

TAPASZTALATOK A LEVETIRACETAMKEZELÉSEL GYERMEKKORI EPILEPSZIÁKBAN

Neuwirth Magdolna¹, Saracz Judit², Hegyi Márta¹, Paraicz Éva¹, Kollár Katalin², Móser Judit², Rosdy Beáta¹, Herczegfalvi Ágnes¹, Fogarasi András¹

¹Magyar Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, Budapest

²Heim Pál Gyermekkórház, Budapest

Célkitűzés – A levetiracetam hatásának értékelése gyermekkori gyógyszerrezisztens epilepsziában retrospektív tanulmány alapján.

Módszer – Nyolcvanöt, gyógyszerrezisztens epilepsziában szenvedő gyermeket (1–24 éves, átlagéletkor 10,5 év) kezeltünk 10–40 mg/ttkg/nap levetiracetammal add-on terápiában fél–négy éven át. A levetiracetamkezelés előtt az epilepszia átlagosan nyolc éve állt fenn, a betegek 2–12-féle (átlagosan hat) antikonvulzívumot kaptak korábban.

Eredmény – Tíz beteg (12%) vált rohammentessé, három gyermek (3%) esetében 90%-nál nagyobb mértékben, 32 gyermek (38%) esetében több mint 50%-kal csökkent a rohamok száma a levetiracetamterápia bevezetése után. Huszonkilenc beteg (34%) nem reagált a kezelésre, pozitív pszichés hatást figyeltünk meg 26 esetben (30%). Enyhe mellékhatás jelentkezett 11 esetben (13%), leggyakrabban viselkedésváltozás, agresszió, alvászavar fordult elő, de a gyógyszeradag csökkentése után ezek a tünetek megszűntek. A cerebrálisan sérült, szellemi fogyatékos gyermekek esetében szerényebb volt a hatás, gyakoribb a mellékhatás.

Következtetés – A levetiracetam jól tolerálható új antiepileptikum, amely add-on terápiában hatásos lehet gyógyszerrezisztens gyermekkori epilepsziában.

Kulcsszavak: levetiracetam, gyógyszerrezisztens epilepszia, gyermek

EXPERIENCE WITH LEVETIRACETAM IN CHILDHOOD EPILEPSY

Neuwirth M, MD; Saracz J, MD; Hegyi M, MD; Paraicz É, MD; Kollár K, MD; Móser J, MD; Rosdy B, MD; Herczegfalvi A, MD; Fogarasi A, MD

Clin Neurosci/Ideggyszle 2006;59(5–6):179–182.

Objective – To evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam in children with drug resistant epilepsy from a retrospective study.

Methods – We report the result of a study of 85 pediatric patients (mean 10.5 years, range: 1–24) with refractory generalized and focal epilepsy, who received levetiracetam as add-on treatment. The average duration of epilepsy was eight years, and the patient were treated with mean of 6.0 antiepileptic drugs before levetiracetam was introduced.

Results – Ten patients (12%) became seizurefree, three (3%) responded with seizure reduction of more than 90%, 32 (38%) responded with seizure reduction of more than 50% following introduction of levetiracetam. No response to levetiracetam was reported in 34% (n: 29). Positive psychotropic effect was observed in 26 patient (30%). Mild to moderate side effects were reported in 11 patients (13%), consisting most frequently general behavioral changes, aggression, sleep disturbances, but they ceased after decreasing the dose of levetiracetam. Mental retardation was associated with poor response and associated with more side effects.

Conclusion – Levetiracetam is well tolerated new antiepileptic drug that may effectively improve seizures control as an add-on drug in resistant epilepsy in childhood with good tolerability.

(www.lam.hu)

Keywords: levetiracetam, drug resistant epilepsy, children

Levelező szerző (correspondent): Dr. Neuwirth Magdolna, Magyar Református Egyház Bethesda Gyermekkórháza, 1143 Budapest, Ilka u. 57. Telefon: (1) 363-3901, fax: (1) 383-0575, e-mail: neuwirth.magda@bethesda.hu

Érkezett: 2006. február 22.

