

TOPIRAMÁT V DLOUHODOBÉ TERAPII FARMAKOREZISTENTNÍ PARCIÁLNÍ EPILEPSIE

MUDr. Robert Kuba, Ph.D., MUDr. Irena Novotná, doc. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., MUDr. Jitka Křížová, MUDr. Ivana Tyrliková, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.

Centrum pro epilepsie, 1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Retrospektivně jsme hodnotili dlouhodobou účinnost a snášenlivost topiramátu v přídatné terapii pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií. Do sledovaného souboru jsme zařadili všechny pacienty s farmakorezistentní parciální epilepsií, u kterých jsme od roku 1997 do roku 2002 nasadili topiramát. Odděleně jsme hodnotili efekt topiramátu na parciální a sekundárně generalizované tonicko-klonické epileptické záchvaty u 117 pacientů. Kaplan-Meierovou analýzou jsme stanovili „retention rate“ dlouhodobé terapie. Délka klinického sledování se pohybovala od 6 do 55 měsíců. K datu hodnocení (6/2002), zůstalo na terapii topiramátem nadále zavedeno 62,4 % pacientů, 37,6 % bylo vysazeno (44 pacientů: 36 pacientů pro neúčinnost léčby; 8 pacientů pro nežádoucí účinky). Redukce parciálních záchvatů o $\geq 50\%$ byla přítomna ve sledovaném období u 53 % hodnocených pacientů (51/96 pacientů). Redukce generalizovaných tonicko-klonických záchvatů o $\geq 50\%$ byla přítomna ve sledovaném období u 67 % pacientů (33/49 pacientů). Ve sledovaném období bylo 10/117 pacientů (8,5 %) plně kompenzovaných (zcela bez záchvatů). Jeden rok od nasazení topiramátu je/bylo nadále léčeno 82 % a dva roky od zahájení léčby 54 % ze všech nasazených pacientů. Dlouhodobá léčba topiramátem v přídatné terapii je efektivní v léčbě farmakorezistentní parciální epilepsie. Topiramát je účinný v léčbě parciálních i sekundárně generalizovaných epileptických záchvatů. Je dobře tolerovaným lékem při dlouhodobém podávání.

Klíčová slova: topiramát, dlouhodobá terapie, farmakorezistentní epilepsie, parciální epilepsie, účinnost, snášenlivost.

Úvod

Topiramát (Topamax) je širokospektré nové antiepileptikum. V České republice byl registrován v roce 1996. V současné době je registrován pro přídatnou terapii a monoterapii u parciálních záchvatů, generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, Lennox-Gastautova syndromu a k monoterapii u dospělých a dětí s nově diagnostikovanou epilepsií nebo k převedení na monoterapii (14). Provedené dvojité-slepé a placebem kontrolované studie vymezily doporučenou terapeutickou denní dávku topiramátu na 200–400 mg denně (2, 5, 10, 12, 13) u pacientů s farmakorezistentní epilepsií.

Hodnocení dlouhodobého efektu terapie klinickým sledováním, je však bližší klinické praxi, než hodnocení efektu a snášenlivosti ve dvojité-slepých studiích s fixním protokolem. Existuje řada studií, které prokazují velmi dobrý dlouhodobý efekt topiramátu v přídatné léčbě u dospělých pacientů s parciální epilepsií (1, 6, 11). Doba klinického sledování v těchto studiích je variabilní, většinou však mezi šesti měsíci až třemi lety. Z hlediska efektu dlouhodobé přídatné terapie jsou výsledky většinou konzistentní, prokazují, že více než 50 % pacientů zaznamenalo více než 50% redukci záchvatů. Počet pacientů bez záchvatů se potom pohybuje od 10 do 16 %. Montouris a kol. (9) prokazují podobný efekt dlouhodobé terapie topiramátem u dospělých a dětí s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty bez jasného fokálního počátku. Lhatoo a kol. (8)

srovnávají takzvaný „retention rate“ pacientů při dlouhodobé terapii topiramátem, lamotriginem a gabapentinem. Hodnota „retention rate“ vlastně ukazuje aktuální poměr pacientů vzhledem k celku, kteří jsou v dané době sledování nadále preparátem léčeni. Nejvyšší „retention rate“, tedy nejvíce pacientů zůstávajících na terapii po třech letech od zahájení terapie, byl zaznamenán u topiramátu (30 %), dále lamotriginu (29 %) a následně gabapentinu (10 %).

