

Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Okskarbazepin Tedavisinin Etkinlik ve Güvenilirliği: Bir Çocuk Hastanesindeki Klinik Deneyim

Efficacy and Safety of Oxcarbazepine Therapy in Childhood Epilepsies: Clinical Experience of a Children's Hospital

Aycan Ünalp Nedret Uran Erhan Bayram
Meral Bayram Aysel Aydoğan Öztürk

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Okskarbazepin etkinliği iyi, tolerabilitesi yüksek olan çocukluk çağı epilepsilerinde kullanılan yeni bir antiepileptik ilaçtır. Bu çalışmada referans bir çocuk hastanesi çocuk nörolojisi polikliniği tarafından izlenen ve okskarbazepin kullanılan bir grup pediatrik epilepsili hastada, ilacın etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Haziran 2004-Ocak 2007 tarihleri arasında okskarbazepin kullanılan 55 çocukluk çağı epilepsili hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Başlangıç dozu olan 10 mg/kg/gün'ü takiben 10 mg/kg/haftalık artışlarla maksimum 50 mg/kg'a çıkıldı. Nöbet sıklığında \geq %50 azalma olması iyi yanıt olarak değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama tedavi süresi 27.6 ± 12 ay (6-36 ay) idi. Yaş aralığı ortalama 11.2 ± 3.3 (3-17) yaştır. Olguların 25'i (%45) parsiyel, 30'u (%55) jeneralize epilepsi hastası olarak değerlendirilmiş ve bunlarında 33'ü semptomatik, 16'sı kriptojenik, 6'sı idiopatik epilepsili hastalardı. Ortalama okskarbazepin dozu 24.5 ± 9.2 mg/kg/gün, (10-50 mg/kg/gün) olarak bulunmuştur. Okskarbazepin tedavisi ile \geq %50 nöbet kontrolü hastaların % 25 (%45.4)'ünde sağlanmıştır. Olguların 26 (%47.3)'inde tedaviye tam yanıt alınmıştır. Parsiyel ve jeneralize epilepsili hasta grupları arasında tedavi yanıtı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.759$). Dört (%7.2) olguda yan etki bildirildi.

Sonuç: Bu çalışmada, okskarbazepinin gerek yan etkisinin az oluşu, gerekse etkinliğinin yüksek olmasından dolayı, parsiyel epilepsilerde olduğu gibi jeneralize epilepsilerde de hem monoterapi hem de politerapide güvenle tercih edilebileceğini vurguladık.

Anahtar Kelimeler: Okskarbazepin, çocukluk çağı, epilepsi, etkinlik

SUMMARY

Aim: Oxcarbazepine is a new antiepileptic drug characterized by good efficacy and high tolerability in children with epilepsy. This study aimed to evaluate clinical usage of oxcarbazepine efficacy and safety in a group of pediatric epilepsy patients who had been followed up by pediatric neurology department of a reference children's hospital.

Method: Fifty five patients with childhood epilepsy who treated with oxcarbazepine were evaluated between June 2004-January 2007 retrospectively. Subsequent to 10 mg/kg initial dose, with increased doses of 10 mg/kg/week, maximum dose of 50 mg/kg reached. Improvement in seizure frequency as ≥ 50 defined as good response.

Results: Mean treatment duration was 27.6 ± 12 months (6-36 months). Mean age was 11.2 ± 3.3 (3-17) years. Twenty five (45%) of the patients detected with partial and 30 (55%) of the patients with generalized epilepsy and those 33 patients (60%) had symptomatic epilepsy, while 16 (29%) had cryptogenic, and 6 (11%) had idiopathic epilepsy. Mean OXC dose was found as 24.5 ± 9.2 mg/kg/day, (10-50 mg/kg/day). With oxcarbazepine treatment, ≥ 50 seizure improvement was achieved in 25 (45.4%) of the patients. Twenty six (%47.3) of the patients were seizure-free. No significant difference was found between the groups of patients with partial and generalized epilepsies, in respect to the treatment response ($p=0.759$). Side effects were reported in 4 (7.2%) of cases.

