

# Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi

## Medical Treatment in Childhood Epilepsies

Sema SALTİK

İstanbul Üniverstesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

Epileptik nöbetlerin büyük çoğunluğu antiepileptik ilaçlar (AEİ) ile kontrol altına alınmaktadır. İlk nöbetten sonra tedaviye başlama kararı ikinci nöbet riski ile AEİ'lerin farmakolojik ve psikososyal yan etki riskleri karşılaştırılarak hasta bazında verilir. Nöbet nüksü için başlıca risk faktörleri nöbetin fokal olması, nöbet öncesinde gelişim geriliği, organik beyin lezyonu, fokal nörolojik bulgu, spesifik EEG bozukluğu ve ailede epilepsi varlığı olarak özetlenebilir. İlk AEİ olarak nöbet ve sendrom tipine oldukça etkin, güvenli ve iyi tolere edilebilen bir ilaç seçilmelidir. Epilepsi tedavisinde hedef monoterapidir. Ancak ilk iki monoterapi denemesine rağmen yanıt alınmazsa ilaç kombinasyonları denir. Pek çok çocukta iki yıl nöbetsizlikten sonra ilaç tedavisinin kesilmesi düşünülebilir. İlaç kesimi birdenbire değil yavaş bir şekilde azaltılarak yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; çocukluk çağı; epilepsi; tedavi.

### Summary

The majority of epileptic seizures are controlled with antiepileptic drugs (AEDs). Whether or not to start treatment following an initial unprovoked seizure should be decided on an individualized basis; and, the risk of seizure recurrence versus possible side-effects and social consequences of chronic AED treatment should be evaluated. Main risk factors for seizure recurrence can be summarized as the presence of focal seizure types, organic brain lesion, focal neurologic abnormality, previous neurodevelopmental retardation, specific EEG abnormality and positive family history of epilepsy. The AED chosen for initial therapy should be one that is highly effective for a particular seizure type and epilepsy syndrome, as also, that is safe and well tolerated. Monotherapy is the goal in epilepsy treatment. If the first two monotherapies fail, combinations of AEDs should be tried. Withdrawal of AED therapy should be considered in most children after two years without seizures. AEDs should be tapered slowly rather than halted abruptly.

Key words: Antiepileptic drugs; childhood; epilepsy; treatment.

### Çocukluk Epilepsilerinde Tıbbi Tedavi İlkeleri

Epilepsi tedavisinin en önemli bölümünü ilaç tedavisi oluşturur. Nöbetlerin %70-90'ı antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisile kontrol altına alınabilmektedir.

#### İlk tedaviye ne zaman ve nasıl başlanmalı?

İlk kez nöbet geçiren hastaya, nörolojik muayene, kraniyal görüntüleme ve EEG normal olup, ailede epilepsi öyküsü yoksa hemen AEİ başlanması önerilmez. Jeneralize tonik-klonik nöbet tipi ya da nöbet başlangıç yaşının 5-9 yaş arasında olması ikinci nöbet riskini azaltan faktörlerdir. Ayrıca, rolandik

epilepsi gibi bazı selim parsiyel epilepsilerde nöbetlerin seyrek olması durumunda hastanın tedavisiz izlenmesi mümkündür. İlk nöbetten sonra ikinci nöbetin görülme oranı ile ilgili yapılan çalışmaların meta-analizinde bu olasılığın yaklaşık %40 olduğu bildirilmektedir.<sup>[1]</sup> İkinci nöbetten sonra üçüncü nöbet geçirme riski ise %80 gibi daha yüksek oranda rapor edilmektedir. Birinci nöbetten sonraki nöbet %75 olasılıkla ilk altı ay içinde (büyük çoğunluğu ilk birkaç hafta) görülür.<sup>[1-3]</sup>

AEİ tedavisine birinci nöbetten hemen sonra başlamanın çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna olumlu



bir katkısı tespit edilmediğinden, ilaç başlanırken nöbet tekrarı için risk faktörlerinin doğru olarak belirlenmesi gerekir.<sup>[4,5]</sup> Bu faktörler fokal nöbet, nöbet öncesinde gelişim geriliği, organik beyin lezyonu, fokal nörolojik bulgu, spesifik EEG bozukluğu ve ailede epilepsi varlığı olarak bilinmektedir. Ayrıca status epileptikus ve bazı nöbet tiplerinin varlığında (absans, miyoklonik, atonik nöbetler, düşme atakları, infantil spazm) tedaviye başlama ön planda düşünülür.<sup>[6,7]</sup>

