtları gözden geçirildi. Hastaların demografik verileri, lakozamid dozları ve birlikte kullanıldığı antiepileptik ilaçlar (AEİ) ve gözlenen yan etkiler değerlendirildi. Hastaların lakozamid tedavisi öncesindeki nöbet sıklıkları ile tedavi başlanmasından sonraki birinci ve altıncı aylardaki nöbet sıklıkları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 68 hasta (32 kadın, 36 erkek) alındı. Hastaların yaş ortalaması 34,69±11,01, ortalama hastalık süresi 20,29±12,25 yıl idi. Elli dokuz hasta (%86,8) lakozamid ile birlikte sodyum kanalı üzerinden etki eden başka bir AEİ kullanıyordu. Lakozamid tedavisine yanıt oranı birinci ayda %48,5 iken, altıncı ayda bu oranın %64,7'ye yükseldiği saptandı. Altıncı ay sonunda 14 hastada (%20,6) tam nöbet kontrolü sağlandığı izlendi. Yedi hastada tedavinin birinci ayında nöbetlerde azalma veya sonlanma olduğu, ancak altıncı ay kontrollerinde bu hastalarda nöbetlerin yine arttığı belirlendi. Yirmi bir hastada (%30,9) lakozamid tedavisi ile ilişkili yan etki geliştiği, bir hastada ise yan etkinin tolere edilememesi nedeniyle ilacın kesildiği saptandı.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları dirençli fokal başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda lakozamidin etkin bir ek tedavi seçeneği olabileceğine işaret etmiştir.

Anahtar kelimeler: Dirençli epilepsi, lakozamid, antiepileptik ilaç

Received: 24.07.2018

Accepted: 01.11.2018

Publication date: 30.03.2019

Aslı Ece Çilliler

Department of Neurology,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and
Research Hospital,
Ankara, Turkey

✉ aslicetemel@yahoo.co.uk

ORCID: 0000-0002-5006-1157

A.P. Titiz 0000-0001-5532-852X

Z.N. Öztekin 0000-0002-6345-3643

Department of Neurology, Ankara
Numune Training and Research
Hospital, Ankara, Turkey

H. Güven 0000-0002-9135-639X

Department of Neurology, Dışkapı
Yıldırım Beyazıt Training and Research
Hospital, Ankara, Turkey

GİRİŞ

Epilepsi toplumun %2'si kadarını etkileyen en yaygın nörolojik hastalıklardan birisidir¹. Antiepileptik ilaçlarla (AEİ) farmakolojik tedavinin birincil amacı minimal yan etki ile nöbet sıklığını azaltmak ya da nöbetsizliği sağlamaktır². Bununla birlikte, ilk AEİ'la hastaların ancak %50'sinde nöbetsizlik sağlanırken, yaklaşık %60-70 hastada birinci ve ikinci AEİ denemelerinde bu hedefe ulaşılabilmektedir³. Hastaların yaklaşık %30'unda uygun AEİ tedavisine karşın kontrol edilemeyen nöbetler devam etmektedir⁴. Tedaviye dirençli hastalarda nöbet kontrolünün sağlanabilmesi açısından ek AEİ uygulaması kaçınılmazdır.

Lakozamid (LKM), 2-asetamido-N-benzil-3-metoksipropiyonamid R enantiomeri, epilepsi ve nöropatik ağrı tedavisi için geliştirilen oral ve intravenöz formülasyonlu, fonksiyonelleştirilmiş aminoasitlerden oluşan yeni bir kimyasal ajandır⁵. LKM'nin kontrol edilemeyen fokal başlangıçlı nöbetleri olan hastalarda ek tedavide etkin olduğu ve iyi tolere edildiği çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir⁶⁻⁸. Kısa dönem kullanımda görülen etkinlik ve tolerabilitenin, LKM'nin uzun dönem (5 yıla kadar) kullanımında da güvenli bir şekilde devam ettiği ileri sürülmüştür⁹.