Conclusion: Oxcarbazepine could be used safely in generalized epilepsies and partial epilepsies, because of fewer side effects and high effectiveness, both as a monotherapy and polytherapy.

Key Words: Oxcarbazepine, childhood, epilepsy, effectiveness

Başvuru tarihi: 15.10.2007

İzmir Tepecik Hast Derg 2007;17(3):169-173

Epilepsi hasta ve ailesi için ciddi sonuçlar doğurabilen bir hastalıktır. Epilepsinin çocuklardaki prevalansı %0.5-1 olup çocukluk çağının en sık rastlanan nörolojik hastalığıdır (1). Çocuklarla erişkinler arasında nöbet tipi, ilaç yan etkileri ve farmokinetik profilleri bakımından farklar vardır (2). Epilepsi tedavisinde daha önce kullanılan, artık klasikleşmiş ilaçların (fenobarbital, valproat, karbamazepin gibi) kullanımı ile doza bağımlı olarak kognitif fonksiyonlarda bozulma olması bir çok çalışmaya konu olmuştur ve sonuçlar artık yeni anti-epileptiklerin kullanımının gerekliliğini ortaya koymuştur (3-6).

Okskarbazepin (OXC) etki mekanizması ve yan etkileri açısından karbamazepine benzemekle birlikte, tolere edilebilirliğinin yüksek oluşu, yan etki görülme sıklığının daha az olması ve diğer anti-epileptiklerle etkileşiminin daha az olması nedeniyle son yıllarda gerek monoterapi gerekse politerapide tercih edilmeye başlanan bir anti-epileptik olmuştur (7-10).

Bu çalışmada, okskarbazepinin mono ve politerapi olarak kullanıldığı bir grup pediatrik hasta ilacın etkinliği, güvenilirliği ve yan etkileri açısından incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde Haziran 2004-Ocak

2007 tarihleri arasında tek-merkezli, retrospektif bir çalışma olarak yapıldı. OXC'in tablet formunun kullanıldığı 55 epilepsi tanısıyla izlenen çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Epilepsi tipi Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi (International League Against Epilepsy-ILAE)'nin 1998 sınıflamasına göre jeneralize ve parsiyel epilepsi olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastaların yaş, cins, epilepsi tipi, OXC dozu, kullandığı diğer ilaçlar, yan etkiler, nöbet sayısı, izlem süresi, tedaviye yanıtı değerlendirmeye alındı. Bütün olgular çocuk nörolojisi uzmanları tarafından değerlendirilmiş ve tedavisi düzenlenmiştir. OXC, absans ve myoklonik nöbetler dışındaki nöbetlerde kullanılmıştır. Yan etkileri en aza indirmek için OXC tedavisi 10 mg/kg dozla başlanıp, haftada 10 mg/kg artışlarla klinik duruma göre maksimum 50 mg/kg/gün dozuna çıkmıştır.

Yan etkiler hastalar ve onların bakımı ile sorumlu olan kişilerin ifadesine göre anti-epileptik ilaçların yan etkisini içeren standart bir liste kullanılarak, nöbet sıklığı ise nöbet günlüğü kullanılarak değerlendirildi. Her muayenede kayıtlar incelenerek ilacın etkinlik ve güvenilirliği hakkında bilgi edinildi. Tedaviye yanıtlar;

1. Tam iyileşme; %100 nöbet azalması,
2. Kısmi iyileşme: ≥ 50 nöbet azalması,
3. Tedaviye yanıtı; < 50 nöbet sıklığında azalma olması olarak sınıflanmıştır.

Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında her 3-6 ayda bir hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve serum sodyum kontrolleri yapılmıştır.

