

Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimindeki Eğilimler

Trends in Choosing Conventional Versus New Antiepileptic Drugs in Epilepsy Treatment



Dr. Gençer Genç

Gençer GENÇ,¹ Özgür ARSLAN,² Hakan AKGÜN,³
Semai BEK,⁴ Zeki GÖKÇİL,³ Zeki ODABAŞI³

¹Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Nöroloji Servisi, İstanbul

²Diyarbakır Asker Hastanesi, Nöroloji Servisi, Diyarbakır

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

⁴Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı epilepsi tedavisinde klasik ve yeni antiepileptik ilaç (AEİ) seçimindeki eğilimleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2007–2012 yılları arasında polikliniğimizde epilepsi tanısı ile takip edilen hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 1126 hasta verisi değerlendirildi. 624 (%55) hasta tek, 449 (%40) hasta çoklu AEİ tedavisi kullanırken, hastaların 53'ü (%5) ise hiç ilaç kullanmamaktaydı. İlaç kullanan hastaların 916'sı (%81) klasik, 447'si (%40) yeni AEİ kullanmaktaydı. Hastaların 887'si (%79) klasik AEİ'den valproik asit ve/veya karbamazepin kullanmaktaydı. Tek AEİ kullanan 624 hastanın 523'ü (%84) klasik, 101'i (%16) ise yeni AEİ kullanmaktaydı.

Sonuç: Bir önceki çalışmada yazarlar yeni AEİ'leri seçme yüzdelerinin 1994 yılından önce %1, 1995-2000 arasında %10 ve 2000-2007 arasında ise %14 olduğunu saptamıştır. Bu çalışma yeni AEİ'lerin 2007-2002 yılları arasında kullanımında %40'a varan bir artış olduğunu bildirmiş olmasına rağmen en azından Türkiye'deki klinik uygulamada konvansiyonel AEİ'lerin hâlâ ilk tedavi seçeneği olduğunu belirtmektedir. Ancak hem epileptolojistler hem de hastalar yeni AEİ'lerle deneyim kazandıkça eğilimin değişmesi olasıdır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; epilepsi; tedavi.

Summary

Objectives: An analysis of clinical practice trends in use of conventional drugs to treat epilepsy versus newer antiepileptic drugs (AEDs) was conducted.

Methods: Medical records of patients who presented at the clinic with diagnosis of epilepsy 2007-2012 were investigated retrospectively.

Results: Data of 1126 patients were evaluated. Among them, 624 (55%) patients were treated using monotherapy, 449 (40%) patients received polytherapy, and 53 (5%) patients had no therapy. While 916 (81%) of the patients were using conventional AEDs, 447 (40%) of the patients were using newer AEDs. A total of 887 (79%) of the patients were using either valproate or carbamazepine. Of the 624 patients using monotherapy, 523 (84%) were on conventional AEDs and 101 (16%) patients were taking newer AEDs.

Conclusion: In a previous study, the authors found the percentage choosing newer AEDs to be 1% before 1994, 10% in the period 1995–2000, and 14% in the period 2000–2007. Although the present study indicates that there was an increase (40%) in the use of newer AEDs in 2007–2012, it seems that conventional AEDs are still a first-line treatment choice, at least in Turkish clinical practice. Yet as both epileptologists and patients gain experience with newer AEDs, the trend is likely to change.

Keywords: Anticonvulsants; epilepsy; therapeutics.

Geliş (Submitted): 20.12.2015

Kabul (Accepted): 29.03.2016

Çevrimiçi yayın (Available online): 29.06.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Gençer GENÇ

e-posta (e-mail): gencerg@gmail.com



Giriş

Epilepsi toplumda sık görülen bir hastalık olup, beyin damar hastalıklarından sonra en sık görülen nörolojik hastalık olarak sınıflandırılmaktadır.^[1]

1990 yılına kadar yalnızca altı klasik ilaç (karbamazepin, etosüksimid, fenobarbital, valproik asit, fenitoin, primidon) epilepsi tedavisi için kullanılabilirken, yeni ilaçların (vigabatrin, felbamat, gabapentin, lamotrijin, topiramet, tiagabin, okskarbazepin, levetirasetam, zonisamid, pregabalin, lakoza-mid) klinik kullanıma girmesiyle tedavi seçenekleri artmıştır.^[2] Klasik antiepileptik ilaçlar (AEİ) son yıllarda yerlerini yeni antiepileptik ilaçlara bırakıyor gibi görünmektedir.^[3,4]

