

When to start and How do we choose AED



김 상 호

동아익대 신경과

The decision to start antiepileptic drugs (AEDs) is made once the risks of further seizures outweigh the risks of treatment such as side effect, drug cost etc. For patients presenting with their first unprovoked seizure, randomized controlled trials (RCTs) have demonstrated that compared to no or delayed treatment, AEDs reduce the risk of a second seizure, but do not alter longer term seizure remission. A prognostic model has been developed to identify patients at low, medium and high risk of recurrence, to further inform treatment decisions for first unprovoked seizure. For patients presenting with two or more seizures, treatment should be initiated if the seizures were of significant symptomatology, and they occurred over a period of less than 6-12 months. Selecting an AED for treatment of seizures is not easy because there are more than 20 AEDs used currently. Efficacy studies have provided limited information. For initial monotherapy of partial seizures, high-level evidence exists for the efficacy of lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, levetiracetam, zonisamide and topiramate. For initial monotherapy of generalized seizures, level C evidence is available for valproate, lamotrigine, topiramate, and oxcarbazepine. For initial monotherapy of absence seizures, high level evidence exists for valproate, lamotrigine, and ethosuximide. All second generation AEDs have efficacy as adjunctive therapy for partial seizures. AEDs often have dual effect useful for comorbid conditions or have properties that should be avoided in some groups. Thus, AEDs should usually be selected on the basis of comorbid conditions or patient characteristics, especially for women of childbearing potential and older adults.

Starting antiepileptic drug treatment

1. General principle

항 뇌전증 약물(AED) 치료를 시작하기 전에 가장 중요한 점은 병력과 검사를 통해 정확하게 뇌전증을 진단하는 것이다. 이후 AED치료개시유무를 결정하고, 이후 어떤 AED가 이 환자에게 가장 적합한지를 결정하는 것이다. AED 치료의 장점과 필연적으로 뒤따르는 약물의 부작용을 고려하여야 하고 환자에게 해당되는 여러 가지 사항들(재발 위험, 운전, 임신 시 경험과 기형아 출산 문제 등)을 충분히 설명한 후 치료를 시작하는 것이 좋다.¹

2. When to start antiepileptic medication – the single unprovoked seizure

비유발성발작(unprovoked seizure)이 처음 발생했을 때

발작재발률(seizure recurrence risk)은 연구자마다 조금씩 다르나 40-52% 등으로 보고되어져 즉시치료(immediate treatment)를 시작해야 하는지에 대한 논란은 계속되어 왔다. Early epilepsy와 single seizure에 대한 다기관 연구인 MESS study에서 AED 치료를 즉시 하는 경우와 지연치료 하는 경우(deferred treatment)를 비교해보니 1-2년 내의 발작 재발은 줄이는 효과는 있으나 5년 후의 long-term remission에서는 별 차이가 없다고 하였고 삶의 질에서도 차이가 없다고 하여 AED 치료시작시기에 대한 고민은 계속되어졌다.²

2014년 ILAE 태스크 포스에서 뇌전증에 대한 새로운 임상적 진단을(operational [practical] clinical definition of epilepsy) 제시하였다. 이전과 다른 점은 첫 번째 비유발성발작인 경우에 추가발작을 할 가능성이 60% 이상이면 뇌전증으로 진단한다고 하였다(일반적으로 two unprovoked seizure인 경우 추가발작을 할 가능성이 60% 이상으로 알려져 있음).³ 따라서 뇌졸중, 뇌암, 뇌농양, 뇌염, 동정맥기형 등 구조적 이상이 있는 경우와 뇌의 구조적 이상은 없으나 재발위험이 높은 경우(가족력, 발작시 발작을 여러 번 하던지, 발작중첩상태, Todd 마비, 간질양파를 보이는 뇌파소견 등)에는 첫 번째 비유발성발작이더라도 AED 치료를 시작하는 것이 좋다.

Sang Ho Kim, MD, PhD

Professor of Neurology, Dong-A University School of Medicine,
Director, Epilepsy Program, Dong-A University Hospital, Department
of Neurology, 26 Daesingongwonro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Cell: 82-51-240-2962 FAX: 82-51-240-2962
E-mail: shkim1@dau.ac.kr