Elfogadva: 2006. április 4.

Az epilepsziás betegeknek csak körülbelül 50%-a válik rohammentessé az első monoterápiára, közel 30%-uk kezelése a későbbiekben sem oldható meg add-on terápia nélkül, s közel negyedük gyógyszeres kezelésre rezisztensnek bizonyul¹.

Az egyre újabb és újabb görcsgátló szerek terápiás alkalmazása reménykeltő, de mind ez ideig ezt a százalékos arányt nem tudta lényegesen megváltoztatni.

A görcsgátló gyógyszeres kezelés egyik legfontosabb célja az optimális rohamkontroll elérése, de már a gyógyszerválasztásnál rendkívül fontos szerepet játszik az is, hogy milyen a választott szer kognitív és egyéb, szervi funkciókra kifejtett hatása.

Az utolsó két évtizedben számos hatásos, ugyanakkor kevés mellékhatást okozó antikonvulzívumot fejlesztettek ki, amely megváltoztatta a terápiarezisz-

tens epilepsziák prognózisát és a betegek életminőségét. Ezeknek a gyógyszereknek az egyike a levetiracetam (α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid), amely valamennyi epilepsziatípusban alkalmazható, biológiai hatásosulása 100%-os. Specifikus hatásmechanizmusa, hogy az SV2A szinaptikus vesicularis proteinhez kötődve szerepet játszik a vesicula működésének szabályozásában, a preszinaptikus neurotransmitter-felszabadításban². Az antikonvulzív hatás mellett a levetiracetamnak antiepileptogén hatását is feltételezik^{3, 4}. A gyógyszer kinetikája lineáris, a steady-state 48 órán belül kialakul, proteinkötődése minimális, kisebb, mint 10%. A gyógyszer 66%-a változatlan formában a vesén át ürül, így távozik a szervezetből az inaktív metabolitja is. Metabolizmusa nem függ a máj citokromrendszerétől, sem a többi antikonvulzívummal, sem az egyéb gyógyszerekkel nem lép interakcióba. Gyermekkorban a levetiracetam felezési ideje rövidebb, mint felnőtt esetében, a clearance és a szükséges adag pedig nagyobb⁴⁻⁷.

A felnőttkori parciális epilepsziák kezeléséről prospektív, kettős vak vizsgálatok alapján számoltak be. Rohamentességet 2–17%-ban, 50% feletti rohamszámcsökkenést a betegek 22–39%-ában észleltek^{6, 9-12}. Hatáscsökkenésről számoltak be néhány tanulmányban másfél-egy-öt év levetiracetamkezelés után¹¹⁻¹³.

Néhány multicentrikus prospektív tanulmányban számoltak be a levetiracetammal végzett add-on kezelés tapasztalatairól gyermekkori gyógyszerre-

tens epilepsziában. Grosso 110 gyermekről¹⁴, Lagae 67¹⁵, Opp és munkatársai 285 gyermekről⁵, valamint Vigevano és munkatársai 306 betegről jelentettek meg közleményt¹⁶. Mandelbaum és munkatársai 59 gyermek egyéves levetiracetamkezeléséről készítették retrospektív tanulmányt¹⁷. Rohamentességet értek el a betegek 4,5–23%-ában, 50%-nál nagyobb rohamszámcsökkenést 18–55%-ában. A rohamfrekvencia növekedését a levetiracetammal kezelt betegek 6,7%-ában észlelték. A terápia hatékonyságának csökkenéséről számoltak be a gyermekek 17%-ában.

Megfigyelték, hogy inkább a generalizált tónusos-klónusos rohamokban használ a levetiracetam, atóniás roham, illetve absence esetén kevésbé látszik hatékonyak⁵.

