

## ORIGINAL ARTICLE

## Short-term Results of The Add-on Lacosamide Therapy in Patients with Drug-resistant Focal Onset Seizures

✉ Fulya EREN, ✉ Ayten Ceyhan DİRİCAN, ✉ Günay GÜL,  
✉ Betül TEKİN, ✉ Dilek ATAĞLI, ✉ Sevim BAYBAŞ

Departments of Neurology, University of Health Sciences, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Mental Health and Neurology Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

### Summary

**Objectives:** Lacosamide (LCM) is a new generation amino acid drug that is used in patients with drug-resistant epilepsy, which increases the slow inactivation of voltage-dependent sodium channels. In this study, the short-term results of patients with drug-resistant epilepsy who received add-on LCM therapy were evaluated.

**Methods:** Patients who were at least 16 years old and had focal onset seizures for a minimum period of 1 year were retrospectively assessed. Those who had uncontrolled seizures, despite the use of two appropriate antiepileptic drugs at an effective dose for at least six months, were included in the study. Forty-five eligible patients (11 females, 34 males) underwent further analysis. LCM therapy doses, change in seizure frequency, number of seizures before and after LCM therapy, and the effect of LCM add-on therapy on seizures were analyzed.

**Results:** The mean age of the included 45 patients (11 females, 34 males) was 31.42 (16–56) years. Twenty-six of 45 (57.8%) patients under add-on therapy showed a decrease of 50% or more. It was observed that the seizure frequency decreased to a median of 2 (IQR: 0.5–5), which was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The dose was not correlated with the seizure decrease ratio ( $p = 0.216$ ). The decrease in seizure frequency was similar in patients with LCM add-on treatment as the second or third drug, when compared with patients using LCM as the fourth or fifth drug ( $p = 0.231$ ).

**Conclusion:** It was observed that LCM add-on therapy significantly decreased seizure frequency, similar to the current literature. On the contrary, the dose effect or earlier add-on therapy did not show a significant effect on seizure frequency. LCM should be considered as a successful treatment option in patients with drug-resistant focal onset seizures.

**Keywords:** Add-on therapy; antiepileptic drugs; drug-resistant epilepsy; lacosamide; polytherapy.

Cite this article as: Eren F, Dirican AC, Gül G, Tekin B, Ataklı D, Baybaş S. Short-term Results of The Add-on Lacosamide Therapy in Patients with Drug-resistant Focalonset Seizures. *Epilepsi* 2021;27:47-51.

### Giriş

Epilepsi tekrarlayan, geçici semptomlarla ortaya çıkan yaygın bir nörolojik hastalıktır. Beyin nöronlarının yüksek senkronizasyonu ve kendini sınırlayamayan anormal nöroloji deşarjları sonucu ortaya çıkar. Toplumun %2'sini etkiler.<sup>[1]</sup> Antiepileptik ilaçların (AEİ) amacı en az yan etki ile nöbet sıklığını azaltmaktır.<sup>[2]</sup> Ancak hastaların sadece

yarısının ilk ilaçtan sonra nöbetsiz kaldığı bilinmektedir.<sup>[3]</sup> Hastaların yaklaşık %35'i ise medikal tedaviye dirençli olarak devam etmektedir.<sup>[4]</sup> Dirençli nöbetler ile seyreden hastalarda yapılan çalışmalar, eklenen her bir ilacın plasebo ile karşılaştırıldığında sadece %6 oranında nöbetsizlik sağlayabildiğini göstermiş ve bu sonuç dirençli epilepside medikal tedavi seçeneklerinde halen istenilen noktaya gelinemediğini ortaya koymuştur.<sup>[5]</sup>

Lakozamid, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında kullanılan yeni nesil bir aminoasittir. Amerika ve Avrupa'da daha önce kullanıma başlanmasına rağmen ülkemizde 2012 yılından beri fokal başlangıçlı dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisinde ruhsatlandırılmış bir ilaçtır.