Bu çalışmada, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında LKM ek tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2016-Mart 2018 tarihleri arasında iki farklı merkeze ait epilepsi polikliniklerinde fokal başlangıçlı dirençli epilepsi tanısı ile izlenen ve en az altı ay LKM ek tedavisi kullanımı olan 68 hastaya (32 kadın, 36 erkek) ait dosya verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, kullanılan AEİ, LKM'nin kaçınıcı ilaç olarak eklendiği, eklenen LKM dozu, LKM tedavisi başlamadan önceki, tedavinin birinci ve altıncı aylarındaki nöbet sıklıkları, LKM kullanımı ile ilişkili yan etkiler kaydedildi. Hastaların nöbet sıklığındaki değişim < %50 altı ise tedaviye yanıtızsız, ≥ %50 ise tedaviye yanıtılı olarak kabul edildi.

Çalışma protokolü için T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan (Karar Tarihi: 16.07.2018, Karar no: 52/19) onay alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma 68 hasta üzerinden gerçekleştirildi. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktararak tamamlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verildi. İki'den fazla bağımsız grup arasında fark olup olmadığı tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile, iki bağımsız kategorik değişken arasında ilişki olup olmadığı Likelihood Ratio ki-kare testi ile değerlendirildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 68 hastanın (32 kadın, 36 erkek), yaş ortalamaları 34,69±11,01, ortalama hastalık süreleri 20,29±12,25 yıl idi. LKM öncesi aylık ortalama nöbet sayısı 5,07±4,65 olarak belirlendi. Hastaların kullandıkları LKM dozu ortalaması 300,00±86,81 mg idi. Elli dokuz hastanın (%86,8) sodyum kanalı üzerinden etki eden başka bir AEİ daha kullandığı saptandı. LKM'in hastaların %29,4'ünde 1. ilaç, %55,9'unda 2. ilaç, %13,2'sinde 3. ilaç ve %1,5'inde ise 4. ilaç olarak tedaviye eklendiği görüldü. LKM ile birlikte en sık kombine edilen ilaç levetirasetam (%55,8) idi. Bunu %51,4 ile karbamazepin, %22,1 ile valproik asit, %17,6 ile okskarbazepin takip ediyordu. Altı hastada (%8,8) topiramet, beşer hastada (%7,3) lamotrijin ve zonisamid kullanılırken, üçer hastada (%4,4) fenitoin ve primidon kombinasyonda yer alıyordu. LKM iki hastada klobazam (%2,9) ile yalnızca bir hastada ise pregabalin (%1,4) ile kombine edilmişti. Yirmi bir hastada LKM kullanımına bağlı yan etki geliştiği belirlenirken, bir hastada yan etki tolere edilemediği için ilaç kesimi yapıldı. İlaç yan etkisi belirlenen hastaların LKM ile birlikte en sık kullandıkları AEİ'ler karbamazepin (%66,7), levetirasetam (%57,1), valproik asit (%23,8) ve okskarbazepin (%23,8) olarak belirlendi. Yan etki görülen tüm hastalar sodyum kanalı üzerinden etki eden AEİ kullanıyordu.

Tedavi başlanmasından bir ay sonraki kontrolde 33 hastada (%48,5), 6 ay sonraki kontrolde ise 44 hasta-

Tablo 1. Hastaların demografik ve LKM kullanımına ait verileri.

	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	32 (47,1)
Erkek	36 (52,9)
Yaş (yıl; ort±ss)	34,69±11,01
Hastalık süresi (yıl; ort±ss)	20,29±12,25
Beyin MRG'DE lezyon	
Var	36 (52,9)
Yok	32 (47,1)
LKM öncesi aylık nöbet sayısı (n; ort±ss)	5,07±4,65
LKM kaçınıcı AEİ	
1. ilaç	20 (29,4)
2. ilaç	38 (55,9)
3. ilaç	9 (13,2)
4. ilaç	1 (1,5)
LKM Dozu (mg/gün; ort±ss)	300,00±86,81
LKM+Na kanal bloğu yapan AEİ kullanımı	
Var	59 (86,8)
Yok	9 (13,2)
LKM ile ilişkili yan etki	
Var	21 (30,9)
Yok	47 (69,1)
1. ay yanıtılık	
Var	33 (48,5)
Yok	35 (51,5)
6. ay yanıtılık	
Var	44 (64,7)
Yok	24 (35,3)

MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme, LKM: Lakozamid, AEİ: Antiepileptik ilaç. Veriler sayı (yüzde) veya ortalama ± ss olarak belirtilmiştir.

