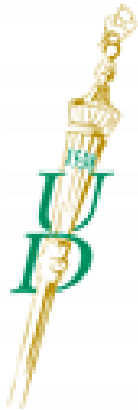


EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Felnőtt epilepsziás betegek antiepileptikus kezelésének, a
mellékhatások és egyéb, a központi idegrendszerre ható
gyógyszerek hatásának vizsgálata és összefüggése a
rohammentességgel**

Dr. Horváth László

Témavezető: Dr. Fekete István



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2017**

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. Az epilepszia és a rohammentesség fogalma	7
2.2. Az epilepszia demográfiai és földrajzi jellegzetességei	7
2.3. Az epilepszia kezelése, rohammentesség	8
2.4. A felírt napi dózis (prescribed daily dose, PDD)	12
2.5. Az antiepileptikumok nemkívánatos hatásai (ADR), farmakovigilancia vizsgálatok... 13	
2.6. Gyógyszerkölsönhatások, a beteg együttműködése (adherence).....	14
3. Célkitűzés.....	17
4. Betegek és alkalmazott módszerek	18
4.1. Adatbázis felépítése és a betegek.....	18
4.2. A felírt napi dózis	21
4.3. A vizsgálat korlátai és erősségei.....	21
4.4. Statisztika.....	22
5. Eredmények.....	24
5.1. Az adatbázis betegeinek általános és epileptológiai jellemzése	24
5.2. A kezelés jellegzetességei	28
5.2.1. Monoterápia.....	30
5.2.2. Biterápia.....	32
5.2.3. Politerápia	32
5.3. Rohammentesség	32
5.4. A felírt napi AED dózis (PDD) és a meghatározott napi dózis (DDD)	35
5.4.1. Monoterápia.....	36
5.4.2. Biterápia.....	39
5.4.3. Politerápia	39
5.4.4. Logisztikus regressziós analízis	40
5.5. AED-ok és egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek együttlészedése	46
5.6. Nemkívánatos gyógyszerhatások	49
6. Megbeszélés.....	54
6.1. Az adatbázis betegeinek általános és epileptológiai jellemzése	54
6.2. A kezelés jellegzetességei	55
6.3. A felírt napi dózis (PDD) és a meghatározott napi dózis (DDD), valamint a rohammentesség kapcsolata	58
6.4. Egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása.....	61

6.5. Nemkívánatos gyógyszerhatás (ADR) és farmakovigilancia riport.....	61
Új eredmények.....	64
7. Összefoglalás.....	65
8. Summary.....	66
9. Irodalomjegyzék.....	67
10. Saját közlemények, könyvfejezetek, idézhető absztraktok jegyzéke.....	73
11. Tárgyszavak.....	80
12. Köszönetnyilvánítás.....	81
13. Függelék.....	82

Rövidítések jegyzéke

ADR	adverse drug reaction/nemkívánatos gyógyszerhatások (mellékhatások)
AED	antiepileptikum
BDI	Beck Depression Inventory teszt
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BRV	brivaracetam
CBZ	karbamazepin
CI	konfidencia intervallum
CLB	klobazam
CZP	klonazepam
DALY	disability-adjusted life year(s)/egészségkárosodással korrigált életevek
DDD	defined daily dose/ meghatározott napi dózis
DDD%	a felírt gyógyszer dózis DDD százaléka
EMA	European Medicine Agency/Európai Gyógyszerügynökség
ESM	etosuximid
FBM	felbamat
GBP	gabapentin
ICSR	Individual Case Safety Report/egyedi gyógyszerbiztonsági jelentés
ILAE	International League Against Epilepsy/Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga
KIR	központi idegrendszer
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LCM	lakoamid
LEV	levetiracetam
LTG	lamotrigin

N/A	Not applicable/nem alkalmazható/értelmezhető
NTZ	nitrazepam
OXC	oxkarbazepin
PAR	population attributable risk/populációs járulékos kockázat
PB	fenobarbiturát
PDD	prescribed daily dose/felírt napi dózis
PGB	pregabalin
P-gp	P-glycoprotein
PHT	fenitoin
PRM	primidon
PRR	Proportional Reporting Ratio/arányos jelentési ráta
ROR	Reported Odds Ratio
SDR	Signal of disproportionate reporting
SPC	summary of product characteristics/gyógyszerek alkalmazási előírása
STM	szultiam
TDM	Therapeutic drug monitoring/terápiás gyógyszer szint monitorozás
TGB	tiagabin
TPM	topiramat
VGB	vigabatrin
WHO	World Health Organization/Egészségügyi Világszervezet
VPA	valproát
Vs.	versus
ZNS	zonisamid

1. Bevezetés

Az epilepszia a 4. leggyakoribb neurológiai megbetegedés, és világszerte mintegy 50 millió ember él a betegséggel (Chadwick, 1994).

A központi idegrendszer idült betegsége, amelyet a neuronok tartós, patológiás, excessív kisülését okozó kórfolyamatok hoznak létre (Liga, 2008). A roham jellemzője a hirtelen kezdet és megszűnés, amely alatt elektroencefalográfiás vizsgálattal (EEG) az agyi elektromos tevékenységben epileptiformis jelek láthatók.

A betegség jelentős hatással van a betegek életminőségére, befolyásolja a család életét is (Gilliam, 2002). A társadalmi megítélése még napjainkban is negatív lehet, ezáltal kirekesztve és stigmatizálva a betegeket. Mindez megnehezíti az előítéletek miatt elbátortalanodott betegek kezelését, rehabilitációját és munkába állítását (Birbeck et al., 2007). Ezért a korai és megfelelő diagnózis, a hatékony kezelés a betegek nagy részének a teljes élet reményét nyújtja (Kwan and Brodie, 2000). Az epilepsziával kapcsolatba hozható haláleset ritka (0,1-0,5%), leggyakrabban sérülés, vagy status epilepticus következménye, de ismert az úgynevezett hirtelen epilepsziás halál is (Liga, 2008).

Az epilepszia kezelése jelentős terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerre (Chadwick, 1994). Magyarországon a kórházi elbocsátások 0,36%-a volt epilepszia, a betegeket átlagosan 6,5 napig kezelték, és összesen 46 737 ápolási napot töltöttek kórházban (2016c). A KSH adatai alapján 2015-ben a tartósan fennálló egészségügyi problémával élő, megváltozott munkaképességűek 1,14%-a epilepsziás beteg (2016d). A betegség globális betegség terhe 0,75%, az egészségkárosodással korrigált életévek (DALY) 20,6 millió forintot tesznek ki, és csak Európában 15,5 milliárd Euróra becsülték a költségét 2004-ben (Pugliatti et al., 2007; 2015). Fontos, hogy nem kontrollált epilepszia esetén akár 35%-kal is nőhet a betegek hospitalizációja (Hamdy et al., 2014).

Az epilepszia kezelése a betegek számára gyakran egy életen át tartó gyógyszeres kezelést jelent, ezért a betegsúly, való életből származó adatok fontosak (Peltola et al., 2008). Bár a randomizált, placebo kontrollált klinikai (RCT) vizsgálatok értékes adatokat szolgáltatnak a hatékonyság és az akut toxicitás tekintetében, nem modellezik az élettartamig vagy évtizedekig tartó kezelés buktatóit. Camfield szerint a nagy létszámú, populációalapú kutatások jelentős segítséget jelentenek az epilepszia betegség jobb megértéséhez (Camfield, 2012). Az antiepileptikumok (AED) támogatása, ezen keresztül a hozzáférhetősége és a

megfizethetősége – különösen az alacsony és közepes jövedelmű országokban – igen változó (Cameron et al., 2012). Ezért fontos helyi adatbázisok létrehozása, aminek elemzésével hasznos ismeretekhez juthatunk az AED-ok tolerálhatósága és hosszú távú hatékonyságát illetően is (Brodie et al., 2014).

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az epilepszia és a rohammentesség fogalma

Az epilepszia egyidős az emberiséggel, leírását Hippokratész „De morbo sacro” című könyvében ismertette (i.e. 400). Definíciója az idők során a kor szellemének megfelelően sokszor változott. Az ILEA (International League Against Epilepsy/Nemzetközi Epilepsziaellenes Liga) által javasolt, jelenleg érvényes epilepszia meghatározás a következő (Fisher et al., 2014).

Az epilepszia az agy olyan betegsége, amelyre az alábbiak közül igaz:

- (1) legalább 2 nem provokált (vagy reflex) roham >24 órás különbséggel
- (2) egy nem provokált (vagy reflex) roham és a további roham valószínűsége hasonló az általános kiújulás kockázatához (legalább 60%) két nem provokált roham után a következő 10 évben
- (3) epilepszia szindróma diagnózisa.

Az epilepsziától az alkalmi provokált rohamot el kell különíteni, hiszen az utóbbi esetben a kezelés a kóros tényező megszüntetéséből áll, míg epilepsziában AED kezelés szükséges.

A rohammentesség nem minden esetben élethosszig tartó. A rohammentességen az ajánlások a következőt értik: a rohamok közötti leghosszabb időszak háromszorosa vagy egy év (a hosszabb időszakot kell figyelembe venni) (Kwan et al., 2010).

2.2. Az epilepszia demográfiai és földrajzi jellegzetességei

Magyarország az Eurostat-nak 55 200 beteget jelentett 2012 évre, így a pont prevalencia 5,56/1000 lakos (2016c).

Földrajzi jellegzetességek

A WHO adatai alapján a fejlett országokban az aktív, illetve gyógyszeres kezelést igénylő betegek prevalenciája 4-10/1000 lakos, incidenciája 30-50/100 000 lakos/év (2015). A különböző aspektusból végzett vizsgálatok a fejlődő országokban az epilepszia prevalenciáját 2,3-57/1000 lakos közé teszik. A fejlett országokban kevesebb epidemiológiai vizsgálat történt, ezek alapján 1,5-10,4/1000 lakos prevalenciát találtak (Calisir et al., 2006).

Kor, nem

Egy 2002-ben megjelent szisztematikus irodalmi áttekintést követő meta-analízis eredménye alapján az epilepszia medián incidenciája 47,4/100 000 lakos volt. Kor specifikus incidencia alapján a 60 évnél idősebbek (39,7/100 000) és a gyermekkorúak (82,2/100 000) magasabb incidenciájúak voltak a felnőtt lakosságnál. Magasabb incidencia volt a férfiak vs. nők (50,7/100 000 vs. 46,2/100 000), fokális rohamok vs. generalizált rohamok (30,4/100 000 vs. 19,6/100 000) és a fejlődő országok vs. ipari országok (68,7/100 000 vs. 43,4/100 000) viszonylatában (Kotsopoulos et al., 2002).

Egy neurológiai megbetegedések prevalenciáját vizsgáló tanulmányban az aktív epilepszia életprevalenciája 4/1000 lakos volt (MacDonald et al., 2000).

2.3. Az epilepszia kezelése, rohammentesség

Az epilepsziás betegek 70-80%-ában a gyógyszeres terápia hatékony, viszont a betegek egy részében szükség lehet párhuzamosan műtéti kezelésre, vagus ideg stimulációra és ketogén diétára is (Brodie, 2005). Jelen értekezés a gyógyszeres kezelés mintázatát vizsgálja, így a továbbiakban a gyógyszeres kezelés összefoglalását tartalmazza. Az epilepszia súlyosságát a rohamgyakoriság és részben a rohamforma határozzák meg.

Bár a gyógyszeres kezelés stratégiái különbözők lehetnek, a kezelés célja a tartós rohammentesség vagy a teljes rohammentesség, akiknél pedig ez nem lehetséges, a legalacsonyabb rohamfrekvencia biztosítása. A beteg életminősége szempontjából természetesen a rohammentesség a legoptimálisabb, de a gyakran rohamozó epilepsziával élő beteg számára már a 75, illetve 50%-os rohamfrekvencia-csökkenés az életminőség javulását jelenti, amelyet a gyógyszerhatékonyságának vizsgálatakor is elfogadnak (Liga, 2008; Semah et al., 2014).

Az első nem-provokált rohamot követően általában nem javasolt AED adása, ugyanis az esetek egy részében nem ismétlődik, és a hosszú távú remisszió a rohamismétlődés után kezdett AED kezelés esetén sem rosszabb (Liga, 2008; Brodie et al., 2012). Azonban már az első roham után AED kezelés javasolt az alábbi esetekben:

- malignus epilepszia szindróma,
- epileptogén lézió (hippocampalis sclerosis, dysgenesis),
- kiterjedt és aktív epilepsziás működészavar,
- elhúzódó súlyos roham klinikai és EEG képe látható.

Mérlegelendő a kezelés elkezdése:

- veszélyeztető munka- és életkörülmények,
- individuális hozzáállás a beteg részéről,
- 3 év alatti életkor,
- kórelőzményben lázgörcs szerepel.

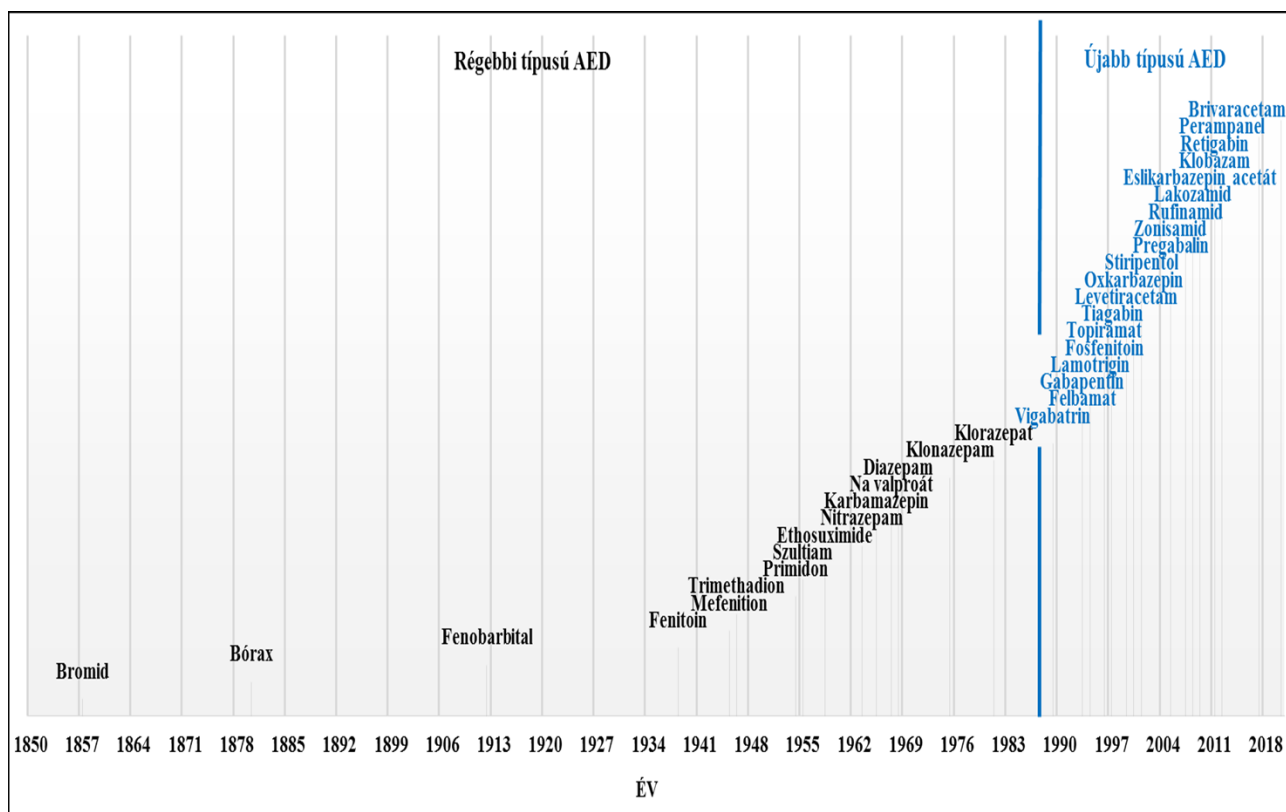
Az AED választásnál elsődlegesen a szakmailag legmegfelelőbb AED indítandó, mérlegelve egyéb betegségeket, az AED mellékhatás profilját és az együtt szedett egyéb gyógyszereket.

Az elmúlt évtizedekben az újonnan bevezetett AED száma fokozatosan nőtt (1. ábra). A klinikai tapasztalatok alapján az új AED-kal szemben a következő elvárások fogalmazódtak meg (French and Gazzola, 2011):

- hatékony legyen, lehetőleg monoterápiában
- minél szélesebb hatásspektrumú legyen
- szelektív hatás a pathomechanizmus alapján
- kevés mellékhatás, amely tolerálható
- kevés interakció
- a lehető legkisebb legyen a teratogén hatás kockázata
- egyszerű gyógyszerbevitel
- több gyógyszerforma
- megfizethető, stabilan hozzáférhető

Az utóbbi években is több, újabb antiepileptikum került forgalomba, amely önmagában azt is jelzi, hogy a fenti kritériumoknak megfelelő, minden epilepszia szindrómában alkalmazható gyógyszerrel ma sem rendelkezünk (1. ábra) (Brodie, 2017). Az újabb gyógyszerek sem biztosítják a teljes rohammentességet, az úgynevezett régi típusú antiepileptikumokkal összehasonlítva a görcsoldó és megelőző hatásuk nem jobb (Gao et al., 2013; Brodie, 2015; Brodie, 2017). Egy részük specifikusabb hatásmechanizmussal rendelkezik, összességükben a mellékhatás profiljuk kedvezőbb, kisebb teratogén hatásúak, és nagy előny, hogy egy részük májbetegségben, más részük vesebetegségben is adható a metabolizációtól és a kiürüléstől függően. Az sem elhanyagolható, hogy az újabb gyógyszereknek köszönhetően akár monoterápiában, akár add-on terápiaként még több

betegnél csökkenthető a rohamok frekvenciája, vagy érhető el a rohammentesség (Semah et al., 2014).



1. ábra
Az antiepileptikumok fejlesztésének időrendje

A terápiás döntéshozatal nehézségeinek ellenére az újkezdett epilepsziások kezelésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni (Liga, 2008):

- monoterápiával kell kezdeni,
- az egyéni sajátosságokat figyelembe kell venni (életkor, nem, fogamzóképeség, társbetegségek esetén az együttlészedett gyógyszerek),
- a legtöbb AED-nál lassú titrálás ajánlott a szükséges dózisig,
- egyes gyógyszerek esetén azonnali terápiás dózis adható (LEV, LCM, BRV),
- Az AED választást befolyásolhatja a gyógyszerforma is pl. suppositorium, intravénás oldat, oldat, tablettá, módosított hatóanyag leadású készítmények. Így, a szükséges állandó vérszint optimalizálható.

Természetesen az első monoterápiában adott AED nem mindig megfelelően hatékony, ezért AED terápia módosítása szükséges, amelyre több lehetőség is van (Brodie and Kwan, 2002; NICE, 2004; Glauser et al., 2006; Kwan and Brodie, 2006; French and Pedley, 2008; Liga, 2008).

- A. Az új AED váltás előtt tisztázni kell nem áll-e a háttérben rohamkészséget átmenetileg fokozó tényező (láz, akut idegrendszeri betegség, gyulladás, trauma, görcsre hajlamosító anyagcsere vagy elektrolit eltérések).
- B. Alternatív monoterápia – ebben az esetben figyelni kell, hogy az első AED-ot fokozatosan hagyjuk el, mert megvonásos roham alakulhat ki. Néhány AED-nál lehetséges (CZP-CLB, CBZ-OXC) az azonnali AED csere.
- C. Biterápia: a korábban monoterápiában adott AED mellé úgynevezett add-on terápiában második AED-ot adunk.
- D. Három vagy annál több AED (politerápia) ritkán, terápiaerezisztens esetekben szükséges.

Akár az első, akár az ismételt roham esetén az AED kezelés mellett döntünk, az első monoterápiával a betegek 47%-a lesz rohammentes (Brodie et al., 2012). Egyes epilepszia típusok esetében (pl. juvenilis myoclonus epilepszia) ez, akár 85% is lehet. A nem rohammentes betegek további kezelésével, végeredményben a betegek 64%-a lett rohammentes (Kwan and Brodie, 2000). Az újonnan diagnosztizált epilepsziás betegek 31,8%-a az első AED kezelést követően rohammentessé vált és csak 25,1%-uknál volt tapasztalható visszaesés (Brodie et al., 2012). Azon betegek körében, akik a kezdeti visszaesést követően 6 hónapon belül rohammentessé váltak 83,9%-uk rohammentes is maradt (Brodie et al., 2012). Egy Franciaországban végzett vizsgálatban ugyanolyan hatékonyságot tapasztaltak alternatív monoterápia és korai add-on terápia esetén perzisztens fokális rohamokba szenvedő betegek körében (Semah et al., 2014).

Egy mellékhatás profil vizsgálatban a monoterápiában részesülő betegek 55%-a, míg a politerápiában részesülő betegek 17%-a volt rohammentes (Andrew et al., 2012).

Zachry és mtsai. megállapították, hogy nagyobb eséllyel (OR = 1,81; 95% CI: 1,25-2,63) kerülnek sürgősségi ellátásra azok a betegek, akiknél generikumra váltottak (Zachry et al., 2009).

A betegek egy része, annak ellenére, hogy az epilepszia szindrómának megfelelően kiválasztott legalább 2, maximum 4 AED-t kapott mono-, vagy biterápiában, nem lesz rohammentes. Ilyenkor terápia rezisztens epilepsziáról beszélhetünk (Kwan et al., 2010; Brodie, 2015). A gyógyszerrezisztencia mechanizmusa a kiváltó októl függően változhat és multifaktoriális (Semah et al., 1998). Egy skót adatbázis eredményei alapján a betegek 25%-a de novo refrakter (Brodie, 2017). Pszeudorezisztencia esete áll fenn, ha a diagnózis

helytelen, ha nem megfelelő AED-ot választanak, azt nem megfelelő dózisban alkalmazzák, illetve életmódbeli kérdések merülnek fel (pl.: rossz együttműködési készség, alkohol, kábítószer fogyasztás) (Kwan et al., 2011).

2.4. A felírt napi dózis (prescribed daily dose, PDD)

A WHO 1996-ban bevezette az egyes gyógyszerek meghatározott napi dózisát (defined daily dose, DDD), amelyet azóta időnként módosítanak, legutóbbi felülvizsgálat 2016-ban volt. A DDD-t gyógyszer utilizációs vizsgálatokban széles körben alkalmazzák (Grimmsmann and Himmel, 2011; Organization, 2016). Bár a DDD definíció szerint az egyes gyógyszerek felnőttekre vonatkozó átlagos fenntartó dózis (WHO, 2013) és ez az egység a gyógyszer fogyasztás leírására használatos, közte és a PDD-vel kapcsolatban számos ellentmondás áll fenn, például a PDD dózisa különbözik a DDD-től (Muller et al., 2006; Grimmsmann and Himmel, 2011). Hsieh and Huang egy receptfelíráson alapuló, tajvani, országos AED gyógyszer utilizációs felmérésben alacsonyabb, vagy ugyanolyan PDD értékeket talált monoterápiában, mint politerápiában. Bár CBZ, VPA és GBP alkalmazásakor szignifikánsan magasabb volt a dózis a monoterápia és politerápia között, mindkét csoport esetén a PDD/DDD hányados kisebb volt, mint 1,00 (Hsieh and Huang, 2009). Hasonló eredményeket publikáltak egy cseh (Koristkova et al., 2006a) és egy összehasonlító tanulmányban, ahol svéd és cseh adatokat hasonlítottak össze (Koristkova et al., 2006b). Mindkét tanulmányban azoknak a betegeknek a PDD értékeit vizsgálták, akiknek terápiás gyógyszer szint monitorozás is történt (TDM). A klinikai gyakorlatban a betegek többségében monoterápiát alkalmaznak, kombinációs terápiát csak kisebb részben. Így Brodie és mtsai. (Brodie et al., 2012), Koristková és mtsai. (Koristkova et al., 2006a; Koristkova et al., 2006b) és Rochat és mtsai. (Rochat et al., 2001) által végzett kutatásokban a kombinációs terápia alkalmazása 15-38,2% között volt. Eszerint egy másik ellentmondás is van a klinikai gyakorlatban a felírt napi dózis (PDD) és az AED-okra megadott DDD értékek között, ugyanis ezeket a WHO csak kombinációs kezelésre adja meg (WHO, 2013).

