

Vysazování antiepileptik u pacientů s plně kompenzovanou epilepsií

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

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

Vysazování antiepileptik u pacientů, kteří jsou dlouhodobě zcela bez záchvatů, je specifickou problematikou, pro kterou neexistují závazná doporučení. Vysazení antiepileptik po letech kompenzace by nemělo být čistě rozhodnutí lékaře, ale společným rozhodnutím lékaře a pacienta. Recidiva záchvatů může mít pro pacienta závažné osobní, sociální a pracovní následky. Souhrnný článek předkládá výsledky nejdůležitějších studií a metaanalýz publikovaných na toto téma.

Klíčová slova: antiepileptika, vysazování, plná kompenzace, rizikové faktory.

Discontinuation of antiepileptic drugs in patients with inactive epilepsy

Discontinuation of antiepileptic drugs in patients who have been seizure-free in the long term is a specific issue for which there are no obligatory guidelines. Discontinuation of antiepileptic drugs after years of inactive disease should not be the physician's decision only; rather it should be the result of a mutual decision-making process between physician and patient. The recurrence of seizures may have serious personal, social and professional consequences for the patient. The paper presents the results of major studies and meta-analyses published in this area.

Key words: antiepileptic drugs, discontinuation, disease inactivity, risk factors.

Neurol. pro praxi 2010; 11(3): 166–170

Seznam zkratek

EEG – elektroencefalografie

AED – antiepileptika

SWC – komplex hrot-vlna

JME – juvenilní myoklonická epilepsie

JAE – epilepsie s juvenilními absencemi

IGE – idiopatická generalizovaná epilepsie

Úvod

Epilepsie je chronické onemocnění, jehož jedním z projevů jsou epileptické záchvaty. Klinické studie, které hodnotí efekt antiepileptik (AED) na potlačení záchvatů udávají, že cca 60–70 % pacientů je plně kompenzováno po zahájení antiepileptické terapie (např. Kwan a Brodie, 2000). V běžné klinické praxi se potom dříve nebo později dostáváme u těchto pacientů k otázce, zda vysadit nebo nevysadit AED. Tato tematika je značně kontroverzní, neexistují jednoznačná doporučení.

Vysazení nebo nevysazení AED po letech kompenzace by nemělo být čistě rozhodnutí lékaře, ale společným rozhodnutím lékaře a pacienta. Je třeba znát názor pacienta a možné následky pro něj, ke kterým by vedla exacerbace záchvatů nebo i jen jeden izolovaný záchvat v návaznosti na vysazení AED. Tato skutečnost může mít pro pacienta závažné osobní, sociální a pracovní následky (například ztrátu práce, odebrání řidičského oprávnění a podobně). Proto je třeba o této problematice s pacientem podrobně promluvit.

U pacientů se setkáváme s celou řadou možných postojů, které je třeba vzít v úvahu.

1. Pacient „nenávidí nemoc, nenávidí léky“. Tito pacienti se při kontrolách opakovaně dotazují, jak dlouho ještě bude nutné léky brát a mají tendenci co nejdříve antiepileptickou terapii ukončit.
2. Další skupinou jsou pacienti, kteří v tomto rozměru o epilepsii a lécích nepřemýšlejí a při rozhovoru odpovídají slovy: „Vy jste odborník, pane doktore, to musíte vědět vy, udělám, co řeknete“.
3. Další skupinou jsou pacienti, kteří si nechají vysvětlit pravděpodobnost exacerbace záchvatů u jejich typu epilepsie a sami se rozmyslí, zda riziko podstoupí nebo nikoliv.
4. Poslední skupinou jsou pacienti, kteří na rozhovor o možném vysazení antiepileptik reagují slovy: „Nechci za žádnou cenu riskovat recidivu záchvatů, mělo by to pro mě závažné následky“.

Při uvažování o vysazení antiepileptik u plně kompenzovaného pacienta si musíme položit několik otázek:

1. Zda vůbec vysazovat a jaké je riziko relapsu při vysazení antiepileptik?
2. Po jak dlouhém období bez záchvatů?
3. Jak rychle?

Vysazovat antiepileptika?

Jaké je riziko relapsu při vysazení antiepileptik?

