

Topiramate의 장기간 치료유지율

김원주¹ · 김옥준² · 주민경³ · 김상호⁴ · 이상임⁵

연세대학교 의과대학 신경과학교실,¹ 포천중문의과대학교 신경과학교실,² 한림대학교 의과대학 신경과학교실,³ 동아대학교 의과대학 신경과학교실,⁴ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과학교실⁵

Long-term Retention Rate in Topiramate

Won-Joo Kim, M.D.¹, Ok Joon Kim, M.D.², Min-Kyung Chu, M.D.³,
Sang-Ho Kim, M.D.⁴ and Sang Ahm Lee, M.D.⁵

Department of Neurology,¹ Yonsei University College of Medicine, Seoul, Department of Neurology,² College of Medicine, Pochon CHA University, Pochon, Department of Neurology,³ Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Department of Neurology,⁴ College of Medicine, Dong-A University, Busan, Department of Neurology,⁵ Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

In treatment of epilepsy with anti-epileptic drug (AED), it is important to long-term commitment and compliance from the patient. Many factors such as seizure types, metabolism, drug interactions, comorbidities, and side effect were considered when selecting AEDs. Long-term retention rate can give much information about a certain drug to clinicians and increase compliance and anti-seizure effect. Topiramate (TPM) is new generation AED and has several pharmacological properties that account for the broad-spectrum profiles. TPM approved in Korea in 1998 and used popular for monotherapy

and adjunctive therapy in epileptic patients. The 1 year retention rate in TPM was 40-60% and 3 year rate were 30-40%. The reasons for TPM discontinuation was ineffectiveness in early phase and side effects in later phase. The frequent side effects to discontinue TPM were cognitive change such as mental slow. The similar rate between 1-year and 3-year suggest that side effect of TPM appear early period. (J Korean Epilep Soc 2008;12(Supplement 1):24-27)

KEY WORDS: Epilepsy · Topiramate · Retention rate.

서 론

간질환자의 치료방법으로 약물을 투여하는 방법과 수술을 하는 방법이 있으나 수술이 가능한 환자는 소수이고 대부분의 환자에서는 약물을 사용하여야 한다. 항간질약(antiepileptic drugs, AEDs)은 지속적인 복용을 통하여 혈액 내에 약물농도가 일정하게 유지되어야 효과가 나타나기 때문에 항간질약을 투여 받고 있는 간질환자의 치료에서 중요한 점은 순응도를 높이는 것이다. 순응도에 영향을 미치는 요소들을 보면 환자의 개인적인 성향의 차이도 있지만 가장 중요한 요소들은 항간질약의 효과와 부작용이

라고 볼 수 있다. 그러나 새로 개발된 항간질약들은 위약이나 기존의 항간질약과의 발작 억제 효과나 부작용을 비교하는 연구가 주로 이루어졌다.¹⁻⁴ 또한 이들 연구를 모아서 meta-analysis 분석을 하여 각 항간질약의 효과를 비교한 연구들도 있었으나,⁵⁻⁷ 이 연구들의 문제점은 처음 약의 효과를 평가하기 위하여 현재 널리 사용되고 있는 약물의 용량과 다르게 더 높거나 낮은 용량을 사용한 연구가 많다는 점과 추적기간이 상대적으로 짧다는 점이다. 또한 이들은 발작의 치료율에 중점을 두었으며 각각의 연구에서 나타나는 대상군과 분석 조건이 각각 다르기 때문에 정확한 비교를 하기에는 어려움이 따르게 된다.

