

# Can Generic Levetiracetam Be Used for Acute Repetitive Convulsive Seizure or Status Epilepticus? A Randomized Controlled Trial

ศก. uw. สมศักดิ์ เทียมเก่า

สาขาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

กลุ่มวิจัยโรคลมชักแบบบูรณาการ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ที่มา : Wongjirattikarn R, Sawanyawisuth K, Pranboon S, Tiamkao S, Tiamkao S. Can generic levetiracetam be used for acute repetitive convulsive seizure or status epilepticus? A randomized controlled trial. *Neurol Ther* 2019 ;8:425-31.

## บทนำ

ภาวะ Status Epilepticus (SE) และ Acute Repetitive Convulsive Seizure (ARCS) ถือเป็นภาวะที่สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยโรคลมชัก หรือผู้ป่วยโรคอื่นๆ ที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ซึ่งผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและเร่งด่วน เพื่อป้องกันความเสียหายที่เกิดขึ้นกับระบบประสาทอย่างถาวร (significant irreversible neuronal damage) โดยแนวทางการรักษาที่เป็น first line ในปัจจุบันคือการเริ่มต้นด้วยยากกลุ่ม Benzodiazepines แล้วตามด้วยยากันชัก เช่น Phenytoin, Fosphenytoin, Valproate และ Levetiracetam<sup>1-5</sup>

Levetiracetam (LEV) จัดเป็นยากันชักที่ออกฤทธิ์ได้กว้าง (broad spectrum) ออกฤทธิ์โดยการจับกับ synaptic vesicle protein 2A

(SV2A) โดยไม่ส่งผลต่อการกดระบบประสาทส่วนกลาง ในแง่ของความปลอดภัยนั้น LEV มีความปลอดภัยสูงในผู้ป่วยโรคไตตื้อ และหัวใจ ด้วยคุณสมบัติที่กล่าวมาทำให้ LEV ถือเป็นยาที่ถูกเลือกใช้กันอย่างแพร่หลายในการรักษา SE และ ARCS แต่เนื่องด้วยราคาที่สูงทำให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่สามารถเข้าถึง LEV ได้ โดยเฉพาะในแถบประเทศกำลังพัฒนา

ดังนั้นการเลือกใช้ยาชื่อสามัญ หรือยา generic จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้มากยิ่งขึ้น แต่ในขณะเดียวกันยากันชักที่เป็น generic อาจเพิ่มความเสี่ยงในการทำให้การรักษาล้มเหลว<sup>6</sup> ดังนั้นการทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial: RCT จะสามารถประเมินถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา generic ได้ โดย

ปัจจุบันมียา generic LEV รูปแบบฉีด (FOCALE) ซึ่งได้มีการใช้มาช่วงระยะหนึ่งแล้ว แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้นแบบหรือยา original จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อประเมินถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของ IV LEV (FOCALE) เทียบกับยา original

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ใช้วิธี randomized, double-blind non inferiority trial จัดทำขึ้นที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย ซึ่งมี inclusion criteria ดังต่อไปนี้ คือ เป็นผู้ป่วย SE หรือ ARCS ที่อายุมากกว่า 18 ปี ตาม 1981 International Classification of Epileptic Seizures ซึ่งไม่สามารถควบคุมอาการได้หลังจากได้รับยา IV Phenytoin, Fosphenytoin หรือ Valproate เป็นจำนวนมากกว่า 2 doses ในส่วนของ exclusion criteria มีดังต่อไปนี้ คือ ผู้ป่วยที่มีประวัติพฤติกรรมเปลี่ยนแปลง ซึมเศร้า เคยมีความคิดในการฆ่าตัวตาย neutropenia (โดยมีจำนวน neutrophil ต่ำกว่า 1,500 cells/uL) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Carbamazepine หญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร หรือสาเหตุการชักเกิดจาก electrolyte imbalance หรือ hyperglycemia

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนได้ทำการให้ informed consent โดยญาติผู้ป่วยก่อนการศึกษา และ/หรือโดยผู้ป่วยภายหลังเมื่อรู้สติดีการศึกษาทำการสุ่มผู้ป่วยโดยการใช้หลักการ block of four เพื่อให้การรักษาด้วย IV brand name (Kep-

pra) หรือ IV generic (Focale) ในอัตราส่วน 1:1 ในส่วนของการบริหารให้ขนาดเท่ากับ 20 mg/kg ใน 5% dextose 100 ml นาน 30 นาที โดยตัวยาได้รับการสนับสนุนจากบริษัทผู้สนับสนุน ซึ่งทั้ง brand name และ generic ไม่มีความแตกต่างกัน ทั้งในแง่ของตัวยาสำคัญ และสารละลาย (vehicle)