Lakozamid birden fazla etki mekanizması olan, yeni geliştirilmiş fonksiyonelize edilmiş aminoasitlerden (2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide) oluşan bir antie-



#### Corresponding author

Fulya EREN, M.D.

**e-mail** fulyasengul@yahoo.com

**Received** 25.05.2020

**Accepted** 14.07.2020

**Online date** 22.01.2021

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Dr. Fulya EREN

## Fokal Başlangıçlı Nöbetleri Olan Dirençli Epilepsi Hastalarında Lakozamid Ekleme Tedavisinin Kısa Dönem Sonuçları

### Özet

**Amaç:** Lakozamid, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında kullanılan voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu arttıran yeni nesil bir aminoasittir. Bu çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında lakozamid ekleme tedavisinin kısa süreli takipteki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz epilepsi polikliniklerine başvuran en az bir yıldır fokal başlangıçlı nöbetleri olan 16 yaş üstü hastaların bilgileri retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalar arasından en az altı aydır uygun iki antiepileptik ilacı efektif dozda kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan ve tedavisinde lakozamid bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterlere uyan 48 hastadan bir ay ve üzeri lakozamid kullanan 45'i analiz edilmiştir. Hastaların tedavi dozu ve nöbet sıklığındaki yüzde azalması, öncesi ve sonrasındaki nöbet sıklıkları, ekleme tedavisinin sırasının nöbet sıklığına etkisi analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 45 (11'i kadın, 34'ü erkek) hastanın yaş ortalaması 31.42 (16-56 yıl) yıl idi. Tedaviye devam eden 45 hastadan 26'sının (%57.8) aylık nöbet sıklığında %50 ve üzerinde azalma tespit edilmiştir. Tedavi sonrası aylık nöbet sıklıklarının medyan 2 (IQR=0.5-5) düzeyine gerilediği izlenmiş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Hastaların kullandıkları doz ile azalma yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0.216$ ). İkinci ve üçüncü antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar ile dördüncü ve beşinci antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar karşılaştırıldığında nöbet sıklığındaki azalma ile aralarında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ( $p=0.231$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda lakozamid ekleme tedavisinin nöbet sıklığını literatür ile uyumlu olarak azalttığı gözlenmiştir. Doz ve erken eklemenin nöbet sıklığı üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Lakozamid, fokal başlangıçlı dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisinde iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Antiepileptik ilaçlar; dirençli epilepsi; ekleme tedavisi; lakozamid; politerapi.

pileptik ilaçtır. Voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu selektif olarak arttırarak hipereksitabl nöronal membranların stabilizasyonunu sağlar. Santral sinir sisteminde eksprese olan, epileptogenezde rolü olduğu düşünülen "collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2)"ye bağlanır. Lakozamid ile yapılan son prelinik çalışmalarda GABA üzerinden de etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[6]</sup> On altı yaş üstü adolesan ve yetişkinlerde etkinliği gösterilmiştir. Son dönemde dört yaşından büyük çocuklar ile yapılan olumlu çalışmalar da mevcuttur.<sup>[7]</sup> Önerilen başlangıç dozu günde iki kez 50 mg'dır. Bu doz, bir hafta sonra günde iki kez 100 mg'lık terapötik doza arttırılmalıdır. Önerilen maksimum doz 400-600 mg/gün'dür. Günlük 400 mg ve 600 mg tedavisinin etkinlikleri benzer olup santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ile ilgili istenmeyen etkilerden dolayı 600 mg dozun tolerasyonu daha zor olmaktadır, bu nedenle günlük maksimum 400 mg önerilmektedir.<sup>[8]</sup>

Bu çalışmada, fokal başlangıçlı nöbetleri olan dirençli epilepsi hastalarında lakozamid ekleme tedavisinin kısa dönem takipteki sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma üçüncü basamak epilepsi referans merkezi polikliniğine başvuran hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Ayaktan başvuran, en az bir yıldır fokal başlangıçlı, bilateral tonik-klonik nöbetler ile seyreden/seyretmeyen nöbetleri nedeniyle takip edilen 16 yaş üstü hastaların bilgileri ret-

rospektif olarak tarandı. Bu hastalar arasından en az altı aydır uygun iki antiepileptik ilacı efektif dozda kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol altına alınamayan ve tedavisinde lakozamid bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uyan 48 hastadan lakozamid kullanım süresi bir aydan kısa olan ve yeterli kaydı bulunmayan üç hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 45 hasta (11'i kadın, 34'ü erkek) analiz edildi.

