

Çocuk Nörologlarının Antiepileptik Tercihleri: İstanbul Çocuk Nörolojisi Grubu Anket Çalışması

Burak TATLI *, Barış EKİCİ *

Çocuk Nörologlarının Antiepileptik Tercihleri: İstanbul Çocuk Nörolojisi Grubu Anket Çalışması

Amaç: Çocuk nörologlarının ilaç tercihlerini anket çalışmasıyla ortaya koymak.

Yöntemler: Anket yenidoğan nöbetleri ve 10 farklı epileptik durum işaret eden vaka sunumlarını içermekteydi. Katılımcılardan bu durumlardaki ilk ilaç tercihleri, tedavi başarısızlığı durumunda ilaç ekleme veya ilaç değiştirme yaklaşımları sorgulandı.

Bulgular: Yenidoğan nöbetlerinde tüm katılımcılar ilk tercih olarak fenobarbitali seçmişlerdi. Valproik asit katılımcıların miyoklonik astatik epilepside % 100'ünün, foto sensitif epilepside % 85'inin, absans epilepside % 74'ünün, uykudaki elektriksel statusta % 73'ünün ilk tercih ettikleri ilaç olmuştur. Kompleks parsiyel nöbetlerde valproik asit, karbamazepin ve okskarbazepin eşit oranda tercih edilmiştir.

Sonuç: Anket sonuçları çocuk nörologlarının fenobarbital, valproik asit ve karbamazepin gibi uzun yıllardır kullanılan antiepileptikleri daha çok tercih ettiklerini gösteriyor.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, antiepileptik ilaç, çocuk nöroloğu

Çocuk Dergisi 2011; 11(3):122-125

Antiepileptic Choice of Pediatric Neurologists: Istanbul Pediatric Neurology Study Group Survey

Objective: To reveal antiepileptic drug preferences of the pediatric neurologist using questionnaire surveys.

Methods: The survey included neonatal seizures and 10 different patients with specific epileptic conditions. Participants were asked for the first drug of choice and attitudes in the case of treatment failure.

Results: In neonatal seizures, phenobarbital was the first choice of all participants. Valproate was the first choice of 100 % of the participants in myoclonic astatic epilepsy, of 85 % in photo-sensitive epilepsy, of 74 % in absence epilepsy, of 73 % in electrical status at slow sleep. For complex partial seizures, valproate, carbamazepine and oxcarbazepine were preferred equally.

Conclusion: Results of the survey showed that drugs used for many years such as phenobarbital, valproic acid and carbamazepine are more preferred by pediatric neurologists.

Key words: Epilepsy, antiepileptic drugs, pediatric neurologist

J Child 2011; 11(3):122-125

GİRİŞ

Çocukluk çağı epilepsileri ortaya çıkış yaşı, altta yatan neden ve klinik seyrine göre farklılıklar gösteren heterojen bir hastalık grubudur. Yoğun antiepileptik ilaç geliştirme çalışmaları ve erişkin hasta deneyimi son 20 yılda yeni ilaçların çocuklarda da kullanılmaya başlamasına yol açmıştır⁽¹⁾. Artan tedavi seçenekleri epilepsi hastalarının yaşam kalitesini arttırırken hekimleri de daha karmaşık tekli veya

çoklu ilaç tercihlerine yönlendirmektedir. Hekimlere yol gösterecek bilimsel çalışmaların sınırlı sayıda yapılabildiği çocuk hasta grubunda ilaç tercihinde çoğu kez klinik deneyim belirleyici olmaktadır⁽²⁾. Bu deneyimi ortaya koymanın bir yolunun anket çalışmaları olduğunu düşündüğümüz için burada çocuk nörologlarının ilaç tercihleri üzerine yapılmış anket çalışmasının sonuçlarını sunuyoruz.

GEREÇ ve YÖNTEM

Anket 10 epileptik durumu (idyopatik ve semptomatik infantil spazm, miyoklonik astatik epilepsi, selim oksipital epilepsi, rolandik epilepsi, kafa travmasına bağlı nöbet, yavaş uykuda elektriksel status (ESES), fotosensitif epilepsi, absans epilepsi, intra kraniyal tümörlere bağlı epilepsiler) ve yenidoğan nöbetlerini

Alındığı tarih: 25.02.2011

Kabul tarihi: 10.07.2011

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Barış Ekici, İ. Ü., İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Fatih-İstanbul

e-posta: ekicibaris@yahoo.com

Tablo 1. Epileptik durumlarda ilaç tercihleri.