A DDD nem csak egy egyszerű szám, amit arra használhatunk, hogy különböző időszakokat és/vagy földrajzi régiókat összehasonlítsunk, hanem például, a populációs járulékos (population attributable risk, PAR) képletében a gyógyszerhasználók prevalenciájának a becslésére is alkalmazzák (Monnet et al., 2004; van den Brand et al., 2009; Khong et al., 2012). A DDD további fontosságát jelzik Kwan és mtsai., Brodie és mtsai. publikációi, amelyben a kutatók következtetése az volt, hogy a DDD 50%-os vagy a 75%-os értékén is hatásos rohamkontroll érhető el és ezen értékek használata megfontolható

a gyógyszerrezisztens epilepszia definíciójának alkalmazásakor is (Kwan and Brodie, 2010; Brodie et al., 2013a). Természetesen nem megfelelő rohamkontroll esetén, ha toxikus tünetek nem jelentkeznek, az AED alkalmazásakor a maximális adható dózist is meg kell próbálni elérni.

2.5. Az antiepileptikumok nemkívánatos hatásai (ADR), farmakovigilancia vizsgálatok

AED kezelés során a betegek gyakran tapasztalnak nemkívánatos hatást (adverse drug reaction; ADR). Bár a legtöbb ADR enyhe és tolerálható, de súlyos ADR-ok is előfordulhatnak (Canevini et al., 2010). A mellékhatások a gyógyszer dózisének csökkentéséhez, vagy az antiepileptikus kezelés módosításához vezethetnek. Ugyanis még enyhébb panasz esetén is romolhat a beteg együttműködése, ami akár a gyógyszer elhagyásával is járhat. Különösen fontos a mellékhatások figyelése kombinált antiepileptikus kezelésnél.

Irodalmi adatok és a mindennapi gyakorlat alapján valószínűsíthető, hogy a betegek az egyes vizitek során nem minden mellékhatásról számolnak be, még célzott kérdésre sem. Egy strukturált mellékhatás kérdőív (Liverpool Adverse Event Profile) alapján politerápiában szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a betegek, mint monoterápiában (Andrew et al., 2012).

A leíró statisztikák mellett az ADR prevalenciájának leírására használható az arányos jelentési ráta (Proportional Reporting Ratio, PRR) és a ROR (Reported Odds Ratio) (Rothman et al., 2004). A PRR a spontán mellékhatás jelentések olyan arányszámát jelenti, ahol a meghatározott gyógyszerhez tartozó adott ADR-t osztjuk a többi gyógyszer vagy gyógyszercsoport megfelelő arányával. PRR használható a szignál erősségének (Signal of disproportionate reporting, SDR) közvetlen mérésére, továbbá jól használható annak a meghatározására, hogy a váratlanság viszonylagos-e az adatbázis többi részéhez, mint háttérhez képest (Evans et al., 2001; Bate and Evans, 2009). A ROR további olyan információt nyújt a PRR-n túl, amely fontos lehet az ADR és a gyógyszer kapcsolatának értékelése során, továbbá lehetővé teszi a relatív kockázat becslését és a torzítás eltávolítását (Rothman et al., 2004).

A PRR, a ROR és az SDR használata megmutatja az adatbázisban a kapcsolatot a gyógyszer-esemény párok között, amelyek létrehozhatók a spontán gyógyszer mellékhatás jelentő rendszerekből a European Medicine Agency (EMA) kritériumai alapján (2016b).

Az antiepileptikumok szokványos mellékhatásai napjainkban a vizsgálatok sokasága alapján jól ismertek, a legfontosabbakat és azok értékelését az alábbiakban foglaljuk össze (Liga, 2008).

A. Dózistól független mellékhatások:

- a. Allergia: elsősorban bőrtünetek. Bizonyos antiepileptikumok között (CBZ-OXC) keresztallergia lehet.
- b. Idioszinkráziás mellékhatások ritkák, a LTG kivételével nem dózisfüggők, egy részük súlyos, életveszélyes is lehet.
 - i. allergiás bőrreakciók, Stevens-Johnson szindróma: CBZ, OXC, PHT, VPA, LTG, ZNS
 - ii. rash: ESM, VPA, LTG, ZNS
 - iii. agranulocytosis, aplasticus anaemia, májelégtelenség: FBM,
 - iv. encephalopátia, pancreatitis: VPA

B. Dózisfüggő mellékhatások (ezek általában megfelelő dózisemeléssel elkerülhetőek vagy átmenetiek pl.: OXC, LEV, LTG, GBP):

- a. Idegrendszeri mellékhatások: álmoság, koncentráció-, és memóriazavar, hányinger, hányás, egyensúlyzavar, szédülés, diplopia és nystagmus.
- b. Hematológiai: rendszeres vérkép ellenőrzés kell.
- c. Hepatológiai hatás; ezek a mellékhatások igen ritkák, enyhék (ritkán kifejezettebbek), AED elhagyása után reverzibilis gamma-GT (időnként más májenzim) emelkedést okozó AED pl. CBZ, VPA. Ez általában stagnál, nem májkárosodás jele, hanem az egyes antiepileptikumok enzim-induktor hatását tükrözi. Ezt el kell különíteni a GOT, GPT, ALP szignifikáns növekedésétől, amely májkárosodást jelez.
- d. Szerv specifikus, krónikus mellékhatások (gyógyszer specifikusak), a fentiekén kívül az endokrin rendszert, a perifériás idegeket, a csontrendszert, a kötőszövetet és a reprodukív szerveket (pl. VPA: policisztás ovárium) érintheti. Ezek általában enyhék, sokszor csak laboratóriumi eltéréseket okoznak. A megelőzésre és a korai észlelésre kell hangsúlyt fektetni.

2.6. Gyógyszerkölsönhatások, a beteg együttműködése (adherence)

Számos tényező, beleértve a társbetegségeket és azok kezelését, befolyásolhatja az AED kezelés kimenetelét (Mohanraj and Brodie, 2013).

Az egyik ilyen tényező lehet az interakció, amely létrejöhet az AED-ok vagy AED és egyéb gyógyszerek között. Lehet farmakokinetikus, vagy farmakodinámiás természetű (Brodie et al., 2013b). A farmakokinetikus interakció létrejöhet a felszívódás, a megoszlás, a metabolizáció és az elimináció fázisában. A farmakokinetikus interakció lehet hatás növelő vagy hatás csökkentő. A farmakodinámiás interakció a hatás helyén szinergizmust vagy antagonizmust okozhat. A két legjelentősebb farmakokinetikai interakciós lehetőség a metabolizmus változása (enzimindukció és/vagy enziminhíció), és a fehérjekötés mértékének változása (szabad- és kötött arány módosulása) az alábbiak szerint.

A. Fehérjekötődés szempontjából:

- a. magas interakció potenciálú: VPA, BDZ, CBZ, PHT, PHB, PRM,
- b. közepes interakciós potenciálú: LTG, ESM, FBM, OXC
- c. nincs hatással: LEV, TPM, GBP, PGB, VGB, ZNS

B. A máj enzimikus rendszerei szempontjából:

- a. CYP3A4 induktor: CBZ, OXB, PHT, PHB, PRM
- b. CYP1A2 induktor: CBZ
- c. CYP2C9, 2C19:
 - i. inhibitor: VPA
 - ii. induktor: CBZ, PHT, PHB, OXC

C. Enzimhatással egyáltalán nem rendelkező AED-ok: GBP, LTG, LEV, VGB, ZNS.

A P-glycoproteinek (P-gp) fontos transzporter szerepet töltenek be az agyban. Ezen transzporterek over-expressziója is ismert gyógyszerrezisztens epilepsziában, amelyek végeredményben alacsony gyógyszerkoncentrációt okozhatnak. Ezek a transzporterek – a metabolizáló enzimekhez hasonlóan – indukálhatók vagy működésük gátolható (Zaccara and Perucca, 2014). A P-gp mellett a multidrug rezisztencia proteineknek (MRP) is szerepet tulajdonítanak a gyógyszerrezisztens epilepszia kialakulásában, és status epilepticus-ban is megfigyelték az over-expressziójukat. Egyelőre úgy tűnik, hogy az AED-ok közül a VPA-t és BRV-t sem a P-gp sem a MRP nem transzportálja (Baltes et al., 2007; Loscher et al., 2011).

A farmakokinetikai és a farmakodinámiás tulajdonságok, és azok megváltozása módosíthatja az antiepileptikumok és más gyógyszerek hatékonyságát (Brodie et al., 2013b). Az enziminduktor és inhibitor antiepileptikumok kölcsönhatását az egyes antiepileptikumokkal és szinte valamennyi, egyéb betegségben adott gyógyszerekkel,

valamint a lehetséges farmakodinámiás hatásokat teljes részletességgel Brodie és mtsa foglalták össze (Brodie et al., 2013b).

Az antiepileptikumok leggyakoribb mellékhatásai megelőzhetőek, amennyiben figyelembe vesszük az ajánlásokat, a gyógyszerek mellékhatásait, együttthatásait. A betegek megfelelő tájékoztatása elősegíti az adherence-t, ebben a betegoktatásnak jelentős szerepe lehet. A mellékhatások korai észlelésével (esetleg laboratóriumi vizsgálattal kiegészítve), a gyógyszer dózisának csökkentése, szükség esetén gyógyszer módosítás lehetséges.

A gyógyszerek száma előre jelezheti a beteg együttműködő képességét is (Jones et al., 2006; Gabr and Shams, 2015). Ezért kívánatos a minél kevesebb gyógyszerbevétel és a mellékhatások figyelése. A gyógyszerbevételek száma jelentősen befolyásolja a beteg együttműködését.

A beteg (és az orvos) kezelés alatti együttműködési készségét mérhetjük az ellenőrzéseken való részvétellel, a gyógyszer szedés pontosságával (szérumszint méréssel ellenőrizhető), az előírások betartásával (korlátozások, rohamkiváltó tényezők kerülése), a kölcsönös és feltétlen bizalom meglétével.

3. Célkitűzés

A doktori (PhD) értekezés megírásához az alábbi célokat tűztem ki:

1. Milyen tényezők befolyásolhatják a PDD-t?
2. Milyen összefüggés van a felírt napi dózis (prescribed daily dose, PDD) és a meghatározott napi dózis (defined daily dose, DDD) között a rohammentesség elérésében?
3. Alkalmazható-e a 75%-os DDD érték a rohammentesség mérésére?
4. Van-e összefüggés az AED-ok és az egyéb, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek és az epilepszia kezelés kimenetele között?
5. Kedvezőbb-e az újabb típusú AED mellékhatás profilja a régebbi típusú AED-okénál?

4. Betegek és alkalmazott módszerek

4.1. Adatbázis felépítése és a betegek

A célkitűzésben feltett kérdések megválaszolására Kelet-Magyarországi Epilepszia Adatbázist hoztunk létre. A betegeket (16 éves kor felettiek) a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (jogelődje: Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum jogelődje: Debreceni Orvostudományi Egyetem) Neurológiai Klinika epilepszia járóbeteg szakrendelése gondozta. A betegek többsége Hajdú-Bihar megyéből, kisebb része az Észak-Alföldi régióból és az Észak-Magyarországi régióból keresték fel a szakrendelést.

Szervezett keretek között a gondozás 1992. november 1-től kezdődött és minden beteg, aki a szakrendelésen megfordult, egyedi kartonszámmal ellátott mappát kapott, amelyben az ambulánslapok másolatát őrizték. Az adatgyűjtéshez ezt a kartotékrendszert használtuk. Minden egyes, a szakrendelésen megjelent betegről a MedSol-ban részletes adatokat rögzítettek ambulánslap formájában, amelyet kinyomtattak, ezt követően a beteg valamennyi adatát egy előre gyártott Microsoft Office Excel táblázatba bevittük. A MedSol rendszerből lekérdezhető adatok nem tesznek lehetővé komplex tudományos igényű adatfeldolgozást, ugyanis csak a demográfiai adatok hívhatók le, valamint BNO kód szerint a diagnózis. A lekérdezés csak egy-egy vizitre alkalmazható, követésre nem. Ezt követően az adatokat kódtáblázat alapján kódoltuk. Ennek segítségével létrehozott adatbázis statisztikai feldolgozásra alkalmas. Ebből az adatbázisból a kódok alapján bármilyen lekérdezés lehetséges.

A betegek bevonása 2011. december 31-ig történt. Keresztmetszeti vizsgálatunkat ezzel az időponttal végeztük. Az adatbázisba 1528 felnőtt beteg 60 paraméterét vittük be. Többek között az alábbiakat rögzítettük:

- a. Demográfiai adatok: nem, életkor, életkor a gondozásba vételkor, életkor az epilepszia kezdetekor.
- b. Anamnesztikus adatok: családi anamnézis epilepszia irányába, provokáló tényezők, perinatális sérülés, fejlődési rendellenesség, koponya-, illetve fejsérülés, koponyaműtét, intrakraniális tumorok, szimptomás epilepszia egyéb okai, neurológiai és pszichiátriai kísérőbetegségek, epilepszia alatti terhességgel kapcsolatos kérdések.

- c. Rohammal kapcsolatos kérdések: meteorológiai halmozódás, az epilepszia napszaki előfordulása, a roham klasszifikációja, a roham frekvenciája a gondozás kezdetén és a vizsgálat lezárásakor.
- d. Vizsgálatok eredményei: EEG, CT, MRI, PET/SPECT, liquor, májfunkció, vérkép, ionogramm, AED szérum szintje (a labor az alábbi AED-ok szérum koncentráció meghatározását tudta elvégezni: CBZ, LEV, LGT, OXC, PHT, VPA).
- e. Terhességgel kapcsolatos kérdések: terhesség az epilepszia alatt, spontán vetélés, gyógyszerigény változása, szülés módja, szoptatás, szülés után kellett-e változtatni a gyógyszerelésen, fejlődési rendellenesség.
- f. Gyógyszereléssel kapcsolatos kérdések: AED anamnézis, jelenleg szedett AED és dózisa (PDD), mellékhatások, interakciók, adherencia, egyéb, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek alkalmazása.

Jelen értekezés megírása során a nem, az életkor (vizsgálataink során az alábbi korcsoportokat képeztük: 16-40, 41-65 és 65 év feletti), gondozás kezdete, életkor az epilepszia kialakuláskor (elemzéshez gyermekkori [0-14], serdülőkori [15-20] és felnőttkori [>21] kezdetet használtuk), a roham típusa, rohamfrekvencia, rohammentesség, jelenlegi gyógyszeres terápia, egyéb, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek és a mellékhatások vizsgálatát végeztük.

Régi típusú AED-nak tekintettük az 1990 előtt törzskönyvezett hatóanyagokat (PB, PRM, PHT, CBZ, VPA, SLT, ESM) és új típusúnak az ezután forgalomba kerülteket (OXC, LTG, LEV, FBM, TPM, GBP, ZNS, LCM). Mivel az új típusú AED-ok penetrációja magas a magyar piacon, ezért összehasonlításuk lehetséges a régi típusú AED-okkal (1. ábra).

A beválogatási kritérium alapja az epilepszia diagnózisa és/vagy a WHO BNO kódja (G40-G41) volt az ambulánslapon (2014). Kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akiknél potenciálisan gyógyszer, kábítószer vagy alkohol hatása alatt, vagy azok megvonása során alakult ki epileptiformis görcsroham, továbbá akiknek pszichogén rohamuk (PNES – pszichogén nem epileptiformis szindróma) volt, vagy a rosszullétek hátterében kardiológiai okot diagnosztizáltak. Azokat a betegeket, akiknek az epilepsziáját sebészeti úton is kezelték nem vettük be az elemzésbe.

Az epilepsziás görcsrohamot az ILAE definíciója alapján osztályoztuk generalizált, parciális és ismeretlen csoportba (Fisher et al., 2005; Berg et al., 2010).

Az AED választás az epileptológus döntése alapján történt. A legtöbb esetben az első két AED-t monoterápiában írták fel. Amennyiben a monoterápia hatástalan volt, általában második AED felírása történt. Az AED dózisát tekintve a felírásnál a gyógyszerek alkalmazási előírását (summary of product characteristics, SPC) vették figyelembe. Az ajánlásoknak megfelelően az AED dózisát lassan, óvatosan emelték a szokásos dózis tartomány közepéig (Brodie and Kwan, 2002; NICE, 2004; Glauser et al., 2006; Kwan and Brodie, 2006; French and Pedley, 2008). Ha a rohamok visszatértek, tovább emelték a maximálisan tolerált, vagy a maximális terápiás dóziséig. TDM-t végeztek dózismódosítást követően, illetve a beteg compliance-ének a követésére (Patsalos et al., 2008). Amennyiben a beteg biterápiával vagy többes kombinációval sem volt rohammentes, ennek elérésére 3-5 AED adása is szükségessé vált. Gyógyszercserére hatástalanság, vagy mellékhatás esetén került sor.

Minden egyes vizit alkalmával ellenőrizték a beteg hangulatát, különös tekintettel a depresszióra, hangulatzavar esetén rákérdeztek az öngyilkossági gondolatokra, készítésre, magatartásra. Amennyiben szükséges volt a depresszió súlyosságának megítélésére, Beck Depression Inventory (BDI) tesztet alkalmaztak. A diagnózis megállapítását és a kezelést minden esetben ideggyógyász/epileptológus, pszichiáter végezte, javaslatuk alapján később a háziorvos is felírhatta a gyógyszereket, csakúgy, mint valamennyi központi idegrendszerre ható egyéb gyógyszert is.

A rohammentesség megítélésére Kwan és mtsai. által kidolgozott és széles körben elfogadott definíciót használtuk, amely szerint a rohamok közötti leghosszabb időszak háromszorosa, vagy egy év rohammentesség után (a hosszabb időszakot kell figyelembe venni) mondható ki a rohammentesség (Kwan et al., 2010).

A betegeket és rohamok gyakoriságát 2011. december 31-ig követtük, illetve a betegek haláláig. Gyógyszerrezisztens epilepsziáról akkor beszéltünk, ha két megfelelő módon kiválasztott és tolerált AED-mal sem sikerült fenntartható rohamkontrollt (mentességet) elérni (Kwan et al., 2010). A vizsgált időszakban 106 beteg halt meg.

Az ambulánslapokon rögzítésre került a betegek által jelentett ADR-ok, amennyiben az epileptológus ok-okozatot állapított meg a tünet és az aktuálisan alkalmazott AED között. Ezek alapján adatbázisunk mintegy egyedi gyógyszerbiztonsági jelentési (Individual Case Safety Report, ICSR) adatokat szolgáltat. Az SDR jelentés küszöbértékének az EudraVigilance kritérium rendszerét alkalmaztam (2016a), amely szerint jelenleg nincs

olyan „gold standard”-ja a „statisztikai jeleknek”, ami általános küszöbként alkalmazható lenne. Az alkalmazott küszöbérték inkább empirikus, illetve Evans és munkatársai (Bate and Evans, 2009) által kidolgozott módszertanon alapszik. Standard farmakovigilancia gyakorlatnak a PRR számítása tekinthető. Definíció szerint szignálnak tekinthető, ha az alábbi kritériumoknak megfelel:

- a. PRR érték 95%-os CI értékkel:
 - A 95%-os CI alsó értéke ≥ 1 .
 - Az esetek száma legalább 3.
- b. PRR érték χ^2 statisztikával:
 - A PRR ≥ 2 .
 - A $\chi^2 \geq 4$.
 - Az esetek száma legalább 3.

4.2. A felírt napi dózis

PDD számolásához az ambulánslap terápia pontjában rögzített legutolsó viziten elrendelt gyógyszeres kezelést vettük alapul azoknál a betegeknél, akik 2011. december 31-én AED terápiaiban részesültek. A DDD% számításához a WHO honlapján (WHOCC, 2016) javasolt DDD értékeket használtam, amivel a PDD értéket osztottuk.

A DDD 75%-os küszöbértéket a Brodie és mtsai javaslata alapján választottuk (Brodie et al., 2013a).

4.3. A vizsgálat korlátai és erősségei

Természetesen vizsgálatunknak van limitáló tényezője:

- Az obszervációs vizsgálatok gyengeségei a randomizált, kettősvak, placebo kontrollált vizsgálatokkal szemben.
- A 20 év alatt a rendelkezésre álló terápiás lehetőség és a betegség definíciója többször változott.
- A vizsgálatunkhoz egy kemény végpontot, a rohammenteséget választottunk, bár klinikailag egyes esetekben az 50%-os rohamfrekvencia csökkenés is terápiás sikerként könyvelhető el. Ezek a betegek ugyan nem rohammentesek, de epilepsziájuk részben kontrollált.

Ezek ellenére szeretném kiemelni kutatásunk előnyeit:

- prospektív adatgyűjtés történt
- részletes információ áll rendelkezésre minden egyes betegről

További erőssége tanulmányunknak, hogy a való életből származó adatsorok hozzásegítenek a valós klinikai körülmények és a rutin epilepszia kezelés kimenetelének jobb megértéséhez.

A vizsgálatok elvégzéséhez a Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottság engedélyével rendelkezünk (DEOEC RKEB/IKEB: 2584A-2007).

4.4. Statisztika

A statisztikai analízis elvégzéséhez SPSS for Windows 19.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) szoftvert használtuk. A programcsomag tartalmazza a lenti változók számításának matematikai módszerét. A nyers adatok teljes feldolgozásának ismertetésétől a nagy méretük miatt eltekintettünk. Logisztikus regressziós modell esetében az esélyhányados közlése a 95%-os CI-mal és p-értékkel sokkal célravezetőbb.

A kategorikus változók függetlenségi vizsgálatára Pearson-féle khi-négyzet próbát végeztünk, kis mintaszám esetén a Fisher-féle egzakt tesztet használtuk. A minta átlagok összehasonlítására kétmintás T-próbát alkalmaztuk.

Logisztikus regressziós modellt használtunk

- A. Megvizsgáltuk, hogy a rohammentességet milyen tényezők befolyásolják. A függő változó a rohammentesség, a magyarázó változók a nem, a korcsoport, a rohamtípusa, az egyéb, a KIR-re ható gyógyszer használata, az AED-ok száma és a mellékhatás voltak.
- B. Egy másik modellben a DDD 75%-os küszöbértéket használtuk függő változónak, a magyarázó változók pedig a nem, a korcsoport, a korcsoport az epilepszia kezdetekor, a rohamtípus, a rohammentesség, az egyéb, a KIR-re ható gyógyszer használata és az AED-ok száma voltak.

Farmakovigilancia

Az ADR-k prevalenciáját leíró statisztikai módszerek mellett a PRR és a ROR segítségével írtuk le. Számításukhoz 2x2-es kontingencia táblát használtunk (1. táblázat). A PRR-t úgy számítjuk, hogy egy adott gyógyszerhez tartozó ADR spontán jelentésének arányát osztjuk más gyógyszerek/csoportok ugyanezen arányával (Rothman et al., 2004). A PRR eredményét a jel erősségének közvetlen mérésére használtuk (Evans et al., 2001). A

ROR valamivel több információt nyújt, mint a PRR. Ez fontos az ADR és gyógyszer közötti kapcsolat értékelésénél. A ROR lehetővé teszi a relatív kockázat becslését és a torzításokat kizárja (Rothman et al., 2004).

Az eltérést szignifikánsnak tekintettük, ha a $p < 0,05$.

A PRR és ROR számolási algoritmus: mindkét számítás alapja a 2x2-es kontingencia tábla.

