

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Dr. Horváth László

Témavezető: Prof. Dr. Fekete István



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2017

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Horváth László, gyógyszerész

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori
Iskolája (Klinikai Vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Fekete István, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Tósaki Árpád, az MTA doktora
Dr. Balogh Attila, PhD

A doktori szigorlat helye és időpontja:

DE ÁOK Szemészeti Tanszék, 2017. június 19. 11:00 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Soós Gyöngyvér, PhD
Dr. Szabó Sándor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Tósaki Árpád, az MTA doktora
Prof. Dr. Soós Gyöngyvér, PhD
Dr. Balogh Attila, PhD
Dr. Szabó Sándor, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja:

DE ÁOK Augusztai Központ tanterme, 2017. június 19. 13:00 óra

1. Bevezetés

Az epilepszia kezelése a betegek számára gyakran egy életen át tartó gyógyszeres kezelést jelent, ezért a betegsintű, való életből származó adatok elemzése fontos. Helyi adatbázisok létrehozásával és vizsgálatával hasznos információkhoz juthatunk az AED-ok tolerálhatósága és hosszú távú hatékonyságát illetően. Camfield munkájában arra a következtetésre jutott, hogy a nagy létszámú, populációalapú kutatások jelentősen elősegítik az epilepszia jobb megértését.

Az epilepszia kezelését, annak hatékonyságát sok tényező befolyásolhatja: életkor, társbetegségek és azok kezelése, gyógyszer kölcsönhatások, az alkalmazott gyógyszerek száma.

AED kezelés során a betegek gyakran tapasztalnak nem kívánatos hatást (adverse drug reaction; ADR). Bár a legtöbb ADR enyhe és tolerálható, de súlyos ADR-ok is előfordulhatnak. A mellékhatások a gyógyszer dózisának csökkentéséhez, vagy az antiepileptikus kezelés módosításához vezethetnek.

A leíró statisztikák mellett az ADR prevalenciájának leírására használható az arányos jelentési ráta (proportional reporting ratio, PRR) és a ROR (reported odds ratio). A PRR olyan arányszámát jelenti a spontán mellékhatás jelentéseknek, 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 meghatározására, hogy a váratlanság viszonylagos-e az adatbázis többi részéhez, mint háttérhez képest. A ROR további információt nyújt 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. A PRR, ROR és SDR használata megmutatja az adatbázisban a kapcsolatot a gyógyszer-esemény párok között, amelyek a European Medicine Agency

(EMA) kritériumai alapján létrehozhatók a spontán gyógyszer mellékhatás jelentő rendszerekből.

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. Bár a DDD definíció szerint az egyes gyógyszerek felnőttekre vonatkozó átlagos fenntartó dózis, és ez az egység a gyógyszer fogyasztás leírására használatos, mégis közte és a PDD-vel kapcsolatban számos ellentmondás áll fenn, például a PDD dózisa különbözik a DDD-től.

A klinikai gyakorlatban a betegek többségében monoterápiát alkalmaznak, kombinációs terápiát csak kisebb részében. Így Brodie és mtsai., Kořístková és mtsai., és Roachat és mtsai. által végzett kutatásokban a kombinációs terápia alkalmazása 15-38,2% között volt. Eszerint egy másik ellentmondás is van a felírt napi dózis (PDD) és az AED-okra megadott DDD értékei között, ugyanis ezeket a WHO csak kombinációs kezelésre adja meg.

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. A DDD további fontosságát jelzi 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 az alkalmazásakor is.

2. 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?

3. Betegek és alkalmazott módszerek

Az adatbázis létrehozása során 2152 beteg kartonját vizsgáltuk át, akik a klinikánk epilepszia járóbeteg szakrendelésén megjelentek és felmerült epilepsziás roham, vagy epilepszia gyanúja. Azok a betegek, akiknél az epilepsziát illetve epileptiformis rohamot kizárták (szív-, tüdő-, vagy egyéb betegséggel volt összefüggésbe hozható), nem került be az adatbázisba (375 beteg).

Az adattisztítás során kizártuk a további vizsgálatból az alkoholfogyasztással, idült alkoholizmussal összefüggésbe hozható betegeket is (249 beteg).