A tüneti generalizált epilepsziákban rosszabbak az eredmények, mint parciális epilepsziában. Idiopathiás generalizált epilepsziákban érték el a legtöbb sikert levetiracetam alkalmazásával, de fotoszenzitivitás és nem epilepsziás myoclonusok esetén is hatásosnak bizonyult. Lennox–Gastaut-szindrómában a generalizált tónusos és myoclonusos rohamot befolyásolja a leginkább.

A levetiracetamkezelés mellékhatásaként főként a viselkedés változását figyelték meg, elsősorban sérült, mentálisan retardált gyermekek esetében. A kezelés során egyébként a legtöbb szülő figyelem- és aktivitásjavulásról számolt be^{5, 14-17}.

Saját, gyógyszerreisz-tens epilepsziában szenvedő betegeink kezelésében 2001 decemberétől kezdtük alkalmazni a levetiracetamot add-on terápia-ban különböző epilepsziászindrómákban. Tapasztalatainkról retrospektív tanulmányunkban számoltunk be.

1. táblázat. A betegek adatai (n=85)

Nem	44 lány, 41 fiú
Életkor	1–24 év (átlagéletkor: 10,5 év)
Szellemi fogyatékos	54
Autista	5
Mozgássérült	15
Epilepszia lefolyása	0,5–19 év (átlag 8 év)
Epilepsziászindróma	
Parciális	40
Idiopathiás	1
Kriptogén	18
Tüneti	21
Generalizált	45
Idiopathiás	2
Kriptogén és tüneti	23
Tüneti	20
Levetiracetamadag	10–40 mg/ttkg/nap (átlag 25 mg/ttkg/nap)
Levetiracetamkezelés előtt alkalmazott antikonvulzívum	2–12 (átlag: 6)
Levetiracetam mellett adott antikonvulzívum	1–3 (átlag: 2)

Betegek és módszer

Nyolcvanöt, terápia-reisz-tens add-on levetiracetammal kezelt epilepsziás beteg retrospektív vizsgálatát végeztük el. A 85 epilepsziás közül 11 beteg olyan, 18 évesnél idősebb, akinek a kezelését kisdédkorban kezdtük, és akik mindannyian katasztrofális epilepsziában szenvednek.

A betegeink közül 54 (63%) szellemi fogyatékos, 15 (17%) mozgássérült, 29 (34%) kriptogén, 53 (62%) tüneti epilepsziában szenved. A 85 beteg nagy részében korábban számos antikonvulzívumot és gyógyszer-kombinációt alkalmaztunk. A levetiracetamot hosszas, eredménytelen kezelés után vezettük be a terápia-ba, és egy–három egyéb gyógyszer mellett másfél–négy éven át, 10–40 mg/ttkg/nap adagban adtuk (**1. táblázat**). A gyógyszer hatásosságát az epilepsziászindrómák és az etiológia szerint elemeztük (**2., 3. táblázat**).

2. táblázat. Az epilepszia etiológiája (n=85)

Etiológia	Betegszám
Idiopathiás	3
Kriptogén	40
Szimptómás	
Posthypoxiás-ischaemiás	12
Agyi malformáció	13
Posztinfekciós	3
Rasmussen-szindrómás	1
Dravet-szindrómás, atípusos Dravet-szindrómás	8
Angelmann-szindrómás	2
Sclerosis tuberosa	2
Rett-szindrómás	1

Eredmények

Tíz (12%) beteg évek óta rohammentes. A rohammentesek aránya nagyobb parciális, idiopathiás és kriptogén epilepsziában. Azok a betegek, akik esetében 90%-os rohamszámcsökkenést értünk el, az év nagy részében rohammentesek, ritkán jelentkezik egy-egy roham.