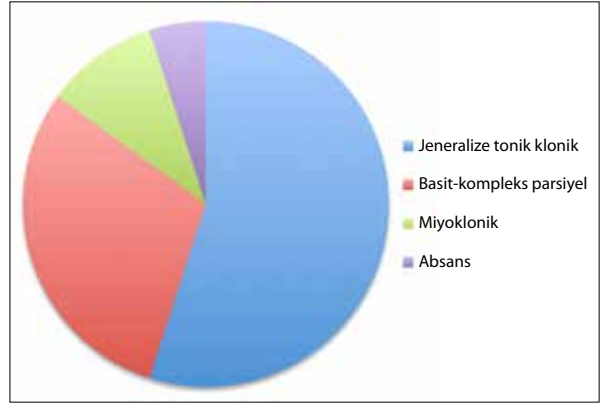
Çalışmamızın amacı, daha önce yapılan ilaç etkinlik çalışmalarından çıkan bu sonucun ülkemizde klinik pratiği yansıtır yansıtmadığını değerlendirmek ve bu çalışmanın yazarlarının bir kısmının da yer aldığı, 1994 yılı ve öncesi, 1995–1999 ve 2000–2007 yılları arasında ülkemizde epilepsi tedavisinde klasik ve yeni antiepileptik ilaç seçimi ile ilgili bilgiler sunan çalışmadan^[1] sonra 2007–2012 yılları arasında AEİ seçimi açısından nasıl bir değişim olduğunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

2007–2012 yılları arasında Etimesgut Asker Hastanesi ve Erzurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi'nde Nöroloji Poliklinikleri'ne başka merkezler tarafından epilepsi tanısı konarak askerlik hizmeti için hakkında karar verilmek üzere yönlendirilen ve epilepsi tanısı ile askerlikten muafiyet kararı verilen tüm hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Askerlikten muafiyet kararı, klinikte epileptik nöbeti gözlenen hastalar veya epilepsi tanısı ile takip ve tedavi edildiğini gösterir nöroloji uzmanına kesin kanaat getiren tıbbi belgeleri olan hastalar veya anamnezi epilepsi ile uyumlu olup da elektroensefalografide (EEG) sık tekrarlayan diken, çoklu-diken, keskin-yavaş dalga tarzında anormalliği olan hastalar için verilmektedir.^[5] Çalışma kohortumuza askerlikten muafiyet kararı alan tüm hastalar dahil edildi. Klasik ve yeni AEİ kullanımı, monoterapi ve politerapi uygulamasına göre hastalar gruplandırıldı.

Bulgular

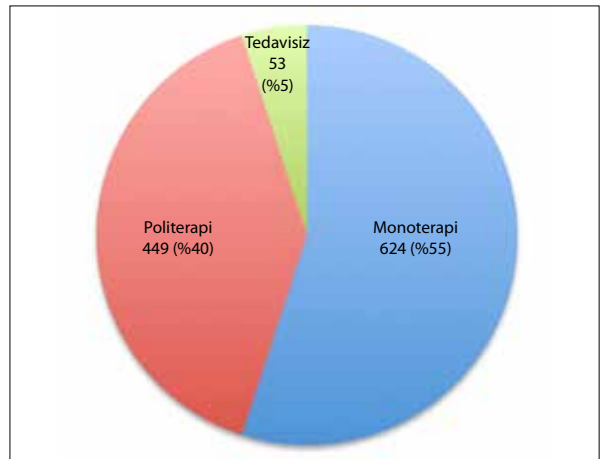
Toplam 1126 hasta verisi değerlendirildi. 811 hasta verisi Ankara Etimesgut Asker Hastanesi'nden, 315 hasta verisi Erzurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi'nden elde edildi. Er-



Şekil 1. Hastaların nöbet tipine göre dağılımı.

zurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi tüm Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgesi'nden gelen hastalara, Etimesgut Asker Hastanesi tüm İç Anadolu Bölgesi, Batı Karadeniz ve Akdeniz Bölgesi'nden gelen hastalarla ilgili askerlikten muafiyet kararı vermektedir. Çalışmaya alınan hastaların hepsi erkek olup yaş ortalaması 23.12 ± 4.2 idi. Ortalama hastalık süresinin 9.3 ± 5.3 yıl olduğu gözlemlendi.