간질환자는 장기간의 항간질 치료가 필요하기 때문에 임상에서 약을 처방할 때에 특정한 약물의 장기간 치료유지율(Retention rate)을 아는 것이 환자에게 투여할 항간질약을 선택하는데 하나의 지침으로 사용될 수 있다. 즉 실제로 환자를 치료 할 때에 단기간의 치료효과나 부작용의 발생여부도 중요하지만 특정 약물을 투여하면서

Received 16 September 2008
Accepted 25 October 2008

Corresponding author: Sang Ahm Lee, M.D., Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Pungnap-2dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
E-mail: salee@amc.seoul.kr

수년 이상에 걸쳐 효과가 지속이 되는지, 장기간 사용하는 과정에 발생하는 부작용이 얼마나 되는지를 파악하는 것도 중요한 것이다. 그러므로 항간질약을 투여하는데 임상 의의가 고려 해야 하는 요소로써 환자의 발작 유형이나 약물간의 상호작용, 대사적 특성, 약제의 복용 편의성, 부작용 등과 함께 장기간 치료유지율도 간접적인 정보를 제공하게 되는 것이다.

그러나 연구 자체가 오랜 기간을 필요로 하기 때문에 새로운 항간질약의 장기간 치료유지율에 대한 논문은 그리 많지 않고 전향적인 연구보다도 후향적인 연구가 많다.

Topiramate (TPM)는 D-fructose에 sulfamate기 치환 유도체의 약물로서 국내에는 1998년 시판된 항간질약이다. 기존의 항간질약이 주로 sodium-channel에 작용하는 단순한 작용기전을 가지고 있는데 반하여 TPM은 아직 밝혀지지 않은 기전을 포함하여 다양한 항간질 작용기전을 가지고 있으며 여러 발작의 유형에 효과가 있어 널리 사용 되고 있는 특성을 가지고 있다.⁸⁻¹¹ TPM은 다른 나라에서도 90년대 중반 이후부터 사용하기 시작한 새로운 항간질약으로서 장기간 사용시에 나타나게 되는 항간질 효과와 부작용을 알기 위하여 장기간 치료유지율에 대하여 고찰하고자 한다.

Topiramate의 치료유지율

TPM의 치료유지율에 대한 연구는 단독으로나 다른 새 항간질약과 비교하여 여러 연구에서 보고되었으나 서론에서 언급한 내용과 같이 대부분 후향적인 연구로 이루어 졌다. 또한 TPM의 사용이 처음에는 add-on 치료부터 시작하여 단독요법으로 적응이 확장하였기 때문에 발표된 연구들의 결과에서도 단독요법과 add-on으로 복합요법을 사용한 환자군이 모두 포함되어 있는 경우가 많았다.

먼저 영국에서 1995년에 시판 허가를 받아 사용한 후 1년이 경과하였을 때까지 사용한 치료유지율을 평가하였다.¹² 이 연구에서는 174명의 환자를 대상으로 하여 1년 치료유지율을 관찰하였는데 84명이 연구종료시점 까지 TPM을 유지하여 누적적 확률(cumulative probability)이 0.549가 되었다. 또한 결과에서 다른 약제에서 TPM로 바꾸어 투여한 환자에서 TPM을 추가약제로 투여하였던 환자보다 치료유지율이 높게 나왔다. 약물 복용 기간을 6개월 이내와 6개월 이후로 나누어 TPM을 중단하게 된 원인을 보면, 6개월 이내에는 TPM의 항간질 효과가 충분하지 못하여 중단한 경우가 많았고 이후에는 부작용 때문에 중단한 환자의 비율이 높았다. 영국의 다른 그룹에서 975명의