Az 50%-os rohamszámcsökkenést szintén a kriptogén és a parciális epilepsziás betegek csoportjában találtuk gyakoribbnak. A súlyosabb kórformákban kilenc beteg változatlan rohamszám mellett is kapja a gyógyszert. A szülők ragaszkodnak hoz-

zá a figyelem- és aktivitásfokozódás, azaz a pozitív pszichés hatás miatt. Tizenhét beteg esetében az 50%-os rohamszámcsökkenés mellett ugyanezt a pozitív hatást figyelték meg. Harmincegy (36%) beteg esetében hatástalan volt a gyógyszer, közülük két esetben rohamszaporulatot észleltünk. A levetiracetam kezdeti jó hatása néhány hónap után betegeink egy részében megszűnt, öt beteg rohamai visszatértek. Négy beteg a rohammentes csoportból a 90%-os, illetve az 50%-os rohamszámcsökkenést elért csoportba került, a továbbiakban a gyógyszerhatás változatlan maradt.

Csak enyhe formában jelentkezett gyógyszer mellékhatás, elsősorban nyugtalanság, izgatottság, alvászavar. Nyugtalanság miatt egy gyermek kezelését kellett leállítani, más esetben a gyógyszeradag csökkentésével a mellékhatás megszűnt.

Tapasztalatunk az volt, hogy a halmozottan sérült betegek, a súlyos epilepsziában (például Dravet-szindróma) szenvedő, eredetileg is nyugtalan viselkedésű gyermekek az alacsonyabb, 10 mg/ttkg/nap levetiracetamadagot tolerálták.

Megbeszélés

Saját megfigyelésünk szerint a levetiracetamkezelésre rohammentessé válók és reagálók aránya nagyobb parciális epilepsziában, mint tüneti generalizált

3. táblázat. A levetiracetam hatásossága epilepsziászindrómák szerint

Epilepsziászindróma	Rohammentes	90%-os rohamszámcsökkenés	50%-os rohamszámcsökkenés	Változatlan, életminőség javult	Hatástalan	Roham-szaporulat	Összes
Parciális							
Idiopathiás	1						1
Kriptogén	4	1	8		5		18
Szimptómás		1	6	4	9	1	21
Generalizált							
Idiopathiás	1		1				2
Kriptogén+tüneti							
Myoclonusos asztatikus	3	1	3		2	1	10
Myoclonusos absence					1		1
West-szindróma					1		1
Lennox-Gastaut-szindróma			3	2	6		11
Szimptómás specifikus eredetű, betegséghez társuló							
Posthypoxiás-ischaemiás			2	2	3		7
Dravet-szindróma			6		2		8
Angelmann-szindróma	1		1				2
Sclerosis tuberosa			1	1			2
Rett-szindróma			1				1
Összesen	10 (12%)	3 (3%)	32 (38%)	9 (10%)	29 (34%)	2 (2%)	85

esetekben. A parciális epilepsziában szenvedő betegek közül 5/40 (12%) rohammentessé vált és 21/40 (52%) reagált, a tüneti generalizált epilepsziában szenvedők közül 1/31 (3%) rohammentessé vált és 15/33 (45%) reagált. A gyermekkori epilepsziákról szóló tanulmányokban hasonló eredmény található^{5, 12-16}. Mivel a tüneti generalizált epilepsziák többnyire a katasztrófális gyermekkori epilepsziákhoz tartoznak, jelentős eredménynek tartjuk az 50%-os rohamszámcsökkenést és a 45%-os terápiásválaszarányt, amelyet Opp, Lagae és Vigevano is hangsúlyoztak^{5, 15, 16}.

Igen jó eredményt tapasztaltunk kriptogén generalizált epilepsziában (gyógyszerrezisztens asztatikus myoclonosus epilepszia): rohammentessé vált 3/10 (30%), reagált 7/10 (70%) beteg.

Az irodalmi adatok szerint néhány hónapos kezelés után a betegek 17%-ában⁵, öt év után a betegek 46%-ában¹⁸ észleltek hatásvesztést, a rohammentes betegek aránya 13%-ról 3,7%-ra csökkent négy év után¹³. Betegeink 10%-ában észleltünk hatáscsökkenést kettő-hat hónap után, öt esetben tértek vissza a rohamok, négy beteg a 90%-os csoportból az 50%-os rohamszámcsökkenést elért csoportba került, és a továbbiakban a gyógyszerhatás változatlan maradt.