Her ne kadar çalışmamızda epileptik sendrom tanımlaması ayrıntılı olarak yapılamasa da, dosyalardan elde edilen kayıtlar incelendiğinde 1126 hastanın 673'ünün (%59.7) jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet, 334'ünün (%29.7) basit-kompleks parsiyel nöbet, 80'inin (%7.1) miyoklonik nöbet ve 39'unun (%3.5) da absans nöbetine sahip olduğu saptandı (Şekil 1). Elektroensefalografi patolojileri değerlendirildiğinde 1126 hastanın 446'sının (%39.6) normal EEG'ye, 401'inin (%35.6) anormal jeneralize, 279'unun (%24.8) anormal fokal EEG patolojilerine sahip oldukları gözlemlendi.



Şekil 2. Hastaların politerapide, monoterapide yada ilaçsız olmalarına göre sınıflaması.

Tablo 1. İkili, üçlü ve dördümlü politerapide olan hastalarda klasik ve yeni AEİ kullanım oranları

	Klasik AEİ		Yeni AEİ		Toplam ilaç	
	n	%	n	%	n	%
2 AEİ kullanan hastalar (n=374)	444	59.4	304	40.6	748	100
3 AEİ kullanan hastalar (n=71)	106	49.7	107	50.3	213	100
4 AEİ kullanan hastalar (n=4)	10	62.5	6	37.5	16	100

AEİ: Antiepileptik ilaç.

Kohortumuzda 624 (%55) hasta tek, 449 (~%40) hasta çoklu AEİ tedavisi kullanmakta iken, hastaların 53'ü (~%5) ise hiç ilaç kullanmamaktaydı (Şekil 2).

Monoterapi ya da politerapi ayrımı yapılmadan tüm ilaç kullanan hastalar ele alındığında, çalışmaya alınan hastaların 916'sı (%81) tek başına ya da kombine klasik antiepileptik ilaç, 447'si (%40) tek başına ya da kombine yeni antiepileptik ilaç kullanmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların 887'si (%79) klasik antiepileptik ilaçlardan valproik asit ve/veya karbamazepin kullanmaktaydı.

Monoterapi

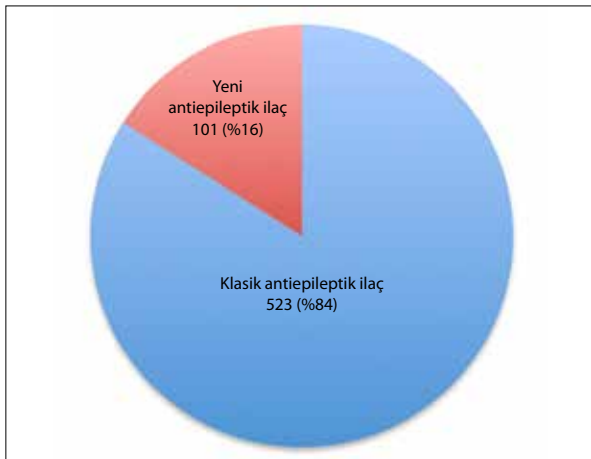
Tek antiepileptik ilaç kullanan 624 hastanın 523'ü (%84) klasik, 101'i (%16) ise yeni antiepileptik ilaç kullanmaktaydı (Şekil 3). Monoterapide olan hastaların ortalama hastalık süresi 8.65 ± 5.3 idi. Tek antiepileptik ilaç kullanan 624 hastanın 314'ü (%50.3) valproik asit, 194'ü (%31.1) karbamazepin, 48'i (%7.7) okskarbazepin, 30'u (%4.8) levetirasetam, 13'ü (%2.1) lamotrijin, 12'si (%1.9) fenitoin, dört hasta topiramet (%0.6), dört hasta (%0.6) klonazepam, iki hasta (%0.3) fenobarbital, bir hasta (%0.2) primidon, bir hasta (%0.2) barbeksaklon,

bir hasta (%0.2) gabapentin tedavisi almaktaydı (Şekil 4). Monoterapide olan 624 hastanın hiçbirisi vigabatrin, etosüksimid, zonisamid, klobazam ve pregabalın tedavilerini almamaktaydı.