AEİ'lerin epileptogenez üzerine etkileri olmadığı bilinmektedir. AEİ tedavisinde amaç, nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Bu arada beyin fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenmeleri ve ilaç yan etkilerine dikkat edilmelidir. Tedaviye başlama kararı nöbet tekrarının yaratacağı risk ile AEİ'nin farmakolojik ve psikososyal yan etki olasılıklarının değerlendirilmesinden sonra hasta bazında verilir.<sup>[8]</sup> Yeni tanı konulmuş epilepsi hastalarında AEİ tedavisinde esas ölçüt etkinlik, tolerabilite, toksisite ve güvenlik profili olmalıdır. Bu tedavinin birbirinden bağımsız en az iki nöbet geçiren ve/veya ilk nöbetten sonra görüntüleme ve EEG'de nöbete yol açabilecek odak bulunan ve/veya nörolojik muayenede, kraniyal görüntülemeye anormallik bulunan hastalara başlanması önerilebilir.<sup>[9,10]</sup>

AEİ tedavisinde bazı ilkelerin benimsenmesi başarı oranını arttırmaktadır.<sup>[6,7,11-17]</sup> Bu ilkeler şöyle sıralanabilir:

1. Epilepsi tanısının doğru konulması şarttır.
2. Epileptik nöbet ve sendromların doğru sınıflanması gerekir.
3. Başlanacak ilk ilaç nöbet ve epileptik sendrom tipine uygun ilaç olarak seçilir. Nöbet tipine göre seçilecek ilaçlar Tablo 1' de yer almaktadır. Öte yandan bazı ilaç-

ların bazı nöbet tiplerini kötüleştirebileceği bilinmelidir (karbamazepin, okskarbazepin ve vigabatrin, absans ve miyoklonik nöbetleri; fenitoin ve yüksek doz fenobarbital absans nöbetlerini; yüksek dozda lamotrijin miyoklonik nöbetleri; benzodiazepinler, Lennox- Gastaut sendromuna özgü tonik nöbetleri arttırabilir).

4. İlaç seçiminde epilepsi ile birlikte görülebilen komorbid durumlarda bazı AEİ'lerin bu durumları kötüleştirebileceği göz önüne alınmalıdır: Obezite (valproat), kilo kaybı (topiramet), davranış bozuklukları (benzodiazepinler, topiramet, levetirasetam), öğrenme güçlükleri (topiramet), salya akması (klonazepam) gibi...
5. Tedaviye tek ilaçla başlanmalıdır. İlk basamakta başlanabilecek AEİ'lerin endikasyon ve yan etkileri Tablo 2'de verilmektedir.
6. İlaç seçiminde yaş, cinsiyet, mental durum, ailenin sosyo-ekonomik düzeyi, ilacın maliyeti göz önüne alınmalıdır.
7. AEİ'lerin farmakokinetiklerinin izin verdiği ölçüde seyrek aralıklarla verilmesi tedaviye uyum şansını arttıracaktır.
8. Her AEİ' in kanda kararlı seviyeye ulaşması için en az beş yarı ömür süresi kadar zaman geçmelidir. Bu süre (pek çok ilaç için ortalama 2 hafta) dolmadan ve her ilacın dozu maksimum tolere edilebilen doza ulaşılmadan ilacın etkinliğiyle ilgili karar verilmemelidir, ikinci bir ilaç denenmemelidir.
9. Tedaviye en düşük etkili dozla başlanmalı, ve ilacın miktarı vücut ağırlığına göre hedeflenen idame dozuna ve etkin plazma seviyesine ulaşana kadar yavaşça arttırılmalıdır. AEİ' ların başlangıç, idame dozları ve etkin plazma seviyeleri Tablo 3'de verilmektedir.
10. Nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç

**Tablo 1.** Nöbet tipine göre ilaç seçimi

Nöbet tipi	Birinci tercih	İkinci tercih	Üçüncü tercih
Jeneralize Tonik-Klonik	VPA	CBZ, OXC, Fenitoin, Topiramet, LTG	PB
Absans	VPA, Etosüksimid	LTG, topiramet, LV	Klobazam
Miyoklonik	VPA	Klonazepam, LV, LTG	Klobazam
Atonik	VPA	LTG, Topiramet	CBZ, Klonazepam, PB
İnfanıl spazm	ACTH, VGB, B6	VPA, Topiramet	Benzodiazepinler
Parsiyel nöbetler	CBZ, OXC	VPA, LTG, Topiramet	Fenitoin, Klobazam

VPA: Valproik asit; VGB: Vigabatrin; CBZ: Karbamazepin; OXC: Okskarbazepin, LTG: Lamotrijin; LV: Levetirasetam; PB: Fenobarbital.

**Tablo 2.** AEİ'ların etkili olduğu nöbet tipleri ve yan etkileri

AEİ	Endikasyon	Yan etkileri	Ciddi toksisite
Fenobarbital	Parsiyel ve tonik klonik nöbetler	Davranış bozuklukları, uyuklama, cilt döküntüsü, kognitif işlevi etkiler	Hipersensitivite reaksiyonları
Valproat	Her tip nöbetler	Bulantı, kusma, tremor, ataksi, saç dökülmesi, kilo alma, hiperamonyemi	Ensefalopati, hepatit, pankreatit
Karbamazepin	Parsiyel ve tonik klonik nöbetler	Cilt döküntüsü, diplopi, ataksi, bulantı, baş ağrısı, hiponatremi	Aplastik anemi
Okskarbazepin	Parsiyel ve tonik klonik nöbetler	Uyuklama, baş ağrısı, ataksi, hiponatremi	
Fenitoin	Parsiyel ve tonik klonik nöbetler	Ataksi, diplopi, nistagmus, diş eti hipertrofisi, konfüzyon, hirsutismus, periferik nöropati	Megaloblastik anemi, lenfoma, ensefalopati, koreoatetoz
Etosüksimid	Absans, miyokloni, nonkonvulsif status	Hıçkırık, mide rahatsızlığı, cilt döküntüsü, görme bulanıklığı, baş ağrısı,	Aplastik anemi
Klobazam	Parsiyel ve jeneralize nöbetlerde ek tedavi, nonkonvulsif status, Landau-Kleffner sendromu	Sedasyon, tonik statusu ağırlaştırabilir.	
Lamotrijin	Parsiyel ve her tip jeneralize nöbetler	Cilt döküntüsü, ataksi, somnolans, diplopi	Stevens-Johnson sendromu
Klonazepam	Status epileptikus, bütün formlar	Yorgunluk, hipotoni, uyuklama, davranış bozukluğu, salya ve bronş sekresyonu artışı	Solunum depresyonu (IV yol ile)

- değişimi yapılmamalıdır.
11. AEİ plazma düzeyleri gerekmedikçe bakılmamalıdır.
12. Uzun süreli tedavide ilaçların yan etkileri göz önünde tutulmalıdır (Tablo 2). Epileptik çocuklarda kognitif sorunlar, öğrenme güçlükleri görülebilmektedir. Bu sorun-

- ların bir kısmından AEİ'lar sorumlu tutulmaktadır. Hastanın psikososyal açıdan izlenmesi ve değerlendirilmesi yaşam kalitesi üzerine etkili olacaktır.
13. İlaçların aniden kesilmesi status epileptikusun önemli bir nedenidir.