Saját tapasztalatainkhoz hasonlóan Abou-Khalil a

betegek 10%-ában észlelt gyógyszer mellékhatást¹³, ugyanakkor Opp és munkatársai a beteg gyermekek 44%-ában⁵. Feltételezhető, hogy a különbség a gyógyszeradaggal függ össze. Az Opp és munkatársai által alkalmazott levetiracetamadag 47 ± 21 mg/ttkg/nap volt⁵. Az irodalomban ajánlott gyors gyógyszeradag-emelést, nagyobb kezdő adagot^{19, 20} betegeink nem tolerálták.

A szülők 26 betegünk (30%) esetében számoltak be pozitív pszichés hatásról, amely az irodalmi adatokban is megtalálható^{5, 15, 21}.

Következtetések

Vizsgálati eredményeink, tapasztalataink alapján a gyermekkori terápiarezisztens epilepsziák kezelésében a levetiracetam igen jó eredménnyel alkalmazható. Ez a szer hatékonynak bizonyult mind a parciális, mind a generalizált epilepszia terápiajában, s alkalmazása során komoly mellékhatás kialakulását nem észleltük. Úgy véljük, hogy a levetiracetam – a többi antikonvulzívumtól eltérő hatásmechanizmusa miatt is – új perspektívát nyithat a gyermekkori terápiarezisztens epilepsziák gyógyszeres kezelésében.

IRODALOM

1. Schmidt, et al. Monotherapy versus polytherapy in epilepsy. *CNS Drugs* 1995;3:194-208.
2. Stahl SM. Pharmacology of anticonvulsants. Levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator. *J Clin Psychiatry* 2004;65(9):1162-3.
3. Yan HD, Ji-qun C, Ishihara K, Nagayama T, Serikawa T, Sasa M. Separation of antiepileptogenic and antiseizure effects of levetiracetam in the spontaneously epileptic rat (SER). *Epilepsia* 2005;46(8):1170-77.
4. Ji-qun C, Ishihara K, Nagayama T, Serikawa T, Sasa M. Long-lasting antiepileptic effects of levetiracetam against epileptic seizures in the spontaneously epileptic rat (SER): Differentiation of levetiracetam from conventional antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005;46(9):1362-70.
5. Opp J, et al. Levetiracetam in children with refractory epilepsy: A multicenter open label study in Germany. *Seizure* 2005;14:476-84.
6. Shorvon DS, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000;41(9):1179-86.
7. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology et Therapeutics* 2000;85:77-85.
8. Leppik I. The place of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(Suppl4):44-5.
9. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-42.
10. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: A multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276-83.
11. 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.
12. Coppola G, et al. Levetiracetam during 1-year follow-up in children, adolescents, and young adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Research* 2004;59:35-42.
13. Abou-Khalil B, Schaich L. Long-term efficacy of levetiracetam for partial seizures. *Seizure* 2005.
14. Grosso S, et al. Efficacy and safety of levetiracetam: An add-on trial in children with refractory epilepsy. *Seizure* 2005;14:248-53.
15. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and monotherapy trial. *Seizure* 2005;14:66-71.
16. Vigevano F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurology* 2005;20:87-93.
17. Mandelbaum DE, et al. Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous anticonvulsant drug use. *J Child Neurology* 2005;20:590-94.
18. Sander JW. New antiepileptic drugs in practice – how do they perform in the real world? *Acta Neurol Scand* 2005; 112(Suppl181):26-9.
19. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12:131-5.
20. French J, Arrigo C. Rapid onset of action of levetiracetam in refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 2005;46(2):324-6.
21. Otoul Ch, Arrigo C, Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005;28(2):72-8.