Primary outcomes ของการศึกษานี้คือการการควบคุมอาการชักที่ 24 และ 48 ชั่วโมง และการชักซ้ำที่ 24 ชั่วโมงหลังการให้ยา (recurrent seizure) ในส่วนของ secondary outcomes คือ ผลการตรวจ EEG ที่ 48 และ 72 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา ความปลอดภัย อาการข้างเคียง ความทนต่อยา (tolerability) และอาการข้างเคียงที่รุนแรง (การเสียชีวิต life threatening condition, hospitalization ภาวะทุพพลภาพ และอาการเจ็บป่วยจากยาที่มีนัยสำคัญ ในส่วนของอาการหลังจากการ discharge นั้น ประเมินโดยแพทย์ ซึ่งมีหัวข้อดังต่อไปนี้ คือ complete recovery อาการดีขึ้น อาการไม่ดีขึ้น ปฏิเสธการรักษาหรือเสียชีวิต

ในส่วนของ protocol นั้นได้รับการอนุมัติจาก Ethic Committee In Human Research มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประเทศไทย (HS 601322) และได้ทำตาม 1964 Helsinki declaration

## Sample size calculation

เนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาที่เปรียบเทียบ brand name แบบ placebo controlled มาก่อน จึงทำการคำนวณ sample size ซึ่งคำนวณจากความแตกต่างของการคุมอาการชักระหว่าง brand name และ generic ที่ 25%<sup>7</sup> โดยจากการศึกษา

ที่มีก่อนหน้าให้ผลการควบคุมอาการชักของผู้ป่วย SE อยู่ที่ 76.6%<sup>o</sup> เมื่อทำการคำนวณจาก confident interval 95% และ power 80% พบว่าต้องการจำนวนผู้ป่วยที่ 44 คน

### Statistical analysis

ใช้ descriptive statistic ในการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ค่าความผันแปรใช้ค่า t test หรือ Wilcoxon rans sun test เมื่อข้อมูลกระจายตัวแบบปกติ ในแง่ของการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกตินั้นใช้ Chi square หรือ Fisher Exact test เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม การวิเคราะห์ทางสถิติทั้งหมดใช้ STATA version 10.0 (College Station, Texas, USA)

### ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลตั้งแต่ เมษายน 2018 ถึง กุมภาพันธ์ 2019 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 40 คน โดยถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม (Focale และ original) โดย baseline characteristic ของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่ม Focale ค่อนข้างสูงกว่าอีกกลุ่มเล็กน้อย (63.5 vs 61.5 ปี;  $p$  value 0.379) แต่ความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการชักของทั้ง 2 กลุ่มนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันดังตารางที่ 1 ( $p$  value 0.581) ในแง่ของการทำงานของตับ และไตในทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าระดับ serum creatinine ของ original เฉลี่ย 1.63 mg/dL และของ Focale เฉลี่ย 1.80 mg/dL ( $p$  value 0.95) ค่า ALT/AST

ของ original เฉลี่ย 39.7/72.35 และของ Focale เฉลี่ย 32.28/53.89 ( $p$  value 0.500/0.756) นอกจากนั้นค่า baseline อื่นๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของทั้ง 2 กลุ่ม

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ เป็นการชักแบบ status epilepticus (SE) 10 คน (50.00%) ในกลุ่ม original และ 7 คน (35.00%) ในกลุ่ม Focale ( $p$  value 0.337) สำหรับค่าเฉลี่ย loading dose IV LEV ของทั้ง 2 กลุ่มอยู่ที่ 1,000 mg ( $p$  value 0.398) จำนวนผู้ป่วยที่ต้องทำการ re-loading ยา (4 คน หรือ 20.00%) ในกลุ่ม original และ 7 คน (35.00%) ในกลุ่ม Focale ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) ผลการรักษาที่ได้ของทั้ง 2 กลุ่มนั้นให้ผลไม่แตกต่างกัน ทั้งในแง่ของ clinical outcomes และ side effects (ตารางที่ 2) ในส่วนของอัตราการควบคุมอาการชัก (seizure control rate) ในกลุ่ม original ให้ผลดีกว่ากลุ่มที่ได้ Focale ที่ 24 ชั่วโมงแรก แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (75.00% vs 65.00%;  $p$  value 0.490) แต่อัตราการควบคุมอาการชัก (seizure control rate) ของทั้ง 2 กลุ่ม ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกันที่ 48 ชั่วโมง (75.00%)  $p$  value 0.999 ดังแสดงในตารางที่ 1 ในส่วนของการเกิดอาการชักซ้ำ (recurrent seizure) ที่ 24 ชั่วโมง พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่ม Focale และ original อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (30.00% vs 25.00%;  $p$  value 0.723) ในส่วนของการเสียชีวิตพบว่าในกลุ่ม original สูงกว่า Focale แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10.00% vs 5.00%;  $p$  value 0.999)

