



# Dirençli Epilepsi Hastalarında Ekleme Tedavisinde Klobazam Kullanımı: Geriye Dönük Klinik Verilerimiz

## *The Use of Clobazam as Add-on Treatment in Resistant Epilepsy: Our Retrospective Clinical Data*

© Damla Çetinkaya, © Seher Naz Yeni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Tedaviye dirençli fokal veya jeneralize epilepsi hastaları epilepsi pratiğinde tedavi ve politerapi gerekliliği, ilaçların yan etki profili ve nöbet kontrolündeki zorluklar açısından önemli bir yer oluşturmaktadır. Diğer benzodiazepinlere göre daha az sedatif etkisi olan klobazam (CLB) farklı ülkelerde sıkça kullanılmaktadır. Biz de bu çalışma ile kliniğimizde takipli olan ve takibimizde iken CLB başlanmış hastaların demografik özellikleri, ilaç yan etkisi, tedavi etkinliği ile ilgili sonuçları sunmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Epilepsi Polikliniği'nde takip edilmekte olan tarafımızca CLB başlanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Cinsiyet, nöbet başlama yaşı, epilepsi süresi, nöbet tipi, ilaç kullanım süresi, CLB öncesi ve sonrası nöbet sıklığı, ilaç yan etkisi araştırıldı. Nöbet sıklığındaki azalma çalışmanın geriye dönük olması nedeniyle bazı hastalarda kantitatif olarak değerlendirilemedi. Bu nedenle ailenin verdiği bilgilere ve dosya verilerine göre nöbetsiz ve nöbet sıklığında anlamlı azalma olarak iki grup tanımlandı.

**Bulgular:** Epilepsi polikliniğinde takip edilmekte olan ve CLB başlanmış olan 41 hasta incelendi. Yirmi altı erkek 15 kadın hastanın yaş ortalaması 30,30 idi. Ortalama epilepsi süresi 20,4 yıl idi. On altı hastanın ya hiç nöbetsiz ya da araya giren nadir-hafif nöbetler ile izlendiği saptandı. Dokuz hastada nöbet sıklığında belirgin azalma olduğu saptandı. Bir hastada baş ağrısı, iki hastada ise sedasyon ve sersemlik yan etki olarak gözlemlendi.

**Sonuç:** CLB özellikle Lennox-Gastaut sendromunda ekleme tedavideki yerinden dolayı önerilmektedir. Bu çalışmada fokal/jeneralize, idiopatik/kriptojenik değişik hasta gruplarında %39 hastada nöbetsizlik elde edildi. Üstelik 12,2 ay ortalama takip süresi boyunca bu etkinin kaybolmadığı dikkati çekti. Retrospektif niteliği nedeniyle bu verinin değeri azalsa da, CLB'nin fokal/jeneralize epilepsilerde ekleme tedavisindeki yeri önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Klobazam, dirençli epilepsi, ekleme tedavisi

### Abstract

**Objective:** Patients with drug-resistant focal or generalized epilepsy are important in terms of treatment and polytherapy necessity, adverse effect profiles of drugs, and seizure control difficulties. Clobazam (CLB), which has a lesser sedative effect than other benzodiazepines, is frequently used in different countries. In this study, we aimed to present the results related to the demographic characteristics, adverse effects, and treatment efficacy of patients under CLB treatment.

**Materials and Methods:** Patients who were followed up in the outpatient clinic of Cerrahpaşa Medical Faculty were screened retrospectively. Sex, age of seizure onset, duration of epilepsy, seizure type, duration of drug use, frequency of seizures before and after CLB, and drug adverse effects were investigated. The decrease in seizure frequency could not be quantitatively evaluated in some patients because the study was retrospective. For this reason, two groups were identified as having a significant reduction in seizure frequency and being seizure-free according to the information provided by the parents and the recorded data.

**Results:** Forty-one patients with CLB who were followed in the epilepsy clinic were examined. The mean age of 26 male and 15 female patients was 30.30 years. The mean duration of epilepsy was 20.4 years. It was determined that 16 patients were either seizure-free or had intervening rare, mild seizures. There was a significant decrease in seizure frequency in nine patients. Headache was observed in one patient, and sedation and dizziness in two patients.