İstatistiksel analizler ki-kare, Student's t-test ve lojistik regresyon testleri kullanılarak, verilerin yüklenmesi SPSS Version 12.0 for Windows software kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Elli beş olgunun, 29'u erkek (%52.7), 26'sı kız (%47.3), ortalama yaş 11.2 ± 3.3 yıl (3-17) idi. Olguların 25'i (%45) parsiyel epilepsi, 30'u (%55) jeneralize epilepsi olarak değerlendirildi ve bunların da 33'ü (%60) semptomatik, 16'sı (%29) kriptojenik, 6'sı (%11) idiyomatik epilepsili hasta idi. Ortalama OXC dozu 24.5 ± 9.2 mg/kg/gün, (10-50 mg/kg/gün) olarak bulundu. Ortalama tedavi süresi 27.6 ± 12 ay (6-36 ay) idi. Otuz altı olgu (%65.5) OXC'i monoterapi olarak almakta iken, 19 olgu (%34.5) politerapi alan olgulardı. Bunların 3'ü üçlü ilaç, 16'sı ikili ilaç kullanmaktaydı (Na valproat, fenobarbital, topiramet ve karbamazepin). Elli beş olgunun 12'sinde (%22) mental retardasyon epilepsiyeye eşlik etmekteydi (Tablo 1).

OXC tedavisi ile; epileptik çocukların 26 (%47.3)'inde tedaviye tam yanıt, 25 (%45.4) kısmi yanıt olmak üzere toplam % 92.7'sinde nöbet kontrolü sağlanmıştır. Parsiyel epilepsilerin 13'ünde (%52) tam, 10'nunda (%40) kısmi, 2'sinde tedaviye yanıtızsızlık saptandı. Jeneralize epilepsilerde ise tedaviye yanıt oranları; 13'ünde (%43) tam, 15'inde (%50) kısmi, 2'sinde (%7) yanıtızsız olarak bulundu. Parsiyel ve jeneralize epilepsiler arasında tedavi yanıtı bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.759$) (Tablo 2). Epilepsi ve mental retardasyon birlikteliği gösteren 12 olgudan 1'inde (%8) tam iyileşme, 9'unda (%75) kısmi iyileşme sağlanırken, 2'si (%17) tedaviye yanıtızsız bulundu. OXC monoterapisi (%85.5) ile, politerapiye (%15.5) göre anlamlı olarak daha fazla tam iyileşme elde edildiği saptandı ($p=0.000$) (Tablo 3).

Tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasında her 3-6 ayda bir hemogram, karaciğer

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Özellikler	N (%)
Erkek	29 (52.7)
Kız	26(47.3)
Tedavi başlangıç yaşı (ort ± SD)	11,2 yaş, SD=3.3
Tedavi süresi (ort ± SD)	27.6 ay, SD=12
Epilepsi Etiyolojisi	
İdiyomatik	6 (%11)
Semptomatik	33 (%60)
Kriptojenik	16 (%29)
Epilepsi tipi	
Parsiyel	25 (%45)
Jeneralize	30 (%55)
OXC tedavisi, n (%)	
Monoterapi	36 (65.5)
Politerapi	19 (34.5)

Tablo 2. Epileptik çocukların epilepsi tipine göre okskarbazepin tedavisine yanıtları.

Tedavi Yanıtı	Parsiyel epilepsi n=25 (%)	Jeneralize epilepsi n=30(%)
Tam yanıt	13	13
Kısmi yanıt	10	15
Yanıtızsız	2	2

($p=0.759$, $\chi^2=0.55$)

Tablo 3. OXC tedavisinin monoterapi ve politerapideki etkinliğinin karşılaştırılması.

	Monoterapi n=36 (%)	Politerapi n=19 (%)
Tam iyileşme	23 (88.5)	3 (11.5)
Kısmi iyileşme	13 (52)	12 (48)
Tedaviye yanıtızsız	-	4 (100)

($p= 0.000$, $\chi^2=15.67$)

fonksiyon testleri ve serum sodyum düzeyi kontrolleri yapılmıştır. Olguların 2'inde (%3.6) uyuşukluk, 1'inde (%1.8) cilt döküntüsü, 1'inde (%1.8) hiperfaji olmak üzere %7.2'inde yan etki görüldü. Yan etkilerin ilaç dozunun azaltılmasıyla ortadan kalktığı saptandı. İlaç kesimi gerektiren yan etki görülmemiştir.