Cílem našeho sledování bylo zhodnotit dlouhodobý efekt a snášenlivost terapie topiramátem v přídatné terapii u pacientů s farmakorezistentní epilepsií, klinicky se projevujících záchvaty parciálními s/nebo bez sekundární generalizace a stanovit „retention rate“ topiramátu při dlouhodobé terapii.

Metodika

Do sledovaného souboru bylo zařazeno celkem 117 pacientů (61 žen, 56 mužů) ve věkovém rozmezí 17–70 let, s průměrem $33,8 \pm 6,8$ let, u kterých byla od roku 1997 do konce roku 2001 zahájena přídatná léčba topiramátem. U všech pacientů se jednalo o farmakorezistentní parciální epilepsii, klinicky se projevujících záchvaty parciálními simplexními nebo komplexními s/nebo bez sekundární generalizace. Délka anamnézy epilepsie se pohybovala v rozmezí od 3 do 45 let, s průměrem $13,5 \pm 7,4$ let.

Etiologie byla u 82 pacientů (70,1 %) hodnocena jako symptomatická a u 35 pacientů (29,9 %) jako kryptogenní. Na základě hodno-

cení interiktálního a iktálního EEG, zobrazovacích a funkčně zobrazovacích metod jsme stanovili diagnózu epilepsie temporálního laloku u 53 pacientů (45,2 %), epilepsie frontálního laloku u 32 pacientů (27,3 %), epilepsie parietálního nebo okcipitálního laloku u 10 pacientů (8,5 %). U 10 pacientů (8,5 %) byla epilepsie víceložisková a u 13 pacientů (10,5 %) nebylo na základě zmíněných vyšetření možno stanovit jednoznačnou topiku počátku epileptických záchvatů. Pacienti s progredující organickou lézí byli předem z klinického sledování vyloučeni.

Před zahájením přídatné terapie topiramátem, bylo 70 pacientů (59,8 %) léčeno některým z jiných nových antiepileptik, 35 pacientů (29,9 %) prodělalo před nebo po zahájení terapie některý z epileptochirurgických zákroků (27 resekční operace, 8 stimulační nervus vagus). Frekvence parciálních záchvatů před přídatnou léčbou se ve sledovaném souboru pohybovala od 0 do 150 záchvatů za jeden měsíc (průměr $8,2 \pm 2,7$), frekvence záchvatů sekundárně generalizovaných od 0 do 35 záchvatů za jeden měsíc (průměr $2,8 \pm 1,9$). Odděleně jsme hodnotili efekt terapie na parciální a sekundárně generalizované epileptické záchvaty. Efekt terapie na parciální záchvaty jsme hodnotili u pacientů, u nichž jsme v posledních třech měsících před terapií zaznamenali průměrně více než tři parciální záchvaty za jeden měsíc, efekt terapie na záchvaty sekundárně generalizované jsme hodnotili u pacientů, u nichž jsme v posled-

ních třech měsících před terapií zaznamenali průměrně více než dva parciální záchvaty za jeden měsíc. Topiramát jsme vždy použili v přídatné terapii k 1–3 antiepileptikům, na základě účinnosti a snášenlivosti byla následně terapie upravována. Při konečném hodnocení bylo 8 pacientů (6,8 %) na monoterapii topiramátem, 70 pacientů (59,8 %) na dvojkombinaci a 39 pacientů (33,4 %) na trojkombinaci antiepileptik. Nejčastěji používané dvojkombinace byly topiramát s karbamazepinem (30 pacientů – 25,6 %), s valproátem (23 pacientů – 19,6 %) a s lamotriginem (9 pacientů – 7,7 %). Délka klinického sledování se pohybovala od 6 do 55 měsíců. Efekt přídatné terapie topiramátem byl rozdělen do tří pásem efektivity:

1. $\geq 90\%$ redukce počtu záchvatů
2. 50–90% redukce počtu záchvatů
3. $< 50\%$ redukce počtu záchvatů, beze změny počtu záchvatů nebo zvýšení frekvence záchvatů.