Hastaların demografik özellikleri, nöbet tipleri, varsa sendromları veya etiyolojileri, ilaç kullanım süreleri, kullandıkları diğer antiepileptik ilaçları, ilaç dozları ve yan etkileri kaydedildi. Hastaların nöbet sıklıkları kendi tuttıkları nöbet günlüklerine göre değerlendirildi. Nöbet sıklıklarında tedavi sonrası %50 ve üzeri azalma olan hastaların tedaviden fayda gördüğü kabul edildi.

Hastaların lakozamid tedavi dozu ve nöbet sıklığındaki yüzde azalması, tedavi öncesi ve sonrasındaki nöbet sıklıkları, lakozamid tedavisi ekleme sırasının nöbet sıklığına etkisi analiz edildi.

**İstatistiksel analiz-** İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (version 26, IBM, New York, USA) kullanılarak yapıldı. Dağılımların normallik testi Shapiro-Wilk ile yapıldı. Normal dağılan gruplar ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlar medyan ve interkuartil aralık (Tukey metodu) ile raporlandı. Parametrik verilerin korelasyonu için Pearson korelasyon

testi ve katsayısı, nonparametrik grupların karşılaştırılmasında ki-kare, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için Wilcoxon-signed-rank testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p=0.05$  kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 45 (11'i kadın, 34'ü erkek) hastanın yaş ortalaması 31.42 (16-56 yıl) yıl idi. Hastaların lakozamid tedavisi altında takip süresinin medyan 4 (IQR=3-5) ay olduğu gözlenmiştir. Ortalama hastalık süresi 19.67 (3-43 yıl) yıl, nöbet sıklıkları medyan 4 adet/ay (IQR=2-30) olarak bulunmuştur. Epilepsilerin etiyojileri ve sendromları mezial temporal skleroz, poststrok epilepsi, intrakraniyal kitle, hidrosefali, menenjit sekeli, fokal kortikal displazi, serebral palsi ve kriptojenik olarak değerlendirilmiştir (Tablo 1).

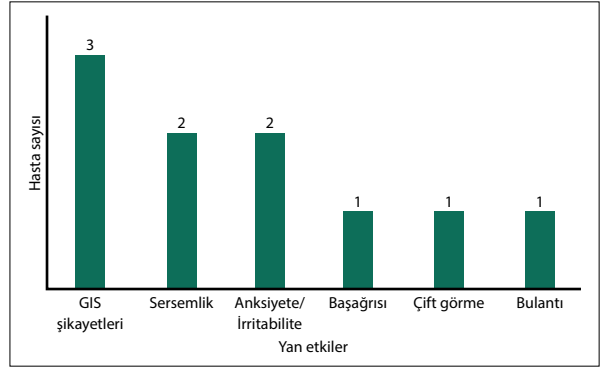
Tüm hastalar farklı ilaç kombinasyonlarından oluşan çoklu antiepileptik ilaç tedavisi altında idi. Lakozamid, bir hastada ikinci antiepileptik ilaç, 21 hastada üçüncü antiepileptik ilaç, 21 hastada dördüncü antiepileptik ilaç, iki hastada beşinci antiepileptik ilaç olarak tedaviye eklenmiştir. Hastaların 34'ü lakozamidin yanında diğer sodyum kanal blokerlerinden birini kullanmaktaydı. Medyan lakozamid dozu 200 mg/gün (IQR= 150-250) olarak tespit edilmiştir. En düşük doz 100 mg iken, en yüksek doz 400 mg idi (Tablo 2).