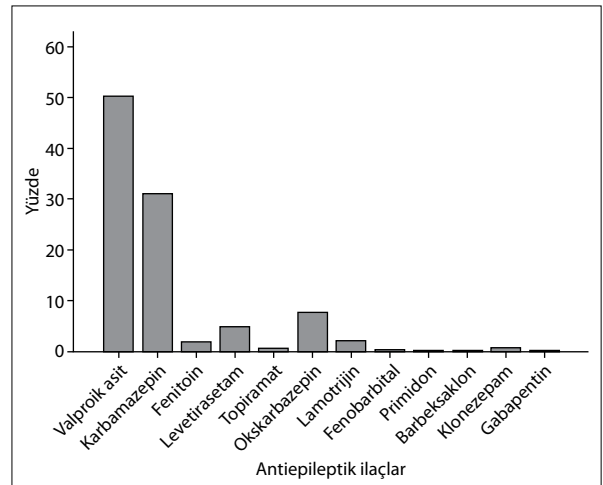
Politerapi

Politerapide olan toplam 449 hasta mevcuttu. Bu hastaların ortalama hastalık süresi 10.3 ± 5.3 olup monoterapide olan hastalara göre daha uzundu. Politerapide olan hastaların nöbet tipleri incelendiğinde 240'ının (%53.5) JTK, 170'inin (%37.9) basit-kompleks parsiyel nöbet, 26'sının (%5.8) miyoklonik, 13'ünün (%2.9) absans nöbet tipine sahip oldukları gözlemlendi. 374 hasta ikili AEİ, 71 hasta üçlü AEİ, dört hasta dördümlü AEİ kullanmaktaydı. İkili AEİ kullanan 374 hastanın toplam ilaçları incelendiğinde ilaçların %40.6'sının yeni AEİ olduğu görüldü. Üçlü AEİ kullanan 71 hastanın toplam ilaçları incelendiğinde ise ilaçların yarısının (%50.3) yeni AEİ'lerden oluştuğu dikkati çekti. Dördümlü AEİ kullanan dört hastanın toplam ilaçları incelendiğinde ilaçların %37.5'inin yeni AEİ olduğu görüldü (Tablo 1).

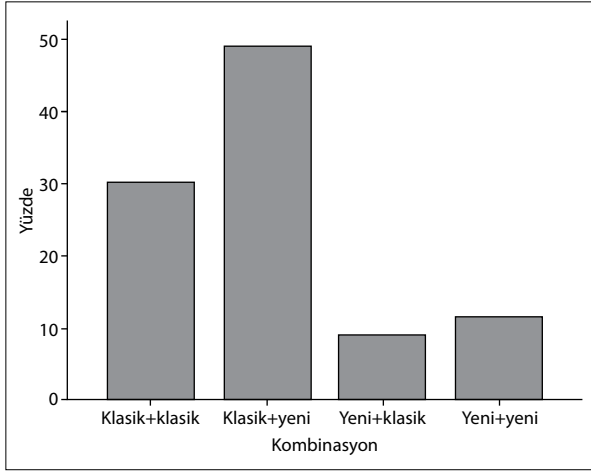
İkili AEİ altında olan hastaların kaçının sadece yeni AEİ, kaç-



Şekil 3. Monoterapide olan hastaların klasik ve yeni antiepileptik ilaçlara göre sınıflaması.



Şekil 4. Monoterapide olan hastaların kullandığı ilaçlar.