Pacienti, u kterých byla v průběhu klinického sledování zvyšována jiná antiepileptika v kombinaci, byli hodnoceni ve 3. skupině ($< 50\%$ redukce počtu záchvatů, beze změny počtu záchvatů nebo zvýšení frekvence záchvatů).

Při hodnocení efektu terapie nebyla provedena žádná statistická metoda, při stanovení „retention rate“ dlouhodobé terapie topiramátem, byla použita Kaplan-Meierova analýza (7).

Při hodnocení efektu terapie jsme za referenční období považovali průměr počtu záchvatů za poslední tři měsíce před nasazením topiramátu a jeho srovnání s průměrem počtu záchvatů za poslední tři měsíce k datu hodnocení.

Výsledky

Dávkování topiramátu

Průměrná dávka topiramátu u všech pacientů celkem byla $310 \pm 37,2$ mg denně, rozdělené do dvou denních dávek.

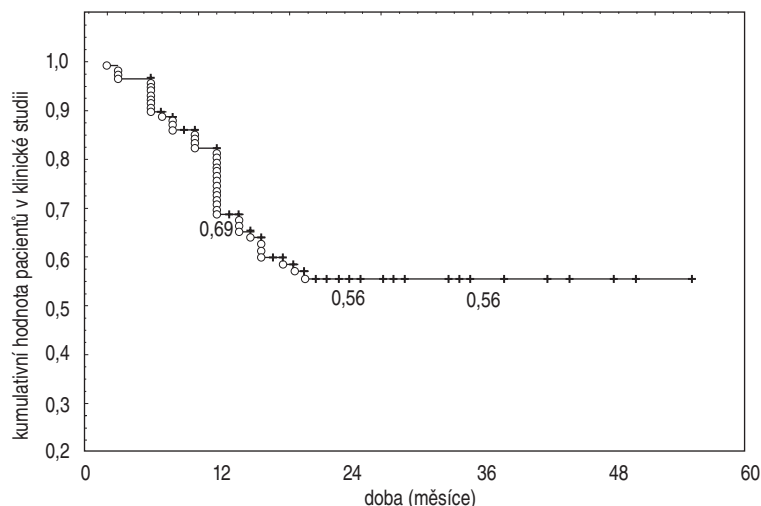
Průměrná dávka topiramátu u pacientů, kteří byli převedeni na monoterapii topiramátem byla $265 \pm 45,7$ mg denně, rozdělené do dvou denních dávek.

Délka sledování, „retention rate“, Kaplan-Meierova analýza

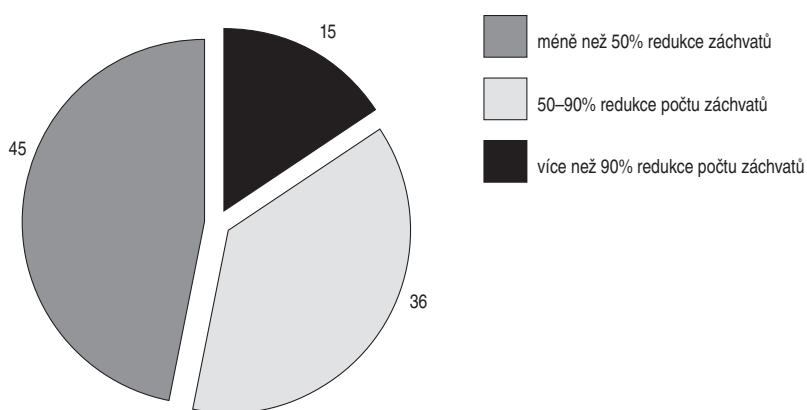
Průměrná délka léčby topiramátem k datu hodnocení (6/2002) včetně pacientů, kteří nepokračují v léčbě byla $19,6 \pm 4,7$ měsíců. Průměrná délka léčby topiramátem k datu hodnocení (6/2002) pacientů, kteří jsou k uvedenému datu v léčbě, byla $25,2 \pm 5,9$ měsíců.