Definujeme-li u konkrétního pacienta konkrétní epileptický syndrom, známe také

prognózu a možnou věkovou vazbu. Například u dětských pacientů s idiopatickými generalizovanými nebo fokálními syndromy, jako jsou benigní familiární novorozenecké křeče, dětská epilepsie s absencemi, generalizovaná epilepsie s febrilními záchvaty plus, jsou-li léčeny, dosahujeme nejen vysokého procenta remise, ale i vysazení AED po určité době nebo v určitém věku není asociováno s exacerbací. Na druhé straně u symptomatických fokálních a generalizovaných epilepsií, jsou-li plně kompenzovány, k exacerbaci záchvatů dochází velmi často. Podobně tak u řady idiopatických generalizovaných epilepsií, které se projevují převážně v adolescenci a dospělosti (například juvenilní myoklonická epilepsie, epilepsie s juvenilními absencemi, Jeavonsův syndrom a další) vede vysazení AED u většiny pacientů k recidivě záchvatů. Bohužel, v klinické praxi jsme často vystaveni situacím, kdy léčíme pacienta, u kterého nejsme schopni epileptický syndrom definovat.

Jaké je obecné riziko relapsu záchvatů u pacientů s epilepsií (bez přesnější definice) po vysazení antiepileptik?

Metaanalýza literárních dat publikovaná v roce 1994 (Berg a Shinnar, 1994) zahrnovala 25 publikovaných studií hodnotících riziko relapsu záchvatů 1 a 2 roky po vysazení AED. Celkové riziko relapsu bylo v 1. roce od vysazení 0,25 a ve dvou letech 0,29. Vyšší riziko bylo zjištěno u pacientů s počátkem epilepsie v adolescen-

ci a dospělosti při srovnání s počátkem v dětství a u pacientů se symptomatickou epilepsií ve srovnání s idiopatickou. Pacienti s abnormním EEG měli také vyšší riziko recidivy záchvatů.

Analýza 225 pacientů, kteří byli plně kompenzováni minimálně po dobu 2 let na monoterapii prokázala, že riziko relapsu je u pacientů, kteří vysadí léky 2,9× vyšší při srovnání s těmi, kteří v terapii pokračují (Specchio et al., 2002).

Poměrně nedávno byla publikována tzv. Studie Akershus (Lossius et al., 2008). Analyzovala prospektivně 160 pacientů, kteří byli minimálně 2 roky bez záchvatů na monoterapii AED. Riziko relapsu bylo po 1 roce 2× vyšší u pacientů, kteří AED vysadili. Po jejich vysazení došlo k relapsu u 27% pacientů (medián 41 měsíců bez AED). Tato studie mimo jiné zjistila, že vysazení AED nevedlo ke změně kvality života (měřeno QUOLIE-89), ani změně EEG a že došlo k celkovému zlepšení neuropsychologického profilu pacientů.

Desítky studií se snažily definovat rizikové faktory vysazení AED u plně kompenzovaných pacientů (souhrnně v Specchio a Beghi, 2004).

Věk v počátku epileptických záchvatů se nezdá být signifikantním faktorem, i když Berg a Shinnar ve své metaanalýze zjistili vyšší riziko recidivy záchvatů u pacientů s počátkem epilepsie v adolescenci a dospělosti (Berg a Shinnar, 1994). Podobně tak věk v době vysazení AED, pohlaví a rodinná anamnéza epilepsie nejsou pravděpodobně signifikantním faktorem pro vyšší riziko relapsu.

Z hlediska etiologie epilepsie několik studií prokázalo rozdíl mezi rizikem relapsu mezi idiopatickými a symptomatickými epilepsiemi (vyšší riziko u epilepsií symptomatických), podobně tak i zmíněná metaanalýza (Berg a Shinnar, 1994). Abnormální neurologický náález a deficit intelektu jsou také pravděpodobně asociovány s vyšším rizikem relapsu (Berg a Shinnar, 1994; Shinnar et al., 1994; Tennison et al., 1994).

Z hlediska typu záchvatů jsou fokální záchvaty v řadě studií rizikem pro relaps po vysazení AED, řada studií rozdíl mezi parciálními a generalizovanými záchvaty nezjistila. Mnohem důležitější než typ záchvatu se z tohoto ohledu zdá být etiologie epilepsie. Více typů záchvatů je u dětských pacientů s epilepsií asociováno s vyšším rizikem exacerbace (Peters et al., 1998; Shinnar et al., 1994).