Tablo 2. LKM tedavisine altıncı aydaki yanıt oranlarının değerlendirilmesi.

	Nöbetsiz (n=14)	Nöbet sıklığında ≥%50 azalma (n=30)	Nöbet sıklığında <%50 azalma (n=12)	Yanıtsız (n=12)	p
Yaş	33,58±7,51	35,68±11,95	28,40±12,13	35,14±15,03	0,623
Hastalık süresi	15,58±12,23	22,82±13,98	21,60±5,22	19,86±6,96	0,410
Beyin MRG'de lezyon varlığı					
Var	9 (25,0)	16 (44,4)	6 (16,7)	5 (13,9)	0,707
Yok	5 (15,6)	14 (43,8)	6 (18,8)	7 (21,8)	
LKM kaçınıcı AEİ					
1. AEİ	5 (25,0)	9 (45,0)	4 (20,0)	2 (10,0)	0,816
2. AEİ	8 (21,1)	17 (44,7)	5 (13,1)	8 (21,1)	
3. AEİ	1 (11,1)	3 (33,4)	3 (33,4)	2 (22,1)	
4. AEİ	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
LKM+Na kanal bloğu yapan AEİ kullanımı					
Var	9 (15,3)	27 (45,8)	11 (18,6)	12 (20,3)	0,036
Yok	5 (55,6)	3 (33,3)	1 (11,1)	0 (0)	

MRG: Manyetik Rezonans görüntüleme, LKM: Lakozamid, AEİ: Antiepileptik ilaç. Veriler sayı (yüzde) veya ortalama ± ss olarak belirtilmiştir.

p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

da (%64,7) LKM tedavisine yanıt alındığı (nöbetsizlik ve nöbet sıklığında ≥ %50 azalma) görüldü. Hastaların demografik özellikleri ve LKM ile ilişkili veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

LKM tedavisine altıncı aydaki yanıt oranları incelendiğinde; hastaların yanıt oranları ile yaş, hastalık süreleri, beyin MRG'de epileptojenik lezyon varlığı ve LKM'nin kaçınıcı AEİ olarak eklendiği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05). Başka bir sodyum kanal bloğu yapan AEİ ile LKM kombinasyonu grubunda hastaların tedaviye yanıtılık oranının sodyum kanal bloğu yapmayan AEİ ile LKM kombinasyonu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p=0,036) (Tablo 2).

Hastaların 21'inde (%30,9) LKM kullanımı ile ilişkili yan etki tespit edildi. En sık görülen yan etkiler sırası ile; 6 hastada (%8,8) diziness, 5 hastada baş dönmesi (%7,3), 3 hastada ataksi (%3,3), 3 hastada (%4,4) sedasyon, 2 hastada (%2,9) diplopi ve 2 hastada (%2,9) gastrointestinal yan etki idi. Yan etki görülen hastaların kullandıkları ortalama LKM dozu 347,61±87,28 mg olarak tespit edildi. Yan etki görülen hastaların tamamında LKM başka bir sodyum kanal bloğu yapan AEİ ile kombine edilmişti (Tablo 3).

Tablo 3. LKM kullanımı ile ilişkili yan etkiler.