## ตารางที่ 1 แสดงลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

**Table 1** Baseline characters and management data of patients with acute repetitive convulsive seizure or status epilepticus treated with either brand-name or generic intravenous levetiracetam (IV LEV)

Baseline Characteristics	Brand-name IV LEV Keppra® (n = 20)	Generic IV LEV Focale® (n = 20)	p value
Male sex, n (%)	9 (45.00)	10 (50.00)	0.752
Median age, years (min, max)	61.5 (19-92)	63.5 (21-94)	0.379
Indication for loading dose			
Status epilepticus	10 (50.00)	7 (35.00)	> 0.999
Convulsive SE	5 (50.00)	4 (57.14)	
Non-convulsive SE	5 (50.00)	3 (42.86)	
Acute convulsive repetitive seizures	10 (50.00)	13 (65.00)	0.394
Median loading dosage, mg (min-max)	1000 (500-2000)	1000 (750-1500)	0.398
Re-loading	4 (20.00)	7 (35.00)	0.288
Previous epilepsy	4 (20.00)	3 (15.00)	> 0.999
Causes of seizures			
Epilepsy	4 (20.00)	3 (15.00)	
Anoxic brain injury	3 (15.00)	1 (5.00)	
Autoimmune encephalitis	3 (15.00)	1 (5.00)	
Brain metastasis	2 (10.00)	2 (10.00)	
Ischemic stroke	1 (5.00)	5 (25.00)	
Septic encephalopathy	1 (5.00)	1 (5.00)	
Others	6 (30.00)	7 (35.00)	

Data presented as numbers (percentage), unless indicated otherwise

## ตารางที่ 2 ผลการศึกษาของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

**Table 2** Clinical outcomes of patients with acute repetitive convulsive seizure or status epilepticus treated with either brand-name or generic intravenous levetiracetam (IV LEV)

Outcomes	Brand-name IV LEV Keppra® (n = 20)	Generic IV LEV Focale® (n = 20)	p value
Seizure outcomes			
Seizure control after loading at 24 h	15 (75.00)	13 (65.00)	0.490
Seizure control after loading at 48 h	15 (75.00)	15 (75.00)	> 0.999
Recurrent seizures within 24 h after re-loading	5 (25.00)	6 (30.00)	0.723
EEG outcomes			
At 48 h			
EEG conducted	8 (40.00)	8 (40.00)	> 0.999
EEG results			> 0.999
Positive	3 (37.50)	4 (50.00)	
Negative	5 (62.50)	4 (50.00)	
At 72 h			
EEG conducted	19 (95.00)	17 (85.00)	> 0.999
EEG results			0.605
Positive <sup>a</sup>	4 (21.05)	3 (17.65)	
Negative	15 (78.95)	14 (82.35)	
Clinical outcomes at discharge			0.501
Complete recovery	2 (10.00)	1 (5.00)	
Improved	17 (85.00)	17 (85.00)	
Not improved	1 (5.00)	0 (0.00)	
Against advice	0 (0.00)	1 (5.00)	
Death	2 (10.00)	1 (5.00)	> 0.999
Drug-related AE	0 (0.00)	0 (0.00)	> 0.999
Median length of stay; days (min–max)	16.5 (4–83)	22 (2–113)	0.536