3. Acute symptomatic and provoked seizures

뇌졸중, 감염, 외상과 같은 뇌에 급성손상으로 인한 조기 발작(early seizure)을 예방하기 위해 AED를 사용할 수 있다. 뇌전증 예방을 위해서는 AED를 장기간 사용하지 않는 것이 원칙이다.⁴ 왜냐하면 현재 사용되고 있는 AEDs 중에서 사람에게 항뇌전증생성효과(anti-epileptogenesis)를 가진 약은 거의 없고 약물의 부작용이 거의 나타나기 때문이다. 외상성 뇌손상이 있는 경우 첫 1주일간 발작예방에 pheytoin이 효과가 있다고 알려져 있고 일반적으로 AED를 2주 이상 사용하지 않는다. 뇌졸중 환자인 경우 조기발작이 2주 이내 일어날 수 있으나 AED를 예방적으로 사용하지 않는다. 뇌출혈(ICH)이 있는 경우 조기발작이 1일 이내 잘 나타날 수 있는데 이때 pheytoin으로 즉시 치료를 권장하고 더 이상 발작이 나타나지 않으면 AED를 예방적으로 사용하지 않는다. 뇌지주막하출혈(SAH)이 있는 경우 첫 2주 이내 환자의 20%에서 조기발작이 나타날 수 있어 입원기간동안 pheytoin을 사용하는 것이 원칙이고 더 이상 발작이 나타나지 않으면 한 달 이내에 AED를 중단할 수 있다. 뇌수술 후 발작예방을 위해 1주일 정도 사용하는 것을 권장한다. 알콜금단증상(alcohol withdrawal)이나 발작을 일으킬 수 있는 약물과 같은 외적인자에 유발되는 경우는 유발 인자를 피하는 것이 치료 원칙이다.

How do we choose AED

1. General principle

현재 20개 이상의 AEDs가 있기 때문에 이 중 환자에게 적절한 AED를 선택하는 것이 중요하며 약물을 선택할 때 고려해야 할 요소들이 많다(Table 1). 환자의 발작 유형 또는 간

질 증후군, 약물의 부작용과 환자의 고유 특성(우울증, 편두통, 통증, 비만, 출산 가능성의 여자, 고령), 싼 약가나 복용의 편리성(하루 세 번의 복용보다는 한 번이나 두 번 복용) 등을 고려할 수 있다. 그러나 old AED에 비해 new AED는 약가가 비싼 반면에 약물의 상호 작용이 거의 없는 것이 특징이므로 환자의 상태에 맞게 약물을 선택하여야 한다. 처음 AED 치료를 시작할 때 단일요법(Monotherapy)으로 저용량으로 시작하고 천천히 증량을 하여 유지요법을 하는 것이 일반적인 원칙이다. Monotherapy가 실패했을 때는 두 번째 AED를 목표용량까지 증량을 하고 발작 조절이 되면 첫 번째 AED는 점차적으로 철회되어야 한다. 그러나 발작 조절이 되지 않으면 세 번째 AED를 목표용량까지 증량을 할 수 있고 혹은 병용요법(polytherapy)을 할 수 있다. 약물 치료를 할 때 약물의 효과뿐만 아니라 환자에게 나타나는 부작용을 잘 관찰하여 약물 유지 여부를 결정하여야 한다.

2. Comparative effectiveness studies: initial monotherapy

새로이 진단된(newly diagnosed) 혹은 치료를 받지 않았던(untreated epilepsy) 뇌전증 환자에 대해서 어떤 AED가 가장 효과적인가의 질문에 대답하기 위해 ILAE는 1940년부터 2012년 3월까지 행해졌던 모든 임상연구를 분석하여 2013년에 updated ILAE evidence review of AED efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizure and syndromes를 발표하였다.⁵ 이 연구는 2006년에 발표한 내용을 update시켰는데 방법적으로 evidence class (1-4)와 level of evidence (A-F)를 규정한 후 모든 임상연구를 분석하였는데 class I randomized controlled trials (RCT)는 7개, class II RCT는 2개, class III RCT는 11개이라고 발표하였고

Table 1. variables that affect a specific AED's suitability for patients for untreated epilepsy

AED-specific variables	Patient-specific variables	Nation-specific variables
Seizure or epilepsy syndrome	Genetic background	AED availability
specific efficacy/effectiveness	Gender	AED cost
Dose-dependent adverse effects	Age	
Idiosyncratic reactions	Comedications	
Chronic toxicities	Comorbidities	
Teratogenicity	Insurance coverage	
Carcinogenicity	Relative wealth	
Pharmacokinetics	Ability to swallow pills/tablets	
Interaction potential		
Formulations		

level of evidence가 높은 것일수록(A-D) 효과가 있는 치료법이라고 발표를 하였다. 그러나 현재까지 evidence가 높은 RCT는 거의 없는 실정이라 할 수 있어 individual efficacy studies, small comparative trials, open-label comparative trials 등의 결과도 참조하여 약을 선택해야한다.