K datu 6/2002 na terapii topiramátem už stalo 73 pacientů (62,4 %), 44 pacientů (37,6 %) bylo vysazeno. Neúčinnost léčby byla důvodem vysazení u 36 pacientů, nežádoucí

Obrázek 1. Kaplan-Meierova analýza ke stanovení „retention rate“ (RR) topiramátu při dlouhodobé terapii (12 měsíců-RR 0,82; 24 měsíců-RR 0,54)



Obrázek 2. Efekt terapie topiramátem na redukci počtu parciálních epileptických záchvatů (hodnoceno celkem u 96 pacientů)



účinky byly důvodem pro vysazení topiramátu u 8 pacientů.

Z pacientů, kteří k uvedenému datu zůstávají na terapii topiramátem (73 pacientů), bylo méně než 12 měsíců léčeno 11 pacientů, 12–24 měsíců 35 pacientů, 24–36 měsíců 18 pacientů a více než 36 měsíců bylo léčeno 9 pacientů.

Provedená Kaplan-Meierova analýza vykazovala „retention rate“ po 12 měsících 0,82, po 24 měsících 0,54. V dalších měsících byl „retention rate“ již beze změny (obrázek 1). Jinými slovy, jeden rok od nasazení topiramátu je/bylo nadále léčeno 82 a dva roky od zahájení léčby 54 % ze všech nasazených pacientů.

Účinnost topiramátu na parciální záchvaty

Účinnost topiramátu na parciální záchvaty byla hodnocena celkem u 96 pacientů. U 15 pacientů (15,6 %) jsme zaznamenali $\geq 90\%$ redukce počtu záchvatů. Redukci frekvence záchvatů mezi 50–90 % bylo dosaženo 36 pacientů (37,5 %), redukce nižší než 50 % byla

zaznamenána u 45 pacientů (46,9 %). Souhrnně tedy, $\geq 50\%$ redukce počtu záchvatů bylo dosaženo u 51 pacientů (53,1 %) (obrázek 2).

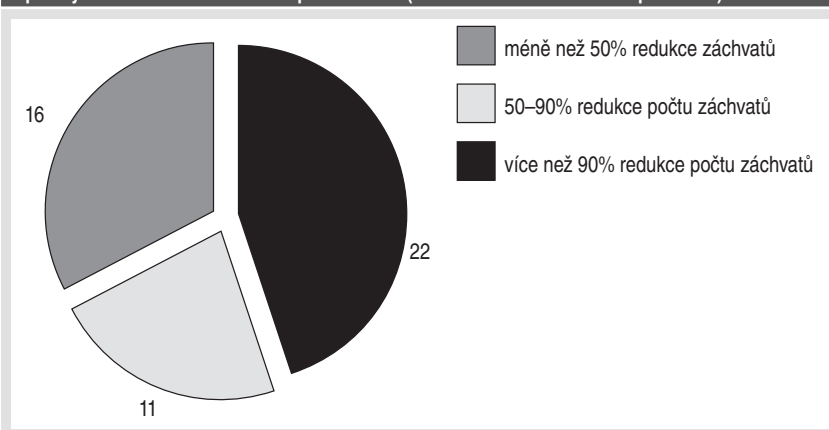
Účinnost topiramátu na sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty

Účinnost topiramátu na sekundárně generalizované tonicko-klonické záchvaty byla hodnocena celkem u 49 pacientů. U 22 pacientů (44,9 %) jsme zaznamenali $\geq 90\%$ redukci počtu záchvatů. Redukce frekvence záchvatů mezi 50–90 % bylo dosaženo u 11 pacientů (22,4 %), redukce nižší než 50 % byla zaznamenána u 16 pacientů (32,7 %). Souhrnně tedy, $\geq 50\%$ redukce počtu záchvatů bylo dosaženo u 33 pacientů (67,3 %) (obrázek 3).

Plná kompenzace

Plné kompenzace (zcela bez záchvatů) bylo dosaženo dlouhodobě u 10 pacientů (8,5 %). Průměrná délka léčby těchto pacientů byla $30,9 \pm 6,9$ měsíců.

