

Loreclezole : a clinical evaluation of its safety and efficacy as anticonvulsant

Citation for published version (APA):

Rentmeester, T. W. (1991). *Loreclezole : a clinical evaluation of its safety and efficacy as anticonvulsant*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19911219tr>

Document status and date:

Published: 01/01/1991

DOI:

[10.26481/dis.19911219tr](https://doi.org/10.26481/dis.19911219tr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

In **Chapter 1** a description of the problems posed by pharmacotherapy-resistant epilepsy is followed by a survey of commonly used antiepileptic drugs. A group of drugs previously unused in epilepsy treatment, the imidazoles and triazoles, is then introduced and various animal experiments with R 57720 and loreclezole (R 72063) are mentioned. Problems posed by clinical trials are discussed: the selection of patients, the evaluation of the results, some ethical aspects, and the hurdles that a new substance has to clear before being recognized as an effective drug.

Chapter 2: After its safety and efficacy had been demonstrated in animal studies, R 57720 was administered to volunteers. The influence of a single dose on comedication and on sensitivity to light flashes was then investigated in patients. In a 4-week study with a low add-on dose in antiepileptic drug users there was no detectable influence on biochemical or haematological parameters. The substance was tolerated well. In an open add-on treatment R 57720 was given to 11 sufferers from partial epilepsy at dosages rising from 120 to 240 mg/day, the need for a dosage increment being decided on the basis of efficacy criteria. One patient developed what was presumed to be an allergic reaction to the substance and in 1 patient the concentration of the comedication rose to toxic levels. In 6 patients the seizure frequency was reduced by more than 50%. In the weeks following the trial, 3 patients whose R 57720 treatment was continuing developed hepatotoxic symptoms, which vanished rapidly after withdrawal of R 57720. Two patients used R 57720 for more than 2 years with good therapeutic effect and no side effects. In view of the hepatotoxic symptoms, R 57720 was not developed or investigated further.

In **Chapter 3** 13 patients suffering from pharmacotherapy-resistant epilepsy were treated with loreclezole at a dosage giving a plasma concentration of 1-3 mg/l. There were no side effects attributable to the test substance. Seizure frequency fell by 30% on average, and by more than 50% in 40% of the patients. Two patients obtained an unfavourable effect, but none of the patients experienced severe adverse events. Two patients had a considerable reduction in severity of seizures without any reduction in frequency. Eleven patients decided to continue using loreclezole after the end of this study.

Patients recruited to the study described in **Chapter 4** on the basis of either an undeniable reduction in seizure frequency or a reduction in the severity of the seizures were treated for a further year with loreclezole, the comedication remaining - in principle - unchanged. All the patients tolerated loreclezole well throughout this year; no serious side effects were reported. In some patients the loreclezole dosage was raised on the basis of clinical effect and plasma concentration. Mean seizure control was maintained; relative to the baseline value the mean seizure reduction was about 40%, relative to the study reported in Chapter 3 there was a negligible increase of 3% in seizure frequency. Four of the 11 patients obtained a seizure reduction of 50% or more relative to baseline.

To provide an objective assessment of the efficacy and safety of loreclezole, in **Chapter 5** a double-blind placebo-controlled parallel study was designed. The study was a multi-centre one. Sixty-two pharmacotherapy-resistant patients with 4 or more seizures per month were evaluable. The patients were matched in pairs according to seizure frequency. Nevertheless, the active treatment group had a somewhat higher seizure frequency than the placebo group. Although both increases and decreases in seizures were seen in each group, in the placebo group the maximum seizure reduction was 42% and this 42% reduction was only seen in 1 patient, whereas in the active treatment group 6 of the 32 original patients had a seizure reduction of 50% or more. The maximum reduction in seizure frequency in this group was 76%. There were no serious adverse events or significant interactions with valproate, carbamazepine or phenytoin. In 3 patients in the active treatment group the comedication (carbamazepine and phenytoin) was reduced somewhat on account of intoxication symptoms. Although there was interaction with clobazam, notably a reduction in desmethylclobazam/clobazam ratio in the active treatment group, this interaction was of no consequence for the treatment. Haematological and biochemical parameters were not adversely affected.