첫 번째 Veterans Affairs Cooperative Trials (1985)에서는 carbamazepine (CBZ) 및 phenytoin (PHT)이 primidone (PRM)보다 통계적으로 더 효과적이어서 그들은 CBZ와 PHT를 부분 발작에 대한 첫 번째 선택 약물(drugs of first choice)로 사용하자고 주장하였다.⁶

두 번째 Veterans Affairs Cooperative Trials (1993)에서는 237명의 이차성 강직 간대성 발작(secondary GTC)과 206명

의 복합부분발작(CPS) 환자들에서 CBZ과 valproate (VPA)의 효능(efficacy)를 비교하였는데 CBZ가 복잡 부분 발작에서 VPA보다 더 나은 효능을 가지고 있었다. 그러나 이차성 강직 간대성 발작에서는 두 약물간의 차이가 없었고, 부작용을 고려하면 CBZ이 VPA보다 더 효과적이라고 하였다.⁷

Topiramate (TPM)를 부분 발작에서는 CBZ과 효과 비교, 전신발작에서는 VPA와 효과 비교한 무작위 대조 비교 연구(2003)에서는 각 군들 사이에 통계학적인 차이가 없어 결론적으로 TPM이 CBZ과 VPA만큼 유사한 효과가 있는 것으로 보고하였다.⁸

2007년에 발표된 SANAD 연구는 비맹검 RCT 연구로 evidence class는 낮지만 대규모 임상연구인 점에서 주목을 받

Table 2. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	1	34	Level A: CBZ,LEV,PHT,ZNS Level B: VPA Level C: GBP,LTG,OXC,PB,TPM,VGB Level D: CZP,PRM
Children with partial-onset seizures	1	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ,PB,PHT,TPM,VPA,VGB Level D: CLB,CZP,LTG,ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	1	1	3	Level A: GBP,LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: TPM,VPA
Adults with GTCS	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ,LTG,OXC,PB,PHT,TPM,VPA Level D: GBP,LEV,VGB
Children with GTCS	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ,PB,PHT,TPM,VPA Level D: OXC
Children with absence seizures	1	0	7	Level A: ESM,VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ,VPA Level D: GBP,LEV,OXC,STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	1	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM,VPA

고 있다. 이 연구에서는 두 군으로 나누어 진행되었는데(two arm: A, B), arm A에서는 partial epilepsy에서의 효과를, arm B에서는 generalized and unclassified epilepsy에서의 효과를 비교하였다. 1,721명의 partial epilepsy에서는 CBZ가 표준약(662 mg의 일일 평균 용량)으로 선택되어 그 당시에 많이 사용되었던 네 개의 AEDs (249 mg LTG의 평균 일일 용량, 1,496 mg의 gabapentin (GBP), 1,019 mg의 OXC, 또는 181 mg의 TPM)와 비교하였다. LTG는 치료 실패(time to treatment failure)에 가장 긴 시간을 가지고 있었고, CBZ는 time to 12-month remission에서 가장 짧은 시간이 있었다. 저자들은 LTG가 CBZ보다 효과(effectiveness)가 더 낮다고 하였다.⁹ 716명 환자가 포함된 arm B에서 VPA가 표준약으로 선택되었고 LTG, TPM와 effectiveness를 비교하였는데 VPA가 LTG, TPM보다 더 낮다고 결론지었다.¹⁰

새로이 진단된 노인뇌전증 환자를 대상으로 LTG와 CBZ-CR을 비교분석한 연구(2008)에서 LTG는 tolerability에서 우수하고 CBZ는 seizure-free rate에서 우수하여 둘 다 노인뇌전증 환자에게 효과적이라고 하였다.¹¹

새로이 진단된 부분발작을 가진 환자를 대상으로 zonisamide (ZNS)와 CBZ-CR을 비교분석한 RCT (2012)에서 ZNS가 CBZ-CR에 비해 비열등적이라서 initial monotherapy로 유용하다고 하였다.¹² 부분발작을 가진 성인환자를 대상으로 한 다른 연구에서 New AED 중 LEV와 ZNS만이 class I or class II evidence를 가지고 있었다.

뇌전증 증후군에 대한 임상연구들에서 소아 소발작 환자에서는 ESM과 VPA가 level A이었고 LTG는 level C이었다. Juvenile myoclonic epilepsy (JME)에서의 RCT는 거의 없는 실정이고 TPM, VPA가 효과가 있었다. 이외에도 많은 연구들이 있으나 지면관계상 다 소개하기는 어렵고 updated ILAE evidence review에서 seizure type과 epilepsy syndrome 대한 임상연구와 level of evidence에 대한 결론은 Table 2에 정리하였다.