환자를 대상으로 새항간질약들인 gabapentin (GBP), lamotrigine (LMT), TPM의 장기적 치료유지율을 비교하였다.^{13,14} 이 연구에서는 Kaplan-Meier 생존분석법을 사용하여 장기간 치료유지율을 분석하였다. 결과에서 보면 1년 치료유지율이 TPM 52%, LTG 46%, GBP 23%로 TPM과 LTG은 통계적 유의한 차이가 없었으나 GBP과는 두가지 약물 모두 의미 있게 높았다. 3년까지의 치료유지율은 TPM 30%, LTG 29%, GBP 10%로 예측되었다. 약물을 중단하게 된 요인을 분석하였을 때 부작용으로 중단한 경우가 TPM이 40%, LTG이 22%, GBP가 37%이며, 항간질 효과가 부족하여 중단하는 경우가 TPM이 19%, LTG이 34%, GBP가 39%로 다른 약물과 비교하여 TPM의 항간질 효과는 양호하나 부작용 때문에 약물을 지속하지 못하는 경우가 더 많았다고 볼 수 있었다. 또한 같은 그룹에서 TPM의 장기간 치료유지율과 관련되는 예측 인자를 평가하였는데,¹⁴ 약물을 중단하게 되는 예측 인자(prognostic factor)로는 학습능력의 장애가 없거나, 간질이 늦은 연령에 발생한 환자, 과거력에서 이미 한 개 이상의 새로 나온 항간질약을 복용한 적이 있거나 2가지 이상의 복합 약물을 현재 복용 중인 경우, 낮은 용량으로 복용하는 환자가 관련이 있다고 보고하였다.

TPM과 LTG의 추가요법에서의 장기간 치료유지율을 비교한 연구에서는 대상 환자수가 55명으로 적었으나, 약물 투여 후 5년 까지의 장기간 치료유지율과 삶의 질에 대한 평가를 시행하였다.¹⁵ 5년 치료유지율은 TPM이 37%, LTG이 35%으로 두 군간의 차이는 없었으며 삶의 질에서도 투약 이전보다 이후에서 많이 호전을 보였다.

Bootsma 등이¹⁶ TPM의 장기 치료유지율을 본 후향적 연구에서는 대상 환자군이 470명으로써 TPM을 투여 받은 환자의 용량 조절속도를 분석한 결과 평균 23.5 mg/wk로 증량하였고, 6개월이 경과 했을 때에는 평균 217 mg을 환자들이 복용하고 있었다. 장기간 치료유지율은 1년 유지율이 53%이었고 2년 유지율은 45%를 나타내었다. 이보다 더 장기간의 치료유지율은 Kaplan-Meier 분석으로 예측하였는데 3년 유지율에서는 38%이고 4년 경과 시에는 약 30%의 치료유지율을 보인다고 예측하였다. 여기서도 TPM을 중단하게 되는 이유를 살펴보면 부작용에 의하여 중단하는 경우가 23%이고 항간질 효과가 적어 중단하게 된 비율이 17%이며 두가지 원인이 모두 포함된 경우가 14%로 이 연구에서도 TPM의 항간질 효과가 적은 이유보다 부작용에 의하여 중단하는 경우가 더 많았던 결과를 보였다. 중단을 하게 된 부작용 중에는 mental slowing, 단어찾기 어려움(word finding difficulties), 기분장

에 순으로 발생하였다.

Simister 등은¹⁷ 6가지의 새 항간질약의 장기간 치료유지율을 비교하였다. 2년의 치료유지율을 보면 TPM가 45%로 LTG, levetiracetam (LEV)과 유사하였고 GBP, tiagabine (TGB)보다는 높았다. TPM이 최대 용량으로 200 mg에서 550 mg의 범위로 평균 350 mg을 환자에게 투여하여 가장 많이 발생하는 부작용이 slow cognition/speech이었다.

Chung등이¹⁸ 보고한 연구에서는 사용빈도가 적은 felbamate (FBM), GBP, TGB, vigabatrin (VGA)을 제외한 5가지의 새로운 항간질약을 비교하였다. 단기간인 4주부터 2년 까지 치료유지율을 분석하였는데 여기에서도 TPM의 2년간 치료유지율은 44.2%로 나와 다른 연구와 유사한 결과를 보여 주었다. 같이 연구된 다른 항간질약들보다 치료유지율이 낮았으나 통계학적으로 차이는 없었다. TPM을 중단하는 경우를 보면 초기 6개월 이내가 제일 높았으며 6개월 이상 복용하는 환자의 대부분은 2년이 경과한 후에도 지속적으로 TPM을 복용하고 있었다. TPM을 중단하게 되는 부작용은 sedation이 가장 많았으며 word finding difficulties가 다음을 차지하였고 이에 반하여 신장결석은 전체 사용환자의 1.9%에서 발생하여 중단하는 원인들 가운데서의 비중은 낮았다. 연구된 다른 약물들인 LTG, oxcarbazepine (OXC)은 피부발진이 가장 많았고 zonisamide (ZNS)는 sedation, LEV은 행동적 장애에 의하여 약물을 중단하는 경우가 많았다.