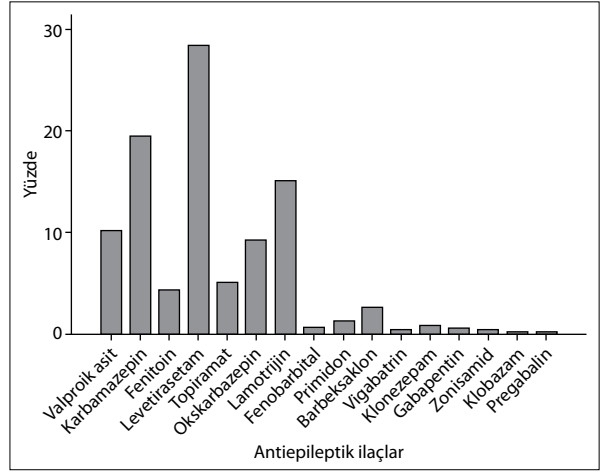
Şekil 5. İkili antiepileptik ilaç kullanan hastalarda kombinasyon seçimleri (klasik ve yeni antiepileptik ilaç olarak).

nın klasik + yeni AEİ, kaçının sadece klasik AEİ altında olduğu da incelendi. Hastaların %30.2'sine mevcut klasik AEİ'sine klasik AEİ eklendiği, %49.2'sine mevcut klasik AEİ'sine yeni AEİ eklendiği, %9.1'ine mevcut yeni AEİ'sine klasik AEİ eklendiği, %11.5'ine ise yeni AEİ'sine yine yeni bir AEİ eklendiği saptandı (Şekil 5).

Monoterapiye ilk hangi ilacın eklendiğini araştırdığımızda ise ek tedavi olarak en fazla levetirasetamın eklendiği görüldü. Ek tedavide ikinci ilaç olarak hastaların 128'i levetirasetam, 88'i karbamazepin, 68'i lamotrijin, 46'sı valproik asit, 42'si okskarbazepin, 23'ü topiramet, 20'si fenitoin, 12'si barbeksaklon, altısı primidon, dördü klonezapam, üçü fenobarbital, üçü gabapentin, ikisi zonisamid, ikisi vigabatrin, biri klobazam, biri pregabalın kullanmaktaydı (Şekil 6).

Tartışma

Antiepileptik ilaçlar ile epileptogenez tersine çevrilememekte olup ancak belirli olgularda cerrahi tedavi ile sağla-



Şekil 6. Monoterapiye ilk eklenen ilaçların etken maddeye göre dağılımı.

nabilmektedir.^[6,7] Yeni antiepileptik ilaçlar, daha etkin tedavi sağlamak ve klasik antiepileptik ilaçların yan etkilerini azaltmak amacıyla geliştirilmişlerdir. Epilepside ilaç seçiminde ana faktörler değişik nöbet tiplerine ve epilepsi sendromlarına karşı etki spektrumu, efikasite, yan etki profili, etkileşim potansiyeli, kullanım kolaylığı, komorbidite ve maliyettir.^[1]

İlaç seçiminde nörologların eğilimlerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. İngiltere'de de yeni AEİ reçete edilme oranı 1991 yılında %0-1 iken, 2002 yılında bu oran %20'ye çıkmıştır.^[8] Bu çalışmanın yazarlarının bir kısmının da yer aldığı, Bek ve ark.nın yaptığı ülkemizin verilerini yansıtan çalışmada, monoterapi ya da politerapi ayrımı yapılmadan tüm AEİ kullanan hastalar tedaviye başlanma tarihlerine göre gruplandırıldığında, 1995 yılı öncesinde yeni AEİ'ler henüz kullanılmaya başlandığı dönemde %1 sıklıkla tercih edilirken, 1995-2000 yılından sonra tedavi başlanan hastalarda bu oranın %5'e, 2000-2007 yılları arasında ise %14'e çıktığı saptanmıştır. Bu çalışmamızdaki verilerimize göre ise

Tablo 2. Yıllara göre yeni antiepileptik ilaç tercih edilme oranları

	1995 yılı öncesi (Bek ve ark. ^[1] %)	1995-2000 (Bek ve ark. ^[1] %)	2000-2007 (Bek ve ark. ^[1] %)	2007-2012 (Mevcut çalışma %)
Tüm antiepileptik ilaç kullanan hastalar	1	5	14	40
Tek antiepileptik ilaç kullanan hastalar	1	4	10	16
Monoterapide valproik asit kullanan hastalar	17	38	41	50.3
Monoterapide karbamazepin kullanan hastalar	64	46	38	31.1
Politerapide klasik + klasik seçimi	98	91	56	30.2
Politerapide klasik + yeni seçimi	2	9	41	58.3
Politerapide yeni + yeni seçimi	0	0	3	11.5