Yan Etki	n (%)
Dizziness	6 (28,5)
Baş dönmesi	5 (23,9)
Ataksi	3 (14,3)
Sedasyon	3 (14,3)
Diplopi	2 (9,5)
Gastrointestinal yan etki	2 (9,5)

TARTIŞMA

LKM voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu seçici olarak arttırarak etki eder. Böylece nöronal membranlar stabilize olur ve nöbetlerle ilişkili tekrarlayıcı nöronal ateşlenme baskılanır. Bunun yanı sıra LKM santral sinir sisteminde eksprese olan collapsing-response mediator protein-2 (CRMP2)'ye bağlanarak modülasyonunu sağlar. CRMP2 nörotrofik faktörlerin sinyal iletimi kaskadının bir parçasıdır ve nöroprotektif etkileri bulunabilir. LKM'in CRMP2'yi module ederek status epileptikus hayvan modellerinde gözlenen nöronal kayıpta azalmaya ve potansiyel antiepileptojenik etkiye yol açabileceği ileri sürülmüştür¹⁰. Bunların her ikisi de bir AEİ için yeni etki mekanizmalarıdır⁷.

Çalışmamızda, LKM ek tedavisi ile 1. ayda hastaların %48,5'inde, 6. ayda ise %64,7'sinde nöbetlerde %50 ve üzerinde azalma olduğu saptandı. Hastaların %20,5'inde ise 6. ayda tam nöbetsizlik elde edilirken, %20,3'ünde nöbet sıklığında değişiklik olmadı. Bir çalışmada, LKM ile nöbetlerde %50 ve üzerinde azalma 6. ayda %42,6 oranında bulunurken, tam nöbetsizlik hastaların %18,2'sinde bildirilmiştir¹¹. Diğer bir çalışmada, 1. ayda hastaların %53'ünde, 6. ayda ise %47'sinde nöbet sıklığında %50 ve üzerinde azalma saptanmıştır¹². Çalışmamızda yedi hastada (%10,3) 1. ayda tedaviye yanıt alınmışken, 6. ayda nöbetlerin yine başladığını ya da artış gösterdiği belirlendi. Bu durumun literatürde yer alan, tedavi başlangıcında yanıtların daha iyi olmasına karşın zamanla yanıtların azalması şeklinde tanımlanan, balayı etkisi ile uyumlu olduğunu düşündük¹³.

Nöbet sıklığında %50'den fazla azalmanın 28 gün-

lük periyodlarla değerlendirildiği, çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada plasebo, 200 mg/gün, 400 mg/gün ve 600 mg/gün LKM dozları ile tedavi edilen hastalarda yanıt oranları sırası ile %10, %26, %39 ve %40 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, plasebo ile 200 mg/gün LKM dozu arasında anlamlı fark bulunamazken, 400 mg/gün ve 600 mg/gün ile plasebo arasında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir⁷. Başka bir çalışmada, 200 mg/gün ve 400 mg/gün LKM ile plasebo arasında nöbet sıklığında azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gösterilmiştir⁶. Bir diğer çalışmada ise, 200 mg/gün ve 600 mg/gün LKM dozlarında nöbetlerde %50 azalma oranı sırası ile %33 ve %41 olarak bulunmuştur¹⁴. LKM 400 mg/gün ve 600 mg/gün tedavisinin etkinlikleri benzer iken, 600 mg/gün dozunda santral sinir sistemi ve gastrointestinal yan etkilerin daha yüksek oranda görüldüğü ve dolayısıyla daha az tolere edildiği öne sürülmüştür^{7,15}.