1. táblázat 2x2-es kontingencia tábla

	Vizsgált ADR	Többi ADR	Összesen
Vizsgált gyógyszer	a	b	a+b
Többi gyógyszer	c	d	c+d
Összesen	a+c	b+d	a+b+c+d

Ebből az alábbi képlet segítségével számoltuk ki a PRR értékét:

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$SE(\ln PRR) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln PRR \pm 1,96 SE(\ln PRR)}$$

A fenti számításból látható, hogy a PRR számítása megegyezik a viszonylagos kockázat (RR) számolásával. A ROR számítása a fenti 2x2-es kontingencia táblát használva a következőképpen történt:

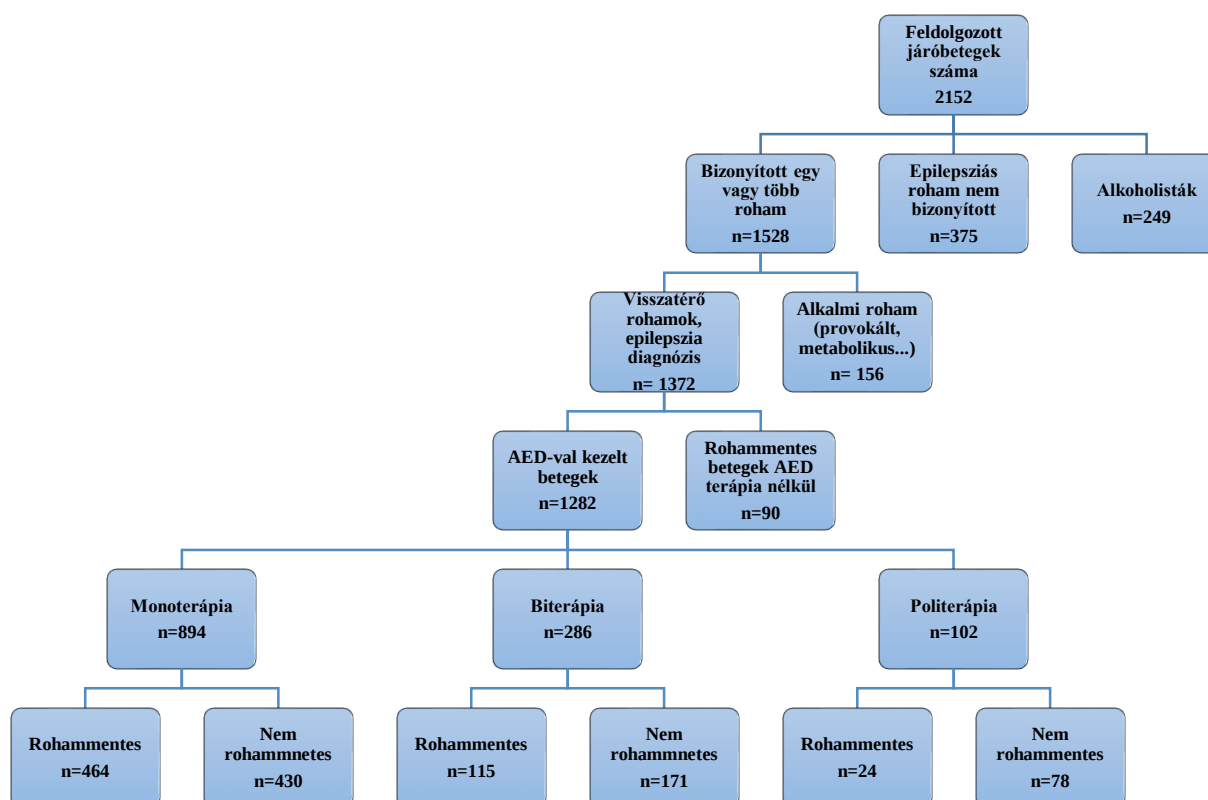
$$ROR = \frac{a/b}{c/d}$$

$$SE(\ln ROR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

$$95\% \text{ CI} = e^{\ln ROR \pm 1,96 SE(\ln ROR)}$$

5. Eredmények

Az adatbázis létrehozása során 2152 beteg kartonját vizsgáltuk át, akik a klinikánk epilepszia járóbeteg szakrendelésén megjelentek és felmerült epilepsziás roham, vagy epilepszia gyanúja (2. ábra). Azok a betegek, akiknél az epilepsziát illetve epileptiformis rohamot kizárták (szív-, tüdő-, vagy egyéb betegséggel volt összefüggésbe hozható), nem kerültek be az adatbázisba (375 beteg). Az adattisztítás során kizártuk a további vizsgálatból az alkoholfogyasztással, idült alkoholizmussal összefüggésbe hozható betegeket is (249 beteg).



2. ábra

Folyamatábra. Az Epilepszia Adatbázisban regisztrált betegek vizsgálata és kezelése

A betegek lakóhely szerinti megoszlása: 66,6%-a debreceni, 13,2% Hajdú-Bihar megyei (kivéve Debrecen), 11% Észak-Alföldi régióbeli (kivéve Hajdú-Bihar megyét) lakos, 9,2% az ország más területén (kivéve Észak-Alföld) élt.

5.1. Az adatbázis betegeinek általános és epileptológiai jellemzése

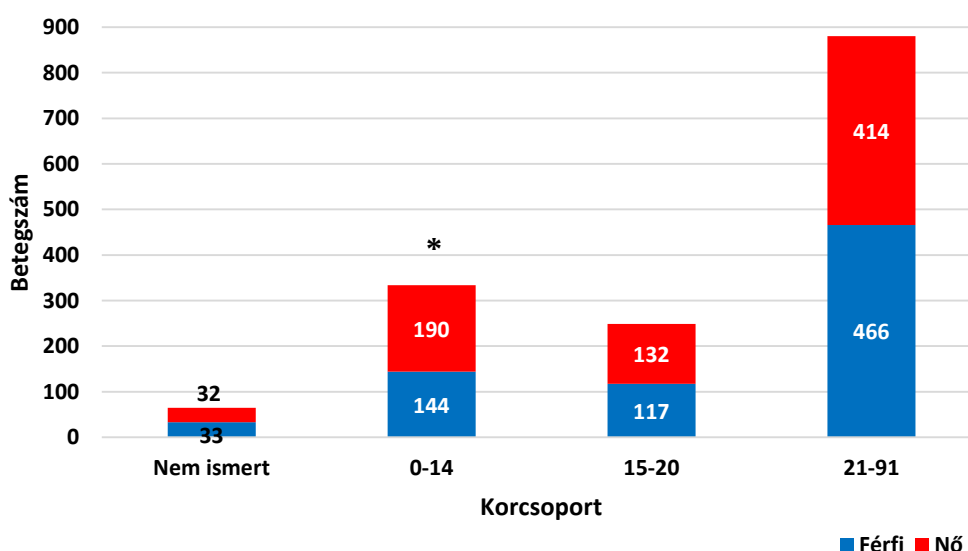
1528 betegnek (760 férfi és 768 nő) volt egy vagy több epilepsziás rohama (lásd 2. táblázat). Az átlagéletkor $48,28 \pm 18,18$ év volt (férfiak: $49,25 \pm 17,9$; nők: $47,33 \pm 18,42$ év),

amely szignifikánsan nem különbözött (kétmintás T-próba). Az első roham jelentkezése óta a vizsgálatunk lezárásáig átlagosan 9,54 év telt el (nemi különbség nem volt). Adatbázisunkban szignifikánsan kevesebb volt a nők aránya összehasonlítva Magyarország teljes felnőtt női lakosságával ($p=0,023$).

2. táblázat A vizsgált betegek általános jellemzése

	Betegek száma	Átlag életkor	Nemi megoszlás	Átlag életkor gondozásba vételkor (év)	Az első roham óta eltelt idő (év)
Összes	1528	48,28 ±18,18	-	38,8±19,6	9,54
Férfi	760	49,25±17,9	49,7%	39,4±19,6	9,99
Nő	768	47,33±18,42	50,3%	38,9±20	9,28

A betegek első roham szerinti korcsoportonkénti megoszlását a 3. táblázatban foglaltuk össze. Ebben felnőttkori férfi dominancia látható. Szignifikáns nemi különbség csak gyermekkori kezdet esetén látható, itt a nők vannak többségben (khi-négyzet próba $p=0,028$; 3. ábra). A felnőtt betegeink kb. 1/5-ének gyermekkori, kb. 1/6-ának serdülőkorban volt az első roham. 50 éves kort követően csökkent az új keletű epilepsziás betegek száma (4. ábra).

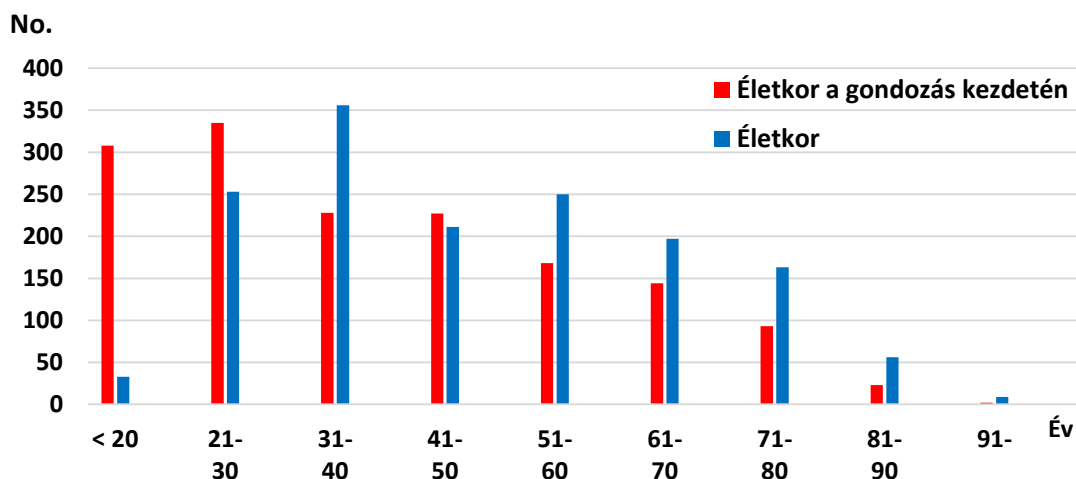


3. ábra

Az első roham korcsoportonkénti és nemi megoszlása (* $p<0,05$)

3. táblázat A betegek első rohamának korcsoportonkénti és nemenkénti megoszlása

Első roham (évesen)	Betegek száma	Férfi	p
		Nő	
<i>nem ismert</i>	65 (4,3%)	33 (50,8%) 32 (49,2%)	0,8707
<i>0-14</i>	334 (21,8%)	144 (43,1%) 190 (56,9%)	0,0282*
<i>15-20</i>	249 (16,3%)	117 (47%) 132 (53%)	0,4209
<i>21- 91</i>	880 (57,6%)	466 (53%) 414 (47%)	0,1284



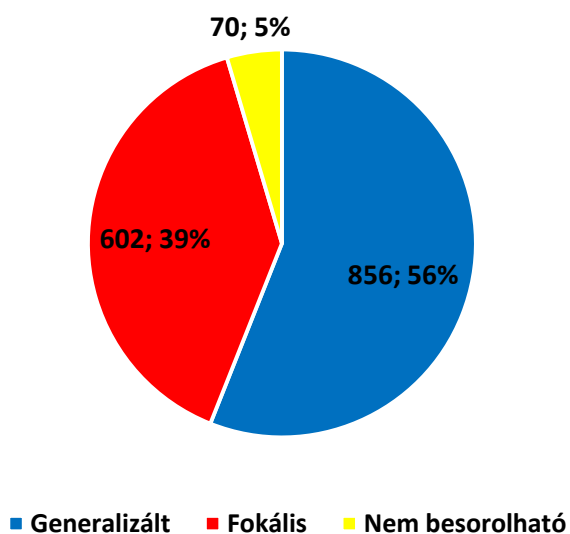
4. ábra

Életkor megoszlása: az epilepszia kezelésének kezdetekor és az adatbázis zárásakor

A vizsgált időszakban 1372 (89,8%) betegnél diagnosztizáltak epilepsziát (amely megfelelt az ILEA definíciójának), és 156 (10,2%) betegnek volt provokált vagy metabolikus eredetű görcsroham (2. ábra). A roham típusa szerint 856 betegnek (56%) generalizált roham (nemi arány: 1,09; a nemek megoszlása nem szignifikáns az összes betegszámmal összehasonlítva, $p=0,2$), 602 betegnek (40%) parciális roham (nemi arány: 0,88; nem szignifikáns a nemi eltérés, $p=0,26$) volt, 70 betegnek (4,6%) nem volt egyértelműen besorolható a roham (4. táblázat és 5. ábra). A generalizált csoportban a férfiak, a fokális csoportban a nők aránya szignifikánsan nagyobb volt ($p=0,04$).

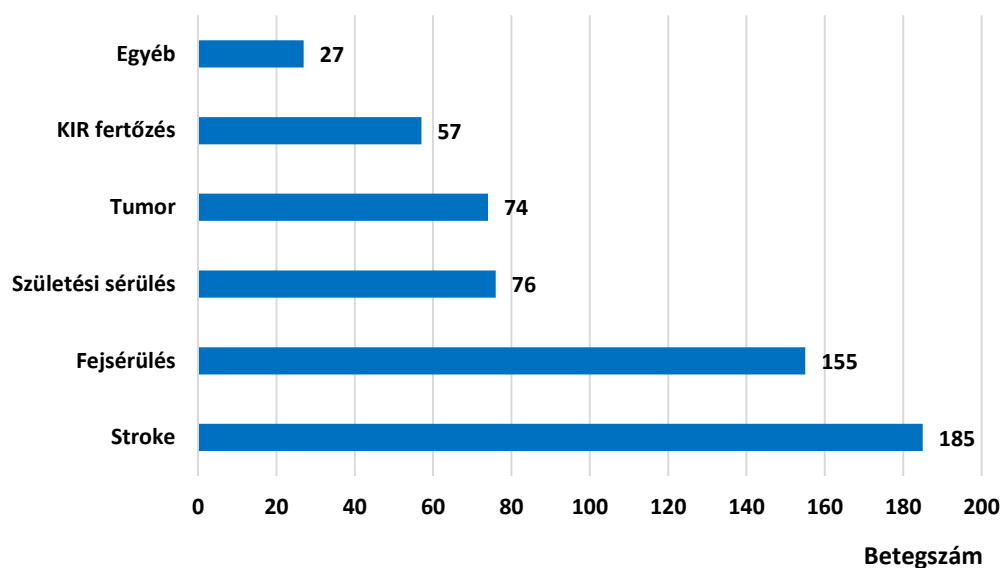
4. táblázat A betegek roham típus és nemek szerinti megoszlás

Roham típusa	Betegszám	Férfi
		Nő
Generalizált	856 (56%)	446 (52,1%)
		410 (47,9%)
Fokális	602 (39,4%)	281 (46,7%)
		321 (53,3%)
Nem besorolható	70 (4,6%)	33 (47,1%)
		37 (52,9%)
Összesen	1528 (100%)	



5. ábra
Rohamtípusok

Az 1372 beteg közül epilepsziára pozitív családi anamnézise 107 (7,8%) betegnek volt. Idiopátiás epilepsziát 228 (16,6%), szimptómás epilepsziát 574 (41,8%) betegnél diagnosztizáltak. Az utóbbiak etiológia szerinti megoszlása a következő volt: 185 (32,2%) stroke, 155 (27%) fejsérülés, 76 (13,2%) születési sérülés, 74 (12,9%) tumor, 57 (9,9%) központi idegrendszer fertőzés, 27 (4,7%) más betegség pl.: agyi atrófia, arachnoidális ciszta (6. ábra). Összesen 570 (41,2%) betegnél állapítottak meg kriptogén epilepsziát.



6. ábra

Szimptómás epilepszia okai

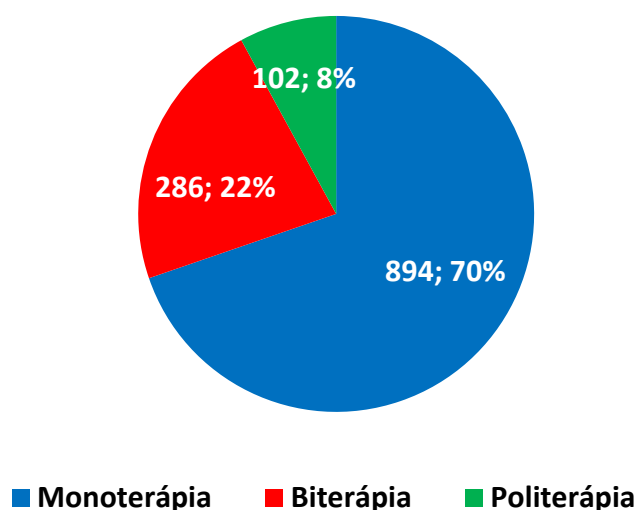
1992 és 2011 között 686 (50%) betegnek diagnosztizáltak és kezeltek új kezdetű epilepsziát.

A vizsgált időszakban 106 beteg (7%) halt meg főként társbetegségben, de csak 3 beteg halála volt összefüggésben az epilepsziával, közülük 2 betegnek status epilepticusa volt.

5.2. A kezelés jellegzetességei

Vizsgálatunk időpontjában az 1372 beteg közül 1282 (93,4%) szedett AED-t (608 [47,4%] férfi és 674 [52,6%] nő), 90 beteg (6,6%) 5-10 év közötti rohammentesség miatt már nem szedett, de évente ellenőrzésre jártak (2. ábra). A demográfiai adatokat az 5. táblázat tartalmazza.

Az utolsó vizit adatai alapján monoterápiában 894 (69,7%), biterápiában 286 (22,3%) és politerápiában (3-5 AED) 102 beteg (8%) részesült (6. táblázat és 7. ábra). A betegeknek átlagban 1,4 AED-ot írtak fel. A betegek számát tekintve, nem volt szignifikáns különbség a nemek között sem mono-, sem bi-, sem politerápiában.



7. ábra

A mono-, bi- és politerápia aránya a keresztmetszeti vizsgálat zárónapján

5. táblázat Az elemzés időpontjában AED-mal kezelt 1282 beteg demográfiai adatai, a nemmel, az életkorral, az epilepsziás roham kezdetével és a rohammentességgel összefüggésben

	Rohammentes	Nem rohammentes
Kor (év)	48,5±16,5	49,1±15,3
Nem: férfi/nő	289/314	319/360
Életkor az első rohamkor		
Gyermekkor	134	159
Serdülőkor	110	103
Felnőttkor	343	386
Ismeretlen	16	31
Rohamtípusa		
Generalizált	340	366
Fokális	251	289
Ismeretlen	12	24

6. táblázat A gyógyszerert szedő betegek nemi megoszlása a felírt gyógyszerek száma alapján

Terápia	Összes beteg	Férfi	Nő
Monoterápia	894 (69,7%)	427 (47,8%)	467 (52,2%)
Biterápia	286 (22,3%)	137 (47,9%)	149 (52,1%)
Politerápia 3 AED	79 (6,2%)	35 (44,3%)	44 (55,7%)
Politerápia 4 AED	17 (1,3%)	7 (41,2%)	10 (58,8%)
Politerápia 5 AED	6 (0,5%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)
Összesen	1282 (100%)	608 (47,4%)	674 (52,6%)

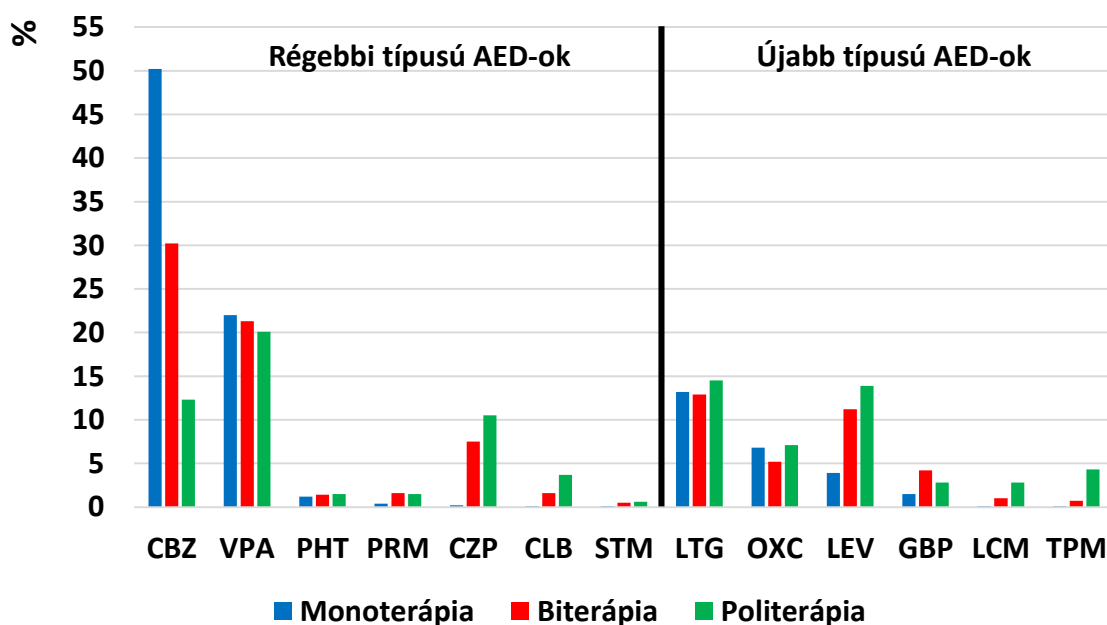
AED: antiepilepticum

A napi gyakorlatban az orvosok a Magyarországon elérhető AED-ok közül 16-félét írtak fel, ebből 13 mindhárom csoportban előfordult (CBZ, CLB, CZP, LEV, LTG, OXC, PHT, TPM, VPA, ZNS, LCM; 8. ábra). A vizsgált betegek közül senki sem kapott magasabb dózisban AED-ot, mint a SPC-ben javasolt maximális dózis.

Összehasonlítva a felírt régi és az új típusú antiepileptikumok számát, szignifikáns növekedés volt az új antiepileptikumok arányát tekintve a mono- vs. biterápia ($p < 0,0001$), és a bi-, vs. politerápia ($p = 0,0003$) között.

5.2.1. Monoterápia

Monoterápiában 13féle AED-ot szedtek a betegek. A leggyakrabban felírt AED a CBZ (449 beteg, 50,2%), VPA (197 beteg, 22%) és a LTG (118 beteg, 13,2%) volt (7. táblázat). A klasszikus (sok országban még mindig gyakran használt AED) PHT-t 11 betegnek (1,2%) és a PB-t 4 betegnek (0,4%) adták. Újabb típusú AED felírása 229 betegnek (25,6%) történt, a leggyakoribb a LTG mellett az OXC 61 beteg (6,8%) és a LEV 35 beteg (3,9%) volt. A további hétféle újabb típusú AED-ot kevesebb, mint 10 beteg kapott.



8. ábra

Felírt AED százalékos megoszlása

7. táblázat Az AED-ok százalékos megoszlása mono-, bi- és politerápiában

AED	Monoterápia (%)	Biterápia (%)	Politerápia (%)
Régi típusú			
CBZ	50,2	30,2	12,3
CLB	0,1	1,6	3,7
CZP	0,2	7,5	10,5
PHT	1,2	1,4	1,5
PRM	0,4	1,6	1,5
VPA	22,0	21,3	20,1
STM	0,1	0,5	0,6
PB	-	0,3	0,3
Új típusú			
GBP	1,5	4,2	2,8
LEV	3,9	11,2	13,9
LTG	13,2	12,9	14,5
OXC	6,8	5,2	7,1
TPM	0,1	0,7	4,3
LCM	0,1	1,0	2,8
VGB	-	0,2	0,3
ZNS	-	-	3,7

AED: antiepilepticum, CBZ: karbamazepin, VPA: valproát, PHT: fenitoin, PRM: primidon, CZP: klonazepam, CLB: klobazam, STM: szultiam, PB: fenobarbitál, LTG: lamotrigin, OXC: oxkarbazepin, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramate, LCM: lakosamid, VGB: vigabatrin, ZNS: zonisamid

A monoterápiában részesülő betegek közül 464 beteg (52%) szedett enziminduktor, 197 beteg (22%) enziminhítor AED-ot. 62 beteg (7%) olyan AED-ot kapott, amely mind enziminduktor mind enziminhítor hatással is bírt. 171 beteg (19%) gyógyszere nem volt hatással a máj metabolizáló enzimrendszerére (8. táblázat).