A beválogatási kritérium alapja az epilepszia diagnózisa és/vagy a WHO BNO kódja (G40-G41) volt az ambulánslapon. Az adatbázisba 1528 felnőtt beteg 60 paraméterét rögzítettük az ambulánslapok alapján. Többek között az alábbi adatokat:

- a. Demográfiai adatok: nem, életkor, életkor a gondozásba vételkor és az epilepszia kezdetekor.
- b. Anamnesztikus adatok: családi anamnézis epilepszia irányába, provokáló tényezők, perinatális sérülés, fejlődési rendellenesség, koponya-, illetve fejsérülés, koponyaműtét, intrakraniális tumorok, szimptomás epilepszia okai, egyéb 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, PET, MRI, liquor, SPECT, májfunkció, vérkép, ionogramm, AED szérumszintje (a labor az alábbi AED-ok szérumszintje)

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, adherence, egyéb, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek alkalmazása.

Az AED választás a neurológus/ 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 dózist tekintve a felírásnál a gyógyszerek alkalmazási előírásában (summary of product characteristics, SPC) foglaltakat vették figyelembe. Az ajánlásoknak megfelelően AED dózist lassan, óvatosan emelték a szokásos dózis tartomány közepéig.

Egyéb, a KIR-re ható gyógyszert neurológus / epileptológus, pszichiáter vagy házi orvos írta fel.

Kizártuk a vizsgálatból azokat a betegeket, akik potenciálisan gyógyszer, kábítószer vagy alkohol hatása alatt vagy azok megvonása során szenvedtek epileptiformis görcsrohamban, továbbá akiknek pszichogén rohamuk (PNES – pszichogén nem epileptiformis szindróma) volt vagy a rosszullétek hátterében kardiológiai okot diagnosztizáltak.

Az epilepsziás görcsrohamot az ILAE definíciója alapján osztályoztuk generalizált, parciális vagy ismeretlen csoportba.

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.

A rohammentesség megítélésre a 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.

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 jelentés (individual case safety report, ICSR) adatokat szolgáltat.

Az SDR jelentést az EMA kritériumai alapján végeztük.

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

A DDD 75%-os küszöbértéket a Brodie és mtsai javaslata alapján választottuk.

Statisztika

A statisztikai analízis elvégzéséhez SPSS for Windows 19.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) szoftvert használtuk. 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 gyógyszer, az AED-ok száma és a mellékhatás volt.
- 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 volt.

Farmakovigilancia

Az ADR-k prevalenciáját leíró statisztikai módszerek mellett a PRR és a ROR segítségével írtuk le. Számításukhoz 2x2-es kontingencia táblát használtunk. A PRR-t úgy számítjuk, hogy egy adott gyógyszerhez tartozó ADR spontán jelentésének arányát osztjuk más gyógyszerek/csoportok ugyanezen arányával. A PRR eredményét a jel erősségének közvetlen mérésére használtuk és a váratlanság meghatározásához az adatbázis többi részéhez, mint háttérhez viszonyítva. A ROR valamivel több információt nyújt, mint a PRR. Ez fontos lehet az ADR és gyógyszer közötti kapcsolat értékelésénél. A ROR lehetővé teszi a relatív kockázat becslését és a torzításokat kizárja.

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

4. Eredmények

4.1. A betegek általános és epileptológiai jellemzése

Az átlagéletkor $48,28 \pm 18,18$ év volt (férfiak: $49,25 \pm 17,9$; nők: $47,33 \pm 18,42$ év).

A vizsgálatunk lezárásáig az első roham óta átlagosan 9,54 év telt el. A 20 éves időszakban 686 betegnek volt új kezdetű epilepsziája.

A rohamtípusa szerint 856 betegnek (56%) generalizált (nemi arány: 1,09; a nemek megoszlása nem szignifikáns az összes betegszámmal összehasonlítva, $p=0,2$), 602 betegnek (40%) parciális rohamja (nemi arány: 0,88; nem szignifikáns a nemi eltérés, $p=0,26$) volt és 70 betegnek (4,6%) nem volt egyértelműen besorolható a rohamja. A generalizált csoportban a férfiak, a fokális csoportban a nők aránya szignifikánsan nagyobb volt ($p=0,04$).