Epileptik durum	İlk tercih edilen ilaç	Tedavi başarısızlığında ilaç eklerim	Tedavi başarısızlığında ilacı değiştiririm
İdyopatik infantil spazm	% 37 vgb, % 36 acth	% 64 (% 38 vpa, % 28 acth)	% 36 (% 60 vgb, % 30 acth)
Semptomatik infantil spazm	% 47 vgb, % 32 vpa	% 66 (% 37 vgb, % 36 vpa)	% 34 (% 40 vgb, % 20 tpr, % 20 acth)
Myoklonik astatik epilepsi	% 100 vpa	% 79 (% 26 ltg, % 26 clz, % 21 tpr)	% 21 (% 40 ltg, % 20 lev)
Selim oksipital epilepsi	% 37 vpa, % 26 cbz, % 26 oks	% 41 (% 45 vpa, % 22 cbz)	% 59 (% 38 vpa, % 31 oks)
Rolandik epilepsi	% 37 vpa, % 26 cbz, % 21 oks	% 48 (% 50 vpa)	% 52 (% 27 vpa, % 28 cbz, % 27 oks)
Travmatik nöbet	% 73 ilaçsız izlem, % 11 cbz	Sorulmadı	Sorulmadı
ESES	% 73 vpa, % 11 lev	% 79 (% 20 clbz, % 16 vpa, % 16 lev)	% 21 (% 40 lev, % 40 kort)
Fotosensitif epilepsi	% 85 vpa	% 70 (% 30 ltg, % 20 clz)	% 30 (% 32 lev, % 17 clz, % 17 clbz)
Absans epilepsi	% 74 vpa, % 21 etosuk	% 64 (% 58 etosuk, % 21 ltg)	% 36 (% 37 vpa, % 25 ltg % 25, etosuk)
Tümörlere bağlı nöbet	% 69 cbz, % 21 oks	% 68 (% 27 tpr, % 20 ltg, % 13 lev)	% 32 (% 43 vpa, % 29 dfh)

Kısaltmalar, acth: adrenokortikotropin, cbz: karbamazepin, clbz: klobazam, clz: klonazepam, dfh: difenilhidantoin, etosuk: etosuksimit, fb: fenobarbital, kort: kortikosteroid, lev: levetirasetam, ltg: lamotrijin, mdz: midazolam, tpr: topiramet, vgb: vigabatrin, vpa: valproik asit.

işaret eden vaka sunumlarını içermektedir. Katılımcılardan bu durumlardaki ilk ilaç tercihleri, tedavi başarısızlığı durumunda ilaç ekleme veya ilaç değiştirme yaklaşımları sorgulandı. Çalışma İstanbul Çocuk Nörolojisi Grubu Aralık 2009 toplantısında gerçekleştirildi.

BULGULAR

Anket çalışmasına katılan 19 çocuk nörologunun 14'ü üniversite hastanesinde, 4'ü eğitim-araştırma hastanesinde, 1'i özel hastanede çalışıyordu. Katılımcıların nöroloji deneyimi ortalama 13,2 yıldır. Yenidoğan nöbetlerinde tüm katılımcılar ilk tercih olarak fenobarbitali seçmişti. Tedavi başarısızlığında % 77 katılımcı ikinci bir ilaç eklemeyi tercih ederken, % 33 katılımcı ise fenobarbitali değiştireceğini belirtmişti. Yenidoğan nöbetlerinde tedavi başarısızlığında difenilhidantoin en sık tercih edilen ikinci ilaç olarak belirtilmişti. İdyopatik ve semptomatik infantil spazmda vigabatrin sırasıyla % 37, % 47 katılımcının ilk tercihi olmuştu. Valproik asit katılımcıların miyoklonik astatik epilepside % 100'ünün, fotosensitif epilepside % 85'inin, absans epilepside % 74'ünün, ESES'de % 73'ünün ilk tercih ettikleri ilaç olmuştu. Kompleks parsial nöbetlerde valproik asit, karbamazepin ve okskarbazepin eşit oranda tercih edilmişti. Travma sonrası nöbeti % 73 katılımcı ilaçsız izlemeyi tercih etmişti (Tablo 1).