At the end of the double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of loreclezole reported in Chapter 5, patients who had participated in that study were given the opportunity (if they had been taking placebo) to begin loreclezole treatment or (if they had been taking loreclezole) to continue the loreclezole treatment, at a higher dosage if appropriate (**Chapter 6**). The study aim was to evaluate the efficacy and safety of loreclezole in long term treatment and with more patients. The inclusion and exclusion criteria were the same as for the double-blind placebo-controlled study, except for seizure frequency. Existing antiepileptic therapy was retained unchanged during the treatment. Loreclezole was dosed to a plasma concentration of about 5-7 mg/l, depending on the results of the treatment. Loreclezole was effective in reducing the seizure frequency in 22 of the 56 patients (a seizure reduction of more than 50% with respect to baseline), whilst there were another 17 patients who experienced some reduction in their seizure frequency (a reduction of 25-50%). In this study too the severity of the seizures was not considered in evaluating the effect. There were no adverse events requiring modification of the treatment. There were no important interactions with the existing antiepileptic drugs. The conclusion from this study was that loreclezole is a safe and effective drug in the treatment of serious epilepsy.

Chapter 7: In the pharmacotherapy of epilepsy, monotherapy is preferable among others on account of better compliance, reduced side effects, absence of drug-drug interactions. An antiepileptic drug has true value only if it is effective as monotherapy. Accordingly, patients who had been treated with loreclezole as add-on therapy in previous studies were invited to take part in a study in which the comedication would be gradually withdrawn. A few patients who had not previously taken loreclezole were also treated in accordance with the same protocol. Under the control of clinical monitoring and clinicochemical investigations, the comedication was reduced in accordance with a dosage reduction scheme. In 7 out of 9 patients the therapeutic effect of loreclezole was adequately maintained during the monotherapy that followed the withdrawal of comedication. It can be concluded that loreclezole is not just useful as add-on medication; in monotherapy too it is well tolerated and has a good therapeutic effect.

The final **Chapter 8** gives an overview of the research reported in this thesis and its clinical importance for the treatment of epilepsy patients. Loreclezole is effective in the treatment of patients with serious epilepsy. Although the studies comprised almost exclusively patients with partial seizures, animal experiments show that loreclezole is likely to be a broad-spectrum antiepileptic drug. Further research is therefore desirable. For partial seizures the reduction in seizures is about 30% if all patients are taken together. None of the patients showed serious deterioration. In the patients who obtained improvement from the loreclezole treatment no tolerance of the therapeutic effect of loreclezole developed, even after more than a year of treatment. The minimum effective loreclezole dose correlated with a plasma concentration of more than 2 mg/l. The greatest chance of successful treatment, however, is to be expected at plasma concentrations between 5 and 10 mg/l. The dosage necessary to reach such concentrations was 1 mg/kg body weight/day on average, but showed strong interindividual variations. The loreclezole dose should be adjusted individually in accordance with the clinical picture; plasma concentration determinations may be helpful. Plasma concentrations above 10 mg/l generally lead to side effects in the form of somnolence and ataxia. These symptoms were fully reversible on reduction of the dose. The weight loss observed in some loreclezole users has not been explained.

Owing to the long plasma half-life a certain time must elapse before the effect of a change of dose can be evaluated. On the other hand it is an advantage that loreclezole does not need to be taken frequently. For most patients one dose per day is convenient. In the event of an acute problem that prevents oral administration, the plasma concentration remains at a therapeutic level for a period that is sufficiently long to obviate the need for a parenteral dosage form to bridge the timegap. When loreclezole was withdrawn on account of inefficacy, 10 patients stopped the medication abruptly without experiencing withdrawal seizures.

Loreclezole seems to be a valuable supplement to the arsenal of antiepileptic drugs.

SAMENVATTING

Na de problemen rond farmacotherapie resistente epilepsie patiënten beschreven te hebben, volgt in **hoofdstuk 1** een overzicht van de thans gebruikelijke anti-epileptica. Vervolgens wordt aandacht besteed aan een niet eerder in de epilepsie bestrijding gebruikte groep middelen, te weten de imidazolen en triazolen en aan diverse dierexperimenten met R 57720 en loreclezole. In het laatste deel van het hoofdstuk worden problemen rond patiënten onderzoek belicht. Achtereenvolgens komen aan de orde de selectie van patiënten, het beoordelen van de resultaten, enkele medisch-ethische aspecten alsmede de weg die een nieuw geneesmiddel heeft af te leggen voor erkenning als effectief medicijn.