**Tablo 3.** AEİ'ların doz, etkin kan seviyeleri ve tedavileri sırasında izlenmesi gereken laboratuvar tetkikleri

AEİ	Başlangıç doz (gün)	İdame doz (gün)	Kan seviyesi	Laboratuvar
Fenobarbital	3-4 mg/kg	5-6 mg/kg	10-40 mcg/mL	-
Valproat	10-15 mg/kg	30-60 mg/kg	50-150 mcg/mL	Karaciğer fonk. testleri
Karbamazepin	10-20 mg/kg	10-35 mg/kg	4-12 mcg/ml	İlk 4-6. haftada TKS
Okskarbazepin	8-10 mg/kg	30-40 mg/kg	8-35 mcg/mL	İlk 6 ay 3 ayda bir TKS, biokimya
Fenitoin	5 mg/kg/day	4-8 mg/kg	10-20 mcg/mL	-
Etosüksimid	15 mg/kg	15-40 mg/kg	40-100 mcg/mL	İlk 1-2 aydan sonra TKS
Klobazam	<2 yaş; 0,5-1 mg/kg 2-16 yaş. 5 mg	0,5-1 mg/kg (max. 40 mg)	-	-
Klonazepam	0,01-0,03 mg/kg	0,1-0,2 mg/kg	-	Klinik şüphe varsa (ekimoz, ateş...)
Lamotrijin	Monoterapi; 0,3 mg/kg +VPA; 0,15 mg/kg + CBZ, PB; 0,6 mg/kg	4,5-7,5 mg/kg 1-5 mg/kg 5-15 mg/kg	4-15 mcg/mL	İlk 6 ay 3 ayda bir TKS, biokimya

TKS: Tam kan sayımı.

### Tedaviye Başlanan İlk İlaçla Nöbet Kontrolü Sağlanamazsa Ne Yapmalı?

Genel olarak olguların %65-70'inde doğru seçilmiş ilk ilaçla nöbet kontrolü sağlanır.<sup>[18]</sup>

Eğer ilk AEİ ile döküntü veya idiosinkratik reaksiyon ve/veya düşük ya da orta dozlarda yan etkiler ortaya çıkarsa, nöbet kontrolü sağlanamaz ya da nöbetlerde kötüleşme görülürse alternatif monoterapiye geçilir. Ancak eklenen ikinci ilaçta etkinlik %5-10 civarında olup, üçüncü ilaçta bu yüzde daha da düşecektir. Bu nedenle ilk başlanan monoterapi yetersiz olursa sonraki basamak yine başka ilacı monoterapi olarak vermektir. İlaç etkileşimi olmaması, hastanın daha iyi uyum göstermesi, yan etki olasılığının azalması, yaşam kalitesinin daha yüksek olması, maliyetin daha ucuz olması monoterapinin politerapiye göre avantajlarıdır. Politerapi sadece etkinlik ve tolerabilite açısından monoterapiye üstünlük sağlarsa verilebilir. İkinci ilaç başladıktan sonra, birinci ilaç yavaşça kesilmelidir.

### Kombinasyon tedavisi ne zaman ve nasıl olmalıdır?

En azından iki monoterapi yetersiz olursa, kombinasyon tedavisi denenebilir. Kombinasyon tedavisinde birbiri ile gecimsiz ilaçların kullanılmamasına dikkat edilmeli, sinerjik etkili olduğu bilinen AEİ'lar tercih edilmelidir. Sinerjik etkili ilaç kombinasyonlarından bazı örnekler aşağıdadır:

Absans epilepsilerinde; vaproat - etosüksimid  
Kompleks parsiyel nöbetlerde; valproat - karbamazepin  
Direnci epilepsilerde; topiramet - lamotrijin  
Parsiyel-jeneralize epilepsilerde; valproat - lamotrijin

İlaç kombinasyonlarında ilaçların birbiriyle etkileşimleri göz önüne alınmalı, gerekirse ilaç dozları değiştirilmelidir. Örneğin; valproat-lamotrijin kombinasyonunda şiddetli dö-

küntü, uyku hali ve diğer yan etki riskinin artması nedeniyle lamotrijin diğer ilaç kombinasyonlarında kullanıldığından daha düşük dozda verilmelidir. Tablo 4' de sık kullanılan AEİ' lardan VPA ve CBZ nin diğer AEİ etkileşimi verilmektedir. Ayrıca AEİ'ların birbiri dışında diğer ilaçlarla da etkileşimleri bilinmelidir. Örneğin simetidin, eritromisin, klaritromisin gibi enzim inhibisyonu yapan ilaçlar bazı AEİ'ların serum seviyesini yükseltebilir.