TARTIŞMA

Epilepside ketojenik diyet ve cerrahi yöntemlerle bildirilen başarıya rağmen, antiepileptik ilaçlar

halen tedavinin ana unsurudur^(3,4). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (ILAE) 2005 yılı önerilerinde çocukluk çağı epilepsilerinde uygun randomize kontrollü çalışma sayısının yetersizliği vurgulanmıştır⁽⁵⁾. Bu konudaki bilgi açığı 2005 yılında 41 Amerikalı, 2007 yılında 57 Avrupalı çocuk nörologuna yapılan anket çalışmalarının sonucunda ulaşılan uzman görüşleriyle kapatılmaya çalışılmıştır^(1,2).

Anketin ilk sorusu yenidoğan nöbetlerinde ilaç tercihiydi. Yenidoğanlardaki tüm ilaç tercihlerinde uzun süreli deneyim ve ilaç yan etkilerinin iyi bilinmesi önem kazanmaktadır. Tüm katılımcıların fenobarbitali yenidoğan nöbetlerinde ilk tercih olarak seçmesinde ilacın kanıtlanmış etkinliği ve düşük yan etki profilinin etkili olduğunu düşünüyoruz⁽⁶⁾. Tedavi başarısızlığında katılımcıların çoğunluğu fenobarbitalin yanına ilaç eklemeyi tercih etmişti. Yenidoğan döneminde nöbetlerin kontrolünün prognostik önem taşıdığına ortaya konması katılımcıların yaklaşımını etkilemektedir⁽⁷⁾.

İdyopatik infantil spazmda ilk tercih edilen ilaçlar vigabatrin ve adrenokortikotropin olmuştur. Çoğu kez gelişimsel serebral anomalilerin veya tuberosklerozun altında yatan neden olduğu semptomatik durumlarda ise vigabatrin bildirilen etkinliği ile idyopatik durumlara göre daha fazla tercih edilmiştir^(8,9). Vigabatrinin periferik görme kaybına neden olacağı endişesinin katılımcıların semptomatik infantil spazmda valproik asidi de tercih etmesine yol açtığını düşünüyoruz⁽¹⁰⁾.

Myoklonik astatik epilepside (MAE) önceki uzman

görüşü değerlendirme çalışmalarına paralel olarak tüm katılımcılar valproik asidi tercih etmişti ⁽¹²⁾. Bu hastalarda valproik asidin nöbet kontrolünde etkili ama tek başına yetersiz olduğu bildirilmektedir ⁽¹¹⁾. Dirençli nöbetlerle giden bu durumda katılımcıların önemli bölümü lamotrijin, klobazam ve topiramet ile çoklu tedaviyi tercih etmiştir. Yeni antiepileptik ilaçların çoklu tedavide kullanılmasının myoklonik astatik epilepsideki etkinliği geniş hasta serilerinde de bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Katılımcıların küçük bir bölümünün levetirastamı MAE’de tekli tedavide kullanabileceğini bildirmesinin hekim deneyiminin ilaç tercihindeki etkisini gösterdiğini düşünüyoruz. Çünkü, levetirastamın diğer myoklonik epileptik sendromlar ve hipoksik beyin hasarı sonrasındaki myoklonilere etkili olduğu son zamanlarda vakalar ile tartışılmaya başlanmıştır ^(13,14). Absans epilepside valproik asit, etosuksimid ve lamotrijinin etkinliğinin benzer olduğu bildirilmiştir ⁽¹⁵⁾. Ülkemizde etosuksimid preparatının bulunmayışı nedeniyle katılımcıların çoğu valproik asidi tercih etmiştir. Lamotrijin ve etosuksimidi ise dirençli nöbetlerde ek tedavi olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu durum ülkelerin ilaç temini yöntemlerinin hekimleri yönlendirmesine iyi bir örnek oluşturmaktadır.