Data presented as numbers (percentage), unless indicated otherwise

EEG electroencephalogram, AE adverse events

<sup>a</sup> Indicated positive for epileptiform discharges by the EEG tests

## อภิปรายผล

จากการศึกษาที่ผ่านมาก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นว่า original IV LEV นั้นมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี โดยมีอัตราการควบคุมอาการชัก (seizure control rate) อยู่ที่ 59.1% ถึง 76.6%<sup>8-11</sup> โดยจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่ม original สามารถควบคุมอาการชัก (seizure control rate) ได้ 75% ที่ 24 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา ถึงแม้ว่า Focale จะให้ผลการควบคุมอาการชักต่ำกว่า original ที่ 24 ชั่วโมงแรก โดยความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หลังจากการให้ยาไปที่ 48 ชั่วโมง พบว่าการรักษาของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่แตกต่างกัน (75%) ในแง่ของ Focale นั้นพบว่าให้ประสิทธิภาพที่ในการรักษา ทั้งการชักซ้ำที่ 24 ชั่วโมง, ผล EEG, ผลการรักษาตอนออกจากโรงพยาบาล อัตราการเสียชีวิตอาการข้างเคียง สำคัญระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล (ตารางที่ 2) ไม่แตกต่างกับยา original IV LEV ดังนั้น Focale จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพเทียบเท่า original ในแง่ของเรื่องความปลอดภัย พบว่าทั้ง original และ Focale ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง โดยมีการศึกษาหนึ่งแสดงให้เห็นว่าไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ IV LEV ในผู้ป่วยเด็ก 18 คน และผู้ใหญ่ 37 คนที่เป็น SE ในแง่ของอัตราการเสียชีวิตนั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างจากการศึกษาที่ก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยที่ได้รับ Focale ในการศึกษานี้ มีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างต่ำกว่า original (10.00% vs 5.00%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มของ Focale นั้นค่อนข้างมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่ากลุ่ม original (63.5

vs 61.5 years) และการที่กลุ่ม Focale ได้รับการ re-loading มากกว่า เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการที่รุนแรงกว่า (ดังตารางที่ 1)

การศึกษานี้เป็นแบบ Randomized Controlled Trial แต่ไม่สามารถทำเป็น placebo controlled ได้เนื่องจากคำนึงถึงหลักจริยธรรมในการทำวิจัย และความปลอดภัยของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยในการศึกษานี้ประกอบด้วย ผู้ป่วย SE และ ACRS (SE นับเป็น 42.5%) ไม่ใช้ผู้ป่วย SE ทั้งหมด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่ม ACRS นั้นก็ต้องให้การรักษาแบบเดียวกับผู้ป่วย SE ตั้งแต่เริ่มต้นมีอาการของ ACRS เพื่อป้องกันการดำเนินของโรคจาก ACRS เป็น SE ในภายหลัง อีกประการหนึ่งคือ seizure control time ไม่ได้ถูกบันทึกไว้ในการศึกษานี้ และระยะเวลาการชักที่เกิดขึ้นก่อนได้รับการรักษานั้นไม่ได้ทำการบันทึกไว้ในการศึกษานี้ แต่ผู้ป่วยทั้งหมดนั้นเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลครบครัน ครั้นครันท์ ก็น่าจะได้รับการรักษาที่เป็นไปตามแนวทางเวชปฏิบัติที่เป็นมาตรฐาน

## สรุป

การศึกษานี้ยืนยันว่ายา Focale ซึ่งเป็นยา generic IV LEV นั้นมีประสิทธิภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยไม่แตกต่างจากยา original IV LEV สามารถใช้รักษาผู้ป่วย SE และ ACRS ได้ เช่นเดียวกันอย่างมีความคุ้มค่า

## Reference

1. Bachhuber A, Lasrich M, Halmer R, Fassbender K, Walter S. Comparison of

- antiepileptic approaches in treatment of benzodiazepine nonresponsive status epilepticus. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:178-83.
2. Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol* 2015;14:615-24.
  3. Brigo F, Bragazzini N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2016;64:110-5.
  4. Grover EH, Nazzari Y, Hirsch LJ. Treatment of convulsive status of epilepticus. *Curr Treat Opt Neurol* 2016;18:11-31.
  5. Mundlamuri RC, Sinha S, Subbakrishna DK, Prathyusha PV, Nagappa M, Bindu PS, et al. Management of generalized convulsive status epilepticus (SE): a prospective randomized controlled study of combined treatment with intravenous lorazepam with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam-pilot study. *Epilepsy Res* 2015;114:52-8.
  6. Lewek P, Kardas P. Generic drugs: the benefits and risks of making the switch. *J Fam Pract* 2020;59:634-40.
  7. Hahn S. Understanding noninferiority trials. *Korean J Pediatr* 2012;55:403-7.
  8. Atmaca MM, Orphan EK, Bebek N, Gurses C. Intravenous lovetiracetam treatment in status epilepticus: a prospective study. *Epilepsy Res* 2015;114:13-22.
  9. Chakravarthi S, Goyal MK, Modi M, Bhalla A, Singh P. Levetiracetam versus phenytoin in management of status epilepticus. *J Clin Neurosci* 2015;22:959-63.
  10. Khongkhatithum C, Thampratankul L, Wiwattanadittakul N, Visudtibhan A. Intravenous levetiracetam in Thai children and adolescents with status epilepticus and acute repetitive seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:429-34.
  11. Thongplew S, Chawsamtong S, Sawanyawisuth K, Tiamkao S. Intravenous levetiracetam treatment in Thai adults with status epilepticus. *Neurol Asia* 2013;18:167-75.