**Conclusion:** CLB is especially recommended for add-on therapy in Lennox-Gastaut syndrome. In this study, it was observed that in focal/generalized, idiopathic/cryptogenic different groups, 39% of the patients were seizure-free. However, this effect was not lost during the mean follow-up period of 12.2 months. Although the value of this data decreases due to its retrospective nature, the place of CLB in the treatment of focal/generalized epilepsy is important.

**Keywords:** Clobazam, refractory epilepsy, add-on therapy

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Damla Çetinkaya, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 536 306 30 21 E-posta: dr.damlacetinkaya@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8511-2260

**Geliş Tarihi/Received:** 06.11.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.09.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

Klobazam (CLB) 1970'li yıllardan beri bilinen bir benzodiazepin türevi olup kullanım alanı anksiyete bozukluğundan epilepsiyeye uzanan geniş bir spektrumu kapsamaktadır. İlk olarak 1970'te Avustralya'da anksiyete tedavisinde sedatif olmayan ajan olarak kullanılmış, 1974'te Fransa'da epilepsi tedavisinde kullanılmıştır (1,2). Günümüzde pek çok ülkede anti-epileptik olarak ekleme tedavisinde kullanılmaktadır. 2008'de Lennox-Gastaut sendromu (LGS) tedavisinde iki yaşın üzerinde olan hastalarda kullanımını Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (2,3).

CLB, kimyasal yapı olarak 1,5 benzodiazepin türevidir ve 1,4-benzodiazepinlerden farklıdır. Benzodiazepinlerin anksiyolitik ve anti-epileptik etkisi gama-aminobütirik asit (GABA-A) reseptörüne allosterik olarak bağlanması ile ortaya çıkar. GABA-A reseptörünün  $\alpha_2$  subunitine selektivitesi nedeni ile 1,5-benzodiazepinlerin sedatif etkisi daha azdır. Aynı zamanda bu selektif bağlanmanın, ilacın daha az tolerans geliştirmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,3).

Anti-epileptik olarak LGS'de onay almış olmasına rağmen, fokal ve jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetlerinde ekleme tedavisinde etkinliği bilinmemekte ve kullanılmaktadır. Dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisi olarak kullanılan ilaçların yan etki profili ve ilaç etkileşimleri pek çok ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır. Kullanılacak anti-epileptik ilacın yalnızca etkin olması yetmez, bununla birlikte preparatın farmakokinetik özellikleri, güvenilirliği, tolere edilebilirliği, ilaç-ilaç etkileşimleri de ilaç seçiminde önemli rol oynamaktadır. CLB'nin diğer benzodiazepinlerden farklı kimyasal yapısı nedeni ile tolerans gelişimi ve yan etki profili daha düşüktür (2). Ülkemizde bulunmaması ve temininde yaşanan zorluklar, hekimlerin ekleme tedavisinde kullanımını sınırlandırmaktadır.

Bu çalışma ile kliniğimizde takip edilen ve ekleme tedavisi olarak CLB başlanmış olan hastaların tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi, epilepsi pratiğinde ekleme tedavisinin kendi klinik deneyimimiz ile vurgulanması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: A-15, tarih: 05.03.2019). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Epilepsi Polikliniği'nde takip edilen, tedaviye dirençli olan, ekleme tedavisi olarak başvuru sonrasındaki poliklinik takibinde tarafımızca CLB başlanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Başka bir merkezde CLB başlanmış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Nöbet tipine uygun ve yeterli dozda kullanılmış olan 2 anti-epileptik ilaç ile, süregelen nöbetsizlik hali sağlanamayan hastalar tedaviye dirençli olarak kabul edildi (4). Tarama sonucunda fokal ya da jeneralize başlangıçlı epilepsi nöbetleri olan 41 hasta tespit edildi. Bu hastaların epilepsi süreleri, nöbet tipi, epilepsi sendromu, etiyolojik sınıflandırması (yapısal, idiyopatik, kriptojenik, genetik), CLB ile birlikte kullandığı diğer anti-epileptik ilaçlar, CLB öncesinde kullanılmış, ancak CLB başlanmadan önce herhangi bir neden ile kesilmiş olan anti-epileptik ilaç sayısı, CLB öncesi ve sonrası nöbet sıklığı, epilepsi cerrahisi, vagal sinir stimülasyonu öyküsü olup olmadığı incelendi. Hastaların halen kullanmakta oldukları ilaçların sayısı