Význam EEG abnormity

Publikované studie a jejich výsledky z hlediska významu EEG v době vysazení AED jsou kontroverzní. Studie analyzovaly rozdíly mezi

normálním verus abnormálním EEG a existencí nebo neexistence epileptické abnormity. Výsledky řady studií prokazují vyšší riziko relapsu u pacientů s abnormitou v EEG (neepileptickou i epileptickou), řada studií tuto skutečnost nepotvrzuje. EEG tak nemá pro tuto problematiku jednoznačnou prediktivní hodnotu (Specchio a Beghi, 2004). V klinické praxi tvoří jedinou výjimku pacienti s idiopatickou generalizovanou epilepsií. Zhoršení EEG grafu, zejména ve smyslu zvýšení četnosti a prodloužení epizod hrot-vlna komplexů (SWC), nás většinou vede k přerušení vysazování AED.

Po jak dlouhé době bez záchvatů vysazovat antiepileptika?

V roce 2001 byla publikována metaanalýza kontrolovaných studií, které srovnávaly vliv délky bezzáchvatového intervalu na riziko relapsu po vysazení AED. Vstupní kritéria splnilo 7 kontrolovaných studií, které analýzu prováděly u 924 dětských pacientů. Nebyly analyzovány žádné studie týkající se dospělých pacientů s epilepsií (Sirven et al., 2001).

Řada dalších, i nekontrolovaných studií, se zabývala vlivem délky bezzáchvatového období na riziko relapsu záchvatů po vysazení AED. Jejich souhrn je publikován v práci Specchio a Beghi 2004. Pět studií (z toho 4 u dospělých pacientů) prokázalo inverzní korelaci mezi délkou plné kompenzace a rizikem relapsu epilepsie po vysazení. Jinými slovy, čím delší je doba od posledního záchvatu, tím nižší je riziko recidivy záchvatů po vysazení AED. Nicméně je třeba zdůraznit, že více než 10 dalších studií tuto korelaci neprokázalo.

Jiná prospektivní randomizovaná studie hodnotila pomalé vysazení AED u 1013 pacientů, kteří byli bez záchvatů minimálně 2 roky. Délka bezzáchvatového intervalu negativně korelovala s rizikem recidivy po vysazení AED. Riziko relapsu u pacientů, kteří byli 2,3–3 roky plně kompenzováni bylo 0,94; u pacientů 3–5 let bez záchvatů 0,67 a u pacientů, kteří byli více než 10 let bez záchvatů dokonce 0,27 (MRCADW 1991).

Jak rychle vysazovat antiepileptika?

V roce 2006 byla publikována metaanalýza, jejíž hlavním cílem bylo kvantifikovat riziko recidivy záchvatů při rychlém (kratším než 3 měsíce) a pomalém (delším než 3 měsíce) vysazování AED u dětí i dospělých pacientů (Ranganathan a Ramaratnam, 2006). Ze 7 identifikovaných studií pouze 1 splnila kritéria zařazení do analýzy (Tennison et al., 2004). Srovnávala vysazování antiepileptik po dobu 6 týdnů a 9 měsíců. 1–5

let od vysazení nebyly mezi těmito dvěma skupinami žádné signifikantní rozdíly z hlediska recidivy záchvatů. Souhrnem lze říci, že neexistují jednoznačná data, která by preferovala určitou rychlost vysazení antiepileptik. V klinické praxi většinou vysazujeme antiepileptika po dobu 6–12 měsíců. Tato doba je nicméně individuální, v úvahu bereme délku podávání AED a typ antiepileptika (někdy je obtížné vysazování primidonu, fenobarbitalu a fenytoinu). Řada pacientů vyjadřuje obavy z rychlejšího vysazování. I přes negativní výsledek jediné kontrolované studie považují pomalejší vysazování antiepileptik za psychologicky únosnější a správnější. Navíc při pomalém vysazení můžeme vyvolat nejdříve parciální záchvat, myoklonický záchvat nebo absenci (nikoliv záchvat generalizovaný tonicko-klonický). To nám umožní včas s vysazováním přestat a AED ponechat.

Závěrečný souhrn a praktická doporučení

Vysazování AED u plně kompenzovaných pacientů vyžaduje zcela individuální přístup a není možné vytvořit žádná „guidelines“ nebo závazná doporučení, jak postupovat u konkrétního pacienta. AED jsou „symptomatickou“ terapií epileptických záchvatů, nikoliv „kauzální“ terapií epilepsie. Plná kompenzace může pacienta uvést do normálního života a recidiva záchvatů může znamenat řadu osobních a sociálních problémů, jako jsou například omezení pracovních možností, ztráta řidičského oprávnění, prohloubení stigma a podobně. Na druhé straně antiepileptika mají řadu dlouhodobých vedlejších účinků, které také mohou ovlivňovat život pacienta s epilepsií.