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. Ezek 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 idegrendszeri fertőzés, 27 (4,7%) esetben más betegség pl.: agyi atrófia, arachnoidális ciszta. Összesen 570 (41,2%) betegnél állapítottak meg kriptogén epilepsziát.

4.2. A kezelés jellegzetességei

Vizsgálatunk időpontjában az 1372 beteg közül 1282 (93,4%) beteg 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.

A betegeknek átlagban 1,4 AED-ot írtak fel.

Az utolsó vizit adatai alapján monoterápiában 894 beteg (69,7%), biterápiában 286 beteg (22,3%) és politerápiában (3-5 AED) 102 beteg (8%) részesült.

A betegek monoterápiában 13 féle AED-ot szedtek. A leggyakrabban felírt AED a CBZ (449 beteg, 50,2%), VPA (197 beteg, 22%) és a LTG (118 beteg, 13,2%) volt. A klasszikus (sok országban még mindig gyakran használt) PHT-t 11 betegnek (1,2%), 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 monoterápiában részesülő betegek közül 464 beteg (52%) szedett enziminduktor, 197 beteg (22%) enziminhibitor AED-ot. 62 beteg (7%) olyan AED-t kapott, amely mind enziminduktor mind enziminhibitor hatással is bírt. 171 beteg (19%) gyógyszere nem volt hatással a máj metabolizáló enzimrendszerére.

Biterápiában 15-féle AED-t 45 különböző kombinációban írtak fel.

Régi-régi típusú AED párt 118 (41%) beteg, régi-új típusút 133 (47%), 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 a betegek többségénél legalább egy enziminduktor és/vagy enziminhibitor szerepelt az AED között.

Összesen 102 beteg kapott 3 vagy annál több AED-ot. Ebből 79 beteg 3 AED-ot szedett a 16-féle AED 47 kombinációjában.

A vizsgálatkor AED-ot szedő betegek közül rohammentességet a betegek 47%-a ért el. Összesen 693 (50,5%) beteg – azokkal a betegekkel együtt, akik már nem szedtek gyógyszert (90, 6,6%), mert már hosszú ideje rohammentesek voltak – ért el rohammentességet. Rohamtípus szerint a generalizált epilepsziás betegek csoportjában a rohammentes betegek száma 396 (52,1%) volt, míg a fokális csoportban 283 beteg (49,8%). A pozitív családi anamnézissel rendelkező betegek közül 48 (45,5%) volt rohammentes. További alcsoportokban a rohammentesség alakulása: idiopátiás 125 beteg (55%), szimptómás epilepszia 258 beteg (45%), kriptogén 288 beteg (50,5%) és új keletű epilepszia 340 beteg (49,5%). Az egyes csoportok között nem volt szignifikáns különbség a rohammentes és a nem rohammentes betegek között.

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. Nem volt szignifikáns kapcsolat a nemmel, a korcsoporttal, a rohamtípussal és az antiepileptikumok mellékhatásával. A gyógyszeres szám növekedése, ill. egyéb, a KIR-re ható gyógyszer adása szignifikánsan csökkentette a rohammentesség esélyét ($p < 0,05$).

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

4.3 A PDD, rohammentesség és DDD összefüggése

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 ($93,68\% \pm 54,82$).

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

Monoterápia

Átlagosan a DDD érték kb. felét, $\frac{3}{4}$ -ét írták fel a betegeknek. 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 ($p=0,032$).

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

Biterápia

Az átlag PDD 50-75% között volt a következő AED-ok esetén: CBZ, VPA, PRM, CZP, GBP és VGB. LEV-et szedők között szignifikánsan nagyobb ($p=0,023$) DDD%-ot figyeltünk meg a rohammentes és nem rohammentes csoport között. 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.

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.

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%-nál 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 és CZP (monoterápiában nem használták) alkalmazó betegek között.

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

Logisztikus regressziós modellben azt vizsgáltuk, hogy milyen faktoroknak lehetett szerepe abban, hogy a betegek a DDD 75%-nál kevesebb vagy magasabb AED dózisban részesültek. Ebben a modellben a nem, az életkor, a rohamtípus, a rohammentesség és az AED-ok száma mutatott szignifikáns kapcsolatot. A betegek kora az első rohamkor és az egyéb, a 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 gyógyszeres szám növekedésével nő az esély arra, hogy a beteg 75% feletti DDD mennyiséget kapjon.