ayrı bir şekilde bildirilirken, mevcut tedaviden önceki denenmiş ilaç sayısı ayrı bir kategori olarak bildirildi. Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile nöbet sıklığı bazı hastalarda kalitatif olarak değerlendirilebildi. Bu nedenle hastalar nöbetsiz, kısmi iyi yanıt ve tedaviye yanıtız olarak 3 grupta incelendi. Hasta ve yakınlarından alınmış olan anamneze göre CLB tedavisi eklendikten sonra nöbet sayısında kayda değer, ancak kantitatif olarak saptanamayan azalma belirten hastalar kısmi yanıtı olarak kabul edildi. Bazı hastalarda nöbet kayıt defterleri olsa da, tüm hastalarda veriler yeterli şekilde yoktu. Hasta dosyalarının tarandığı kesitsel bir çalışma olması nedeni ile bazı hastaların takip süreleri 1 ay gibi kısa bir süre olsa da hastaların takibi devam etmektedir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 26 erkek 15 kadın hastanın ortalama yaşı 30,3 yıl (8-53 yıl) idi. Nöbet başlama yaşı 9,95 (0-22 yıl), ortalama epilepsi süresi 20,4 yıl (2-45 yıl) idi. Hastaların 39'u fokal, ikisi jeneralize epilepsi nöbetleri geçirmekteydi. Yirmi iki hastada manyetik rezonans (MR) görüntüleme lezyon saptandı. Bu lezyonların dokuzu iskemik gliotik sekel, dördü mezyl temporal skleroz, ikisi kortikal displazi, ikisi heterotopi, biri polimikrogiri, biri ventrikülomegali, biri yaygın serebral atrofi, biri tuberoskleroz ve biri de Sturge Weber sendromu ile uyumlu idi.

CLB öncesi nöbet sıklığı 19 hastada en az günde bir, altı hastada en az haftada bir, 14 hastada en az ayda bir, bir hastada en az yılda bir idi. Takip süresi boyunca 41 hastanın 16'sında (%39,02) nöbet gözlenmedi, dokuz hastada (%21,9) nöbetlerde azalma izlendi, 16 hastada (%39,02) fayda gözlenmedi. Ortalama epilepsi süresi, CLB öncesi nöbet sıklığı, MR bulguları, CLB'den önce kullanılıp bırakılan anti-epileptik ilaç sayısı, nöbetsiz seyreden grup ve nöbeti devam edenler (kısmi yanıt gösteren ve fayda görmeyenler) karşılaştırıldı.

Tüm hasta grubunun ortalama takip süresi 12,2 ay (1-36 ay, n=41), nöbetsiz olarak izlenmekte olan grubun ortalama takip süresi 13,9 ay (2-36 ay, n=16) idi. Tüm hasta grubunda CLB başlanmadan önce denenmiş ve herhangi bir nedenle kesilmiş olan ortalama anti-epileptik sayısı hasta başına 3,08 (1-9), CLB ile kombine olarak kullanılan anti-epileptik ilaç sayısı ortalaması 2,36 (1-4) idi. Nöbetsiz grupta CLB başlanmadan önce kullanılan ve kesilen anti-epileptik sayısı ortalama 3 (1-6), CLB ile birlikte kullanılan ortalama anti-epileptik sayısı 2,12 (1-4) idi. CLB öncesinde tüm hastalarda en az 1, en çok 9 farklı anti-epileptik ilaç kullanılıp kesilmiş, nöbetsiz olan grupta ise CLB tedavisi başlanmadan önce en az 1, en çok 4 ilaç kullanılmış ve bir nedenle tedavi sonlandırılmıştı. Kesilme nedenleri her hastada tanımlanamamış olsa da nöbet kontrolünün sağlanamaması, yan etki ve tolerans sorunları hastaların ilaçlarının kesilme nedenleri arasında idi. Ayrıca hastaların tümü CLB ile birlikte en az 1, en çok 4 ilaç kombine kullanılmakta idi. CLB monoterapisi altında olan hastamız yoktu. Tüm hasta grubuna bakıldığında toplamda kullanılmış olan (kesilen ve hala kullanılmakta olduğu) anti-epileptik ilaç sayısı ortalama 4,68 (2-12) idi. CLB ile en çok kombine edilen iki ilaç karbamazepin (20 hastada) ve levetirasetam (19 hastada) idi.

Üç hasta grubunun epilepsi süresi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0,480).