Obrázek 3. Efekt terapie topiramátem na redukci počtu sekundárně generalizovaných epileptických záchvatů uvedená v procentech (hodnoceno celkem u 49 pacientů)



Tabulka 1. Nežádoucí účinky při dlouhodobé terapii topiramátem

Nežádoucí účinek	Počet pacientů
CNS vázané včetně zhoršení kognitivních funkcí	15
pokles hmotnosti	5
parestézie končetin	4
gastrointestinální obtíže	3

Nežádoucí účinky

V souboru 117 nemocných byly nežádoucí účinky zaznamenány u 19 pacientů (16,2 %). U 19 zmíněných pacientů bylo zaznamenáno celkem 27 vedlejších či nežádoucích účinků. CNS vázané nežádoucí účinky jako (nervozita, útlum, zaujatost hlavy, ospalost nebo zhoršení kognitivních funkcí) byly zaznamenány u 15 pacientů. Pokles hmotnosti jsme zaznamenali u 5, parestézie končetin u 4, gastrointestinální obtíže u 3 pacientů. U osmi nemocných (6,8 %) vedly nežádoucí účinky k vysazení léčby topiramátem (tabulka 1).

Diskuze

Hodnotili jsme účinnost a snášenlivost dlouhodobé terapie topiramátem v období od 6/1997–6/2002 u 117 pacientů s farmakorezistentní epilepsií, klinicky se projevující parciálními záchvaty s/nebo bez sekundární generalizace. Délka trvání epilepsie, počet pacientů, kteří byli před touto studií léčeni některým z nových antiepileptik a počet pacientů, kteří před nebo po klinickém sledování podstoupili epileptochirurgický zákrok prokazují, že se skutečně jednalo o pacienty s chronickou, farmakorezistentní epilepsií. Průměrná doba léčby k datu hodnocení byla 19,6 měsíců včetně pacientů, u kterých byl topiramát vysazen. Jedná se tedy o terapii dlouhodobou. Průměrná dávka topiramátu v naší studii byla 310 mg denně, což odpovídá jak klinické praxi, tak výsledkům dvojité-slepých studií, srovnávající rozdíl efektu dávkování topiramátu v přídatné terapii (2, 5, 10, 12, 13, 14). Rozmezí délky sledování pacientů a průměrná délka sledování je minimálně srovnatelná s publikovanými daty (1, 6, 9, 11).

Kaplan-Meierova analýza prokázala „retention rate“ topiramátu po 12 měsících terapie 0,82 a po 24 měsících 0,54. Znamená to, že ze všech sledovaných a analyzovaných pacientů po jednom roce terapie zůstalo 82 % a po dvou letech terapie 54 % pacientů. Práce Lhatoo a kol. (8) srovnávala stejný parametr při dlouhodobé terapii lamotriginem, gabapentinem a topiramátem. Analýza velkého souboru (424 pacientů lamotriginem, 158 gabapentinem, 393 topiramátem) prokázala, že po třech letech bylo nadále léčeno topiramátem 30 %, lamotriginem 29 % a gabapentinem 10 % pacientů, jimž byly léky nasazeny. Je ale nutno podotknout, že při podrobnějším hodnocení denních dávek jednotlivých antiepileptik v této práci (8), zjišťujeme nižší dávkování gabapentinu než je v současnosti běžné. Srovnáním našeho souboru se souborem Lhatoo a kol. (8) zjišťujeme, že „retention rate“ po 1. a 2. roce léčby je vyšší u našich pacientů. V našem souboru jeden rok od zahájení léčby bylo nadále topiramátem léčeno 82 % pacientů, v citované studii 52 %. Dva roky od zahájení terapie bylo v našem souboru léčeno topiramátem nadále 54 % pacientů, v citované studii asi 41 %. Z uvedeného vyplývá, že nejvyšší „úbytek“ pacientů ve studii Lhatoo a kol. (8) byl v prvním roce léčby, v našem případě mezi prvním a druhým rokem. „Retention rate“ našich pacientů tři a čtyři roky po zahájení terapie se již nemění. Vysvětlením je nepochybně nízký počet pacientů v naší studii, kteří jsou léčeni déle jak tři roky (9 pacientů).