가장 최근에 보고된 핀란드연구에서는¹⁹ 5가지의 새로운 항간질약들인 GBP, LMT, LEV, TGB, TPM의 치료유지율을 모두 비교하였다. 이 연구에서는 3년 치료유지율이 GBP은 41.7%, LMT 73.5%, LEV 65.4%, TGB 38.2%, TPM 64.2%였고, 18개월 이상의 치료유지율에서도 GBP 69%, TGB 85%이지만 다른 항간질약 들은 94~97%의 높은 유지율을 보였다. 다른 연구와는 달리 TPM의 항간질효과가 적어서 약물을 중단하게 된 증례가 부작용에 의하여 중단한 증례보다 더 많았다. 이러한 결과는 다른 모든 항간질약에서도 유사하여 항간질효과의 부족이 약물 중단의 가장 높은 원인이었다.

LEV와 TPM을 head-to-head로 장기간 치료유지율을 비교한 연구에서는²⁰ 1년 치료유지율이 LEV는 65.6%이고 TPM이 51.7% 였으며, 2년 유지율이 LEV가 45.8%, TPM은 38.3%로 나타나 LEV의 치료유지율이 더 높았다. 그러나 6개월의 단기간 치료유지율에서는 두 약물의 차이가 없었다. 발작의 완전 소실율도 차이가 없었다. 약물을 중단하게 된 원인으로 TPM을 투여 받은 환자의 21%와

LEV를 투여 받은 환자의 6%에서 부작용이 있으며. TPM에서 흔하게 나타나며 약물을 중단하게 만드는 부작용은 mental slowing과 dysphasia였고 LEV은 기분장애, 피로감 등 부작용에 의하여 중단되는 증례가 많았다.

TPM을 포함하여 GBP, LEV, LTG의 장기간 치료유지율을 meta-analysis로 분석한 연구가 있다.²¹이 연구에서는 성인 환자군이며, 여러 유형의 발작환자를 포함하고, 공개적이며, 치료불응성으로 대상이 되는 새 항간질약들을 추가적인 요법으로 사용한 경우의 논문들만을 대상으로 하여 분석하였다. 이 결과에서 보면 6개월 이상 발작이 완전 조절되는 신뢰도에서는 LEV가 가장 높고 다음이 TPM이며 LTG, GBP의 순이었으나, 전향적인 연구만을 가지고 비교해보면 TPM이 16.1%, LEV 13.2%, LTG 4.7%의 순으로 나타났다. 부작용으로 약물을 중단하게 되는 비율은 LEV이 3%, LTG이 12.9%, GBP이 14.5%, TPM가 23.5%로 TPM이 높은 결과가 나왔다. 그리고 1년 장기간 치료유지율에서는 TPM과 LTG은 유사하게 40~60%의 범위였고, LEV는 60~75%, GBP가 가장 낮아 20~25%를 나타냈다.