CLB başlanmadan önce kullanılan antiepileptik sayısının tedavi yanıtını öngörmeye anlamlı bir parametre olup olmadığı araştırıldı. CLB tedavisinden önce kullanılmış olan antiepileptik ilaç sayısının tedavi yanıtı konusunda prediktif olmadığı görüldü ( $p=0,834$ ). Sonuç olarak CLB tedavisi eklenen hastalarda ilaç yanıtına etkili istatistiksel olarak anlamlı bir parametre saptanmadı.

Yan etkiler ve tolerans gelişimi incelendiğinde; 41 hastanın üçünde (%7,3) yan etki gözlemlendi ve bir hastada tolerans gelişti. Bir hastada aşırı uyku hali, bir hastada "dizziness" ve bir hastada da baş ağrısı mevcuttu. Yan etki gözlenen hastaların üçü de yanıt alınamayan grupta idi. Tolerans gözlenen hastada ise 20 mg/gün ile nöbetsiz iken tekrar nöbetleri başlamış ve ilaç 30 mg/gün dozuna çıkıldığında tekrar nöbetsizlik sağlanabilmişti.

## Tartışma

CLB karaciğerde metabolize olmasına karşın enzim inhibisyonu ya da indüksiyonu yapmamaktadır (1). Ayrıca çalışmalarda ekleme tedavisinde kullanılması diğer antiepileptiklerin kan düzeyinde değişikliğe neden olmamıştır. Ancak karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi enzim indükleyici ilaçlar ile birlikte kullanıldığında CLB'nin kandaki konsantrasyonu düşmektedir (1,5). Buna karşılık etkinliğinin azalmadığı bilinmektedir (6). Çünkü karaciğerde metabolize edilip N-desmetilklobazam olan aktif metabolite dönüşür ve etkinliği devam eder. Bu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler özellikle dirençli epileptik nöbetleri olan hasta grubunda kullanımını kolaylaştırmakta ve nöbet kontrolünde etkili olmaktadır. CLB ile ilişkili yan etkiler ise çoğunlukla geçici olmakta ve doz ile ilişkili artış göstermektedir. En sık görülen yan etkiler somnolans, letarji, iritabilite, duyu durum değişiklikleri, depresyon, agresyon, dizziness olarak bildirilmektedir (2,3,7,8).

Bu retrospektif çalışmada dirençli epilepsi olarak takip edilmekte olan, ekleme tedavisi olarak CLB başlanmış hastaların %39,2'si ortalama 12,2 ay takip süresi boyunca nöbetsiz olarak izlendi. Epilepsi tedavisinde tek ilaç ve etkin doz ile tedavinin önemi bilinmekte, ancak dirençli epilepsi grubunda politerapi çoğu olguda kaçınılmaz hale gelmektedir. Politerapiye çoğu ajan nöbet kontrolünü sağlarken ilaç-ilaç etkileşimi, toksisite, sistemik yan etkileri nedeni ile etkili olsa bile tolere edilememekte ya da etkin doza çıkılmadığı için tedavi sonlandırılmaktadır. Literatüre bakıldığında refrakter epilepsi grubunda monoterapi ile tedavi başarısı %49,5 iken, 2. ekleme tedavisinde nöbetsizlik hastaların %13,3'ünde sağlanabilmiş, 3. bir antiepileptik ilaç eklenmesi ile bu başarı %3,3'e kadar düşmüştür (9). Refrakter epilepsi grubunda ilk ilaç ile nöbet kontrolünün sağlanamadığı hasta gruplarında ekleme tedavisi ile de başarı oranının düşük olduğu görülmüştür (4,9).

Bu çalışmada CLB'nin dirençli epilepsilerde nöbetsizliği sağlamada başarılı olması ve yan etki profili açısından güvenilir olması nedeni ile ekleme tedavisinde iyi bir seçenek olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra çoğunluğunu sebebi bilinmeyen ya da yapısal bir olaya bağlı gelişmiş fokal epilepsi nöbetleri geçiren hastaların oluşturduğu bu hasta grubunda epilepsinin süresi, önceden kullanılan ilaç sayısı, nöbet sıklığı gibi yüksek direnç göstergeleri yanıt üzerinde