Hoofdstuk 2: R 57720 werd na gebleken veiligheid en effectiviteit in dierproeven toegediend aan vrijwilligers. Vervolgens werd in eenmalige dosering bij patiënten onderzoek verricht naar invloed op comedatie en lichtflitsgevoeligheid. In een vier weken durende proef met een lage dosis R57720, toegediend aan gebruikers van anti-epileptica (add-on) kon geen invloed gevonden worden op biochemische en hematologische parameters. De stof werd goed verdragen. In een open add-on behandeling werd R 57720 aan elf lijders aan partiële epilepsie toegediend in een oplopende dosering van 120 tot 240 mg per dag. Daarvoor was er een beslisschema aan de hand van de effectiviteitscriteria. Een patiënt ontwikkelde een vermoedelijk allergische reactie voor de stof en bij een patiënt steeg de comedatie tot toxische waarden. Bij zes patiënten werd een aanvalsreductie van meer dan vijftig procent gemeten. Drie patiënten ontwikkelden in de weken na de trial bij continueren van R 57720 hepatotoxische verschijnselen, die na staken van R 57720 snel verdwenen. Twee patiënten hebben met goed therapeutisch effect en zonder bijwerkingen ruim twee jaar R 57720 gebruikt. De hepatotoxische verschijnselen waren reden R 57720 niet verder te ontwikkelen of te onderzoeken.

In **hoofdstuk 3** werden dertien patiënten lijdende aan farmacotherapie resistente epilepsie behandeld met loreclezole. Gestreefd werd naar een plasmaconcentratie van 1 tot 3 mg/l. Er werden geen bijwerkingen geconstateerd die toe te schrijven waren aan de onderzochte stof. De aanvalsfrequentie daalde gemiddeld 30%, bij 40% van de patiënten meer dan 50%. Bij twee patiënten werd een ongunstig effect verkregen, doch geen van de behandelde ervoer ernstige bijwerkingen. Twee patiënten hadden een aanzienlijke vermindering van aanvalsernst, zonder een frequentiereductie. Elf patiënten besloten na beëindiging van deze studie door te gaan met het gebruik van loreclezole.

In **hoofdstuk 4** werden patiënten die daarvoor in aanmerking kwamen, hetzij door een ontegenzeggelijke vermindering van de aanvalsfrequentie, dan wel door een vermindering van de ernst van de aanvallen gedurende een jaar verder behandeld met loreclezole, waarbij de comedatie in principe niet veranderd werd. Alle patiënten hebben ook gedurende dit jaar loreclezole goed verdragen, ernstige bijwerkingen werden niet gemeld. Bij enkele patiënten werd de dosering loreclezole verhoogd op geleide van klinisch effect en plasma concentratie. De gemiddelde aanvalscntrole bleef gehandhaafd, ten opzichte van de uitgangswaarde was de gemiddelde aanvalsreductie circa 40%, ten opzichte van de studie genoemd in hoofdstuk 3 was er een verwaarloosbare toename van de aanvalsfrequentie van 3%. Vier van de elf patiënten hield een aanvalsreductie van 50% of meer ten opzichte van de uitgangswaarde.

Hoofdstuk 5: Om de effectiviteit en veiligheid van loreclezole te objectiveren werd een dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek opgezet. Het onderzoek werd multicentrisch verricht. Tweeënzestig farmacotherapie resistente patiënten met vier of meer aanvallen per maand waren voor het onderzoek evalueerbaar. De patiënten werden in paren gematched naar aanvalsfrequentie. Dit kon echter niet verhinderen dat uiteindelijk de verumgroep een iets hogere aanvalsfrequentie bleek te hebben dan de placebogroep. In beide groepen waren zowel toename als afname van aanvallen waar te nemen. In de placebogroep was echter de maximale aanvalsreductie 42% bij slechts een patiënt, in de verumgroep waren er zes van de 32 aanvankelijke patiënten die een aanvalsreductie hadden van 50% of meer. De maximale aanvalsreductie was 76%. Ernstige bijwerkingen of significante interactie met valproaat, carbamazepine en phenytoïne werden niet gemeld. Bij drie patiënten in de verum groep werd de comedatie (carbamazepine en phenytoïne) wegens intoxicatieklachten enigszins verminderd. Er was wel interactie met clobazam, met name de ratio desmethylclobazam/clobazam verminderde in de verum groep, maar consequenties voor de behandeling had dat niet. Haematologische en biochemische parameters werden niet nadelig beïnvloed.