Selim parsiyel nöbetlerde katılımcıların tercihleri valproik asit, karbamazepin ve okskarbazepin arasında dağılım göstermiştir. ILAE bu epilepsilerde karbamazepin ve valproik asidi, Amerikalı çocuk nörologları ise okskarbazepini ve karbamazepini önermektedir ^(1,5). Kompleks parsiyel nöbetlerde tedavi yanıtının yüksek oluşu nedeniyle ilaç tercihlerini hekim alışkanlıklarının yönlendirdiğini düşünüyoruz.

Travma sonrası gelişen nöbette katılımcıların önemli bir bölümü ilaçsız izlemi tercih etmişti. Uyarılmış nöbetlerin yineleme olasılığı oldukça düşüktür ⁽¹⁶⁾. Ayrıca, antiepileptik ilaç kullanımının post-travmatik epilepsi gelişimini engellemediği bildirilmiştir ⁽¹⁷⁾. Bu yaklaşımın aksine beyin tümörüne bağlı nöbetlerde katılımcıların hiçbiri ilaçsız izlemi tercih etmemiştir. Nöbetlerin sık görüldüğü, antiepileptik profilaksisinin dahi tartışıldığı onkolojik hastalarda bu yaklaşım oldukça mantıklıdır ⁽¹⁸⁾.

Anket sonuçları çocuk nörologlarının uygun epileptik durumlarda fenobarbital, valproik asit ve karbamazepin gibi uzun yıllardır kullanılan ilaçları daha

çok tercih ettiklerini gösteriyor. İlaç etkinliğinin yanı sıra yan etki profilinin tercihleri yönlendiren önemli bir faktör olduğu ortaya çıkıyor. Bölgesel katılımı gerçekleştirilmiş bu çalışmada ortaya çıkan klinik deneyimin yönlendiriciliği geniş katımlı ulusal bir çalışmanın gerekliliğini göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Anketimize katılan Adnan Yüksel, Bülent Kara, Cihan Meral, Ender Aksüyek, Gülseren Arslan, İhsan Kafadar, Meral Özmen, Mine Çalışkan, Nilüfer Hacifazlıoğlu, Nur Aydın, Olcay Ünver, Selçuk Apak, Sema Saltık, Serap Karasalihoğlu, Serap Uysal, Sinan Çomu, Uğur Işık, Yasemin Küçükuşurluoğlu, Yüksel Yılmaz’a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. **Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D.** Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion, 2005. *J Child Neurol* 2005;20(Suppl 1):1-56.
2. **Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglu A, Carpenter D.** Treatment of pediatric epilepsy: *European expert opinion, 2007 Epileptic Disord* 2007;9:353-412. PMID:18077226
3. **Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al.** The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70092-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70092-9)
4. **Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, et al.** Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 2004;100:110-7. PMID:14758938
5. **Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al.** ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x> PMID:16886973
6. **Booth D, Evans DJ.** Anticonvulsants for neonates with seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004218. PMID:15495087
7. **Levene M.** The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86:75-7. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.86.2.F75> PMID:1721380
8. **Kossoff EH.** Infantile spasms. *Neurologist* 2010;16:69-75. <http://dx.doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181d1416c> PMID:20220440
9. **Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R.** Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:502-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00300-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00300-X)
10. **Kälviäinen R, Nousiainen I.** Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;3:217-30.
11. **Kelley SA, Kossoff EH.** Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010;52:988-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2010.03744.x>
12. **Kilaru S, Bergqvist AG.** Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007;48:1703-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01186.x> PMID:17651420
13. **Striano P, Coppola A, Pezzella M, et al.** An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy.

- Neurology* 2007;69:250-4.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000265222.24102.db>
PMid:17636062
14. **Muslu B, Kilci O, Horasanli E, Dikmen B.** Dramatic effect of levetiracetam on posthypoxic myoclonus: difficult weaning from mechanical ventilation. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:236.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.wnf.0000265978.72772.2d>
PMid:19644236
15. **Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al.** Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-9.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0902014>
PMid:20200383 PMCID:2924476
16. **Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA.** Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x>
PMid:19374657
17. **D'Ambrosio R, Perucca E.** Epilepsy after head injury. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol* 2004;17:731-5.
PMid:15542983 PMCID:2672045
18. **Tremont-Lukats IW, Raitilal BO, Armstrong T, Gilbert MR.** Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004424.
PMid:18425902