8. táblázat Az AED-ok máj metabolizáló enzimekre gyakorolt hatása a különböző kezelési csoportokban a betegek arányában

AED hatása	Monoterápia	Biterápia	Politerápia
Nincs enzim hatása	171 (19,1%)	20 (7%)	7 (6,8%)
Induktor	464 (51,9%)	112 (39,1%)	17 (16,7%)
Inhibitor	197 (22%)	52 (18,2%)	20 (19,6%)
Induktor+Inhibitor	62 (7%)	102 (35,7%)	58 (56,9%)
Összesen:	894 (100%)	286 (100%)	102 (100%)

AED: antiepilepticum

Az enziminhítor (VPA) penetrációja közel azonos volt mindhárom csoportban. A monoterápiás csoportban közel minden ötödik beteg kapott enzimhatás nélküli AED-t. A bi- és politerápiás csoportban a második választás enziminhítor vagy enziminduktor volt.

5.2.2. Biterápia

Biterápiában 15-féle AED-t 45 különböző kombinációban írták fel. A leggyakoribb párok a következők voltak: CBZ-VPA (66 beteg, 23,1%), CBZ-LTG (29 beteg, 10,1%), CBZ-LEV (28 beteg, 9,8%), VPA-LTG (25 beteg, 8,7%), CBZ-CZP (22 beteg, 7,7%), CBZ-GBP (14 beteg, 4,9%), LEV-OXC (13 beteg, 4,5%), VPA-LEV (11 beteg, 3,8%), LTG-LEV (8 beteg, 2,8%) és VPA-CZP (8 beteg, 2,8%). Ezek az AED kombinációk a biterápiában részesülő betegek 78,3%-át tartalmazzák és 7 AED-ot érint. Régi-régi típusú AED párt 118 (41%) beteg, régi-új típusút 133 (47%) beteg és új-új AED párt 35 (12%) beteg kapott. Az újabb típusú AED-ok prevalenciája 35,5% volt.

A felírt összes gyógyszerek arányát tekintve is az enziminhibitor VPA mindhárom csoportban közel azonos arányban volt jelen (monoterápia 197 beteg, 22%; biterápia 122 beteg, 21,3%; politerápia 65 beteg, 19,4%). Bi-, és politerápiában az AED között a betegek többségénél legalább egy enziminduktor és/vagy enziminhibitor szerepelt.

5.2.3. Politerápia

Összesen 102 beteg kapott 3 vagy annál több AED-ot. Ebből 79 beteg 3 AED-ot szedett a 16-féle AED 47 kombinációjában. A leggyakoribb tripletek: LEV-LTG-VPA (7,6%), CBZ-LEV-VPA (6,3%), CBZ-LTG-VPA (6,3%), CBZ-CZP-LEV (5,1%), CZP-LEV-VPA (5,1%), CBZ-CZP-LTG (3,8%) and CBZ-GBP-LTG (3,8%).

4-féle AED-ot 17 beteg szedett, akik 16 féle AED-ot használtak, de csak két beteg volt azonos gyógyszeren (CZP-LTG-OXC-VPA). 6 beteget kezeltek 5-féle AED-mal. Mindannyiukat különböző gyógyszer kombinációval, 14 féle AED-mal kezelték. Újabb típusú AED-okat 47,8%-ban találtunk politerápiában.

5.3. Rohammentesség

A vizsgálatkor AED-ot szedő betegek közül rohammentességet a betegek 47%-a ért el (9. táblázat, 9. ábra). Azokkal a betegekkkel együtt, akik már nem szedtek gyógyszert (90, 6,6%), mert már hosszú ideje voltak rohammentesek, összesen 693 (50,5%) beteg ért el rohammentességet. Rohamtípus szerint a generalizált epilepsziás betegek csoportjában a rohammentes betegek száma 396 (52,1%), míg a fokális csoportban 283 (49,8%) volt (2. ábra). A pozitív családi anamnézissel rendelkező betegek közül 48 (45,5%) volt rohammentes. További alcsoportokban a rohammentesség alakulása: idiopátiás 125 (55%),

szimptómás 258 (45%), kriptogén 288 (50,5%) és új keletű epilepsziás 340 beteg (49,5%) volt. Az egyes csoportok között nem volt szignifikáns különbség a rohammentes és a nem rohammentes betegek között.

9. táblázat Az AED terápia hatékonysága mono-, bi- és politerápiában, összehasonlítva a férfiakat és a nőket, valamint a rohammentességet

AED száma	Betegszám (%), akik AED-t szednek	RM betegszám (%)	A RM betegek %-a a csoporton belül	*p	Betegszám (%) RM férfiak	Betegszám (%) RM nők	**p
1 AED	894 (69,7)	464 (77)	52%	0,60	221 (47,6)	243 (52,4)	0,078
2 AED	286 (22,3)	115 (19)	40%	0,92	56 (48,7)	59 (51,3)	0,20
≥3 AED	102 (8)	24 (4)	24%	0,94	12 (50)	12 (50)	0,50
Összesen	1282 (100)	603 (100)	47%	NA	341 (49,2)	352 (50,8)	NA

RM: rohammentes

*p: rohammentes betegek vs. gyógyszereszedő betegek

**p rohammentes férfiak vs. rohammentes nők

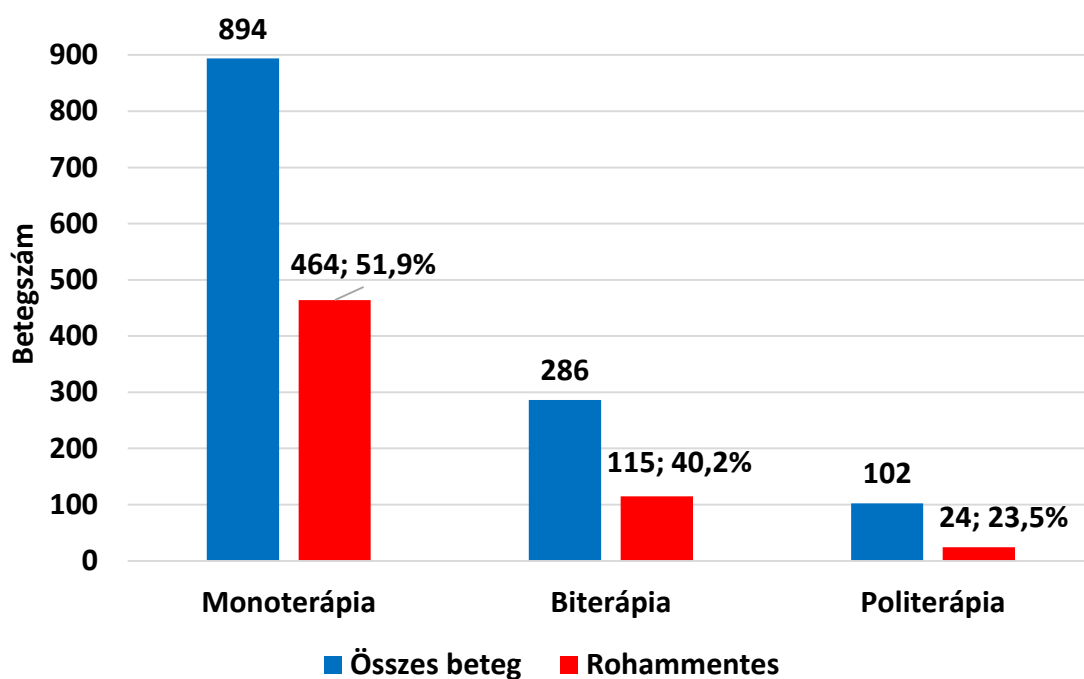
Az összes rohammentes beteg 77%-a a monoterápiás, 19%-a a biterápiás és 4%-a a politerápiás csoportba tartozott. A monoterápiás csoporton belül a betegek több mint fele rohammentes volt, míg azoknak a betegeknek, akik 3 vagy több AED-t szedtek csak 23,5%-uk volt rohammentes (9. ábra). A monoterápiás csoportban a leggyakoribb AED-ok összefüggését a rohammentességgel a 10. ábra mutatja, a biterápiás csoportban a leggyakoribb kombinációk összefüggését a rohammentességgel 11. ábrán láthatjuk. A rohammentes nők és férfiak aránya közel azonos volt minden csoportban, női többséggel.

A rohammentességet befolyásoló kockázati tényezők logisztikus regressziós modellben történő vizsgálatával azt találtuk, hogy szignifikáns hatást gyakorolt a rohammentességre a gyógyszeres szám, ill. egyéb, a központi idegrendszerre (KIR) ható gyógyszer (10. táblázat). Nem volt szignifikáns kapcsolat a nemmel, korcsoporttal, rohamtípussal és az antiepileptikumok mellékhatásával. A gyógyszeres szám növekedése, ill. egyéb KIR-re ható gyógyszer adása szignifikánsan csökkentette a rohammentesség esélyét.

10. táblázat A rohammentességet befolyásoló kockázati tényezők

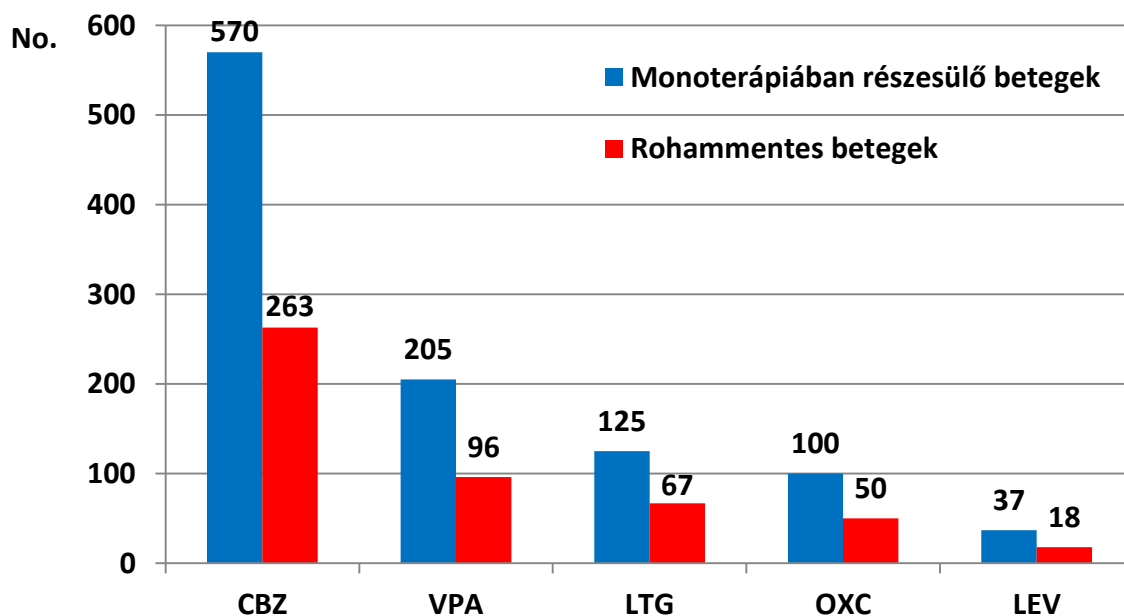
Rohammentesség/ Tényezők	Exp(B) (95% CI)	p	Magyarázat
AED száma: 1 ≥2	3,451 (2,129-5,596) 2,211 (1,315-3,717)	<0,001 0,003	Az AED szám nő, RM csökken.
Egyéb, a KIR-re ható gyógyszer	1,331 (1,002-1,767)	0,048	Csökkenti a RM esélyét.

A non-adherens betegek száma 154 (12%) volt.



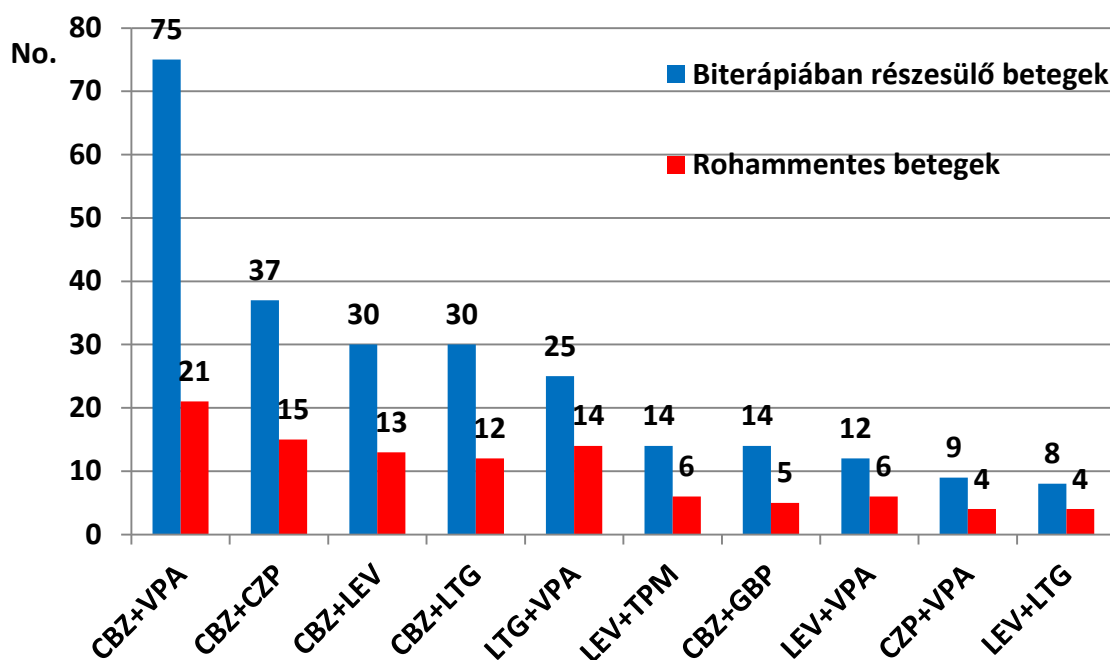
9. ábra

A rohammentesség aránya a mono-, bi- és politerápiás csoporton belül



10. ábra

A monoterápiában leggyakrabban alkalmazott AED-ok összefüggése a rohammentességgel



11. ábra

A biterápia és a rohammentesség összefüggése

5.4. A felírt napi AED dózis (PDD) és a meghatározott napi dózis (DDD)

A vizsgálat és az elemzés ezen részének demográfiai adatait a 2. és 5. táblázat, a kezelés típusát az 6. táblázat tartalmazza.

Az AED-ok DDD, az átlag PDD értékeit és a felírt AED megoszlását a 12. táblázatban foglaltuk össze és a 12. ábra demonstrálja.

Az átlag DDD% szignifikáns ($p < 0,0001$) növekedést mutatott a monoterápiától ($58,54\% \pm 24,04$) a biterápián ($74,38\% \pm 42,89$) át a politerápiáig ($93,68\% \pm 54,82$).

Az átlagos AED dózis férfiaknál szignifikánsan magasabb volt monoterápiában ($p=0,0008$), mint a nőknél.

A leggyakrabban alkalmazott AED hatását a rohammentességre mono-, bi- és politerápiában a 13. ábrán demonstráljuk. A CBZ és az OXC hasonló mintázatot mutatott, figyelembe véve a mono-, bi-, és politerápiában felírt DDD%-ot, de a CBZ-t minden esetben a $DDD < 75\%$ -ában írták fel, míg az OXC-t minden esetben $DDD > 75\%$ -ában (13. ábra, 13. táblázat).

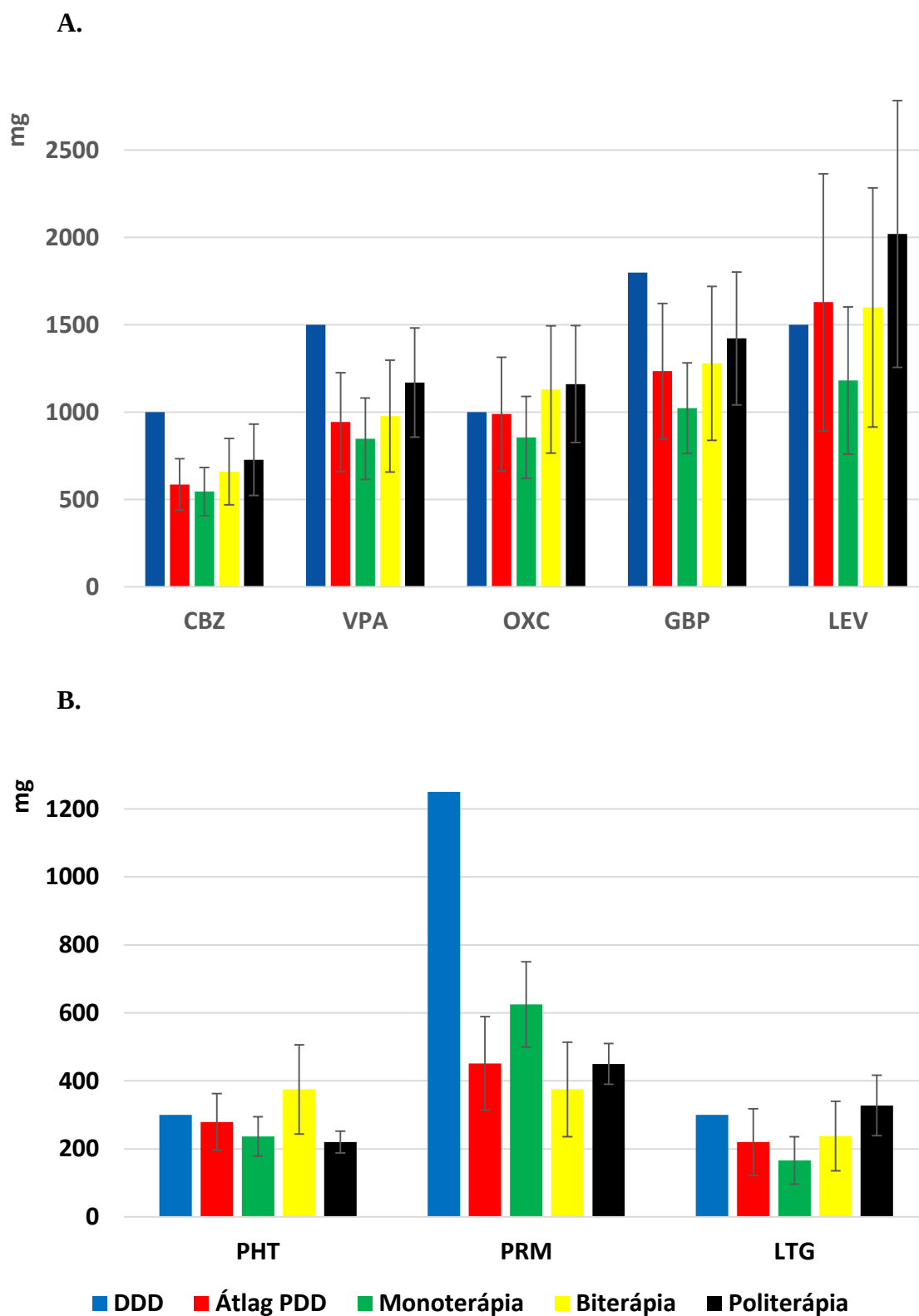
VPA esetén mono-, és biterápiában a PDD a DDD 75%-a alatt maradt, míg politerápiában meghaladta azt, de ez nem növelte a rohammentesség valószínűségét (13. ábra és 13-14. táblázat).

5.4.1. Monoterápia

Az orvosok átlagosan a DDD érték kb. felét, $\frac{3}{4}$ -ét írták fel a betegeknek (12-14. táblázat). Az átlagos DDD% magasabb volt a nem rohammentes betegek körében, kivéve az OXC és a GBP esetén. Szignifikáns különbség csak LTG esetén igazolódott ($p=0,01$). LTG szedők között a nem rohammentes csoportban az átlagos dózis szignifikánsan magasabb volt a rohammentesekkel összehasonlítva. Továbbá a DDD 75%-nál kevesebbet szedő rohammentes betegek száma szignifikánsan több volt ($p=0,032$) (14. táblázat).

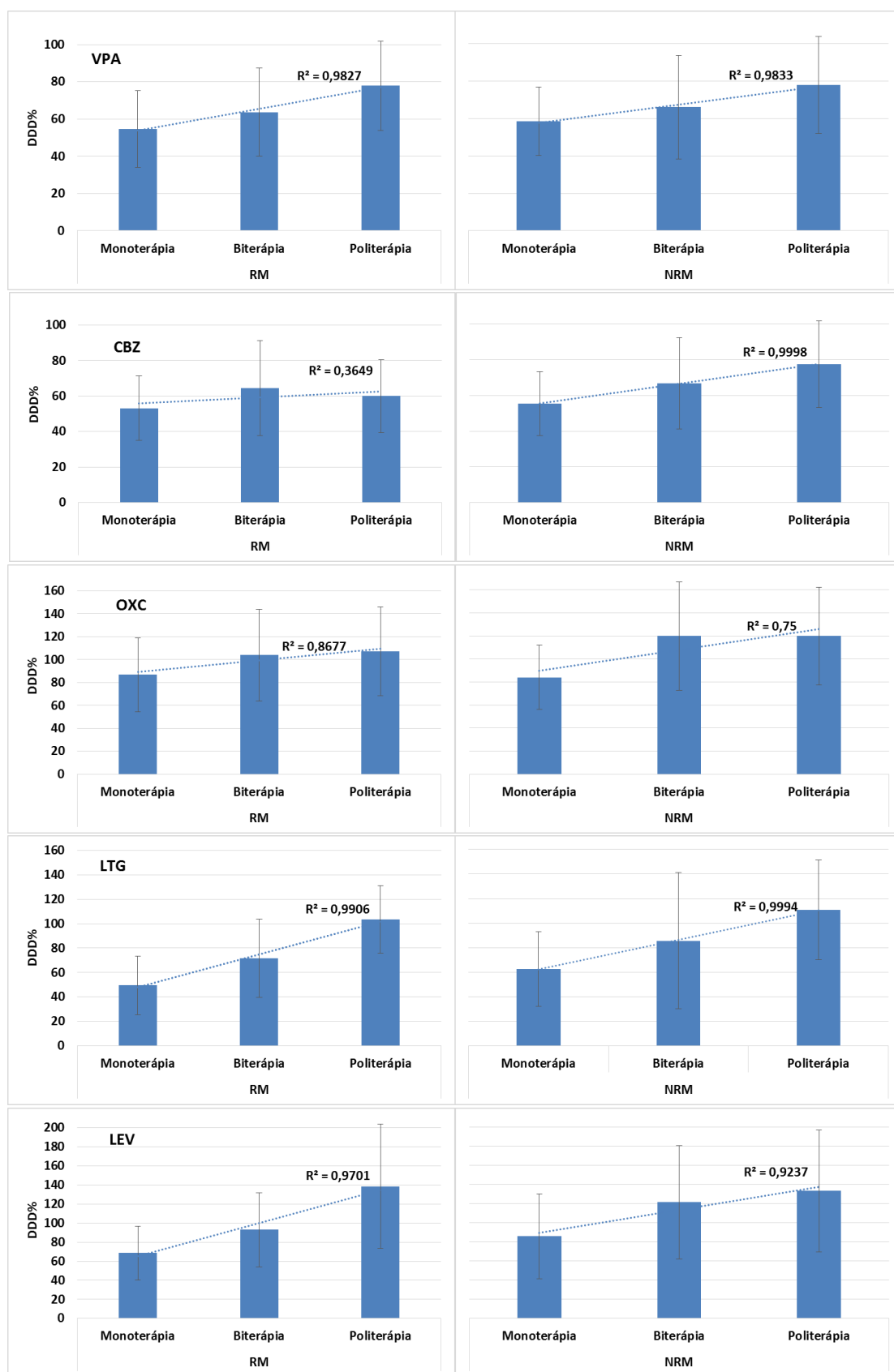
Az átlag DDD% 4 AED esetén meghaladta a DDD 75%-át (CLB:100%, OXC: 86,82%, TPM: 133,3%, LCM: 133.3%).