**Tablo 1.** Hastaların epilepsi sendromları ve etiyojileri

Etiyoloji/Sendrom	Hasta sayısı
Bilinmeyen etiyojili (kriptojenik)	18
Mezial temporal skleroz	9
Poststrok epilepsi	9
İntrakraniyal kitle	4
Hidrosefali	2
Menenjit sekeli	1
Fokal kortikal displazi	1
Serebral palsi	1

**Tablo 2.** Kullandıkları günlük doz miktarına göre hasta sayıları

Lakozamid dozu (mg/gün)	Hasta sayısı
100	12
150	1
200	20
250	1
300	10
400	1



**Şekil 1.** Görülen yan etkiler ve hasta sayıları (Aynı hastada birden fazla yan etki gözlenmiştir.).

Sekiz hastada yan etkiler gözlenmiştir. Bu hastaların üçünde doz düşürülmüş, diğerlerinde ise yan etkilere rağmen tedaviye devam edilmiştir. Gözlenen yan etkiler; gastrointestinal şikayetler, sersemlik, anksiyete ve irritabilite, baş ağrısı, çift görme ve bulantı şeklindedir (Şekil 1).

Tedaviye devam eden 45 hastadan 26 (%57.8)'sının aylık nöbet sıklığında %50 ve üzerinde azalma tespit edilmiştir. Tedavi sonrası aylık nöbet sıklıklarının medyan 2 (IQR=0.5-5) düzeyine gerilediği izlenmiş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Dört hastada nöbet sıklığında değişiklik olmamıştır. Hastalardan dokuzunun son ayında nöbetsiz olduğu kayıt edilmiştir.

Hastaların kullandıkları doz ile azalma yüzdesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0.216$ ). Lakozamid ikinci ve üçüncü antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar ile dördüncü ve beşinci antiepileptik ilaç olarak eklenen hastalar karşılaştırıldığında bu değerlerin nöbet sıklığındaki azalma ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ( $p=0.231$ ).

## Tartışma

Bu çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisi olarak lakozamidin etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. Literatür bilgileri, lakozamid ekleme tedavisinin dirençli epilepsi hastalarında nöbet sıklığını çeşitli oranlarda azalttığı yönündedir. İlacın çeşitli dozları ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. 400 mg/gün ve 600 mg/gün lakozamid ile plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nöbet sıklığında azalma görüldüğü çalışmalar olmakla birlikte 200 mg/gün lakozamid ile plasebo arasında anlamlı bir fark saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[9]</sup> Başka bir çalışmada ise hem 200 mg/gün hem de 400 mg/gün doz ile plaseboya göre nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.<sup>[10]</sup> Çalışmamızda literatür ile uyumlu

olarak hastaların toplam nöbet sıklığında lakozamid ekleme tedavisi altında azalma bulunmuştur. Ancak ortalama tedavi dozu 200 mg/gün olmakla birlikte hastaların büyük çoğunluğunun (32 hasta) 200 mg/gün ve altında tedavi alıyor olması tedavi etkinliğini değerlendirmede sorun teşkil etmektedir. 200 mg/gün kullanan hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların %33-41 oranında nöbet sıklığında %50'den fazla azalma tespit edilmiştir.<sup>[11]</sup> Hasta grubumuzda ise bu oran %59 olarak bulunup bu durum takip süresinin kısalığı ile ilişkilendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar lakozamid kullanım süresi uzadıkça nöbet sıklığı üzerine etkisinin arttığını göstermektedir.<sup>[12]</sup> Çalışmamızda hastaların takip süresinin kısa ve oldukça heterojen olması yeterli analize olanak vermemiş olup bu durum çalışmamızın en önemli zayıf yönünü oluşturmaktadır. Hasta grubumuzda dokuz hastanın son aylarında nöbetsiz olduğu dikkat çekmiştir. Literatürde ilacın başlanması ile nöbetsizliğin elde edildiği, ancak altı ay içinde nöbetlerin tekrar başlaması durumuna "balayı etkisi" denilmektedir. Bu nedenle bu hastaların daha uzun dönem takip edilmesi daha kesin sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