Patiënten die meegedaan hadden aan de dubbelblind, placebo gecontroleerde studie naar de effectiviteit en veiligheid van loreclezole, konden na beëindiging van de studie genoemd in hoofdstuk 5 beginnen met het gebruik van loreclezole, indien zij behandeld waren met placebo of doorgaan met het gebruik van loreclezole, eventueel in een hogere dosering (**hoofdstuk 6**). De studie was erop gericht op langere termijn en bij meer patiënten de effectiviteit en veiligheid van loreclezole te evalueren. In- en uitsluitingscriteria waren gelijk aan die voor de dubbelblind uitgevoerde, placebo-gecontroleerde studie, met uitzondering van het bepaalde ten aanzien van de aanvalsfrequentie. Tijdens de behandeling werd de bestaande anti-epileptische therapie ongewijzigd gelaten. Loreclezole werd afhankelijk van de behandelingsresultaten gedoseerd tot een plasmaconcentratie van ongeveer 5 tot 7 mg/l. Loreclezole was effectief in het reduceren van de aanvalsfrequentie bij 22 van de 56 patiënten (een aanvalsreductie van meer dan 50% vergeleken met de uitgangswaarde), terwijl er 17 patiënten waren die enige reductie van hun aanvalsfrequentie ervoeren (25 tot 50% minder). Ook in dit onderzoek werd niet gelet op verandering in de ernst van de aanvallen bij het beoordelen van het effect. Bijwerkingen die noopten tot ingrijpen in de behandeling werden niet gemeld of geconstateerd. Belangrijke interacties met de bestaande anti-epileptica werden niet gevonden. De conclusie uit dit onderzoek is dat loreclezole een veilig en effectief middel is bij de behandeling van ernstige epilepsie.

Hoofdstuk 7: Bij de farmacotherapeutische behandeling van epilepsie geniet monotherapie de voorkeur, onder andere wegens betere therapietrouw en vermindering van bijwerkingen. Een anti-epilepticum heeft pas dan werkelijk waarde als het in monotherapie effectief is. Dat was de reden in aansluiting op de gedane studies patiënten, die behandeld waren met loreclezole als add-on therapie, uit te nodigen voor een studie waarin de comedatie geleidelijk gestaakt werd. Tevens werden enkele patiënten, die niet eerder loreclezole hadden gebruikt, volgens hetzelfde protocol behandeld. Volgens een schema werd de comedatie onder controle van klinische verschijnselen en klinisch-chemisch onderzoek gereduceerd. Het therapeutisch effect van loreclezole bleek in monotherapie, bereikt na onttrekken van comedatie, bij zeven van negen patiënten voldoende

gehandhaafd. Hieruit kan geconcludeerd worden dat loreclezole niet alleen als add-on medicatie nuttig is; ook in monotherapie wordt het goed verdragen met goed therapeutisch effect.

In het afsluitende **hoofdstuk 8** werd een overzicht gegeven van het in dit proefschrift verrichte onderzoek voor zover het van klinisch belang is in de behandeling van patiënten met epilepsie. Loreclezole blijkt effectief bij de behandeling van patiënten met ernstige epilepsie. In de onderzoeken zijn weliswaar vrijwel uitsluitend patiënten behandeld met partiële aanvallen, maar op grond van dierexperimenteel onderzoek mag verwacht worden dat loreclezole een breed spectrum anti-epilepticum zal blijken. Verder onderzoek is daarom gewenst. Bij partiële aanvallen lijkt circa 30% aanvalsreductie op te treden als alle patiënten tezamen worden genomen. Ernstige verslechtering trad bij geen van de patiënten op. Bij de patiënten die baat hadden bij behandeling met loreclezole trad ook na meer dan een jaar behandelen geen tolerantie van het therapeutische effect van loreclezole op. De minimale effectieve dosis loreclezole correleerde met een plasmaconcentratie van meer dan 2 mg/l. De grootste kans op succes van de behandeling werd echter verkregen bij plasma concentraties tussen de 5 en 10 mg/l. Deze waarde werd bereikt bij een dosering van gemiddeld 1 mg/kg lichaamsgewicht/dag, maar kan door sterk individueel bepaalde omstandigheden hiervan afwijken. De dosis loreclezole dient individueel aangepast te worden op geleide van het klinische beeld, waarbij plasmaconcentratie bepalingen behulpzaam kunnen zijn. Bij plasmaconcentraties boven 10 mg/l traden in de regel bijwerkingen op in de zin van slaperigheid en ataxie. Deze klachten waren volledig reversibel na vermindering van de dosis. Niet verklaard is het gewichtsverlies dat bij een aantal gebruikers van loreclezole optrad. Door de lange plasmahalfwaarde tijd is het effect van dosis verandering pas na geruime tijd te evalueren. Anderzijds is het voordeel dat loreclezole weinig frequent ingenomen hoeft te worden. Voor de meeste patiënten is eenmaal daags innemen van de medicatie gemakkelijk. Bij (acute) problematiek die oraal innemen onmogelijk maakt, blijft de plasmaconcentratie dermate lang op therapeutisch niveau dat een parenterale toedieningsvorm niet noodzakelijk is om problemen in deze te bestrijden. Bij staken van loreclezole wegens ineffectiviteit werd bij tien patiënten van de ene op de andere dag de medicatie gestaakt, zonder optreden van onttrekkingsinsulten.

Loreclezole lijkt een waardevolle aanvulling op het arsenaal van de medicamenteuze behandeling van epilepsie.