A kis elemszámú csoportban (<10 beteg vagy <1%) a CLB, CZP, PRM STM, LCM és a TPM tartozott. A betegek 80%-a volt rohammentes ebben a csoportban. Csak a betegek 30%-ának írtak fel a DDD-vel megegyező vagy annál nagyobb dózist (CLB, LCM és TPM), mindegyikük rohammentes volt, akik többsége nő volt (75%; $p < 0,0001$).



12. A és B ábra

A leggyakrabban alkalmazott AED-ok DDD és átlag PDD értéke és megoszlása egyes csoportokban



DDD%: a felírt gyógyszer dózis DDD százaléka, RM: rohammentes, NRM: nem rohammentes

13. ábra

A leggyakrabban felírt AED-ok átlag DDD%-a a rohammentes és nem rohammentes betegek körében mono-, bi- és politerápia esetén

5.4.2. Biterápia

Az átlag PDD 50-75% között volt a következő AED-ok esetén: CBZ, VPA, PRM, CZP, GBP és VGB (12-14. táblázat). LEV-ot szedők között szignifikánsan nagyobb ($p=0,023$) DDD%-ot figyeltünk meg a rohammentes és nem rohammentes csoport között (13-14. táblázat, 12-13. ábra). Magasabb volt a DDD% a CLB és PRM terápiában részesülők között. A betegek nagyobb részének a DDD kevesebb, mint 75%-át írták fel, kivéve: CLB, OXC és PHT.

A kis elemszámú csoportban női dominanciát figyeltünk meg (16 betegből csak 3 volt férfi). A rohammentes betegek aránya $1/3$ alatt volt, mind nő. A betegek több mint $2/3$ -a szedett 100% vagy annál több DDD-nyi AED-ot.

5.4.3. Politerápia

Csak a CBZ, PHT, PRM és CZP esetén maradt a PDD a DDD 75%-a alatt. A rohammentes betegek között az átlag DDD% magasabb volt a TPM, PRM és LEV használók között (12-14. táblázat, 12. ábra).

A nem rohammentes betegek átlagos DDD%-a, összehasonlítva a rohammentes betegek értékeivel magasabb volt, de nem szignifikáns (kivéve a CBZ $p=0,032$ és a GBP $p=0,045$; a LEV és TPM esetén alacsonyabb értéket figyeltünk meg).

A LEV, LTG, OXC és TPM szedő körében mind a rohammentes mind a nem rohammentes csoportban $>75\%$ -nél több DDD-t szedő betegek voltak többségben.

A régebbi típusú AED-ok közül a CBZ és VPA szedők csoportjában szignifikánsan magasabb dózist írtak fel a rohammentes betegeknek biterápiában, mint monoterápiában, de politerápiában a nem rohammenteseknek is.

Az újabb típusú AED-ok közül csak a LEV és LTG mutatott szignifikánsan magasabb DDD%-ot mono-, bi-, és politerápiában a rohammentes és nem rohammentes betegek körében (kivéve a LEV nem rohammentes betegeit politerápiában).

A betegek többsége a DDD $<75\%$ -át kapták monoterápiában (kivéve: OXC). Ez az aránytalanság látható bi-, és politerápiában CBZ-t és CZP-t (monoterápiában nem használták) alkalmazó betegek között.

Érdekességként megjegyzendő, hogy OXC esetén minden csoportban a DDD több mint 75%-át használták a betegek.

A kis esetszámú csoportban csak a betegek 1/5-e volt rohammentes (ezek 2/3-a nő). A betegek 60%-ának a DDD kevesebb, mint 100%-át írták fel. Annak ellenére, hogy PB-ból a DDD háromszorosát írták, a betegek nem voltak rohammentesek.

5.4.4. Logisztikus regressziós analízis

Logisztikus regressziós modellben vizsgáltuk, hogy milyen faktoroknak lehetett szerepe abban, hogy a betegek a DDD 75%-nál kevesebb vagy magasabb AED dózisban részesültek. A függő változó $\leq 75\%$ és a $> 75\%$ DDD volt. Független változó volt a nem, az életkor, az életkor az első epilepsziás rohamkor, a roham típusa, a rohammentesség, az egyéb, a KIR-re ható gyógyszer és az AED-ok száma. Ebben a modellben a nem, az életkor, a rohamtípus, a rohammentesség és az AED-ok száma mutatott szignifikáns kapcsolatot (11. táblázat). A betegek kora az első rohamkor és az egyéb, KIR-re szedett gyógyszerek nem voltak hatással a DDD%-ra.

A nem szignifikáns prediktor volt, a férfiak gyakrabban kaptak 75%-nál kisebb dózist ($p=0,001$; $\text{Exp}(B)= 1,456$; 95% CI: 1,169-1,813).

A 65 évesnél idősebb betegek között kisebb volt az esélye annak, hogy a DDD 75%-ánál nagyobb dózisban szedjen AED-ot ($p=0,022$; $\text{Exp}(B)= 1,449$; 95% CI: 1,055-1,989).

Fokális roham esetén nagyobb eséllyel kapott a beteg a DDD 75%-nál nagyobb dózisú AED-ot ($p=0,002$; $\text{Exp}(B)= 0,707$; 95% CI: 0,568-0,881), mint generalizált epilepszia esetén 75%-nál kisebb dózist.

A rohammentesség esélyét nem növelte a 75% DDD-nél nagyobb dózis ($p= 0,027$, $\text{Exp}(B)= 0,773$; 95% CI: 0,616-0,971).

A gyógyszerszám növekedésével nő az esély arra, hogy a beteg 75% feletti DDD mennyiséget kapjon.

Az átlagos AED dózis szignifikánsan magasabb volt a férfiak körében, mint a nőknél, de csak monoterápia esetén ($p=0,0008$).

11. táblázat A 75%-os DDD értéket magyarázó tényezők

DDD 75%/ Tényezők	Exp(B) (95% CI)	p	Magyarázat
Rohammentesség	0,773 (0,616-0,971)	0,027	RM esélye nem nő a dózissal
Roham típusa	0,707 (0,568-0,881)	0,002	Fokális roham >75% DDD
Nem	1,456 (1,169-1,813)	0,001	Férfi nem <75% DDD
Kor	1,449 (1,055-1,989)	0,022	65 év feletti kor <75% DDD

12. táblázat Az AED-ok DDD és átlag PDD értéke valamint megoszlása egyes csoportokban

AED	DDD ^a (mg)	Átlag PDD±SD (mg)	A felírt AED-ok száma és százaléka (%) monoterápiában N=894	Átlag PDD±SD monoterápiában (mg)	A felírt AED-ok száma és százaléka (%) biterápiában N=572	Átlag PDD±SD biterápiában (mg)	A felírt AED-ok száma és százaléka (%) politerápiában N=324	Átlag PDD±SD politerápiában (mg)
Régi típusú AED								
CBZ	1000	586,7±147,5	449 (50,2)	546±138,2	173 (30,2)	659,8±189,4	40 (12,3)	727,5±203,9
VPA	1500	943,9±282,7	197 (22,0)	848,4±232,8	122 (21,3)	977,9±320,5	65 (20,1)	1170±312,9
PHT	300	279,2±83,3	11 (1,2)	236,4±57,9	8 (1,4)	375±131,2	5 (1,5)	220±32
PRM	1250	451,4±137,3	4 (0,4)	625±125	9 (1,6)	375±138,9	5 (1,5)	450±60
CZP	8	2,3±1,4	2 (0,2)	2,4±1,6	43 (7,5)	2,4±1,4	34 (10,5)	2,3±1,3
CLB	20	20,1±7,7	1 (0,1)	20±0	9 (1,6)	20,6±9,5	12 (3,7)	19,8±7
STM	400	383,3±150	1 (0,1)	200±0	3 (0,5)	466,7±177,8	2 (0,6)	350±50
PB	100	233,3±88,9	-	-	2 (0,3)	200±100	1 (0,3)	300±0
Új típusú AED								
LTG	300	220,2±97,6	118 (13,2)	166,4±69,6	74 (12,9)	237,8±102,4	47 (14,5)	327,7±88,8
OXC	1000	989,5±325,2	61 (6,8)	855,7±234,2	30 (5,2)	1130±364	23 (7,1)	1160,9±334,6
LEV	1500	1629,9±735,4	35 (3,9)	1181,4±421	64 (11,2)	1600±684,4	45 (13,9)	2021,1±763,7
GBP	1800	1234,8±387,5	13 (1,5)	1023±259,2	24 (4,2)	1279,2±440,6	9 (2,8)	1422,2±380,2
TPM	300	334,2±127,1	1 (0,1)	400±0	4 (0,7)	375±125	14 (4,3)	317,9±132,1
LCM	300	306,3±82	1 (0,1)	400±0	6 (1,0)	300±66,7	9 (2,8)	300±88,9
VGB	2000	1500±500	-	-	1 (0,2)	1000±0	1 (0,3)	2000±0
ZNS	200	312,5±89,6	-	-	-	-	12 (3,7)	312,5±89,6

AED: antiepilepticum, DDD: defined daily dose, PDD: prescribed daily dose, SD: standard deviation, mg: milligramm, N: betegek száma, CBZ: karbamazepin, VPA: valproát, PHT: fenitoin, PRM: primidon, CZP: klonazepam, CLB: klobazam, STM: szultiam, PB: fenobarbitál, LTG: lamotrigin, OXC: oxkarbazepin, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramat, LCM: lakosamid, VGB: vigabatrin, ZNS: zonisamid;^aWHO 2013 (updated 16 Dec 2015)

13. táblázat Átlag PDD és DDD% SD értékkel “rohammentes” (RM) és “nem rohammentes” (NRM) csoportokban mono-, bi-, és politerápia esetén AED-onként.

AED		Monoterápia			Biterápia			Politerápia		
		Átlag PDD [mg] (átlag DDD%)	SD	p ₁	Átlag PDD [mg] (átlag DDD%)	SD	p ₂	Átlag PDD [mg] (átlag DDD%)	SD	p ₃
Régi típusú AED										
CBZ	RM	531 (53.1)	181.9 (18.2)	0,17	644.4 (64.44)	268.3 (26.8)	0,56	600 (60)	204.5 (20.5)	0,032*
	NRM	554.9 (55.5)	178.7 (17.9)		668.3 (66.8)	254.8 (25.5)		775.9 (77.6)	241.6 (24.2)	
VPA	RM	820.5 (54.7)	310.7 (20.7)	0,18	954.6 (63.6)	354.6 (23.6)	0,61	1168.8 (77.9)	360 (24)	0,99
	NRM	877.8 (58.5)	274.5 (18.3)		991.1 (66.1)	414.2 (27.6)		1170.5 (78)	388.8 (25.9)	
PHT	RM	225 (75)	50 (16.7)	0,63	375 (125)	219.4 (73.1)	0,99	200 (66.6)	0 (0)	N/C
	NRM	242.9 (81)	78.7 (26.2)		375 (125)	82.9 (27.6)		225 (75)	43.2 (14.4)	
PRM	RM	625 (50)	125 (10)	0,99	400 (32)	200 (16)	0,61	500 (40)	0 (0)	N/C
	NRM	625 (50)	125 (10)		343.8 (27.5)	103.6 (8.29)		437.5 (35)	62.5 (5)	
CLB	RM	20 (100)	0 (0)	N/C	21.7 (108.3)	8.5 (42.5)	0,82	15 (75)	5 (25)	0,32
	NRM	0 (0)	0 (0)		20 (100)	11.5 (57.7)		20.7 (103.5)	10.7 (53.5)	
CZP	RM	2.4 (29.7)	1.6 (20.3)	N/C	2.4 (29.7)	1.7 (21)	0,89	1.5 (18.8)	0.9 (11.2)	0,11
	NRM	0 (0)	0 (0)		2.4 (30.6)	1.8 (22.6)		2.4 (30)	1.7 (21.4)	
STM	RM	200 (50)	0 (0)	N/C	600 (150)	0 (0)	N/C	0 (0)	0 (0)	N/C
	NRM	0 (0)	0 (0)		400 (100)	200 (50)		350.8 (87.7)	50 (12.5)	
PB	RM	-	-	-	100 (100)	0 (0)	N/C	0 (0)	0 (0)	N/C
	NRM	-	-		300 (300)	0 (0)		300	0 (0)	
Új típusú AED										
LTG	RM	148.2 (49.41)	72.5 (24.2)	0,02*	215.4 (71.8)	96.1 (32)	0,19	310 (103.3)	83.1 (27.7)	0,50
	NRM	187.7 (62.6)	91.5 (30.5)		256.9 (85.6)	166.3 (55.4)		332.4 (110.8)	122 (40.7)	
OXC	RM	868.2 (86.8)	322.1 (32.2)	0,73	1038.5 (103.9)	401 (40.1)	0,32	1071.4 (107.1)	388 (38.8)	0,49
	NRM	841.1 (84.11)	277.9 (27.8)		1200 (120)	471.5 (47.2)		1200 (120)	424.3 (42.43)	
LEV	RM	1029.5 (68.6)	422.9 (28.2)	0,19	1394 (92.9)	587.3 (39.2)	0,029*	2077 (138.5)	978.6 (65.2)	0,81
	NRM	1285.4 (85.7)	660.9 (44.1)		1819.4 (121.3)	890 (59.3)		1998.5 (133.2)	956.9 (63.8)	
GBP	RM	1249.9 (69.4)	519.7 (28.9)	0,14	1214.3 (67.5)	491.2 (27.3)	0,71	1049.9 (58.3)	149.9 (8.3)	0,045*
	NRM	922.1 (51.2)	240.5 (13.3)		1305.7 (72.5)	605.3 (33.6)		1528.6 (84.9)	402.5 (22.4)	

13. táblázat folytatása

TPM	RM	400 (133.3)	0 (0)	N/C	200 (66.7)	0 (0)	N/C	333.3 (111.1)	94.3 (31.4)	0,81
	NRM	0 (0)	0 (0)		433.3 (144.4)	124.7 (41.6)		313.7 (104.6)	194 (64.7)	
LCM	RM	400 (133.3)	0 (0)	N/C	0 (0)	0 (0)	N/C	300 (100)	100 (33.3)	0,99
	NRM	0 (0)	0 (0)		300 (100)	81.7 (27.2)		300 (100)	92.6 (30.9)	
VGB	RM	-	-	-	1000 (50)	0 (0)	N/C	0 (0)	0 (0)	N/C
	NRM	-	-		0 (0)	0 (0)		2000 (100)	0 (0)	
ZNS	RM	-	-	-	-	-	-	150 (75)	0 (0)	N/C
	NRM	-	-		-	-		327.3 (163.6)	96.2 (48.1)	

N/C: nem számítható; * $p \leq 0.05$; AED: antiepilepticum, DDD%: a felírt gyógyszer dózis DDD százaléka, PDD: prescribed daily dose, SD: standard deviation, mg: milligramm, CBZ: karbamazepin, VPA: valproát, PHT: fenitoin, PRM: primidon, CZP: konazepam, CLB: klobazam, STM: szultiam, PB: fenobarbitál, LTG: lamotrigin, OXC: oxkarbazepin, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramát, LCM: lakosamid, VGB: vigabatrin, ZNS: zonisamid

14. táblázat A $\leq 75\%$ és $>75\%$ DDD% megoszlása a rohammentes (RM) és nem rohammentes csoportokban (NRM) monoterápia, biterápia, és politerápia esetén a leggyakrabban alkalmazott AED-onként.

AED	DDD	Monoterápia			Biterápia			Politerápia		
		RM %	NRM %	P ¹	RM %	NRM %	P ²	RM %	NRM %	P ³
CBZ	$\leq 75\%$	205 (87,6)	189 (87,9)	0,92	47 (74,6)	73 (66,4)	0,31	8 (72,7)	13 (44,8)	0,16
	$>75\%$	29 (12,4)	26 (12,1)		16 (25,4)	37 (33,6)		3 (27,3)	16 (55,2)	
VPA	$\leq 75\%$	85 (86,7)	86 (86,9)	0,99	34 (77,3)	49 (62,8)	0,11	8 (50)	23 (46,9)	0,99
	$>75\%$	13 (13,3)	13 (13,1)		10 (22,7)	29 (37,2)		8 (50)	26 (53,1)	
PHT	$\leq 75\%$	3 (75)	3 (42,9)	0,85	1 (25)	0 (0)	0,5	1 (100)	3 (75)	0,99
	$>75\%$	1 (25)	4 (57,1)		3 (75)	4 (100)		0 (0)	1 (25)	
LEV	$\leq 75\%$	16 (83,3)	11 (64,7)	0,26	21 (63,6)	13 (41,9)	0,13	4 (30,8)	10 (31,3)	0,99
	$>75\%$	3 (16,7)	6 (35,3)		12 (36,4)	18 (58,1)		9 (69,2)	22 (68,7)	
GBP	$\leq 75\%$	3 (75)	9 (100)	0,31	4 (57,1)	11 (64,7)	0,99	2 (100)	3 (42,9)	0,46
	$>75\%$	1 (25)	0 (0)		3 (42,9)	6 (17,6)		0 (0)	4 (57,1)	
LTG	$\leq 75\%$	58 (89,2)	39 (73,6)	0,032*	21 (61,8)	23 (57,5)	0,81	3 (30)	8 (21,6)	0,68
	$>75\%$	7 (10,8)	14 (26,4)		13 (38,2)	17 (42,5)		7 (70)	29 (78,4)	
OXC	$\leq 75\%$	13 (39,4)	12 (42,9)	0,8	4 (30,8)	4 (23,5)	0,7	2 (28,6)	3 (18,8)	0,63
	$>75\%$	20 (60,6)	16 (57,1)		9 (69,2)	13 (76,5)		5 (71,4)	13 (81,2)	

* $p \leq 0.05$ AED: antiepilepticum, DDD%: a felírt gyógyszer dózis DDD százaléka, CBZ: carbamazepine, VPA: valproate, PHT: phenytoin, LTG: lamotrigine, OXC: oxcarbazepine, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin

5.5. AED-ok és egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek együttlészedése

Az AED-on kívül 279 beteg (a gyógyszereszedők 22%-a) szedett más, a KIR-re ható gyógyszert (ATC N05 és N06 csoportba tartoztak) (15. táblázat és 14. ábra). A monoterápiás csoporton belül a rohammentes és nem rohammentes alcsoportok esetén mind az egy ($p=0,025$), mind a kettő vagy több ($p=0,029$), egyéb, a KIR-re ható gyógyszert szedők között szignifikáns különbséget találtunk, nemi különbség nem volt. Ha összehasonlítottuk a rohammentességet az egyéb, KIR-re ható gyógyszert nem szedőkkel, a különbség sokkal kifejezettebb ($p=0,0032$) volt.

Ha vizsgáltuk a kettő vagy több egyéb, a KIR-re ható gyógyszert szedők rohammentes és nem rohammentes alcsoportjait, azok szignifikánsan különböztek egymástól a rohammentesek hátrányára ($p=0,016$).

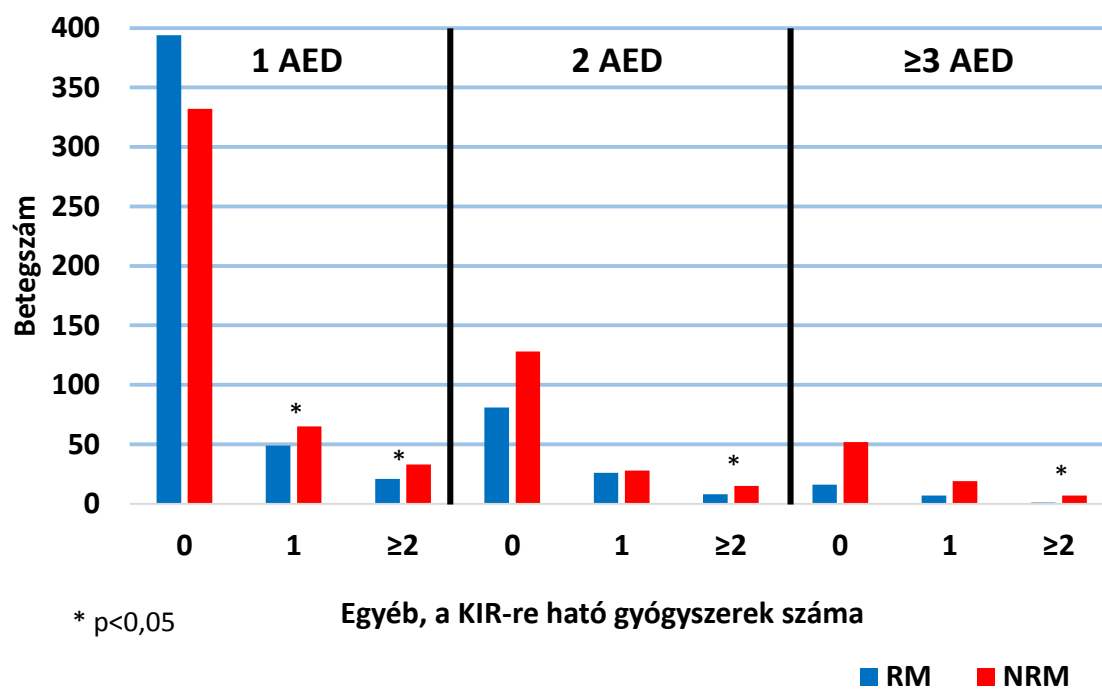
Az összes legalább egy egyéb, a KIR-re ható gyógyszert szedőket összehasonlítva az összes ilyen gyógyszert nem szedőkkel, szintén szignifikáns különbséget találtunk ($p=0,0091$). A rohammentesség független volt az AED számától, de a rohammentes betegek aránya csökkent az AED számának növekedésével és az együtt szedett egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek számának párhuzamos növekedésével.

A 279 betegből mindössze 22 (8%) szedett olyan pszichoaktív gyógyszert, amely az AED-ok hatását befolyásolhatta, de csak 12 beteget találtunk, akik olyan AED-t szedtek, amelyekkel interakcióba léphettek. Ők az alábbi pszichiátriai gyógyszereket szedték: bupropion, fluoxetine (2 beteg), quetiapine (3 beteg), risperidone (2 beteg), sertraline (4 beteg), trazodone (1 beteg), zopiclone (1 beteg). Az irodalmi adatok alapján a fenti gyógyszerek a következő AED-okkal léphettek interakcióba: CBZ, LTG, PHT és VPA. A 12 betegből 2 nőbetegnél jelentkeztek olyan ADR-ok, amelyeket a fenti interakciók magyarázhattak. Az egyik beteg bupropiont és risperidont szedett együtt CBZ-nel (mindkettő növelheti a szérum szintjét), ennél a betegnél kettős látás jelentkezett, amely a CBZ toxikus tünete. A másik beteg sertralint és VPA-ot kapott és jelentős súlygyarapodásról számolt be.

15. táblázat Egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek AED terápia során. Szignifikáns különbség (* $p < 0,05$) az **“1 AED” csoporton** belül, és valamennyi ≥ 2 KIR-re ható gyógyszert szedő csoportban a rohammentes és a nem rohammentes csoport között, a rohammentesek hátrányára.