Az átlagos AED dózis szignifikánsan magasabb férfiak körében monoterápia esetén ($p=0,0008$).

4.4. Egyéb, a KIR-re ható gyógyszerek együttszedése

Az AED-on kívül 279 beteg (a gyógyszereszedők 22%-a) szedett más, a KIR-re ható gyógyszert (ATC N05 és N06 csoportba tartoztak) az AED-on kívül. 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, de nemi különbség nem volt. Ha összehasonlítottuk a rohammentességet az egyéb, a KIR-re ható gyógyszert nem szedőkkel, a különbség sokkal kifejezettebb ($p=0,0032$).

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 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 (CBZ, LTG, PHT és VPA).

4.5. 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 ($p=0,0032$). Bár biterápiában sokkal több nő ADR-a került rögzítésre, a különbség nem volt szignifikáns.

Az 1528 betegből az AED kezelése során 247 beteg jelentett 1 vagy több ADR-t (incidenciája 16,2%). A nők szignifikáns dominanciája figyelhető meg (158 beteg, 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. A rohammentes és nem rohammentes betegek között nem volt szignifikáns különbség.

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

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

A régi és új típusú AED-ok mellékhatás PRR és 95%-os CI eredményei nem igazoltak statisztikai különbséget (rég típusú PRR: 0,86; 95% CI [0,67-1,05], $\chi^2= 2,42$, $p=0,12$) és új típusú (PRR: 1,16; 95% CI [0,97-1,35], $\chi^2= 2,42$, $p=0,12$).

5. Megbeszélés

Vizsgálataink és az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az általunk alkotott Kelet-Magyarországi Epilepszia Adatbázishoz hasonló adatbázis elemzése segíthet az epilepszia hatékonyabb kezelésében, a betegséggel összefüggő kérdések megválaszolása pedig javíthatja a epilepszia gondozást.

5.1. A betegek általános és epileptológiai jellemzése

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 a szimptómás epilepszia oka lehet.

Adatbázisunkban a generalizált epilepsziák aránya magasabb volt, mint a felnőtt újonnan diagnosztizált epilepsziás populációban. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy a szakrendelés 16 éves kortól fogadja a betegeket, akik között a gyermekgyógyászaton 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.

5.2. A kezelés jellegzetességei

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 írták, addig az OXC és LEV kezelést csak fokális rohamokban vagy kombinációkban. Ellentétben több irodalmi adattal a PHT és PB alkalmazás ritkán fordult elő a vizsgált populációban.

Adatbázisunk elemzése során megfigyeltük, hogy az újabb típusú AED-ok aránya szignifikáns növekedést mutatott 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 évesnél idősebb nőbetegeknél a potenciális gyermekvállalás miatt már a kisebb teratogén hatású és kevesebb súlyos mellékhatással rendelkező újabb AED-okat írták fel. Így például a VPA felírása ebben az életkorban csak meghatározott indikációval és a beteg tájékoztatás után történhet. A már jól ismert, esetenként súlyos mellékhatás profillal rendelkező PHT és PB felírása is csak indokolt esetben történt. Az irodalmi adatoknál nagyobb, 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 szükség (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 megfigyelésünkben (50,5%), de ők ezt az eredményt fokális epilepsziában találták. Adatbázisunkban nem volt szignifikáns különbség a rohammentesség tekintetében a fokális és generalizált betegcsoportok között ($p=0,41$).

A betegek több mint 30%-nak 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.

Adataink azt mutatták, hogy a VPA-ot mint enziminhibitort 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 kezelésére, amíg ugyanilyen hatékonyságú alternatívák nem lesznek elérhetőek. 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.).

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.

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.

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

Hsieh és Huang vizsgálata vény felírás elemzésén alapult, amelyből a PDD/DDD arányt számolták, de az alkalmazott terápia kimenetelét nem vizsgálták. Kořistková és mtsai, valamint Lammers és mtsai 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 szérumszint nem mindig tükrözi a klinikai státuszt.