3. 환자 고유의 특성 및 항 간질 약물 특성을 고려한 AED 선택

AED를 선택하는 데 환자 고유의 특성을 고려하여야 하고 이에 맞는 AED를 사용하여야 한다. 뇌전증 환자는 우울증, 편두통, 만성 통증, 비만, 많은 동반 질환을 갖는데 한 가지 AED로 동반 질환까지 치료할 수 있기도 하고 또한 그 동반 질환에 사용하지 말아야 하는 경우가 있으니 다 고려해야 한다(Table 3). 예를 들어 신장 결석의 병력이 있는 환자는

Table 3. Antiepileptic drug preferences in special circumstances

Patient Characteristics	Antiepileptic Drug Preferences
Depression	LTG, OXC
Migraine	TPM, VPA
Chronic pain	PGB, GBP, OXC, CBZ, lacosamide
Obesity	TPM, ZNS, Avoid PGB, GBP, VPA
Woman of childbearing	Avoid VPA
Older adult	LTG, GBP, TPM
Asian	Avoid CBZ
Nephrolithiasis	Avoid TPM, ZNS
Atopic (rash prone)	Avoid LTG, CBZ

TPM이나 ZNS를 피해야한다. 가임 여성에서는 태아에게 발생하는 기형을 유발시키는 VPA를 피해야 한다. 뇌전증 환자에서 우울증이 잘 동반되는데 LTG는 우울증에 효과가 있고¹³ 또한 VPA는 급성 조증이나 항 불안증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 편두통에 VPA이나 TPM이 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 만성 신경병성 통증(당뇨병성 말초 신경염, 대상포진 후 신경통, 삼차신경통 등)에 CBZ, OXC, gabapentin (GBP), pregabalin (PGB) 등이 효과가 있는 것으로 알려져 있다. AED는 체중 변화에 영향을 미치기도 하는데 TPM, ZNS는 체중 감소를 GBP, PGB, VPA는 체중 증가를 일으키므로 환자의 비만 정도를 고려해서 처방하여야 한다.

노인 뇌전증 환자들은 동반 질환이 많고 따라서 많은 약물들을 복용하므로 약물 상호 작용이 많은 old AED나 인지 기능에 지장을 주는 AED는 피하는 것이 좋으며 LTG, GBP, TPM, CBZ 등이 노인들에게 효율적인 AED로 알려져 있다.

AED를 선택하는데 있어 또한 고려해야 될 내용은 약물동력학과 약물역동학적인 지식을 바탕으로 약물을 사용하여야 한다. 간기능 저하가 있는 환자는 간에서 대사되는 AED를 피해야 하고 신기능 저하가 있는 환자는 신장에서 주로 배설되는 AED를 피해야 한다.

결론

항 뇌전증 약물(AED) 치료는 뇌전증을 정확하게 진단한 후 시작해야 한다. 최근에는 single unprovoked seizure가 있을 때 재발작의 위험성이 높은 경우도 뇌전증 범주에 포함시키는 경향이므로 AED 치료를 시작하는 것을 권장한다. 이후 가장 적절한 AED를 선택해야 하는데 이를 위해서는 여러 가지 사항을 고려해야 한다. 환자의 발작 유형 또는 간질 증

후군, 약물의 부작용과 환자의 고유 특성(우울증, 편두통, 통증, 비만, 출산 가능성의 여자, 고령), 짝 약가나 복용의 편리성(하루 세 번의 복용보다는 한 번이나 두 번 복용), 약물동력학과 약물역동학적인 요소들을 고려하여 AED를 선택하여야 한다.

References

1. CHADWICK, D., REYNOLDS, E.H. When do epileptic patients need treatment? Starting and stopping medication. *Br Med J* 1985;290:1885-1888.
2. MARSON, A., JACOBY, A., JOHNSON, A., KIM, L. GAMBLE, C., CHADWICK, D. Immediate versus Deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-2013.
3. FISHER, R.S., ACEVEDO, C., ARZIMANOGLOU, A. et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
4. SCHIERHOUT, G., ROBERTS, I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000173.
5. Glaser T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-563.
6. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-151.
7. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF; The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992;327:765-771.
8. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165-175.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-1015.
10. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-1026.
11. Erik Sætre, Emilio Perucca. An International Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Trial of Lamotrigine and Sustained-Release Carbamazepine in the Treatment of Newly Diagnosed Epilepsy in the Elderly. *Epilepsia* 2007; 48:1292-1302.
12. Michel Baulac, Martin J Brodie. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11:579-588.
13. Labiner DM, Ettinger AB, Fakhoury TA, et al. Effects of lamotrigine compared with levetiracetam on anger, hostility, and total mood in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:434-442.