AED száma	Egyéb, KIR-re ható gyógyszerek száma	Összes beteg	Összes férfi	RM	Férfi	NRM	Férfi
			összes nő		Nő		Nő
1 (894 beteg)	0	726 (81,2%)	348 (47,9%)	394 (54,3%)	185 (47%)	332 (45,7%)	163 (49,1%)
			378 (52,1%)		209 (53%)		169 (50,9%)
	1	114 (12,8%)	56 (49,1%)	49 (43%)	26 (53,1%)	65 (57%)*	30 (46,2%)
			58 (50,9%)		23 (46,9%)		35 (53,8%)
	≥ 2	54 (6%)	23 (42,6%)	21 (38,9%)	10 (47,6%)	33 (61,1%)*	13 (39,4%)
			31 (57,4%)		11 (52,4%)		20 (60,6%)
2 (286 beteg)	0	209 (73,1%)	105 (50,2%)	81 (36%)	42 (52,4%)	128 (64%)	63 (47,3%)
			104 (49,8%)		39 (47,6%)		65 (52,7%)
	1	54 (18,9%)	21 (38,9%)	26 (48,1%)	10 (38,5%)	28 (51,9%)	11 (39,3%)
			33 (61,1%)		16 (61,5%)		17 (60,7%)
	≥ 2	23 (8%)	11 (47,8%)	8 (34,8%)	4 (50%)	15 (65,2%)*	7 (46,7%)
			12 (52,2%)		4 (50%)		8 (53,3%)
≥ 3 (102 beteg)	0	68 (66,7%)	31 (45,6%)	16 (23,5%)	7 (43,8%)	52 (76,5%)	24 (46,2%)
			37 (54,4%)		9 (56,2%)		28 (53,8%)
	1	26 (25,5%)	11 (42,3%)	7 (26,9%)	5 (71,4%)	19 (73,1%)	6 (31,6%)
			15 (57,7%)		2 (28,6%)		13 (68,4%)
	≥ 2	8 (7,8%)	2 (25%)	1 (12,5%)	0 (0%)	7 (87,5%)*	2 (28,6%)
			6 (75%)		1 (100%)		5 (71,4%)
N=1282	0	1003 (78%)		603		679	
	≥ 1	279 (22%)					

AED: antiepilepticum, ADR: Adverse drug reaction/Nemkívánatos gyógyszerhatások (mellékhatások), KIR: központi idegrendszer, RM: rohammentes, NRM: nem rohammentes



14. ábra

Egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek, AED és rohammentesség összefüggése

5.6. Nemkívánatos gyógyszerhatások

Azok a betegek, akik monoterápiában részesültek, kevesebb ADR-t jelentettek, mint akik bi-, vagy politerápiában. Szignifikánsan több nő jelentett ADR-t a monoterápiás csoportban ($p=0,0032$; 16. táblázat). Bár biterápiában sokkal több nő ADR-a került rögzítésre, a különbség nem szignifikáns.

16. táblázat A nemkívánatos gyógyszerhatást (ADR) jelentő betegek száma, a jelenleg alkalmazott antiepileptikus (AED) kezelés mellett, a kezelés típusaként, nemenként, és ezek összefüggése az ADR-val. AED monoterápia alkalmazásakor az ADR szignifikánsan nagyobb arányú a nőkben, mint a férfiakban.

A kezelés típusa/ ADR	Összes beteg	Férfi	Nő	p
Monoterápia	894 (69,7%)	427 (47,8%)	467 (52,2%)	0,91
ADR	147 (16,4%)	51 (34,3%)	96 (65,7%)	0,0032*
Biterápia	286 (22,3%)	137 (47,9%)	149 (52,1%)	0,94
ADR	53 (18,5%)	18 (33,9%)	35 (66,1%)	0,061
Politerápia	102 (8%)	44 (43,1%)	58 (56,8%)	0,46
ADR	24 (23,5%)	9 (37,5%)	15 (62,5%)	0,65
Összesen:	1282 (100%)	608 (47,4%)	674 (52,6%)	ref.

*szignifikáns eltérés

ADR: Adverse drug reaction/Nemkívánatos gyógyszerhatások (mellékhatások)

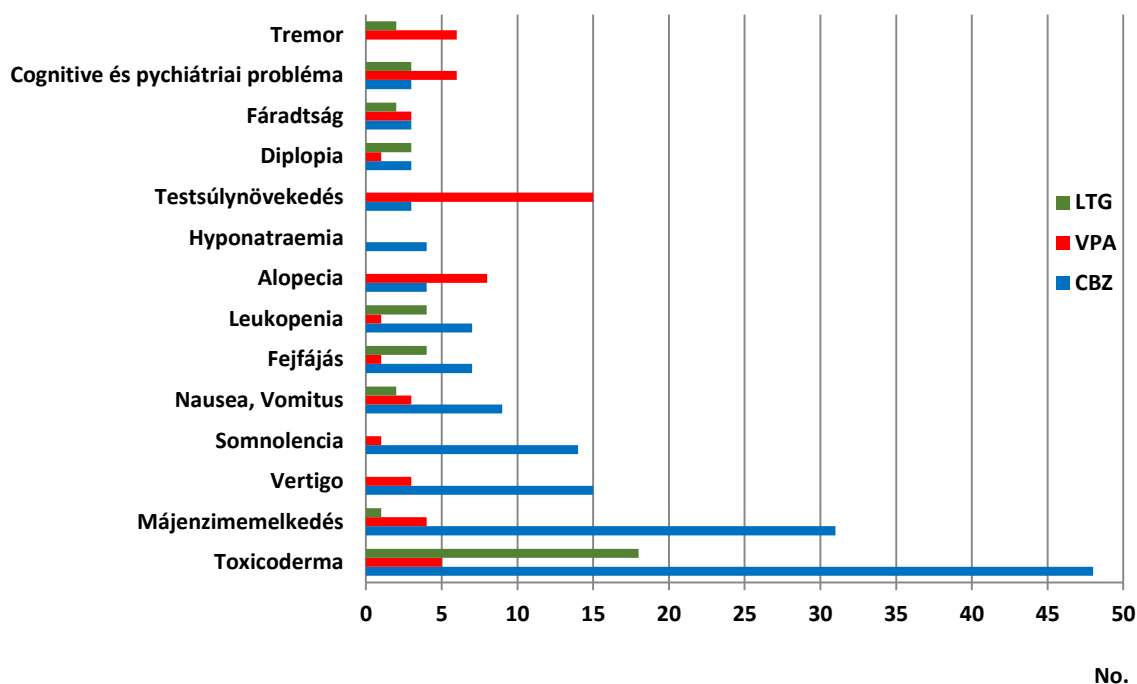
Az 1528 betegből az AED kezelése során 247 beteg jelentett 1 vagy több ADR-t (incidenciája 16,2%). A gyógyszerenkénti ADR jelentést a 17. táblázat tartalmazza, a leggyakoribb, egyes AED-okra jellemző ADR-okat a 15. ábra demonstrálja. A nők szignifikáns dominanciája figyelhető meg (158 nő, 64% vs. 89 férfi, 36%). 195 beteg (80%) jelentett 1 ADR-t, míg 52 (20%) kettőt vagy többet. Szignifikáns nemi különbség tapasztalható az 1 ADR ($p=0,0078$) és 2 ADR ($p=0,0085$) csoportban (18. táblázat). A rohammentes és nem rohammentes betegek között nem volt szignifikáns különbség.

17. táblázat A valaha is antiepileptikus kezelésben részesült betegek jelentett ADR-ok száma AED-onként

Jelentett ADR	CBZ	VPA	LTG	OXC	GBP	LEV	ZNS	TPM	PHT	PRM	CLB	CZP	MEP	PGB	Σ
Toxicoderma	38	5	17	6	2	2	2	0	3	1	1	1	0	0	78
Májfunkciószavar	29	6	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	37
Somnolencia	16	5	3	1	1	0	0	3	0	2	0	1	0	0	32
Vertigo	15	2	0	5	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	31
Psychiátriai problémák	10	4	5	0	3	2	1	2	0	0	2	2	0	0	31
Egyéb	6	3	3	3	0	0	1	0	3	1	1	0	0	0	21
Nausea, vomitus	10	3	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	19
Testsúlynövekedés	4	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18
Fejfájás	8	1	4	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	17
Alopecia	3	9	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	16
Fáradtság	4	2	0	2	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	14
Tremor	0	6	3	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	13
Egyensúlyzavar	4	1	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Diplopia	3	1	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
GIT probléma	5	2	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10
Nem ismert (nem rögzítették csak a tényét)	4	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	10
Pruritus	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
Leucopenia	2	2	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	7
Rossz közérzet	2	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7
Testsúlycsökkenés	0	2	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	6
Hyponatraemia	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Növekedett roham frekvencia	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	4
Pancytopenia	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Szájnyálkahártya fekély	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Hypaesthesia	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Hyperhydrosis	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Nystagmus	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Obstipatio	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Diarrhoea	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Thrombocytopenia	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Összesen	185	74	54	25	16	15	13	12	8	7	7	5	1	1	423

ADR: Adverse drug reaction/Nemkívánatos gyógyszerhatások (mellékhatások); AED: antiepilepticum; GIT: gasztrointesztinális traktus; CBZ: karbamazepin, VPA: valproát, LTG: lamotrigin, OXC: oxkarbazepin, LEV: levitiracetam, GBP: gabapentin, PHT: fenitoin, TPM: topiramat, ZNS: zonisamid, PRM: primidon, CLB: klobazam, CZP: klonazepam, MEP: mefenition, PGB: pregabalin; Σ: összesen

A 247 beteg 326 AED-hoz köthetően 423 ADR-t jelentett, ezek többsége nőktől származott (217, 66,6%), férfaitól mindössze 109 (33,4%).



15. ábra
Leggyakoribb AED-ok és mellékhatásai

18. táblázat Az egy, illetve kettő vagy több ADR-t jelentő betegek nemek és rohammentesség szerinti megoszlása

	Összes beteg	Férfi Nő	p	RM	Férfi Nő	NRM	Férfi Nő
1 ADR	195 (78,9%)	74 (37,9%) 121 (62,1%)	0,0078	95 (48,7%)	39 (41,1%) 56 (58,9%)	100 (51,3%)	35 (35%) 65 (65%)
≥2 ADR	52 (21,1%)	15 (28,8%) 37 (71,2%)	0,0085	24 (46,2%)	6 (25%) 18 (75%)	28 (53,8%)	9 (32,1%) 19 (67,9%)
Összesen:	247 (100%)	89 (36%) 158 (64%)	<0,0001	119 (48,2%)	45 (37,8%) 74 (62,2%)	128 (51,8%)	44 (34,4%) 84 (65,6%)

RM: rohammentes

NRM: nem rohammentes

ADR: Adverse drug reaction/Nemkívánatos gyógyszerhatások (mellékhatások)

A leggyakrabban ADR-t okozó AED a CBZ volt (42%; férfiak vs. nők 37,2% vs. 62,8%), amelyet a VPA (19,94%; férfiak vs. nők 29,2% vs. 70,8%) és a LTG követett (13,5%; férfiak vs. nők 22,7% vs. 77,3%). A CBZ toxikodermát, hepatotoxicitást (emelkedett májfunkciós értékek – a referencia érték felső határának több mint kétszeresére emelkedett egy vagy több az alábbiak közül: ALT, AST, gamma-GT és tBilirubin), szédülést, aluszékonyságot, enyhe depressziót szorongással vagy anélkül és hányást (vagy hányingert) okozott. A VPA mellékhatásai között a testsúlynövekedést, hajhullást, tremort és hepatotoxicitást (emelkedett májfunkciós értékek) találtuk, ritkán enyhe depressziót, szorongást. A LTG által okozott ADR-ok a toxikoderma és ritkán az enyhe depresszió,

szorongás volt. Az OXC esetében toxikodermát és szédülést láttunk a leggyakrabban. A többi AED által okozott ADR kevesebb volt, mint öt eset. Az AED-ot szedők között a depresszió (szorongással, vagy anélkül) az összes jelentett mellékhatásoknak mindössze 7%-a volt, valamennyi betegben enyhe fokú. Ezek a betegek kezelést kaptak és szorosabban monitorozták őket. Öngyilkossági szándékról, kísérletről vagy befejezett öngyilkosságról nincs tudomásunk.

Farmakovigilancia riportot a 19-21. táblázatokban foglaltuk össze. A riport készítése során minden beteget bevontunk aki az ambulánslapok alapján valaha is szedett AED-t. Meglepetés volt, hogy az újabb típusú AED-ok egynél nagyobb PRR és ROR értékeket mutattak (kivéve: LEV).

19. táblázat A valaha is antiepileptikumot szedő és ADR-t jelentő betegek száma, a PRR és ROR értékekkel

AED	A valaha AED-ot szedő betegek szám	ADR-t jelentők száma (%)	PRR	ROR
CBZ	1042	137 (13,1)	1,28	1,32
VPA	547	65 (11,9)	1,06	1,07
LTG	329	44 (13,4)	1,21	1,24
LEV	173	15 (8,7)	0,75	0,73
OXC	156	18 (11,5)	1,02	1,02
CZP	135	4 (3)	0,25	0,23
PHT	123	8 (6,5)	0,56	0,53
GBP	87	11 (12,6)	1,12	1,14
PRM	52	5 (9,6)	0,85	0,83
CLB	43	5 (11,6)	1,03	1,03
TPM	40	7 (17,5)	1,56	1,68
ZNS	19	5 (26,3)	2,35	2,83

AED: antiepilepticum, PRR: Proportional Reporting Ratio, ROR: Reported Odds Ratio, CBZ: karbamazepin, VPA: valproát, PHT: fenitoin, PRM: primidon, CZP: klonazepam, CLB: klobazam, LTG: lamotrigin, OXC: oxkarbazepin, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramát, ZNS: zonisamid

A régi és új típusú AED-ok mellékhatás PRR eredményei nem igazoltak statisztikai különbséget (20. táblázat). Azokat az AED-okat, amelyek az EMEA szignál detekció kritériumait teljesítik 21. táblázatban foglaltam össze.

20. táblázat Régi és új típusú AED-ok PRR és 95% CI alsó értékének összehasonlítása. Eszerint az új antiepileptikumoknak nincs kedvezőbb mellékhatás profilja

AED	PRR	95% CI alsó értéke	χ^2	p
Régi típusú AED	0.86	0.67	2.42	0.12
Új típusú AED	1.16	0.97	2.42	0.12

AED: antiepilepticum, PRR: Proportional Reporting Ratio, CI: konfidencia intervallum

21. táblázat Az EMA szignál detekció kritériumainak megfelelték

AED és ADR	PRR	95% CI alsó értéke	χ^2	p
CBZ hepatotoxicitás	4,63	3,87	19,57	<0,0001
CBZ pruritus	10,22	8,15	7,55	0,006
VPA tremor	4,06	3,0	7,7	0,0055
VPA súlygyarapodás	16,59	15,51	47,62	<0,0001
VPA alopecia	6,1	5,14	17,43	<0,0001
OXC vertigo	3,03	2,16	6,16	0,013
GBP vertigo	3,73	2,81	7,52	0,006
TPM somnolencia	3,84	2,81	6,17	0,013

AED: antiepilepticum, ADR: Adverse drug reaction/Nemkívánatos gyógyszerhatások (mellékhatások), PRR: Proportional Reporting Ratio, CI: konfidencia intervallum, CBZ: karbamazepin, VPA: valproát, OXC: oxkarbazepin, GBP: gabapentin, TPM: topiramát

6. Megbeszélés

Az epilepsziás betegek kezelése komplex feladat. A rohammentesség elérésére fontos az epilepszia típusának, az epilepszia szindrómának megfelelő AED alkalmazása. Az AED és a dózis kiválasztásában hangsúlyozni kell az egyénre szabott kezelés fontosságát is. A befolyásoló tényezők lehetnek: az életkor, a nem, a testsúly, a társbetegségek, a potenciális gyermekvállalás lehetősége, a gyógyszerinterakciók, a nem várt gyógyszerhatások, az individuális különbség a gyógyszermetabolizmusban, az életvitel (Perucca and Tomson, 2011; Brodie et al., 2013b). A döntésben segítenek a rendelkezésre álló bizonyítékok a randomizált klinikai vizsgálatok adatai alapján, a DDD értékek és a gyógyszer szint meghatározások. Emellett a mindennapi klinikai gyakorlatban hasznos lehet a helyi adatbázisok alapján, nagy betegpopuláción végzett kezelések vizsgálata is. Ezt alátámasztja, hogy az általunk alkotott Kelet-Magyarországi Epilepszia Adatbázis elemzésével olyan új ismeretekhez jutottunk, amelyek hatással lesznek a klinikánkon folyó epilepszia gondozásra.

6.1. Az adatbázis betegeinek általános és epileptológiai jellemzése

A betegcsoportokban a nemi megoszlás közel azonos volt, kivétel a gyermekkori kezdetű epilepsziások csoportja, ahol szignifikánsan több volt a nő. Az elemzéskor az átlagos betegségtartam 9,54 év, annak ellenére, hogy 686 újonnan diagnosztizált epilepsziás beteget regisztráltunk a közel 20 éves vizsgálati periódusban. Bár a szakrendelés profilja alapján felnőtt beteget lát el, mégis a betegek kb. 1/5-e gyermekkori és 1/6-a serdülőkori kezdetű epilepsziában szenvedett. A magyarázata, hogy a betegek a 16 éves életkor betöltése után a gyermek epileptológiai szakrendelésről teljes dokumentációval átkerültek a felnőtt szakrendelésre.

Amint az irodalmi adatok alapján várhattuk volna, 50 éves kor felett nem tapasztaltunk második csúcsot az újonnan diagnosztizált betegek incidenciájában, annak ellenére, hogy ebben az életkorban a stroke gyakoribbá válik, és ahogy az adatbázisunkban is megfigyeltük, a szimptómás epilepszia leggyakoribb oka volt.

Adatbázisunkban a generalizált epilepsziák aránya az irodalmi adatokkal összehasonlítva magasabb volt, mint általában a felnőtt, újonnan diagnosztizált epilepsziás populációban (Stephen et al., 2012). Ennek egyik magyarázata lehet, hogy a szakrendelés 16 éves kortól fogadja a beteget, akik között a gyermekgyógyászatban már gondozott idiopátiás generalizált epilepsziások is szerepeltek.

A szimptómás epilepszia leggyakoribb okai a stroke, fejsérülés és veleszületett/perinatális betegségek voltak. Ezen betegek nagy többségének fokális eredetű epilepsziája volt szekunder generalizációval, vagy anélkül.

A mortalitás 6,9% volt, elsősorban társbetegségek miatt. Ez az arány az irodalmi adatokban közöltekénél alacsonyabb, ebben valószínű szerepe lehet a betegek szoros követésének, a gondozás minőségének. A viszonylag gyakori vizitek miatt lehetőség nyílik a beteg belgyógyászati, kardiológiai, laboratóriumi vizsgálatokra irányítására, a mellékhatások, interakciók ellenőrzésére. Segíti a társbetegségek felismerését az is, hogy a háziorvos a betegek részére 1 havi mennyiségű AED-ot írhat fel (maximum 3 havit).

6.2. A kezelés jellegzetességei

Az AED választás az epileptológus döntése alapján történt a „Betegek és alkalmazott módszerek” fejezetben leírtaknak megfelelően. Mivel ez egy keresztmetszeti vizsgálat volt, a gyógyszerelváltások frekvenciáját és irányát nem elemeztük. Különösen a bi- és politerápiánál az újabb típusú AED-ok fokozatos bevezetése add-on módon történt: a régi típusú AED-okhoz adták az újabb típusú AED-ot. Később lehetőség volt a régi típusú AED dózisának csökkentésére, vagy elhagyására. Ekkor az újabb típusú AED-ot akár monoterápiában is kaphatta már a beteg. Alacsony dózist akkor kaptak a betegek, ha legalább a közepes dózist már elérték és rohammentesek voltak, vagy nagyobb dózisnál mellékhatások jelentkeztek, de a dóziscsökkentéssel sem jelentkeztek rohamok.

A betegek többsége CBZ, VPA (régebbi típusú AED), LTG, OXC és LEV (újabb típusú AED) kezelésben részesült. Míg a CBZ, VPA és LTG kezelést mind generalizált mind fokális rohamban javasolták, addig az OXC és LEV kezelést csak fokális rohamokban vagy kombinációkban. Ellentétben több irodalmi adattal a vizsgált populációnkban a PHT és PB alkalmazás ritkán fordult elő (Brodie and Kwan, 2012).

Vizsgálatunkban az egy betegre jutó átlagos AED-ok száma nagyon kedvező volt, alacsonyabb arányt találtunk (1,4 AED/beteg), mint Guelen és mtsai (3,2 AED/beteg) (Schneider et al., 1975), valamint Lammers és mtsai 1,7 AED/beteg (Lammers et al., 1995). Betegeink nem szedtek nagyobb dózisban AED-ot, mint azt a SPC-ben javasolják.

A betegeink nagyobb része (894, 69,7%) csupán egy AED-ot szedett és csak 102 (8%) kapott kettőnél többet. 2001-ben egy 3756 beteget vizsgáló dániai felmérésben hasonló megoszlást találtak a betegek kezelésében (Rochat et al., 2001). Kořístková és mtsai is

hasonló arányt írtak le 2006-ban cseh és svéd egyetemi kórházakban, akiknél TDM-et is végeztek (Koristkova et al., 2006b). Hsieh és Huang csak 51,9% monoterápiás arányt írt le egy 167 377 random beteg populációban, amely kisebb, mint a mi ellátási területünk (Hsieh and Huang, 2009).

A monoterápiában részesülő betegek közül 764 (85,4%) 3 féle AED-ot szedett (CBZ, VPA és LTG), újabb típusú AED-ot az LTG-vel együtt 229 beteg (25,6%), míg egy tajvani vizsgálatban ez az arány 10% alatt volt (Hsieh and Huang, 2009).

Adatbázisunk elemzése során megfigyeltük, hogy az újabb típusú AED-ok aránya szignifikáns növekedést mutatott a mono-, bi-, és politerápiás csoportok között ($p=0,0001$ és $p=0,0003$). Az újabb típusú AED-ok alkalmazása mono-, és biterápiában viszonylag gyakori volt, a betegek 25,6%-ában történt. Ezek az adatok alátámasztják egyrészt a különböző hatásmechanizmusú AED-ok alkalmazását és a kedvezőbb mellékhatás profil választását bi- és politerápiában. Másrészt a szakrendelésen megforduló 16 évnél idősebb nőbetegeknél a potenciális gyermekvállalás miatt már a kisebb teratogén hatású és kevesebb súlyos mellékhatással rendelkező újabb AED-okat választották. Így például a VPA felírása ebben az életkorban csak meghatározott indikációval és a beteg tájékoztatása után történhet. A már jól ismert, esetenként súlyos mellékhatás profillal rendelkező PHT és PB felírása is csak indokolt esetben történt. Az irodalmi adatoknál nagyobb arányú, újabb típusú AED-ok használatának a másik magyarázata az lehet, hogy az epilepszia megjelenésekor vagy már volt, vagy számos esetben a kezelés alatt alakult ki olyan új megbetegedés, amelyekben a gyógyszerinterakciók csökkentésének az érdekében nem enziminduktor AED adására volt csak lehetőség (pl.: kemoterápia, osteoporosis, hyperlipidaemia, szexuális diszfunkciók, meddőség). Minden esetben a választható legjobb AED terápiát választották, megfontolva a farmakokinetikai és mellékhatás profilt is.

Egy nem régen megjelent tanulmányban 68%-os rohammentességről számoltak be, amely sokkal magasabb, mint a mi megfigyelésünk (50,5%), de ők ezt az eredményt fokális epilepsziában találták (Brodie et al., 2014). Adatbázisunkban nem volt szignifikáns különbség a rohammentesség tekintetében a fokális és generalizált betegcsoportok között ($p=0,41$).

A betegek több mint 30%-a kettő vagy több AED-ot kapott. A mi adatbázisunkban ezen betegek 35,8%-a volt rohammentes, amely jobb arány, mint egy angol vizsgálatban (20,5%) volt (Stephen et al., 2012).

Vizsgálatunkban kedvező AED kombinációnak bizonyult a VPA és LTG együttes adása, annak ellenére, hogy a VPA csökkentheti a LTG metabolizmusát és növelheti az átlagos plazmafelezési idejét, és a kombináció a bőrkiütés veszélyét is megnövelheti. Ezért ezen biterápia alkalmazásakor az LTG dózisának megfelelő módosítása és gondos monitorozás szükséges.