Bir çalışmada, LKM'in tedaviye erken eklenmesi ile nöbet sıklığında anlamlı oranda azalma olduğu bildirilmiştir¹⁶. Çalışmamızda, LKM'nin 1., 2., 3. veya 4. ilaç olarak eklenmesi ile 6. aydaki yanıt oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonucun çalışmamızda yer alan hastaların tümünün dirençli epilepsi hastaları olması nedeni ile ortaya çıktığı düşünülmüştür. Aynı çalışmada, başka bir sodyum kanal blokleri kullanan hastalarda nöbet sıklığında azalmanın daha düşük olduğu saptanmıştır¹⁶. Başka bir çalışmada da, diğer bir sodyum kanal bloğu yapan AEİ ile LKM kombinasyonunda yanıt oranı %59,5 olarak bulunurken, sodyum kanal bloğu yapmayan AEİ ile LKM kombinasyonunda bu oranın %70,9 olduğu gösterilmiştir¹¹. Çalışmamızda, sodyum kanal bloğu yapan AEİ ile LKM kombinasyonu grubunda tedaviye yanıt oranının, sodyum kanal bloğu yapmayan AEİ ile LKM kombinasyonu grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Literatür bilgisiyle çelişen bu sonucun LKM yanı sıra sodyum kanal bloğu yapan AEİ kullanan hasta sayısı ile sodyum kanal bloğu yapmayan AEİ kullanan hasta sayısı arasındaki belirgin farktan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, hastaların 21'inde (%30,9) LKM kullanımını ile ilişkili yan etki geliştiği görüldü. Altı hastada (%28,5) diziness, 5 hastada vertigo (%23,9), 3 hastada ataksi (%14,3), 3 hastada sedasyon (%14,3), 2 hastada (%9,5) diplopi ve 2 hastada (%9,5) gastrointestinal yan etki belirlendi. Bir hastada yan etki tolere edilemediği için LKM tedavisi sonlandırıldı. Yan etki görülen hastaların tümü LKM'nin yanı sıra başka bir sodyum kanal bloğu yapan AEİ kullanıyordu. Yan etki gelişen hastaların ortalama LKM dozu 347,61±87,28 mg iken, yan etki gelişmeyen hastalarda ise 282,97±11,62 mg idi. Bir çalışmada, LKM kullanımına bağlı yan etki görülen hastaların kullandıkları ortalama LKM dozu 310,6 mg/gün olarak bildirilmiştir¹¹. Başka bir çalışmada da, çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde, LKM tedavisi ile en sık santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem yan etkilerinin ortaya çıktığı ve bu yan etkilerin dozla ilişkili olduğu vurgulanmıştır⁷.

Çalışmamızın sonuçları, LKM'nin fokal başlangıçlı dirençli epilepsisi olan hastaların yarısından fazlasında nöbetlerin kontrol altına alınmasında etkili olduğunu, ortaya çıkan yan etkilerin kullanılan ilaç dozu ile ilişkili olabileceğini göstermiş, LKM ek tedavisinin etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği sunduğunu düşündürmüştür.

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) <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520240021016>
2. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. Dis Mon. 2003;49(7):426-78. [https://doi.org/10.1016/S0011-5029\(03\)00065-8](https://doi.org/10.1016/S0011-5029(03)00065-8)
3. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology. 2002;58(5):2-8. https://doi.org/10.1212/WNL.58.8_suppl_5.S2
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
5. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). Epilepsy Research. 2004;61:1-48. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.07.010>
6. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska 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. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x>
7. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x>
8. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. Epilepsia. 2010;51(6):958-67. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x>
9. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03407.x>
10. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). Epilepsy Research. 2002;51:31-71. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00106-7](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00106-7)
11. Algin Dİ, Erdinç OO, Akdağ G. Clinical Experience with Adjunctive Lacosamide in Adult Patients With Focal Seizures. Epilepsi. 2017;23(2):57-62.
12. Koç G, Bek S, Karadaş Ö, Eroğlu E, Gökçil Z. Fokal Başlangıçlı Epilepside Lakozamidin Ek Tedavideki Yeri. Epilepsi. 2017;23(3):103-8.
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. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.05.001>
14. Verrotti A, Loiacono G, Pizzolorusso A, Parisi B, Bruni O, Lucchetti A, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: comparison of efficacy and safety. Seizure. 2013;22(3):210-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.12.009>
15. Ben-Menachem E. Lacosamide an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. Drugs Today (Barc). 2008;44(1):35-40. <https://doi.org/10.1358/dot.2008.44.1.1178468>
16. Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, et al. REALLY Study Group. Early Add-on Lacosamide in a Real Life Setting: Results of the Really Study. Clin Drug Investig. 2015;35(2):121-31. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0255-5>