Çalışmalarda uzun süreli kullanımda hastaların ilaca devamlılığının azaldığı dikkat çekmektedir. Hastaların ilacı bırakma nedenleri; %26 etkinin olmaması, %11 yan etki olarak bulunmuştur. Lakozamid yetişkinlerde iyi tolere edilen bir ilaç olup yan etkileri özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde görülmektedir.<sup>[13]</sup> Bu bilgilerle uyumlu olarak çalışmamızdaki hastalar tedaviyi iyi tolere etmiş, yalnızca 3 (%6.25) hasta yan etkiler ve nöbet sıklığında artış nedeniyle ilk ay içinde tedaviyi bırakmıştır. Tolere edilemeyen yan etkiler baş dönmesi, bulantı ve anksiyete/irritabilite olarak dokümanate edilmiştir. Yan etkilerin doz ile ilişkili olduğunu destekler nitelikte bir bulgu olarak üç hastada düşük doza inilmesi ile yan etkilerin gerilediği dikkat çekmiştir. Literatürde en sık görülen yan etkiler sersemlik, bulantı, diplopi, görme bulanıklığı, baş ağrısı, kusma, ataksi, somnolans ve nistagmus olurken çalışmamızda literatür ile kısmen farklılık göstererek gastrointestinal sistem yan etkileri, sersemlikten daha sık görülmüştür.<sup>[8]</sup> Yavaş titrasyonun ilaç tolerasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların %17.7'sinde yan etki gözlenmiş olup bu değer literatürde çoğu değerden daha düşük olarak bulunmuştur. Bu durum kullanılan ortalama dozun düşük olması ve yavaş titrasyon (haftalık 50 mg) ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[6]</sup>

Son dönemde yayımlanan derlemeler, lakozamidin belirgin ilaç etkileşimine neden olmadığını gösteren çalışmalar

ile enzim indüksiyonu yapan ilaçlarla beraber kullanımında lakozamid plazma konsantrasyonunun %30-40 düştüğünü gösteren çalışmaları kapsamaktadır.<sup>[14]</sup> Diğer yandan lakozamidin diğer sodyum kanal blokeri antiepileptik ilaçlar ile kullanıldığında farmakodinamik etkileşimden dolayı yan etkilerin daha fazla görüldüğü bilinmektedir.<sup>[15]</sup> Hasta grubumuzda yan etki yaşayan tüm hastaların başka bir sodyum kanal blokeri (karbamazepin ve okskarbazepin) kullandığı dokümanate edilmiştir. Bu bulgular ışığında farklı etki mekanizmalarını kullanan antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı daha iyi tolere edilebilir ve daha güvenli olabileceği tedavi planlarında akılda tutulmalıdır.

Villanueva ve ark.nın<sup>[16]</sup> çok merkezli çalışmasında; lakozamid ekleme tedavisinin erken dönemde, birinci veya ikinci antiepileptik ilaç sonrası nöbet kontrolünde daha etkin olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise sadece bir hasta ikinci antiepileptik ilaç olarak eklenmiş, hastaların %48.9'u üçüncü antiepileptik ilaç, %51.9'u ise dördüncü ve beşinci antiepileptik ilaç olarak tedaviye eklenmiştir. Literatürden farklı olarak nöbet sıklığındaki azalma ile ekleme tedavisindeki lakozamid sırası arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonucun ikinci ilaç olarak eklenen hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür ve daha erken lakozamid eklenmesi ile yapılacak çalışmaların planlanması ön görülmüştür.