2007–2012 yılları arasında antiepileptik kullanan hastalarda yeni antiepileptiklerin kullanım oranı %40 olarak tespit edilmiştir. Bir önceki çalışmamızda tek AEİ kullanan hastalarda 2000–2007 yılları arasında yeni AEİ kullanan hastaların oranı %10 iken, bu çalışmamızda bu oran %16'ya çıkmıştır. Bu da bize yeni AEİ'lerin hala daha çok ek tedavi olarak tercih edildiğini göstermektedir. Diğer yandan her ne kadar yeni antiepileptik ilaç kullanımının arttığı görülsede, klasik antiepileptik ilaçlar tedavi seçiminde halen ilk sırada yer almaktadır. Dikkat çekici bir nokta, yıllar içerisinde monoterapide valproik asitin tercih edilme oranının artması, karbamazepinin de halen ikinci sırada tercih edilen AEİ olmasına rağmen tercih edilme oranında düşme gözlenmesidir. Ayrıca geçmişte politerapide klasik + klasik kombinasyonu ön planda iken klasik + yeni AEİ kombinasyonu son yıllarda daha çok tercih edilir bir yaklaşım olmuştur. Tablo 2'de yıllar içerisindeki bu değişim karşılaştırmalı olarak sunulmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları vardır. Birincisi, çalışmamızın geriye dönük bir çalışma olmasıdır. Bu nedenle buradan elde edilen sonuçlarla genelleme yapmak kolay olmayabilir. İkincisi, çalışmada sadece epileptik erkeklerin bulunmasıdır. AEİ seçiminde cinsiyet de rol oynayabilmektedir. Özellikle üreme çağındaki kadınlarda tercihler daha değişik olabilir. Diğer kısıtlılıklar ise, ilaç tercihlerinin epilepsi tiplerine göre ayrılması ve çalışmanın 2007 ile 2012 yıllarını yansıtmamasıdır. Geçen üç yıl içerisinde yeni AEİ tercih edilme oranının biraz daha artacağı, geçmiş yıllardan gelen artış trendine bağlı olarak söylenebilir.

Merkezlerimizde görülen hastalar Türkiye'nin değişik coğrafi merkezlerinden başvuran, askerlik vazifesi ile ilgili hakkında karar verilmesi gereken epilepsi hastaları olduğu için sonuçlarımızın ülke genelindeki nörologların tercihlerini yansıttığını düşünmekteyiz. Erzurum Mareşal Çakmak Asker Hastanesi tüm Doğu Anadolu ve Doğu Karadeniz Bölgesi'nden gelen hastalara, Etimesgut Asker Hastanesi tüm İç Anadolu Bölgesi, Batı Karadeniz ve Akdeniz Bölgesi'nden gelen hastalarla ilgili askerlikten muafiyet kararı vermektedir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından diğer bir tanesi de Marmara, Ege ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin sonuçlarını yansıtmıyor olmasıdır. Hekimlerin AEİ seçiminde coğrafi bölgelerinin rolü olup olmadığını bilmiyoruz. Ancak hastanın düşük sosyoekonomik düzeyine bağlı olarak hekimin yeni AEİ'lere göre nispeten daha ucuz konvansiyonel ilaçları tercih etmesi yönünde bir yaklaşım olabileceği de akla gelmektedir.

Her ne kadar yurtdışında bu konu ile ilgili az sayıda çalışma mevcut ise de, yurtdışında yapılan çalışmaların verilerinin ülkemizin verileri ile birebir örtüşüğünü söylemek ve doğrudan kabul etmek doğru bir yaklaşım değildir. Çalışmamızın en önemli özelliği ülkemizde yeni kuşak antiepileptik ilaçların tercihi konusunda kendi verilerimizi ortaya koyuyor olmasıdır. Diğer bir önemli özelliği ise, literatürde yaygın olarak yer alan epileptogeneze yönelik çalışmalar ve ilaç faz çalışmalarından ziyade doğrudan günlük klinik pratiği yansıtmamasıdır.