Při hodnocení redukce počtu epileptických záchvatů jsme zaznamenali při samostatném hodnocení parciálních a generalizovaných

záchvatů vždy nadpoloviční redukci záchvatů u více než 50 % hodnocených pacientů. 53,1 % pacientů s parciálními záchvaty zaznamenalo více než 50% redukci záchvatů a analogicky 67,3 % s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty zaznamenalo stejné procento redukce. Ačkoliv se jednalo od samostatné hodnocení obou typů záchvatů, data opět plně korelují s publikovanými výsledky (1, 6, 9, 11). Dobrý efekt terapie vedl k převedení osmi pacientů na monoterapii topiramátem. Navíc u deseti pacientů jsme zaznamenali dlouhodobě (průměrná doba terapie 30,9 měsíců) plnou kompenzaci.

Topiramát byl vysazen celkově u 44 (37,6 %) pacientů. Neúčinnost léčby byla důvodem vysazení u 36 pacientů (30,8 %), nežádoucí účinky byly důvodem pro vysazení topiramátu u 8 pacientů (6,8 %). Lhatoo a kol. ve své práci uvádí opačný poměr (8). V jejich studii bylo vysazeno 40 % pacientů z důvodu nežádoucích účinků a 19 % z důvodu neefektivity, vše při s naším souborem srovnatelné průměrné denní dávce topiramátu. Sami autoři zmiňují, že počet pacientů vysazených z důvodu nežádoucích účinků (40 %) je vyšší než průměrná procenta pacientů vysazených ze stejného důvodu ve dvojité-slepých studiích (2, 5, 10, 12, 13). Způsob titrace byl srovnatelný s naším souborem (14), je tedy málo pravděpodobné, že důvodem rozdílu je způsob titrace nebo rozdílná průměrná denní dávka.

Nežádoucí účinky byly v našem souboru zaznamenány u 19 pacientů (16,2 %) (tabulka 1), u 8 pacientů (6,8 %) byly důvodem pro vysazení topiramátu. Nízké procento vysazených pacientů a incidence nežádoucích účinků přičítáme správné iniciační titraci a individualizovanému nastavení konečné denní dávky u našich pacientů, které jsou v plné korelaci s recentními pracemi týkajícími se této problematiky (3, 4).

Dlouhodobá léčba v přídatné terapii topiramátem je na základě našich dat účinnou u nadpoloviční většiny pacientů s farmakorezistentní parciální epilepsií. Topiramát je účinný jak u parciálních, tak i sekundárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Velmi dobrý dlouhodobý efekt nebo dokonce dlouhodobá plná kompenzace může vést k redukci další antiepileptické medikace nebo k možnosti převedení na monoterapii topiramátem. Při správném použití topiramátu při titraci a individualizaci vedení antiepileptické léčby jsou potom hlavní důvody relativně nízkého procenta nežádoucích účinků, které vedou k vysazení léčby.

Literatura

1. Abou-Khalil B, Topiramate YOL Study Group. Topiramate in the long-term treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl.1): S72–76.
2. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539–543.
3. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, Sackellares JC, Harden CL, Kamin M and the Topiramate TPS-TR Study Group. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacol* 2001; 35: 173–179.
4. Dodson WE, Kamin M, Kraut L, Olson WH, Wu S. Topiramate titration to response: Analysis of individualized therapy study (TRAITS). *Ann Pharmacol* 2003; 37: 615–620.
5. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer ID, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684–1690.
6. Kaiser S, Selai CE, Trimble MR. Long-term follow-up of topiramate and lamotrigine: a perspective on quality of life. *Seizure* 2002; 11: 356–360.
7. Kaplan EL. Non-parametric estimation from incomplete observations. *Am Stat Assoc J* 1958; 53: 457–481.
8. Lhatoo SD, Wong IC, Polizzi G, Sander JW. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1592–1596.
9. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE, Topiramate YTC/YTCE study group. Non-focal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl.1): S77–81.
10. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer ID, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1678–1683.
11. Ribacoba MR, Salas PX. Efficacy and tolerability of long-term topiramate in drug resistant epilepsy in adults. *Rev Neurol* 2002; 34: 101–105.
12. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217–224.
13. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763–768.
14. SPS Topamax, (datum poslední revize textu 19. 11. 2003).