### AEİ Tedavisinin İzlenmesi

İyi kontrollü epilepsi olgularında düzenli klinik denetim tek esas ölçüdür. Etkinliğin tek ölçütü nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Bazı ağır epilepsilerde AEİ'lar normal-üstü dozları gerektirirken, iyi huylu epilepsilerde önerilen dozların altındaki miktarlarda da gayet iyi kontrol sağlanabilir. AEİ'ların serum düzeylerine bakılmaksızın nöbetleri engelleyici mümkün olabilen en düşük düzeyde tutulmaları tavsiye edilir. Aşağıdaki durumlar dışında AEİ kan seviyelerinin izlenmesi önerilmez:

1. Uygun tedaviye rağmen nöbetlerin devamı
2. Toksik etki varlığı veya kuşkusu
3. Daha önce iyi kontrol altındayken nöbetlerin artması
4. Birbiriyle etkileşime girmesi mümkün başka ilaçların kullanılması
5. Tedavi dozunun toksik doza yakın olduğu ilaçların kullanımı (fenitoin)
6. Şuur bozukluğu olan, zihinsel engelli veya yaşı çok küçük olgularda toksik etkiler ifade edilemeyecekse
7. Hastanın veya ailenin uyumundan şüphelenildiğinde
8. Önerilmiş ilaç etkisiz kalınca, yeni bir ilaca geçmeden önce

Yan etkilerin değerlendirilmesinde laboratuvar incelemelerinden ziyade klinik belirti ve bulgular dikkate alınır. Bu nedenle AEİ kullanan asemptomatik olgularda tam kan sayımı,

**Tablo 4.** Antiepileptik ilaçlar etkileşimleri

Antiepileptik ilaçlar	Etkileşim sonucu
Valproik asit- Karbamazepin	Valproik asit etkisi azalabilir, valproik asit ve karbamazepin toksisitesi artabilir
Valproik asit- Etosüksimid	Valproik asit etkisi azalabilir, etosüksimid toksisitesi artabilir
Valproik asit-Lamotrijin	Lamotrijin toksisitesi artabilir
Valproik asit-Okskarbazepin	Okskarbazepin seviyesi azalabilir
Valproik asit-Fenitoin	Valproik asit etkisi azalabilir, valproik asit ve fenitoin toksisitesi artabilir
Karbamazepin-Klonazepam	Klonazepamın etkinliği azalır
Karbamazepin-Lamotrijin	Lamotrijin etkinliği azalabilir, karbamazepin toksisitesi artabilir
Karbamazepin-Okskarbazepin	Okskarbazepin etkinliği azalabilir
Karbamazepin-Fenitoin	Karbamazepin etkisi azalabilir, fenitoinin etkisi değişir

serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi incelemelerin rutin olarak yapılmaması, ancak klinik endikasyon varsa bakılmaları önerilmektedir. Ancak bazı araştırmacılar tedaviden önce ve tedaviye başladıktan sonra olmak üzere tam kan sayımı ve biyokimyasal incelemelerin yapılmasını önermektedir (Tablo 3). Ayrıca küçük çocuklarda valproat tedavisi başlamadan önce doğumsal metabolik hastalık olmadığını gösterilmesi önemlidir.

### **AEİ Tedavisi Ne Zaman ve Nasıl Sonlandırılmalıdır?**

İlacı kesme kararı nöbet tekrarı olasılığını arttıran risk faktörleri göz önüne alınarak ve aile ile ilacın risk ve faydasını tartıştıktan sonra verilir. Genellikle ilk nöbet kontrolü kolaylıkla sağlanan epileptik çocuklarda 2-4 yıl nöbet görülmezse ilacın sonlandırılması önerilir. Böyle bir yaklaşımla %70-80 oranında başarı sağlanmaktadır. Tedavinin 5 yıl kadar uzun tutulmasının bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir.<sup>[19-22]</sup> AEİ kesilmeden önce yapılan EEG'de epileptik aktivite varlığı nöbet tekrarı riskini arttırmaktadır. Ancak bu durum mutlaka nöbet tekrarının olacağı anlamına gelmeyeceği gibi EEG bulgularının normal olması da nöbet tekrarı riskinin bulunmadığını göstermez. Bu nedenle AEİ sonlandırma kararının EEG'ye göre değil klinik bulgulara göre verilmesi önerilir. Epileptik sendrom tipi de nöbetlerde nüks olasılığını etkileyen bir faktördür. Juvenil miyoklonik epilepside bu olasılık yüksek iken, çocukluk çağı absans epilepsisi ve rolandik epilepsi gibi bazı epileptik sendromlarda bu riskin düşük olduğu bilinmektedir. Lennox-Gastaut sendromu gibi tedaviye dirençli epilepsilerde ve semptomatik epilepsilerde nöbet nüksü riski yüksektir. Bu nedenle, bu tür durumlarda nöbetsiz izlem süresini idyopatik epilepsilere göre daha uzun tutmak uygun olur. Sonuç olarak, ilacı sonlandırma kararı nöbet tekrarı olasılığını arttıran risk faktörleri göz önüne alınarak ve aile ile durumu ayrıntılı biçimde tartıştıktan sonra hasta bazında verilmelidir.<sup>[23]</sup>