17 betegnek írtak fel 4 féle és 6 betegnek 5 féle AED-ot. A betegeknek 3 gyógyszer kombinációval is rohamuk volt. Ezen betegek terápia rezisztensek voltak. 7 betegnek születési sérülése miatt mentális és / vagy szomatikus retardációja, 5 betegnek KIR gyulladása volt gyermekkorban, 2 betegnek korábban súlyos koponyasérülése volt, 1-nek többszörös meningeomája. Minden beteg kapott CLZ vagy CLB, a többi AED-nál pedig törekedtek a különböző támadáspont kihasználásra. Előfordult, hogy a 4-5 féle kombinációban azonos támadáspontú AED-ok is szerepelnek pl. CBZ és LTG (leggyakrabban Na⁺ ioncsatorna gátlók, valamint egymással interakcióba lépő gyógyszerek is szerepeltek.) A csoportból további 5 beteg lett rohammentes. Ez amellett szól, hogy ugyanolyan hatásmechanizmusú gyógyszerek dózisának megfelelő módosításával mégis jó kombinációnak bizonyultak. Az új AED-ok megjelenése a racionális terápiát elősegítheti.

Adataink azt mutatták, hogy a VPA-ot mint enziminhbitort ugyanolyan arányban használták mono-, bi- és politerápiában. A monoterápiában részesülő betegek között csaknem minden 5. beteg szedett olyan AED-ot, amelynek nincs hatása a máj metabolizáló enzimrendszerre. Ezzel szemben bi- és politerápiában minden második választás enziminduktorra vagy inhibitorra esett.

Napjainkban, a rutin klinikai gyakorlatban az enzim aktivitástól függetlenül, az első vonalbeli AED-okat addig kell alkalmazni az újonnan diagnosztizált epilepszia első vonalbeli kezelésére, amíg ugyanilyen hatékonyságú alternatívák nem lesznek elérhetőek (Brodie et al., 2013b). Az orvosoknak azonban mindig szem előtt kell tartani az interakciós lehetőségeket a beteg további gyógyszereivel (pl.: antidepresszánsok, antipszichotikumok, citosztatikumok, antiretrovirális szerek, sztatinok, antikoagulánsok, orális kontraceptívumok, immunszuppresszánsok, analgetikumok, antihipertenzívumok stb.) (Brodie et al., 2013b).

Az eredményeink alátámasztják Brodie azon véleményét, hogy az epileptológusoknak szükség esetén váltaniuk kell nem enziminduktor AED-ra, annak

érdekében, hogy megelőzzék a komplikációkat, különösen akkor, ha az epilepsziás rohamok nem teljesen kontrolláltak (Brodie et al., 2013a).

Betegeink non-adherenciája sokkal jobb volt (12%), mint egy keresztmetszeti vizsgálatban (59%), ahol kérdőív segítségével mérték fel és hasonlították össze a rosszul és jól kontrollált epilepsziás betegek adherenciáját (Jones et al., 2006). Ennek egyik magyarázata lehet, hogy a szakrendelésünkön a betegeket 3-12 havonként kontrollálták, szükség esetén még gyakrabban, másrészt a családorvosok havonta látja a betegeket, hiszen az AED-ot egy hónapra írhatják fel.

6.3. A felírt napi dózis (PDD) és a meghatározott napi dózis (DDD), valamint a rohammentesség kapcsolata

Hsieh és Huang vizsgálata vényfelírás elemzésén alapult, amelyből a PDD/DDD arányt számolták, de az alkalmazott terápia kimenetelét nem vizsgálták (Hsieh and Huang, 2009). Kořistková és mtsai (Koristkova et al., 2006a; Koristkova et al., 2006b), valamint Lammers és mtsai (Lammers et al., 1995) viszont a PDD/DDD aránya mellett a TDM adatokat is figyelembe vették. Sajnos, nem minden AED esetén lehetséges széles körben gyógyszer szint monitorozás, emellett a gyógyszer szérumszintje nem mindig tükrözi a klinikai státuszt. Mint a korábbi és a jelenlegi eredményeink is alátámasztják, a legfontosabb a rohammentesség elérése, illetve a toxikus tünetek elkerülése, amiben egyéni érzékenység is szerepet játszhat.

Vizsgálatunkban egy új, klinikailag fontos, jól meghatározott és könnyen alkalmazható megközelítést próbáltuk meg alkalmazni, hogy meghatározzuk a kapcsolatot a PDD és a PDD/DDD aránya között, összefüggésben az AED kezelés kimenetelével, a rohammentességgel.

Az egyik célunk az volt, hogy elemezzük, vajon a PDD/DDD arány játszik-e szerepet a rohammentesség kialakulásában, ami az epilepszia kimenetelének a legfontosabb klinikai mérése. Vizsgálatunkkal megállapítottuk, hogy az alacsonyabb PDD/DDD arány nincs kedvezőtlen hatással a rohammentesség elérésére. Ez azonban csak bizonyos határok között igaz. Vizsgálatunkkal az alacsonyabb, $\leq 75\%$ PDD/DDD arány az adatbázisunkban 50-75%-ot jelentett.

Saját adataink is felhívják a figyelmet, más közleményekhez hasonlóan, hogy az AED-okat – beleértve az újabb típusú AED-okat is – főként monoterápiában írják egyre több

betegnek, ezzel szemben az AED-ok DDD értéke kombinációs terápiára vonatkozik (Rochat et al., 2001; Koristkova et al., 2006a; Koristkova et al., 2006b; Brodie et al., 2012). A monoterápiára vonatkozó DDD értékekre a pontosabb számolás miatt lenne szükség. A sokkal pontosabban meghatározott, számszerűsített DDD értékek pontosabb származtatott értékek számolását tennék lehetővé (pl.: DDD/1000 lakos/nap, gyógyszeralkalmazás prevalenciája, populációs járulékos kockázat), amely sok esetben fontos szerepet játszik az egészségügyi döntéshozatalban.

Fontos megállapítás, hogy betegeink körében a PDD nincs összhangban a DDD értékkel, korábbi vizsgálatok is ugyanerre a következtetésre jutottak (Lammers et al., 1996; Rochat et al., 2001; Koristkova et al., 2006b). A monoterápiában részesülő rohammentes betegek körében gyakran megfigyelhettük, hogy az átlagos DDD% kisebb vagy egyenlő volt, mint 75%. Eredményeinkkel szemben Hsieh és Huang által vizsgált PDD értékek között nem volt 100%-nál magasabb DDD érték (Hsieh and Huang, 2009). Ennek az egyik valószínű magyarázata az lehet, hogy a régi AED-ok felírása sokkal körültekintőbben történik, mivel mellékhatás profiljuk sokkal jobban ismert, ugyanakkor az új AED-ok mellékhatás profilját sokkal kedvezőbbnek tartották.

Két újabb típusú AED esetén (LTG és LEV) megjegyezhetjük, hogy mono-, bi-, és politerápia között szignifikáns dózisemelkedés volt tapasztalható, a többi AED esetén látható nagy változatosság az átlag DDD%-ban individuális AED terápiát tételez fel. Valószínű viszont, hogy a CBZ és VPA hatékonysága megbízható tapasztalatokon nyugszik. Ezek az AED-ok széles spektrumúak és használhatóak alacsonyabb és közepes dózisban is.

Eredményeinkből arra következtethetünk, hogy monoterápiában a rohammentesség eléréséhez a 75% vagy annál kevesebb DDD érték is hatásos lehet, közel hasonló arányokat tapasztaltunk bi-, és politerápiában is. Viszont a magasabb DDD% sem volt garancia a rohammentesség elérésére, amely AED kezelés során ismét az individuális terápia fontosságát hangsúlyozza.

Bár néhány AED esetében (pl.: CLB, CZP, PRM, STM, LCM és TPM) az alacsony esetszám miatt nem végezhető statisztikai értékelés, meg kell jegyeznünk, hogy a betegek többsége az említett kezelés mellett rohammentes lett. Ez az eredmény is azt hangsúlyozza, hogy mennyire fontos a döntéshozatal során a gondos, betegre szabott gyógyszerválasztás pl.: a speciális epilepszia szindrómák kezelése esetén.

Az újabb típusú AED-ok felírása széles körben elterjedt gyakorlat biterápia esetén. Megfigyelésünk alapján nyilvánvalóvá vált, hogy az epilepsziás betegek kezelésében az újabb típusú AED-ok nemcsak kombinációban, hanem monoterápiában is jól alkalmazható terápiás eszközök.

Kutatásaink az individuális terápia hangsúlyozása mellett azt sugallják, hogy a 75%DDD használható a rohammentesség mérésére. Közel 60%-a a betegeinknek legalább egy újabb típusú AED-ot szedett, ellentétben Hsieh és Huang eredményeivel, akik 13,2%-ot találtak a politerápiás csoportban (ez alatt ők 2 vagy több AED szedését értették) (Hsieh and Huang, 2009). A biterápiában részesülő betegek közül 38 (12,2%) szedett új-új típusú AED-ot és a betegek 133 (46,5%) régi-új típusú AED-ot. A második és harmadik AED választása esetén fontos szerepet játszhatott az is, hogy az új AED rendelkezett, vagy nem enziminduktor vagy inhibitor hatással a máj mikroszómális enzimrendszerére.

Biterápia esetén megfigyelhetjük a 75% vagy kisebb DDD értékek dominanciáját. A rohammentesek és a nem rohammentesek között statisztikailag szignifikáns DDD% különbséget csak a LEV-et szedők csoportjában lehetett igazolni.

Logisztikus regressziós modellben a nem, az életkor, az epilepszia típusa és az AED száma mutatott szignifikáns hatást a 75%-os DDD-re, vagyis ezek a faktorok lehetnek befolyással a PDD-re. Ezeket a tényezőket limitáló faktorként is értelmezhetjük a DDD-t használó vizsgálatok következtéseinek a levonásánál.

Adataink megerősítették, hogy idős korban a betegeket inkább a DDD 75%-a alatti dózissal kezelték, mintsem 75%-nál nagyobbval. Ez összhangban áll azzal a jól ismert ténnyel, hogy idős korban jelentős farmakokinetikai és farmakodinamikai változások mennek végbe, valamint a társbetegségek és az együtszedett gyógyszerek száma is magasabb.

Kutatási eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az epilepsziás betegek AED kezelése során az individuális kezelésnek nagy jelentősége van. Továbbá az adataink támogatják azt a Kwan és mtsai valamint Brodie és mtsai által tett javaslatot, miszerint a DDD 75%-át lehetne alkalmazni a gyógyszerrezisztens epilepszia definíciójában, illetve a rohammentesség tekintetében is (Kwan and Brodie, 2010; Brodie et al., 2013a).

6.4. Egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek egyidejű alkalmazása

A pszichiátriai kísérőbetegségek nem ritkák epilepszia esetén (Hoppe and Elger, 2011; Kerr et al., 2011). Az antidepresszánsok és antipszichotikumok használata gyakori enziminduktor AED-okkal (Gidal et al., 2009). Vizsgálatunkban összehasonlítottuk egyéb, a KIR-re ható gyógyszert szedőket az ilyen gyógyszert nem szedőkkel és szignifikánsan jobb volt a kimenetel az egyéb, a KIR-re ható gyógyszert nem szedők javára.

A logisztikus regressziós modellben az AED-ok száma és az egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek jelenléte szignifikáns hatással volt a rohammentességre. Az AED-ok számának növekedése, valamint az egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek jelenléte szignifikánsan csökkentette a rohammentesség esélyét.

Ezek háttérében álló klinikailag releváns interakciók még tisztázatlanok. Összességében elmondható, hogy a magyarázat egy összetett és együttes farmakokinetikai és farmakodinamikai folyamat lehet, amely létrehozza az interakciót (French and Faught, 2009). Bár a variáció az indukció mértékében eltérő lehet a CYP enzimek között, lennie kell egy közös sejtszignalizációs mechanizmusnak, mint például a pregnan X receptor (PXR), konstitutív aldosteron receptor (CAR) és az aril hydrocarbon receptor (AhR) (di Masi et al., 2009). A magreceptorok (glukokortikoid, ösztrogén) szintén szerepet játszhatnak egyes gyógyszerek metabolizmusában, azonban úgy tűnik, hogy a PXR, CAR és AhR transzkripciós faktorok vesznek részt az enzimindukcióban (Pascussi et al., 2008).

Klinikai vizsgálatokban bizonyították, hogy a különböző CYP izoenzimek indukciójának nagysága, legalábbis részben, függ az indukáló gyógyszer dózisától is (Kanebratt and Andersson, 2008)

Mivel az AED-ok dózisát a kezelés során nagyon óvatosan építették fel, ezért is lehet relatíve kevesebb ADR és interakció az AED-ok és az együttlészedett egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek között.

6.5. Nemkívánatos gyógyszerhatás (ADR) és farmakovigilancia riport

Az AED-ok krónikus alkalmazása összefüggésbe hozható szisztémás és a KIR-t érintő nemkívánatos gyógyszerhatásokkal. Továbbá az enziminduktor AED hozzájárulhatnak társbetegségek kialakulásához. Az újabb típusú AED-ok nem rendelkeznek ezen tulajdonságokkal, de a görcsgátló hatásuk hasonló a régi típusú AED-mal

(Brodie et al., 2013b). A betegek életminősége és adherenciája függ a rohamkontrolltól és a mellékhatások jelenlététől (Jones et al., 2006).

A betegeink elmondása alapján 16,2% volt a mellékhatás ráta, ami csaknem fele (36,5%) egy olasz vizsgálatban közölt incidencia rátájának. Ezek a betegek gyógyszerrezisztens epilepsziások voltak és csak kevesebb, mint ¼-ük volt monoterápián (Canevini et al., 2010). A nők gyakrabban jelentettek mellékhatást, mint a férfiak. Ez a nem várt különbség különösen magas, szignifikáns volt monoterápiában. A mellékhatásra vonatkozó női dominancia genetikai polimorfizmusnak is tulajdonítható (Chung et al., 2014).

A toxikoderma súlyos formáit nem észlelték a vizsgáló orvosok. Bőrtünetek esetén a gyógyszer elhagyása történt és Bőrgyógyászati Klinikán a legtöbb betegnél vérvizsgálattal is igazolták a gyógyszer okozta mellékhatást. Számunkra is meglepő volt, hogy a viszonylag nagy betegszám ellenére SJS, TEN és DRESS szindrómára utaló klinikai tüneteket nem észleltek. A DRESS kialakulásának gyakorisága 1/1000–10000 gyógyszerhasználó.

Ezek kialakulásának a háttérében az alábbi patomechanizmusok állhatnak. Az egyik szerint a humán limfocita antigénhez köthető fenotípussal magyarázható. A HLA-B1508 haplotípusú embereknek nagy esélye van bőrgyógyászati mellékhatások kialakulására. Ez a genetikai variáns inkább a han kínaiakra és thai emberekre jellemző, valamint ázsiai felmenőkkel rendelkezőre. A másik magyarázat lehet a mitokondriumban található epoxid hidraláz (mEH) deficienciája, ami jelentős szerepet játszik a gyógyszer metabolizmusban. Az epoxid metabolitokat – pl. az CBZ-nek is az egyik fő metabolitja epoxid származék – összefüggésbe hozták a kiütések kialakulásával, mint ezen származékok fő toxikológiai hatása. Valószínű magyarázat lehet, hogy a nagy betegszám ellenére sem volt súlyos mellékhatás, hogy ebben a populációban ez a genotípus nem vagy nagyon ritkán fordulhat elő (Cacoub et al., 2011).

Adatbázisunkban a depresszió az összes mellékhatás 7%-át tette ki, valamennyi betegben enyhe volt, kezelték. A leggyakrabban (a sorrendnek megfelelően csökkenő gyakorisággal) a CBZ, a VPA és a LTG esetén találtak vele. Ezen gyógyszerek felírása esetén tehát fokozott gondossággal kell eljárni az egyes kontroll vizitek alkalmával, mindig figyelniük kell a depresszióra, és a suicidiummal kapcsolatban célzott kérdéseket kell feltenniük, illetve szükség esetén BDI tesztet kell végeztetniük.

Az adatbázis alapján elmondható, hogy a betegek többsége régi típusú AED-ot szedett, mint például CBZ és VPA, az új típusú AED-ok közül pedig a LTG, LEV és OXC dominált. Általánosan elfogadott, hogy az új típusú AED-ok mellékhatás profilja kedvezőbb, mint a régebbi típusoké. Vizsgálatunkban a régebbi vs. újabb típusú AED-ok PRR értékei várakozásunkkal ellentétben nem erősítették meg az újabb típusú AED-ok szignifikáns fölényét, kivétel a LEV volt. Ez valószínűleg azért alakult ki, mert az új AED-ok mellékhatásai kevésbé súlyosak. Az újabb típusú AED-okhoz kapcsolt viszonylag gyakori mellékhatások jelentése mögött állhat az újonnan törzskönyvezett gyógyszerek tudatos követése, valamint ezeket az AED-okat add-on terápiaként vezették be. Az újonnan bevezetett gyógyszerek esetén a betegoktatás valószínű alaposabb és monitorozása is szorosabb volt. Másrészt figyelembe kell venni, hogy a randomizált vizsgálatokból általában kizárják azokat a betegeket, akik valamilyen társbetegségben szenvedhetnek, emellett a vizsgálat során bizonyos gyógyszereket nem kaphatnak. Így valószínű, hogy amennyiben a ADR-ok gyakorisága mellett azok súlyosságát együttesen vizsgálánk, valószínűleg kedvezőbb lenne az új AED-ok megítélése.

Az alkalmazási előíratban (SPC) leírt incidencia csak azt jelenti, hogy egy adott készítmény esetén milyen gyakran tapasztaltak mellékhatást. Ebben az esetben azt kívántuk mennyiségileg is kifejezni, hogy adott populációban milyen valószínűsége van a betegnek, hogy adott hatóanyag esetén mellékhatás alakuljon ki. A farmakovigilanciában a szignál feladata, hogy jelezze melyik készítmény hozható összefüggésben egy esetleges mellékhatás megjelenésével. Az ismert mellékhatásoknak is kell szignált generálni, hiszen ha nem tennék, akkor nem is lehetne adott készítménnyel/hatóanyaggal statisztikailag kapcsolatba hozni, bár már jelzés értéke nincs, mivel ismert. Ezzel a módszerrel vizsgálni kívántuk, hogy milyen értéke van a helyi adatbázisoknak a farmakovigilanciában.

A PRR számítása χ^2 statisztikával a gyógyszer-esemény párok kapcsolatát mutatja meg az adatbázisban. Eddig nem ismert, új ADR-t nem tártunk fel adatbázisunkban. Az EMA SDR kritériumának csak 8 AED-mellékhatás pár felelt meg. A régebbi típusúak közül a CBZ: hepatotoxicitás, CBZ: pruritus, VPA: tremor, VPA: testsúlynövekedés, VPA: alopecia és 3 pár az újabb típusú AED-hoz volt köthető az OXC: vertigo, GBP: vertigo, TPM: somnolencia. A viszonylag alacsony esetszámok miatt csak a leggyakoribb mellékhatások generáltak definíció szerinti jelet.

Új eredmények

1. Logisztikus regressziós modell alapján igazolható, hogy az átlagos felírt napi antiepileptikum dózisára a nemnek, az életkornak, az epilepszia típusának és az antiepileptikumok számának van szignifikáns hatása.
2. Az antiepileptikumok átlagos felírt napi dózisa (PDD) és a meghatározott napi dózis (DDD) között nincs következetes összefüggés. Az alacsonyabb PDD/DDD arány nincs szoros összefüggésben a rohammentességgel, és a magasabb arány sem feltétlenül biztosítja a rohammentességet.
3. A 75%-os DDD-t alkalmazni lehet a gyógyszerrezisztens epilepszia definíciójában, illetve a rohammentesség mérésére. Az átlagos DDD% változatossága az individuális kezelés szükségességét erősíti.
4. Az egyéb, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek kedvezőtlenül befolyásolják a rohammentességet.
5. Az újabb típusú antiepileptikumok mellékhatás profilja nem kedvezőbb, mint a régebbi típusúaké.

7. Összefoglalás

Az epilepszia gyakran élethosszig tartó gyógyszeres kezelést igényel, de megfelelő rohamkontrollal a betegek teljes értékű életet élhetnek.

Vizsgálatunkat egy prospektív epilepszia adatbázis létrehozásával, majd az adatok keresztmetszeti elemzésével végeztük. Az adatbázis 1992-2011 közötti betegek kezelését öleli fel.

Az epilepsziás betegek 50,5%-a lett rohammentes. Az elemzéskor kezelték közül 77% monoterápiában, 19%-a biterápiában és 4%-a politerápiában részesült. Körültekintő gyógyszerválasztással nőhet a rohammentes betegek száma, csökken a mellékhatások aránya, javul a betegek együttműködése.

Vizsgálatunkban feltártuk az újabb típusú AED-ok penetrációját a kezelésben, amelyeket nemcsak kombinációkban, hanem monoterápiában is használnak már. Logisztikus regressziós modellünkben azt találtuk, hogy az AED-ok száma és egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek szignifikánsan csökkentik a rohammentesség esélyét.

Vizsgálatunkkal nem tudtuk megerősíteni, hogy alacsonyabb PDD/DDD arány rosszabb kimenetet biztosítana a rohammentesség elérésében.

A kezelés meghatározásakor a változatos átlag DDD%-ok alátámasztják az individuális gyógyszerválasztás és adagolás szükségességét. Vizsgálataink eredményei arra utalnak, hogy a 75%-os DDD érték használható a rohammentesség mérésére. A logisztikus regressziós modellben a nem, az életkor, a roham típusa, a rohammentesség és az AED-ok száma szignifikáns hatással volt a DDD 75%-os küszöbértékére. Ezek a faktorok befolyásolták a PDD-t.

Eredményeink arra utalnak, hogy az eddig csak kombinációs terápiára meghatározott AED-ok DDD értékeit monoterápiára vonatkozóan is szükséges lenne megadni. A még pontosabban meghatározott DDD értékek sokkal pontosabb számítását teszik lehetővé más, származtatott értékeknek, mint például a PAR, és a pontosabb számítások segítenék az egészségügyben a döntéshozatalt.

A mellékhatás jelentések alapján PRR és χ^2 alkalmazásával nem tudtuk igazolni az új típusú AED-ok fölényét a régi típusúakkal szemben. Eddig ismeretlen mellékhatást nem találtunk. Szignáldetekcióval 8 tünet adott jelet az EMA kritériumoknak megfelelően.

8. Summary

Epilepsy is one of the most common neurological disorder and requires a long-term drug treatment. The patient could live full life achieving seizure freedom.

A cross-sectional prospective database was compiled from the outpatient files covering the period between 1992 and 2011.

Of all epileptic patients 50.5% achieved seizure freedom. Among the treated patients, 77% were on monotherapy, 19% on bitherapy and only 4% on polytherapy. We concluded that careful drug selection for epileptic patients must be highlighted in order to improve the outcome, reduce ADRs and improve patient compliance.

Our research revealed the penetration of newer type AEDs in the epilepsy treatment but they are used not only in combinations, but solely as well. The results of PRR analysis of older versus newer AEDs with ADR were unexpected: they revealed no significant superiority of newer AEDs. In our logistic regression model, we found that the number of AEDs and other drugs acting on the CNS affected seizure freedom had a significant impact. Increase in the number of AEDs and the presence of other drugs acting on the CNS reduced the chance of seizure freedom significantly.

We have not confirmed any significant unfavourable impact of the lower ratio of PDD/DDD on the outcome of reaching seizure freedom. With logistic regression analysis we found that gender, age, type of epilepsy, number of AEDs have a significant impact on the value of 75% DDD. These were the factors what influenced PDD. The findings of this study suggest that 75% of DDD may be used as a measure of seizure freedom, but individual therapy in epilepsy must be emphasised.

Since DDDs of AEDs refer to combination therapy and not only our findings suggested that AEDs including more newer type ones are prescribed in monotherapy for greater part of the patients arises the need to make reference to monotherapy. More precisely defined DDD provides a more accurate calculation of other derived values e.g. population attributable risk and helps with decision-making in health care using appropriate calculations. Using PRR and χ^2 , SDR showed the association between drug-event pairs in the database. No unknown or new ADR was detected in our database. Only eight ADRs fulfilled the EMA criteria to report signal detection.