Daha önceki çalışmamızda klasik antiepileptik ilaçların daha çok tercih edilmelerini, yeni ilaçların yüksek maliyetlerine, tam olarak bilinmeyen teratojenitelerine, klasik AEİ'lere üstünlüklerinin karşılaştırmalı çalışmalarla gösterilmemelerine ve hekimlerin gerek etki, gerekse yan etkilerini daha çok bildiği ilaçları öncelikle tercih etmesine bağlamış ve yeni AEİ'lerin daha çok kombine tedavide klasik AEİ'lere ek olarak kullanıldığı izlenimini edinmiştik.^[1]

Bu çalışmamızda da 2007 yılındaki verilerimize göre yeni antiepileptik ilaç kullanımının belirgin şekilde arttığını görüyoruz. Bunun nedeni olarak, ülkemizdeki nörologların yeni antiepileptiklerin etki ve yan etkileri konusunda yıllar geçtikçe daha tecrübeli olmaları ve ilaçları reçete ederken kendilerini daha çok güvende hissettikleri yorumu yapılabilir. Diğer yandan, 2007–2012 yılları arasında da, aynı daha önceki çalışmaya benzer şekilde, yeni AEİ'lerin klasik AEİ'lerin yerini henüz alamadıkları görülmektedir. Ancak yıllar içerisindeki yeni AEİ kullanımının belirgin artış göstermesi bu ilaçların gelecekte daha da yaygın kullanılacağını öngörmektedir.

Sonuç

Her ne kadar yeni antiepileptiklerin monoterapide tercih edilme oranı artsa da (%10'lardan %16'lara), yakın bir gelecekte monoterapide hala üstünlüğünü belirgin şekilde koruyan klasik antiepileptiklerin yerini almaları zor gözükmektedir. Ancak monoterapi ya da politerapi ayrımı yapılmadan tüm yeni antiepileptik ilaç kullanan hastaların oranının belirgin artış göstermesi (%14'lerden %40'lara) ile birlikte epileptologlar ve hastalar tarafından elde edilen deneyimler de arttıkça bu ilaçların tahta çıkmaya aday oldukları da açıktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir ve Tasarım - Ö.A.; Denetleme - S.B.; Malzemeler - G.G., Ö.A., H.A.; Veri toplaması ve işlemesi -

G.G., Ö.A., H.A.; Analiz ve/veya yorum - G.G., Ö.A., H.A.; Literatür taraması - G.G.; Yazıyı Yazan - G.G.; Eleştirel İnceleme - S.B., Z.G., Z.O.

Kaynaklar

1. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Gökçil Z, Odabaşı Z. Epilepsi tedavisinde klasik ve yeni antiepileptik ilaç seçimi. Turk Norol Derg 2009;15:71-7.
2. Onat F, Eşkazan E. Antiepileptik ilaçlar. Bora İ, Yeni SN, Gürses C (editörler). Epilepsi. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2008. s. 595-607.
3. Beghi E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs: comparison of two recent guidelines. Lancet Neurol 2004;3(10):618-21. [Crossref](#)
4. Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patient: when is a new generation antiepileptic drug indicated? J Neurol 2004;251(9):1043-9. [Crossref](#)
5. Bek S, Gökçil Z. Epilepsy and military service. Epilepsi 2007;13(1):12-6.
6. Saygı S. Reoperation after epilepsy surgery. Epilepsi 2012;18(Ek: 1):73-6.
7. Erdoğan E, Gökçil Z, Akın R, Ünay B, Bulakbaşı N, Okan S (GATA Epilepsi Cerrahi Grubu). Çocuk ve yetişkinlerde GATA epilepsi cerrahisi tecrübesi. 24. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG- EMG Kongresi, Antalya 16-20 Mayıs 2007. Kongre Kitabı 2007. p. 36.
8. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old-generation agents? Ther Drug Monit 2002;24(1):74-80.