TARTIŞMA

OXC, çocukluk çağı parsiyel ve jeneralize epilepsilerinde kullanılan yeni jenerasyon anti epileptik ilaçlardan biridir. Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada literatürle uyumlu olarak OXC'in çocukluk çağı parsiyel ve jeneralize (absans ve myoklonik nöbetler hariç) epilepsilerinde etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu saptandı. OXC tedavisi ile hastaların %92.7'sinde nöbet kontrolü sağlandığı izlendi. Olguların 26 (%47.2)'inde tedaviye tam yanıt elde edilmiştir.

OXC'in etkinliği ilacın mono ve/veya politerapi olarak kullanılmasına, çalışma popülasyonunun özelliklerine göre değişmektedir. Serdaroğlu ve ark. (11), OXC monoterapi ile epilepsili çocukların %87.5'inde nöbet kontrolü (parsiyel epilepsilerde %81.2, jeneralize epilepsilerde %91.7) sağlandığını bildirdiler. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde parsiyel epilepsili çocukların %92 (23 olgu), jeneralize epilepsili çocukların ise %93.3'ünde tedaviye iyi yanıt elde edilmekle beraber, çalışmamızda OXC hem mono hem de politerapi olarak kullanılmıştır.

Kothare ve ark. (7) OXC kullanılan 6 ay-17 yaş arası 60 hastanın %85'inde \geq %50 nöbet kontrolü, %42 tam nöbet kontrolü sağlandığını bildirdiler. Ancak bu çalışmada sadece parsiyel epilepsili hastalar alınmış ve OXC monoterapi kullanılmıştır. Gaily ve ark. (12) epilepsi ile birlikte entellektüel hastalığı bulunan 40 çocuk hastada OXC kullanıldığında, parsiyel epilepsilerin %50, jeneralize epilepsilerin ise %42'inde iyi yanıt elde edildiğini, ancak bunlardan 3'ünde etkinliğin geçici olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda mental retardasyonu olan hastaların %83'ünde tedaviye iyi yanıt elde edildi. Mental retarde hastalarda uzun süreli izlemde etkinliğin değişebileceği düşünüldü.

OXC tedavisi ile oluşan en sık nörodavranışsal yan etkiler uyuşukluk ve sinirliliktir (11,15). OXC kullanan 2026 olgudan oluşan bir çalışmada çocuklarda hiponatremi sıklığı %0.4 erişkin hastalardan daha düşük olduğu bildirildi (4). Holtman ve ark. (5), 75 hastadan oluşan çalışmalarında, OXC kullanan çocukların %26.6'ında

hiponatremi ($\text{Na}^+ < 135$ mmol/L) saptamış, 125 mmol/L'nin altında Na değerini sadece %2.6 hastada saptamış ve 1 hastada (%1.3) semptomatik hiponatremi saptamışlardır. Çalışmamızda hiponatremili olgu saptanmadı, 2 (%3.6) hastamızda uyuşukluk, 1 hastada cilt döküntüsü (%1.8), 1 (%1.8) hastada hiperfaji saptandı. Doz azaltımı ile bu etkilerin ortadan kalktığı görüldü. İlaç kesimi gerektirecek bir yan etki ile karşılaşılmadı. Franzoni ve ark. (16) da 36 hastadan oluşan çalışmalarında hiponatremi saptadıklarını ve 1 hastada hiperfaji olduğunu bildirdiler.

Literatürde idiopatik parsiyel epilepsilerde özellikle Rolandik epilepsilerde aile uyumlu ve nöbetler nadir ise üçüncü nöbete kadar tedavi edilmemesi önerilmektedir (20). Ancak klinik pratikte nöbetlerin sıklığı ve ailenin anksiyetesi nedeniyle sıklıkla anti epileptiklerle tedavi edilmektedir. Bu epilepsilerde tedaviye yanıt genellikle tam olmakla beraber OXC dozunun artırılmasının gerekebileceği bildirilmiştir (16). Bununla beraber, son zamanlarda OXC'in paradoksik olarak idiopatik jeneralize veya parsiyel epilepsilerde EEG anormalliklerini ve nöbet sıklığını arttırabileceği bildirilmektedir (17,18). Franzoni ve ark. (16), idiopatik parsiyel epilepsili 3 hastada EEG anormalliklerinde artış olmaksızın nöbet artışı olduğunu bildirdiler. Tedavi sırasında bu yönden dikkatli olunması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