9. Irodalomjegyzék

1. (2014) WHO | International Classification of Diseases (ICD), in WHO, World Health Organization. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed 10 June 2014.
2. (2015) WHO | Epilepsy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Accessed 15 January 2015.
3. (2016a) EudraVigilance Expert Working Group. Note for guidance – EudraVigilance Human – Processing of safety messages and individual case safety reports (ICSRs), 2010. https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/docs/guid%C2%AFP%C2%AFTechnical%20Documentation%C2%AFEMEA-H-20665-04-en-Final_Revision_2.pdf Accessed 15 January 2016.
4. (2016b) European Medicines Agency. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance data analysis system, 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf Accessed 15 January 2016.
5. (2016c) Eurostat - Data Explorer. http://ec.europa.eu/eurostat/search?p_auth=WXwQoddW&p_p_id=estatsearchportlet_WAR_estatsearchportlet&p_p_lifecycle=1&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_estatsearchportlet_WAR_estatsearchportlet_action=search&text=epilepsy. Accessed 15. January 2016.
6. (2016d) Központi Statisztikai Hivatal. <https://www.ksh.hu/Kereso>. Accessed 15 January 2016
7. Andrew T, Milinis K, Baker G and Wiesmann U (2012) Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* **21**:610-613.
8. Baltes S, Fedrowitz M, Tortos CL, Potschka H and Loscher W (2007) Valproic acid is not a substrate for P-glycoprotein or multidrug resistance proteins 1 and 2 in a number of in vitro and in vivo transport assays. *J Pharmacol Exp Ther* **320**:331-343.
9. Bate A and Evans SJ (2009) Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **18**:427-436.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P and Scheffer IE (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies:

report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* **51**:676-685.

11. Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E and Haworth A (2007) The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* **6**:39-44.
12. Brodie MJ (2005) Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *Journal of Neurology* **252**:125-130.
13. Brodie MJ (2015) Practical Use of Newer Antiepileptic Drugs as Adjunctive Therapy in Focal Epilepsy. *CNS Drugs* **29**:893-904.
14. Brodie MJ (2017) Outcomes in newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults: Insights across a generation in Scotland. *Seizure* **44**:206-210.
15. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA and Kwan P (2013a) Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. *Epilepsia* **54**:194-198.
16. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD and Kwan P (2012) Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* **78**:1548-1554.
17. Brodie MJ, Kelly K and Stephen LJ (2014) Prospective audits with newer antiepileptic drugs in focal epilepsy: insights into population responses? *Epilepsy Behav* **31**:73-76.
18. Brodie MJ and Kwan P (2002) Staged approach to epilepsy management. *Neurology* **58**:S2-8.
19. Brodie MJ and Kwan P (2012) Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia* **53 Suppl 8**:40-46.
20. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ and Schmidt D (2013b) Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* **54**:11-27.
21. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L and Roujeau JC (2011) The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* **124**:588-597.
22. Calisir N, Bora I, Irgil E and Boz M (2006) Prevalence of epilepsy in Bursa city center, an urban area of Turkey. *Epilepsia* **47**:1691-1699.
23. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK and Saxena S (2012) Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia* **53**:962-969.
24. Camfield P (2012) Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* **53 Suppl 2**:10-13.
25. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, Muscas G, La Neve A, Striano P and Perucca E (2010) Relationship between adverse effects of

antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* **51**:797-804.

26. Chadwick D (1994) Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**:264-277.

27. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, Chen MJ, Lin JY, Hui RC, Ho JC, Wu WM, Chen TJ, Wu T, Wu YR, Hsih MS, Tu PH, Chang CN, Hsu CN, Wu TL, Choon SE, Hsu CK, Chen DY, Liu CS, Lin CY, Kaniwa N, Saito Y, Takahashi Y, Nakamura R, Azukizawa H, Shi Y, Wang TH, Chuang SS, Tsai SF, Chang CJ, Chang YS and Hung SI (2014) Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* **312**:525-534.

28. di Masi A, De Marinis E, Ascenzi P and Marino M (2009) Nuclear receptors CAR and PXR: Molecular, functional, and biomedical aspects. *Mol Aspects Med* **30**:297-343.

29. Evans SJ, Waller PC and Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **10**:483-486.

30. National Institute for Clinical Excellence. Newer drugs for epilepsy. London: NICE London, 2004. www.nice.org.uk/TA076guidance. (Technology Appraisal 76.) Accessed 4 May 2004.

31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M and Wiebe S (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* **55**:475-482.

32. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P and Engel J, Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* **46**:470-472.

33. French JA and Faught E (2009) Rational polytherapy, in *Epilepsia* pp 63-68, United States.

34. French JA and Gazzola DM (2011) New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf* **2**:141-158.

35. French JA and Pedley TA (2008) Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* **359**:166-176.

36. Gabr WM and Shams ME (2015) Adherence to medication among outpatient adolescents with epilepsy. *Saudi Pharm J* **23**:33-40.

37. Gao L, Xia L, Zhao FL and Li SC (2013) Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res* **103**:31-44.
38. Gidal BE, French JA, Grossman P and Le Teuff G (2009) Assessment of potential drug interactions in patients with epilepsy: impact of age and sex. *Neurology* **72**:419-425.
39. Gilliam F (2002) Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* **58**:S9-20.
40. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E and Tomson T (2006) ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* **47**:1094-1120.
41. Hamdy NA, Alamgir MJ, Mohammad EGE, Khedr MH and Fazili S (2014) Profile of Epilepsy in a Regional Hospital in Al Qassim, Saudi Arabia. *8*.
42. Hoppe C and Elger CE (2011) Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol* **7**:462-472.
43. Hsieh LP and Huang CY (2009) Antiepileptic drug utilization in Taiwan: analysis of prescription using National Health Insurance database. *Epilepsy Res* **84**:21-27.
44. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC and Prevett M (2006) Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* **15**:504-508.
45. Kanebratt KP and Andersson TB (2008) HepaRG cells as an in vitro model for evaluation of cytochrome P450 induction in humans. *Drug Metab Dispos* **36**:137-145.
46. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, Kanner A, Kemp S, Krishnamoorthy E, LaFrance WC, Jr., Mula M, Schmitz B, van Elst LT, Trollor J and Wilson SJ (2011) International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* **52**:2133-2138.
47. Koristkova B, Grundmann M and Brozmanova H (2006a) Differences between prescribed daily doses and defined daily doses of antiepileptics--therapeutic drug monitoring as a marker of the quality of the treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther* **44**:438-442.
48. Koristkova B, Sjoqvist F, Grundmann M and Bergman U (2006b) The use of TDM data to assess the validity of defined daily doses of antiepileptics: a comparison between a Czech and Swedish University Hospital. *Ther Drug Monit* **28**:589-593.

49. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC and Knottnerus JA (2002) Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* **43**:1402-1409.
50. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S and French J (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **51**:1069-1077.
51. Kwan P and Brodie MJ (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* **342**:314-319.
52. Kwan P and Brodie MJ (2006) Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* **66**:1817-1829.
53. Kwan P and Brodie MJ (2010) Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* **9**:27-29.
54. Kwan P, Schachter SC and Brodie MJ (2011) Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* **365**:919-926.
55. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, Meinardi H, Renier WO and Herings RM (1996) Use of antiepileptic drugs in a community-dwelling Dutch population. *Neurology* **46**:62-67.
56. Lammers MW, Hekster YA, Keyser A, van Lier H, Meinardi H and Renier WO (1995) Neither dosage nor serum levels of antiepileptic drugs are predictive for efficacy and adverse effects. *Pharm World Sci* **17**:201-206.
57. Liga ME (2008) Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és a betegek gondozásáról, in (Minisztérium E ed).
58. Loscher W, Luna-Tortos C, Romermann K and Fedrowitz M (2011) Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Curr Pharm Des* **17**:2808-2828.
59. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW and Shorvon SD (2000) The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* **123 (Pt 4)**:665-676.
60. Mohanraj R and Brodie MJ (2013) Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure* **22**:333-344.
61. Pascussi JM, Gerbal-Chaloin S, Duret C, Daujat-Chavanieu M, Vilarem MJ and Maurel P (2008) The tangle of nuclear receptors that controls xenobiotic metabolism and transport: crosstalk and consequences. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **48**:1-32.

62. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T and Perucca E (2008) Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239-1276.
63. Peltola J, Peltola M, Raitanen J, Keranen T, Kharazmi E and Auvinen A (2008) Seizure-freedom with combination therapy in localization-related epilepsy. *Seizure* **17**:276-280.
64. Perucca E and Tomson T (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* **10**:446-456.
65. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M and Sobocki P (2007) Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia* **48**:2224-2233.
66. RoCHAT P, Hallas J, Gaist D and Friis ML (2001) Antiepileptic drug utilization: a Danish prescription database analysis. *Acta Neurol Scand* **104**:6-11.
67. Rothman KJ, Lanes S and Sacks ST (2004) The reporting odds ratio and its advantages over the proportional reporting ratio. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **13**:519-523.
68. Schneider H, Janz D, Gardener-Thorpe C, Meinardi H and Sherwin AL (1975) Clinical pharmacology of antiepileptic drugs, in *Statistical analysis of pharmacokinetic parameters in epileptic patients chronically treated with antiepileptic drugs* (Guelen PJM, van der Kleijn F and Woudstra U eds) pp 2-10, Springer-Verlag, Berlin.
69. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D and Baulac M (1998) Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* **51**:1256-1262.
70. Semah F, Thomas P, Coulbaut S and Derambure P (2014) Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* **16**:165-174.
71. Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K and Brodie MJ (2012) Antiepileptic drug combinations--have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res* **98**:194-198.
72. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. Accessed 14 Dec 2015.
73. Zaccara G and Perucca E (2014) Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* **16**:409-431.
74. Zachry WM, 3rd, Doan QD, Clewell JD and Smith BJ (2009) Case-control analysis of ambulance, emergency room, or inpatient hospital events for epilepsy and antiepileptic drug formulation changes. *Epilepsia* **50**:493-500.

10. Saját közlemények, könyvfejezetek, idézhető absztraktok jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



Nyilvántartási szám: DEENK/132/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Horváth László
Neptun kód: DOFPFA
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Horváth, L.**, Fekete, K., Márton, S., Fekete, I.: Correlation between prescribed daily dose, seizure freedom and defined daily dose in antiepileptic drug treatment.
Int. J. Clin. Pharm. 37, 459-467, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-017-0447-1>
IF: 1.339 (2015)
2. **Horváth, L.**, Fekete, K., Márton, S., Fekete, I.: Outcome of antiepileptic drug treatment of 1282 patients with epilepsy, their pharmacovigilance reports and concomitant medication on CNS in an East-Hungarian adult database.
J. Neurol. Sci. 369, 220-226, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.039>
IF: 2.126 (2015)

További közlemények

3. Kovács, R. L., Czudar, A., **Horváth, L.**, Szakács, L., Majoros, L., Kónya, J.: Serum interleukin-6 levels in murine models of *Candida albicans* infection.
Acta Microbiol. Immunol. Hung. 61 (1), 61-69, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.1.6>
IF: 0.778
4. Fodor, M., **Horváth, L.**: A dependenciák kezelése - a drogfüggőség.
In: Hatóanyagok, készítmények, terápia : Fókuszban a neurológia és a pszichiátria. Főszerk. Bánki M. Csaba, Bereczky Dániel, Melinda, Budapest, 395-410, 2006.

Cím: 4032 Debrecen, Egyetem tér 1. □ Postacím: 4010 Debrecen, Pf. 39. □ Tel.: (52) 410-443
E-mail: publikaciok@lib.unideb.hu □ Honlap: www.lib.unideb.hu



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR



5. Werling, K., **Horváth, L.**: Epeutak és a máj betegségei.
In: Hatóanyagok, készítmények, terápia : Fókuszban a gasztroenterológia. Főszerk. Nemesánszky Elemér, Melinda, Budapest, 123-138, 2006.
6. Miheller, P., **Horváth, L.**: Gyulladásos bélbetegségek kezelése.
In: Hatóanyagok, készítmények, terápia : Fókuszban a gasztroenterológia. Főszerk. Nemesánszky Elemér, Melinda, Budapest, 87-121, 2006.
7. **Horváth, L.**, Karsai, D.: Hatóanyag leírások.
In: Hatóanyagok, készítmények, terápia : Fókuszban a légzőrendszer. Főszerk. Strausz János, Melinda, Budapest, 17-300, 2006.
8. **Horváth, L.**: Hatóanyag leírások.
In: Klinikum és farmakoterápia időskorban. Szerk.: Boga Bálint, Samu Antal, Vox Medica, Budapest, 601-676, 2006.
9. Mechler, F., **Horváth, L.**: Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok gyógyszerei.
In: Hatóanyagok, készítmények, terápia : Fókuszban a neurológia és a pszichiátria. Főszerk. Bánki M. Csaba, Bereczky Dániel, Melinda, Budapest, 27-42, 2006.
10. Fekete, I., **Horváth, L.**: Az epilepszia kezelése.
In: Fókuszban a neurológia és a pszichiátria. Főszerk. Bereczki Dániel, Bánki M. Csaba, Melinda, Budapest, 3-26, 2005.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 4,243

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 3,465

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.05.12.



Hazai tudományos kongresszusok előadásai, nemzetközi kongresszusok előadásai/poszterei

Horváth L.

Az indukált epilepsziás roham hatása a cerebrális véráramlásra és az agyi anyagcserére
TDK és Ph.D. Konferencia, Debrecen (2004)

Horváth L., Csótó E.

Meningitis korszerű terápiája

Magyar Kórházi Gyógyszerészek XIV. Kongresszusa, Debrecen (2004)

Fekete I, **Horváth L.**, Hegedűs K.

Effect of induced epileptic seizure on cerebral blood flow and metabolic parameters in cerebral ischaemia

8th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Paris (2004)

Fekete I, Puskás S, Csótó E, Vámosi B, Munkácsi C, **Horváth L.**

Basic Characteristics of epilepsy and effectiveness of its treatment in 825 adult patients with epilepsy in East-Hungarian Database

9th Congress of EFNS Athens (2005)

Horváth L., Hesekamp H, Altrup U.

Spontaneous termination of epileptiform activity and block of status epilepticus in a model nervous system (Buccal ganglia, *Helix pomatia*)

9th Congress of EFNS Athens (2005)

Hesekamp H., **Horváth L.**, Altrup U.

Lamotrigine strengthens natural defence of the single neuron against epileptiform activity in a model nervous system (Buccal ganglia, *Helix pomatia*)

9th Congress of EFNS Athens (2005)

Horváth L., Fekete K, Csótó E, Fekete I.

Clinical Pharmaceutical Analysis of Epilepsy Management among Epilepsy Out-patients in Eastern Hungary Database

34th European Symposium on Clinical Pharmacy Amsterdam (2005)

Fekete I, Puskás S, Csótó E, Vámosi B, Munkácsi C, **Horváth L.**

Az epilepszia jellemzői és a kezelés hatékonysága 825 felnőtt epilepsziás beteg adatának elemzése alapján

Erdélyi Múzeum – Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának Kongresszusa, XV. Tudományos Ülésszak, Marosvásárhely (2005)

Horváth L.

Az epilepszia kezelésének klinikai gyógyszerészeti elemzése a DE-OEC Neurológiai Klinika adatbázisa alapján

XL. Rozsnyai Mátyás Emlékverseny, Gyula (2005)

Fekete I., Puskás S., Barna E., Csótó E., Fekete K., **Horváth L.**

Az antiepileptikus és a központi idegrendszerre ható egyéb gyógyszeres kezelés elemzése a Kelet-Magyarországi Epilepszia Járóbeteg-rendelés adatai alapján
Erdélyi Múzeum – Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának Kongresszusa, XVI. Tudományos Ülésszak, Csíkszereda (2006)

Fekete I, Fekete K, Puskás S, Barna E, Csótó E, **Horváth L.**

Analyzing the practice of antiepileptic and concomitant medical treatment among epilepsy out-patients in Eastern Hungary
7th European Congress on Epileptology, Helsinki (2006)

Horváth L., Fekete K, Csótó E, Vámosi B, Fekete I.

The importance of interictal EEG recording and neurological symptoms in Epilepsy Outpatient Database in Eastern Hungary
7th European Congress on Epileptology Helsinki (2006)

Fekete I, Puskás S, Csótó E, Fekete K, Barna E, Vámosi B, **Horváth L.**

Correlation of serum level of antiepileptic drugs (AEDs) and compliance on patients with epilepsy in the East-Hungarian Epilepsy Database
11th Congress of EFNS, Brussels (2007)

Fekete I, Fekete K, Puskás S, Csótó E, **Horváth L.**

The importance of laboratory examination in Epilepsy Outpatient Database in Eastern Hungary
28th International Epilepsy Congress, Budapest (2009)

Horváth L.

Az Epilepszia kezelése a legújabb irányelvek alapján
Kórházi Gyógyszerészek 2011. évi Szimpóziuma, Balatonalmádi (2011)

Horváth László, Feketéné Csótó Edit Krisztina

„Régi–új” lehetőség a magisztrális gyógyszerkészítésben: gyermekgyógyászati példa
Kórházi Gyógyszerészek XVIII. Kongresszusára, Szeged (2012)

Feketéné Csótó Edit Krisztina, **Horváth László**

Gyógyszerkészítés - nem-steril egyedi és galenusi előállítás
Magyar Kórházi Gyógyszerészek XIX. Kongresszusa, Tapolca (2013)

Horváth L., Fekete K, Csótó E, Fekete I.

Epilepsy management from the clinical pharmacist's point of view among epilepsy outpatients in the Eastern Hungarian database
18th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (2013)

Horváth L., Csótó E.

Complex partnership between paediatricians and hospital pharmacists
19th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (2014)

Horváth L., Fekete I, Márton S, Fekete K.

Anticoagulants and antiplatelet drugs effect on the incidence of intracranial bleeding after alteplase (rt-PA) treatment among acute ischaemic stroke patients in different ways – a clinical pharmacist's perspective based on Eastern-Hungarian Database
20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (2015)

Takács G, **Horváth L.**, Both L.

Population attributable risk of hip fractures in antidepressant users in Hungary and estimation of the relevant cost consequences
20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (2015)

Fekete István, **Horváth László**

Enzimindukció és interakció antiepileptikumokkal
Erdélyi Múzeum – Egyesület Orvos- és Gyógyszerésztudományi Szakosztályának Kongresszusa, XXVI. Tudományos Ülésszak, Marosvásárhely (2016)

Horváth László

Nem kívánt gyógyszerhatások – ADR – az emésztőrendszerben
Magyar Kórházi Gyógyszerészek XX. Kongresszusa, Balatonfüred (2016)

Idézhető absztraktok

Fekete I, **Horváth L.**, Hegedűs K.

Effect of induced epileptic seizure on cerebral blood flow and metabolic parameters in cerebral ischaemia
Eur J Neurol, 2004; Vol. 11(S2): 68

Horváth L., Hesekamp H, Altrup U.

Spontaneous termination of epileptiform activity and block of status epilepticus in a model nervous system (Buccal ganglia, *Helix pomatia*)
Eur J Neurol, 2005; Vol. 12 (S2): 114

Hesekamp H, **Horváth L.**, Altrup U.

Lamotrigine strengthens natural defence of the single neuron against epileptiform activity in a model nervous system (Buccal ganglia, *Helix pomatia*)
Eur J Neurol, 2005; Vol. 12 (S2): 229

Fekete I, Puskás S, Csótó E, Vámosi BMunkácsi C, **Horváth L.**

Basic characteristics of epilepsy and effectiveness of its treatment in 825 adult patients with epilepsy in East Hungary Epilepsy Database
Eur J Neurol, 2005; Vol. 12, (S2): 125

Fekete I, Fekete K, Puskás S, Barna E, Csótó E, **Horváth L.**

Analyzing the practice of antiepileptic and concomitant medical treatment among epilepsy out-patients in Eastern Hungary
Epilepsia, 2006; Vol. 47 (S3): 123

Horváth L., Hesekamp H, Altrup U.

Lamotrigine (LTG) enhances endogenous antiepileptic processes in the single neuron (buccal ganglia, *Helix pomatia*)

Epilepsia, 2006; Vol. 47 (S3): 80

Horváth L., Fekete K, Csótó E, Vámosi B, Fekete I.

The importance of interictal EEG recording and neurological symptoms in Epilepsy Outpatient Database in Eastern Hungary

Epilepsia, 2007; Vol. 48 (S7): 75

Fekete I, Puskás S, Csótó E, Fekete K, Barna E, Vámosi B, **Horváth L.**

Correlation of serum level of antiepileptic drugs (AEDs) and compliance on patients with epilepsy in the East-Hungarian Epilepsy Database

Eur J Neurol, 2007; Vol. 14 (S1): 214

Fekete I, Fekete K, Puskás S, Csótó E, **Horváth L.**

The importance of laboratory examination in Epilepsy Outpatient Database in Eastern Hungary

Epilepsia, 2009; Vol. 50 (S10): 63

Horváth L., Fekete K, Csótó E, Fekete I.

Epilepsy management from the clinical pharmacist's point of view among epilepsy outpatients in the Eastern Hungarian database

Eur J Hosp Pharm, 2013; Vol. 20 (S1): A182

doi:10.1136/ejhpharm-2013-000276.504

Horváth L., Csótó E.

Complex partnership between paediatricians and hospital pharmacists

Eur J Hosp Pharm 2014; Vol 21: A127-A128

doi:10.1136/ejhpharm-2013-000436.314

Horváth L., Fekete I, Márton S, Fekete K.

Anticoagulants and antiplatelet drugs effect on the incidence of intracranial bleeding after alteplase (rt-PA) treatment among acute ischaemic stroke patients in different ways – a clinical pharmacist's perspective based on Eastern-Hungarian Database

Eur J Hosp Pharm 2015; Vol 22: A189-A190

doi:10.1136/ejhpharm-2015-000639.465

Takács G, **Horváth L.**, Both L.

Population attributable risk of hip fractures in antidepressant users in Hungary and estimation of the relevant cost consequences

Eur J Hosp Pharm 2015; Vol 22: A114-A115

doi:10.1136/ejhpharm-2015-000639.280

Jegyzetfejezet

Receptúrai Gyógyszerkészítés III. rész (anyagismeret) gyakorlati jegyzet Szerk.: Vecsernyés M., Bácskay I., Sipos T., Fehér P., Kocsán R., Váradi J., Fenyvesi F., Csótó E., **Horváth L.**, Egyetemi jegyzet 2004, Debrecen

Receptúrai Gyógyszerkészítés IV. rész gyakorlati jegyzet Szerk.: Vecsernyés M., Bácskay I., Sipos T., Fehér P., Kocsán R., Váradi J., Fenyvesi F., Csótó E., **Horváth L.**, Egyetemi jegyzet 2004, Debrecen

11. Tárgyszavak

Magyarul: epilepszia, adatbázis, antiepileptikum, mellékhatás, kimenetel

Angolul: epilepsy, database, antiepileptic drugs, adverse drug reaction, outcome

12. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek Dr. Fekete István Professzor Úrnak a munkámhoz nyújtott segítségét, tanácsait.

Köszönöm Prof. Dr. Csiba László akadémikus úrnak, hogy a kutatásomat a Neurológiai Klinikán végezhettem.

Köszönettel tartozom Dr. Márton Sándornak a statisztikai feldolgozásban nyújtott segítségéért és tanácsaiért.

Szeretném köszönetemet kifejezni mindazoknak, akik lehetővé tették és segítettek egyetemi doktori értekezésem létrejöttét, akik az adatbázis építésében (dr. Puskás Szilvia, dr. Barna Erika) és ellenőrzésében (dr. Csótó Edit, dr. Kungler-Gorács Orsolya, dr. Fekete-Szűcs Emese) segítségemre voltak, valamint azoknak az orvosoknak, akik a betegek kezelését és átvizsgálását végezték. Köszönöm Virág Jánosnénak a betegek ambulánslapjainak archiválását.

Külön köszönöm szüleimnek, feleségemnek és gyermekeimnek a türelmét és segítségét.

Kutatásunkat támogatta az Egészségügyi Minisztérium kutatási támogatása (ETT 238/2006) és a Debreceni Egyetemi Általános Orvostudományi Karának kutatási ösztöndíja 2012 és 2016 között.

13. Függelék

Az értekezés alapjául szolgáló két eredeti közlemény.