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 aránya nincs kedvezőtlen hatással a rohammentesség elérésében.

Saját adatink 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. A monoterápiára vonatkozó DDD értékekre a pontosabb számolás miatt lenne szükség. A sokkal pontosabban meghatározott, számszerűsített DDD értékek pontosabb származtatott értékek számolását tenné 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. 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. 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 dózisémelkedés volt tapasztalható, a többi AED esetén látható nagy változatosság az átlag DDD%-ban individuális AED terápiát feltételez. 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, és 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. Kutatásunk során nyilvánvalóvá vált,

hogy az újabb típusú AED-ok nemcsak kombinációban, hanem monoterápiában is alkalmazott terápiás eszközök az epilepsziás betegek kezelésében.

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 szed, ellentétben Hsieh és Huang eredményeivel, akik 13,2%-ot találtak a politerápiás csoportban (ez alatt ők 2 vagy több AED szedését értették). 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. Statisztikailag szignifikánsan magasabb DDD% csak LEV-ot szedők csoportjában lehetett igazolni a rohammentes és nem rohammentesek között.

Logisztikus regresszió 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 nagyobb. 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.

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

A pszichiátriai kísérőbetegségek nem ritkák epilepszia esetén. Az antidepresszánsok és antipszichotikumok használata gyakori enziminduktor AED-ekkel. Vizsgálatunkban összehasonlítottuk a KIR-re ható gyógyszerszedőket az ilyen gyógyszert nem szedőkkel, és szignifikánsan jobb volt a kimenetel az egyéb 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 hátterében álló klinikailag releváns interakciók még tisztázatlanok. Összességében elmondható, hogy a magyarázat egy összetett és együttes farmakokinetikai és farmakodinamikai folyamat lehet, amely létrehozza az interakciót. 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). A magreceptorok (glukokortikoid, ösztrogén) szintén szerepet játszhatnak egyes gyógyszerek metabolizmusában, azonban úgy tűnik, hogy a PXR, CAR és AhR transzkripciós faktorok vesznek részt az enzim indukcióban.

Klinikai vizsgálatokban bizonyították, hogy a különböző CYP izoenzimek indukciójának nagysága legalább részben függ az indukáló gyógyszer dózisától.

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

5.5. Nem kívánatos 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 rohamgátló hatásuk hasonló a régi típusú AED-mal. A betegek életminősége és adherenciája függ a rohamkontrolltól és a mellékhatások jelenlététől.

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 $\frac{1}{4}$ -ük volt monoterápián. A nők gyakrabban jelentettek mellékhatást, mint a férfiak. Ez a nem várt különbség különösen magas, szignifikáns volt monoterápiában. A mellékhatásra vonatkozó női dominanciát genetikai polimorfizmusnak is tulajdonítható.

Az adatbázis alapján elmondható, hogy a betegek többsége régi típusú AED-ot szedett, mint például CBZ és VPA, és az új típusú AED-ok közül pedig a LTG, LEV és OXC dominált. Az irodalmi adatok az újabb típusú AED-nak kedvezőbb mellékhatás profilt tulajdonítottak, de adataink a régi típusú AED-hoz hasonló mellékhatás profilt igazoltak, kivétel a LEV volt.

Régebbi vs. újabb típusú AED-ok PRR értékei várakozásunkkal ellentétben nem erősítették meg az újabb típusú AED-ok szignifikáns fölényét. Amennyiben a mellékhatások gyakorisága mellett azok súlyosságát együttesen vizsgálánk, valószínűleg kedvezőbb lenne az új AED-ok megítélése. Az újabb

típusú AED-okhoz kapcsolt viszonylag gyakori mellékhatások jelentése mögött állhat az újonnan törzskönyvezett gyógyszerek tudatos követése, valamint, hogy ezeket az AED-okat add-on terápiaként vezették be. Az újonnan bevezetett gyógyszerek esetén a betegoktatás alaposabb volt és monitorozása is szorosabb.

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 mellékhatás felelt meg. A 8-ból 3 volt újabb típusú AED-hoz köthető. 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.



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. Bereczky Dániel, Bánki M. Csaba, Melinda, Budapest, 3-26, 2005.

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 4,243

A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 3,465

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

Debrecen, 2017.05.12.