Yapılan çalışmalarda OXC'in monoterapi ve ek ilaç tedavisinde iyi tolere edildiği; %2.5-10 hastada ilaç kesimi gerekebildiği bildirildi (13). Çalışmamızda hastaların %7.2'inde (4 olgu) etkinlik olmaması nedeniyle ilaç kesimi gerekli olmuştur. Amerikan Nöroloji Akademisi (19) ilaç yan etkilerine bağlı olarak %14 hastada ilaç kesimi gerekebildiğini bildirmekle beraber çalışmamızda yan etki nedeniyle ilaç kesimi yapılan hasta saptanmadı. Ancak bu sonuçlar değerlendirilirken çalışmamızın retrospektif olarak yapıldığının da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Çocukluk çağında etkili ve güvenilir bir anti epileptik ilacın seçilmesi çok önemlidir. Sonuçları

mız, OXC'in hem jeneralize hem de parsiyel epilepsilerde benzer oranlarda etkili ve güvenilir bir antiepileptik ilaç olduğunu göstermiştir. Çok merkezli, prospektif çalışmalar ile daha iyi sonuçlar alınabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:4-17.
2. Bourgeois BF. New antiepileptic drugs in children: Which ones for which seizures? *Clin Neuropharmacol* 2000;23:119-32.
3. Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine Cognitive Study Group. Effects of oxcarbazepine on cognitive function in children and adolescents with partial seizures. *Neurology* 2006;67:679-82.
4. Feidel WT, Mitchell WG. Cognitive and behavioral effects of carbamazepine in children: Data from benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 1999;14:716-23.
5. Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatrics* 1999;38:387-94.
6. Forsythe I, Butler R, Berg I, Mc Guire R. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:524-34.
7. Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, Melvin JJ, Marks HG, Valencia I, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol* 2006;35:235-9.
8. Martinez W, Ingenito A, Blakeslee M, Barkley GL, McCague K, D'Souza J. Efficacy, safety, and tolerability of oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Behav* 2006;9:448-56.
9. Beydoun A, Sachdeo RC, Kutluay E, McCague K, D'Souza J. Sustained efficacy and long-term safety of oxcarbazepine: one-year open-label extension of a study in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:1160-5.
10. Rey E, Bulteau C, Motte J, Tran A, Sturm Y, D'Souza J, et al. Oxcarbazepine pharmacokinetics and tolerability in children with inadequately controlled epilepsy. *J Clin Pharmacol* 2004;44:1290-300.
11. Serdaroglu G, Kurul S, Tutuncuoglu S, Dirik E, Sarioglu B. Oxcarbazepine in the treatment of childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003;28:37-41.
12. Gaily E, Granström ML, Liukkonen E. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy in children and adolescents with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998;42:41-5.
13. Bang L, Goa K. Oxcarbazepine: a review of its use in children with epilepsy. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 557-73.
14. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000;54:2237-44.
15. Rufo-Campos M, Casas-Fernandez C, Martinez-Bermejo A. Long-term use of oxcarbazepine oral suspension in childhood epilepsy: open-label study. *J Child Neurol* 2006;21:480-5.
16. Franzoni E, Garone C, Sarajlija J, Gualandi S, Malaspina E, Cecconi I, et al. Open prospective study on oxcarbazepine in epilepsy in children: A preliminary report. *Seizure* 2006;15:292-8.
17. Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldi-Moulinier A, Crespelle A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004;45:1282-6.
18. Chapman K, Holland K, Erenberg G. Seizure exacerbation associated with oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy of childhood. *Neurology* 2003;61:1012-3.
19. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;49:410-23.
20. Ambrossetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990;31:802-5.

Yazışma adresi:

Dr. Ayca ÜNALP
Ankent Sitesi-2, E-1 Blok, Kat 3, Daire 7
Narlidere / İZMİR
Tel : 0 505 221 16 93
Faks: 0 232 366 85 30
e-posta: aycanunalp@mynet.com