Proto rozhodnutí o vysazení AED u těchto pacientů musí vždy znamenat zvážení výhod, rizik a možných následků, které jsou shrnuty v následujících bodech a pravidlech.

- 1. Vysazení AED u plně kompenzovaných pacientů je obecně spojeno s > 2× vyšším rizikem recidivy záchvatů oproti pacientům, kteří při plné kompenzaci AED nevysazují.**
- 2. Rozhodnutí o vysazení AED u plně kompenzovaného pacienta je výsledkem dialogu a vzájemné dohody neurologa s pacientem (rodičem) a předpokládá jejich plnou informovanost o možných výhodách a rizicích, nejen medicínských, ale i sociálních.**
- 3. Snažíme se o revizi nebo stanovení správného epileptického syndromu.** Identifikace syndromu nám může napomo-

ci určit možnou prognózu, což nám může pomoci pacienta lépe poučit, informovat a správně poradit. Po mnoha letech plné kompenzace je náš kontakt s pacientem někdy omezen na pouhé předepisování léků, aniž bychom se jinak nad pacientem při kontrolách zamýšleli.

4. I když není zcela jednoznačný důkaz a nemáme pro tuto skutečnost zcela jasné vysvětlení, **čím delší je interval od posledního záchvatu, tím nižší je pravděpodobnost relapsu.** Je velmi těžké a kontroverzní doporučit hranici délky plné kompenzace pro zahájení vysazování léků obecně, ale u pacientů bez rizikových faktorů uvedených níže by neměla být kratší než 2–5 let.
5. **Prokázaná symptomatická etiologie epilepsie je jednoznačným rizikem relapsu plně kompenzovaných pacientů při nebo po vysazení AED.** Abnormní neurologický nález, deficit intelektu nebo kognitivních funkcí se také zdá být rizikovým faktorem. Ve skutečnosti bývá ale často asociován se symptomatickou etiologií epilepsie, proto se etiologie epilepsie zdá být nejvýznamnějším rizikovým faktorem.
6. **Řada idiopatických generalizovaných epilepsií je sice relativně dobře „kompenzovatelná“, ale riziko recidivy záchvatů po vysazení AED je vysoké.** To platí zejména pro JME a JAE nejčastější IGE, které vidíme v dospělém věku.
7. I když neexistují jednoznačné důkazy, **AED vysazujeme spíše pomaleji než rychleji**

(6–12 měsíců). Většina pacientů pomalejší vysazování preferuje a po řadě let diagnózy epilepsie opravdu není třeba spěchat.

8. **Význam EEG při vysazování AED u plně kompenzovaných pacientů je sporný.** Podrobná analýza této problematiky je již nad rámec tohoto článku. Výjimkou jsou IGE (viz shora).
9. **Zcela specifickou problematikou je vysazování AED u pacientek před graviditou a u pacientů, kteří jsou plně kompenzováni po úspěšném epileptochirurgickém zákroku.** Před graviditou je třeba zvážit riziko relapsu dle výše uvedených kritérií. Je třeba si uvědomit, že nejen AED, ale i záchvat (zejména generalizovaný tonicko-klonický) může plod významně poškodit. U pacientů po epileptochirurgickém zákroku, kteří jsou zcela bez záchvatů, začínáme s vysazováním minimálně 1–2 roky od operace. I zde ale platí individuální přístup s přihlédnutím k názoru pacienta. Podle vlastních nepublikovaných dat týkajících se plně kompenzovaných pacientů po chirurgickém zákroku pro epilepsii je 5 let od operace cca 1/3 pacientů bez AED, 1/3 s redukovanými AED a 1/3 pacientů s nezměněnou léčbou.

Literatura

1. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44: 601–608.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–319.

3. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, Stavem K, Erikssen J, Gulbrandsen P, Gjerstad L. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008; 49: 455–463.

4. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Group. Randomized study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet* 1991; 337: 1175–1180.

5. Peters ACB, Brouwer OF, Geerts AT, et al. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998; 30: 724–730.

6. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2): CD005003. Review.

7. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, Goldensohn ES, Hauser WA. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35: 534–545.

8. Sirven JJ, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD001902. Review.

9. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*. 2004; 18: 201–212.

10. Specchio LM, Tramacere L, La Neve A, Beghi E. Discontinuing antiepileptic drugs in patients who are seizure free on monotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 22–25.

11. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *New England Journal Of Medicine* 1994; 330: 1407.

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno
1. neurologická klinika LF MU
ve FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
robert.kuba@fnusa.cz