AEİ sonlandırılması 3-12 ay arasındaki bir sürede ve doz yavaş yavaş azaltılarak yapılmalıdır. Birden çok ilaç alınıyorsa, ilaçlar sıra ile tek tek kesilmelidir.

Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinde AEİ tedavisi sonlandırıldıktan sonra nöbetlerde nüks oranı %20-25 (sıklıkla ilk bir yıl içinde) olarak bildirilmektedir. Çocuk ve aile ilaç kesildikten sonra gelişebilecek nöbet tekrarı ve status epileptikus olasılığı hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir.<sup>[24,25]</sup> Özellikle bazı ilaçların (benzodiazepinler, fenobarbital, asetolazamid gibi) sonlandırılmasını takiben nöbet tekrar riski daha yüksektir.

### **Kaynaklar**

1. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41(7):965-72. [CrossRef](#)
2. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000;48(2):140-7. [CrossRef](#)
3. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85(6):1076-85.
4. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9476):2007-13. [CrossRef](#)
5. Leone MA, Solari A, Beghi E; FIRST Group. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006;67(12):2227-9. [CrossRef](#)
6. Conway JM, Kriel RL, Birnbaum AK. Antiepileptic drug therapy in children. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, editors. *Pediatric Neurology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Inc.; 2006. p. 1105-30.
7. Panayiotopoulos CD. Principles of therapy in the epilepsies. In: Panayiotopoulos CD, editor. *Epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. London: Springer; 2007. p. 155-84.
8. Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60(2):166-75. [CrossRef](#)
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996;98(2 Pt 1):216-25.
10. Shinnar S, O'Dell C. Treatment decision in childhood seizures. In: Pellock JM, Dodson WE, Bourgeois BFD, editors. *Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy*. New York: Demos Medical Pub.; 2001. p. 291-300.
11. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000;55(8):1106-9. [CrossRef](#)
12. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, 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(7):1094-120. [CrossRef](#)

13. Crumrine PK. Antiepileptic drug selection in pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 2:252-258.
14. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129(Pt 5):1281-92. [CrossRef](#)
15. Benbadis SR, Tatum WO 4th, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003;61(12):1793-5. [CrossRef](#)
16. Osorio I, Reed RC, Peltzer JN. Refractory idiopathic absence status epilepticus: A probable paradoxical effect of phenytoin and carbamazepine. *Epilepsia* 2000;41(7):887-94. [CrossRef](#)
17. Perucca E. Treatment of epilepsy in developing countries. *BMJ* 2007;334(7605):1175-6. [CrossRef](#)
18. Dudley RW, Penney SJ, Buckley DJ. First-drug treatment failures in children newly diagnosed with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2009;40(2):71-7. [CrossRef](#)
19. Geerts AT, Niermeijer JM, Peters AC, Arts WF, Brouwer OF, Stroink H, et al. Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy. *Neurology* 2005;64(12):2136-8.
20. Greenwood RS, Tennison MB. When to start and stop anticonvulsant therapy in children. *Arch Neurol* 1999;56(9):1073-7.
21. Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browne R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996;97(2):192-7.
22. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donseelaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998;50(3):724-30. [CrossRef](#)
23. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M, et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994;35(5):534-45. [CrossRef](#)
24. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology* 2005;64(6):973-5. [CrossRef](#)
25. Sillanpää M, Schmidt D. Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long-term population-based study of childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8(4):713-9. [CrossRef](#)