etkisiz görünmüştür. Ancak çalışmada hasta sayısının az olması bu sonucu etkileyen kısıtlayıcı faktör olarak değerlendirilmiştir. Ekleme tedavisi olarak CLB kullanılan hastaların %40 ila 75 arasında değişen oranlarda nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmektedir (10,11,12). Bir çalışmada ekleme tedavisi olarak CLB kullanan 417 hasta 2 poliklinik vizitinde prospektif olarak değerlendirilmiş, hastaların 151'i (%36,2) 12 ay takip süresi boyunca nöbetsiz kalmış, 76 hastada (%18,2) ilaç yanıtı alınamamıştır (13). Bu araştırmada da literatüre benzer oranlarda nöbetsizlik oranları olduğu görülmüştür. Yan etki profili açısından bakıldığında 41 hastanın üçünde (%7,3) yan etki gözlenmiştir ve yine bu oran da literatür ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca etkinlik takip süresi içinde kaybolmamış, yanıt veren ve vermeyen hastaların CLB sonrası takip süreleri benzer bulunmuştur. Benzodiazepin grubu ilaçların nöbet kontrolündeki etkinlikleri yüksek olmasına karşın, tolerans gelişimi uzun süreli kullanımlarını sınırlandırmaktadır. CLB kullanan hastalarda tolerans gelişiminin etki mekanizmasındaki farklılık nedeni ile diğer benzodiazepinlerden çok daha az olması da ilacın kullanımındaki bir diğer avantajdır. Bizim verilerimize bakıldığında da 41 hastadan birinde tolerans geliştiği ve doz artışı ile (20 mg/gün'den 30 mg/gün) nöbet kontrolü sağlandığı görülmektedir.

## Sonuç

Ülkemizde ancak yurtdışından temin edilebilen CLB etkin, politerapiye ilaç etkileşimi ve yan etki açısından güvenli gözükmeyle birlikte, hekimlerin ve hastaların ilaç temininde yaşadıkları zorluklar yurtdışında uzun yıllardan beri çeşitli endikasyonlarda ve güvenle kullanılmakta olan bu ilacın kullanımını sınırlandırmaktadır. Özetle, CLB ülkemizde olması halinde, özellikle fokal ve dirençli epilepsili hastalarda daha sık başvurulabilecek bir alternatif olarak gözükmektedir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol no: A-15, tarih: 05.03.2019).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: D.Ç., S.N.Y., Konsept: D.Ç., S.N.Y., Dizayn: D.Ç., S.N.Y., Veri Toplama veya İşleme: D.Ç., S.N.Y., Analiz veya Yorumlama: D.Ç., S.N.Y., Literatür Arama: D.Ç., S.N.Y., Yazan: D.Ç., S.N.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Gauthier AC, Mattson R H. Clobazam: A Safe, Efficacious, and Newly Rediscovered Therapeutic for Epilepsy. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:543-548.

2. Ng YT, Collins SD. Clobazam. *Neurotherapeutics* 2007;4:138-144.
3. Pernea M, Sutcliffe AG. Clobazam and its use in epilepsy. *Pediatr Rep* 2016;8:6516.
4. Kwan P, Schachter SC, Brodie M J. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:919-926.
5. Yamamoto Y, Takahashi Y, Imai K, et al. Impact of cytochrome P450 inducers with or without inhibitors on the serum clobazam level in patients with antiepileptic polypharmacy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1203-1210.
6. Walzer M, Bekersky I, Blum RA, Tolbert D. Pharmacokinetic drug interactions between clobazam and drugs metabolized by cytochrome P450 isoenzymes. *Pharmacotherapy* 2012;32:340-353.
7. Sugai K. Clobazam as a new antiepileptic drug and clorazepate dipotassium as an alternative antiepileptic drug in Japan. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 8):20-25.
8. Montenegro MA, Arif H, Nahm EA, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Efficacy of Clobazam as Add-on Therapy for Refractory Epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2008;31:333-338.
9. Brodie MJ. Practical Use of Newer Antiepileptic Drugs as Adjunctive Therapy in Focal Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015;29:893-904.
10. Mehndiratta MM, Krishnamurthy M, Rajesh KN, Singh G. Clobazam monotherapy in drug naive adult patients with epilepsy. *Seizure* 2003;12:226-228.
11. Buchanan N. Clobazam in the treatment of epilepsy: Prospective follow-up to 8 years. *J R Soc Med* 1993;86:378-380.
12. Scott DE, Moffett A. The long-term effect of clobazam as adjunctive therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1988;77:498-502.
13. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gupta YK. Effect of clobazam as add-on antiepileptic drug in patients with epilepsy. *Indian J Med Res* 2014;140:209-215.