이외에 TPM을 사용하고 6개월 정도의 단기간 치료유지율을 보고한 연구들도 있다.²²⁻²⁶ 이 중에서 특이하게 노인층을 대상으로 한 연구가 있는데, 이 연구에서는 60세 이상으로 처음으로 간질로 진단되었거나 다른 약에 불응을 보인 노인 간질환자에게 TPM을 단일요법으로 투여하여 7개월까지의 치료유지율을 보았는데 79%가 연구 종료까지 TPM을 복용하였으며, 64%에서는 발작이 완전 소실되는 결과를 보여 TPM이 노인 간질환자에서 치료유지율과 항간질 효과가 모두 우수하다고 보고하였다.²³

국내에서도 2007년도부터 TPM의 장기 치료에서 치료유지율을 조사하기 위하여 관찰적 다기관연구가 진행되고 있다. 작년 말 현재 1,090명의 환자가 등록된 대규모 연구로 그 결과가 곧 발표될 것으로 예상된다. 아직 앞으로 새로운 항간질약 들을 대상으로 계획이 잘된 전향적 장기간 치료유지율에 대한 연구가 더욱 진행되어야 하겠다.

결 론

Topiramate의 장기간 치료유지율은 1년 유지율에서 40~60%이면서 3년 유지율이 약 30~40%로 나타난다. TPM을 중단하게 되는 원인은 항간질효과의 미약함 보다는 mental slowing과 같은 인지장애 증상의 부작용에 의한 경우가 많다. 그러나 3년 이상의 장기간 치료유지율이 1년 유지율과 차이가 적은 결과에서 보면 TPM의 부작용은 투여

초기에 나타나며, 초기에 나타나지 않으면 장기간 사용에 부작용의 영향이 적다고 여겨진다.

REFERENCES

1. Binnie CD, Debets RM, Engelsman M, et al. Double-blind cross-over trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;4:222-9.
2. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989;3:70-6.
3. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:217-24.
4. Tartara A, Manni R, Galimberti CA, Hardenberg J, Orwin J, Perucca E. Vigabatrin in the treatment of epilepsy: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1986;27:717-23.
5. Cramer JA, Ben Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47:17-25.
6. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38:859-80.
7. Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:72-8.
8. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000;54:1185-8.
9. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997;54:752-73.
10. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000;9:590-4.
11. Walker MC, Sander JW. Topiramate: a new antiepileptic drug for refractory epilepsy. *Seizure* 1996;5:199-203.
12. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759-63.
13. Lhatoo SD, Wong IC, Polizzi G, Sander JW. Long-term retention rates of lamotrigine, gabapentin, and topiramate in chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1592-6.
14. Lhatoo SD, Wong IC, Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:338-41.
15. Kaiser S, Selai CE, Trimble MR. Long-term follow-up of topiramate and lamotrigine: a perspective on quality of life. *Seizure* 2002;11: 356-60.
16. Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP, et al. Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2004;5: 380-7.
17. Simister RJ, Sander JW, Koepp MJ. Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behav* 2007;10:336-9.
18. Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007;16:296-304.
19. Peltola J, Peltola M, Auvinen A, Raitanen J, Fallah M, Keranen T. Retention rates of new antiepileptic drugs in localization-related epilepsy: a single-center study. *Acta Neurol Scand*, 2008.
20. Bootsma HP, Ricker L, Diepman L, et al. Long-term effects of levetiracetam and topiramate in clinical practice: A head-to-head comparison. *Seizure* 2008;17:19-26.
21. Zaccara G, Messori A, Cincotta M, Burchini G. Comparison of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs: what can we learn from long-term studies? *Acta Neurol Scand* 2006;114:157-68.
22. Baker GA, Currie NG, Light MJ, Schneiderman JH. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy-a Canadian study. *Seizure* 2002;11:6-15.
23. Grosej J, Guerrini R, Van Oene J, Lahaye M, Schreiner A, Schwalen S. Experience with topiramate monotherapy in elderly patients with recent-onset epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112:144-50.
24. Guerrini R, Carpay J, Grosej J, et al. Topiramate monotherapy as broad-spectrum antiepileptic drug in a naturalistic clinical setting. *Seizure* 2005;14:371-80.
25. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2000;41:977-80.
26. Abou-Khalil B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:S72-6.