Daha büyük örneklem, uzun izlem süresi, erken lakozamid eklenmesi ile daha kesin sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Ülkemizde monoterapide geri ödemesi olmamasına rağmen literatürde lakozamid monoterapisinin etkinliği gösterilmiştir.<sup>[17]</sup> Son dönemde jeneralize epilepsilerde de nöbet sıklığı üzerine etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>[18]</sup>

**Sonuç-** Çalışmamızda lakozamid ekleme tedavisinin nöbet sıklığını literatür ile uyumlu olarak azalttığı gözlenmiştir. Ancak literatürdeki bazı bilgiler ile farklı olarak kullanılan doz veya erken eklemenin nöbet sıklığı üzerine anlamlı etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Tüm bu veriler değerlendirildiğinde lakozamid, fokal başlangıçlı dirençli epilepsi hastalarında ekleme tedavisinde iyi tolere edilebilen bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

**Hakem Değerlendirmesi-** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması-** Yoktur.

**Yazarlık Katkıları-** Konsept: F.E., G.G., S.B., D.A.; Dizayn: F.E., B.T.; Kontrol: D.A., G.G.; Veri Toplama veya İşleme: F.E., A.C.D., G.G., B.T.; Analiz ve Yorumlama: F.E., B.T., G.G.; Literatür Arama: F.E., B.T., D.A., S.B., A.C.D.; Yazan: F.E., G.G.

## Kaynaklar

1. Hu Q, Zhang F, Teng W, Hao F, Zhang J, Yin M, et al. Efficacy and safety of antiepileptic drugs for refractory partial-onset epilepsy: a network meta-analysis. *J Neurol* 2018;265(1):1–11.
2. Shneker BF, Fountain NB. *Epilepsy. Dis Mon* 2003;49(7):426–78.
3. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58(8 Suppl 5):S2–8. [\[CrossRef\]](#)
4. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49(7):1230–8. [\[CrossRef\]](#)
5. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254. [\[CrossRef\]](#)
6. Baker MD, Abou-Khalil BW, Arain A, Tummala P, Azar NJ, Haas KF, et al. Lacosamide efficacy and tolerability in clinical practice - Post marketing analysis from a single dedicated epilepsy center. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;171:179–83. [\[CrossRef\]](#)
7. Hoy SM. Lacosamide: A Review in Focal-Onset Seizures in Patients with Epilepsy. *CNS Drugs* 2018;32(5):473–84. [\[CrossRef\]](#)
8. Paquette V, Culley C, Greanya ED, Ensom MH. Lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy in adults: a systematic review. *Seizure* 2015;25:1–17. [\[CrossRef\]](#)
9. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443–53. [\[CrossRef\]](#)
10. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(7):1308–17. [\[CrossRef\]](#)
11. Cramer JA, Ben Menachem E, French J. Review of treatment options for refractory epilepsy: new medications and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 2001;47(1-2):17–25. [\[CrossRef\]](#)
12. Rosenow F, Kelemen A, Ben-Menachem E, McShea C, Isojarvi J, Doty P; SP774 study investigators. Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2016;133(2):136–44. [\[CrossRef\]](#)
13. Neal A, D'Souza W, Hepworth G, Lawn N, Cook M, Nikpour A. Efficacy and tolerability of adjuvant lacosamide: The role of clinical characteristics and mechanisms of action of concomitant AEDs. *Epilepsy Behav* 2018;80:25–32. [\[CrossRef\]](#)
14. Schultz L, Mahmoud SH. Is Therapeutic Drug Monitoring of Lacosamide Needed in Patients with Seizures and Epilepsy? *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2020;45(3):315–49. [\[CrossRef\]](#)
15. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav* 2011;20(1):20–3. [\[CrossRef\]](#)
16. Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, Serratosa JM, González-Giráldez B, Parra J, et al. Early add-on lacosamide in a real-life setting: results of the REALLY study. *Clin Drug Investig* 2015;35(2):121–31. [\[CrossRef\]](#)
17. Villanueva V, Giráldez BG, Toledo M, De Haan GJ, Cumbo E, Gambardella A, et al. Lacosamide monotherapy in clinical practice: A retrospective chart review. *Acta Neurol Scand* 2018;138(3):186–94. [\[CrossRef\]](#)
18. Wechsler RT, Yates SL, Messenheimer J, Leroy R, Beller C, Doty P. Lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures: An open-label pilot study with 59-week extension. *Epilepsy Res* 2017;130:13–20. [\[CrossRef\]](#)