Onkolojik Hastalarda Nöbet Yönetimi

Nörolojik Onkolojik Aciller Paneli





Doç. Dr. Fettah EREN

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı

19 Ekim 2024 saat 13:30 – 14:45

TANIM

- Epilepsi iki Yunanca kelimeden türetilmiştir.
    - **Epi:** üstünden
    - **Lepsis:** tutup sarsmak
- Epilepsinin kelime anlamı birden tutulmaktır.

❑ Halk arasında **SARA** daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

TARİHÇE

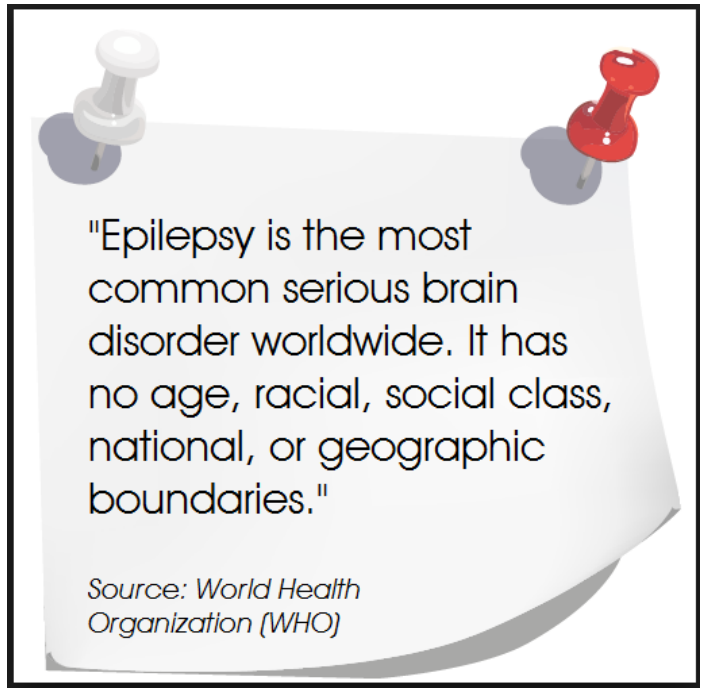
- M.Ö: 2000 - Babil tabletleri
- MÖ. 500 - Alkmaion ve Kroton epilepsinin beyinden gelebileceğini söylemişlerdir.
- MÖ 400 - Hipokrat, " On the Sacred Disease= Mukaddes hastalık üzerine" adlı monografında epilepsinin beyin kaynaklı olduğundan bahseder.
- Daha sonra batı kaynaklarında 2000 yıl boyunca hastalık konusunda hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır.



TARİHÇE

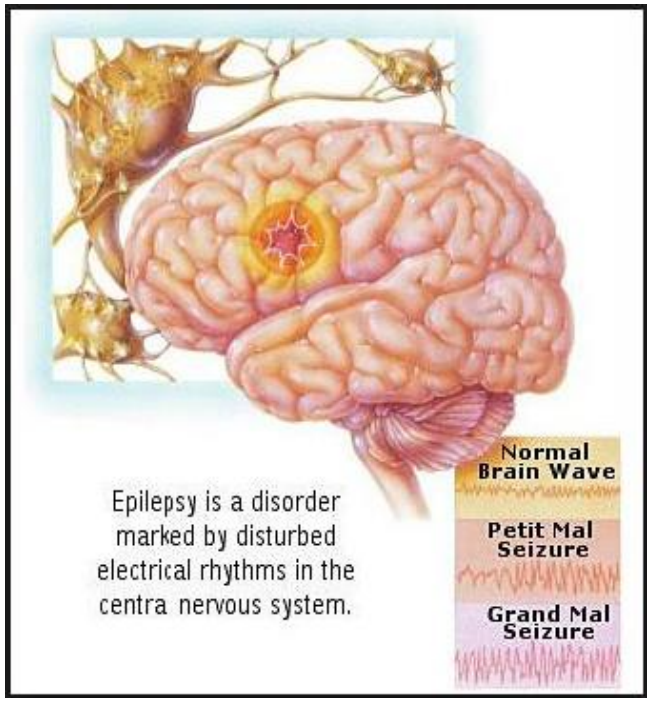
- 19. yy. sonlarında H. Jackson ve W. Govers epilepsinin anlaşılması bilimsel araştırmalar ve tedavi konusunda modern bir çığır açmışlardır.
- W. Penfield beyinlerin elektrik stimülasyonu ile epileptik nöbetlerin kaynağı olan bölgeler üzerinde çalışmış ve lokalizasyon kavramını ortaya atmıştır.
- Hans Berger 1929 yılında ilk defa beyinin elektriksel aktivitesini yazdırarak epilepsi konusunda en büyük katkılardan birini yapmıştır.

- Epilepsi konusu, kişinin yaşamında bir daha yinelenmeyecek tek bir nöbetten ömür boyu sürebilecek ya da ilerleyerek fatal sonlanabilecek çok sayıda tabloyu içermektedir.



TANIM

- Epilepsi kortikal veya subkortikal nöron gruplarının ani, anormal ve hipersenkron deşarjları sonucu ortaya çıkan ve genellikle tekrarlayıcı nitelikte olan bir klinik tablodur.
- *Duruma bağlı nöbet, e*pilepsi nöbetleri yüksek ateş, hipoglisemi gibi geçici nedenler veya onkolojik ve sistemik hastalıklar durumlarda görülebilir.



Epileptik Nöbet Dönemleri

- Aura: Çoğu hastada nöbetin başlangıcında, olağandışı bir koku veya ses veya keskin bir ruh hali değişikliği gibi bir önsezi oluşur.
- İktal dönem: Klinik olarak nöbetin ortaya çıktığı ve eş zamanlı, nöbet türüyle ilişkili anormal epileptik aktivitelerinin EEG kayıtlamalarında izlendiği dönemdir.
- Postiktal dönem: Hemen nöbetin ardından gelen dönem olarak bilinir.
- İnteriktal dönem: Nöbetler arasındaki nöbetsiz zamandır.



ILAE 2017 Classification of Seizure Types Expanded Version[1]

Focal Onset

Aware | Impaired Awareness

Motor Onset
- automatisms
- atonic[2]
- clonic
- epileptic spasms[2]
- hyperkinetic
- myoclonic
- tonic

Non-Motor Onset
- autonomic
- behavior arrest
- cognitive
- emotional
- sensory

focal to bilateral tonic-clonic

Generalized Onset

Motor
- tonic-clonic
- clonic
- tonic
- myoclonic
- myoclonic-tonic-clonic
- myoclonic-atonic
- atonic
- epileptic spasms[2]

Non-Motor (absence)
- typical
- atypical
- myoclonic
- eyelid myoclonia

Unknown Onset

Motor
- tonic-clonic
- epileptic spasms

Non-Motor
- behavior arrest

Unclassified[3]

1 Definitions, other seizure types and descriptors are listed in the accompanying paper and glossary of terms.

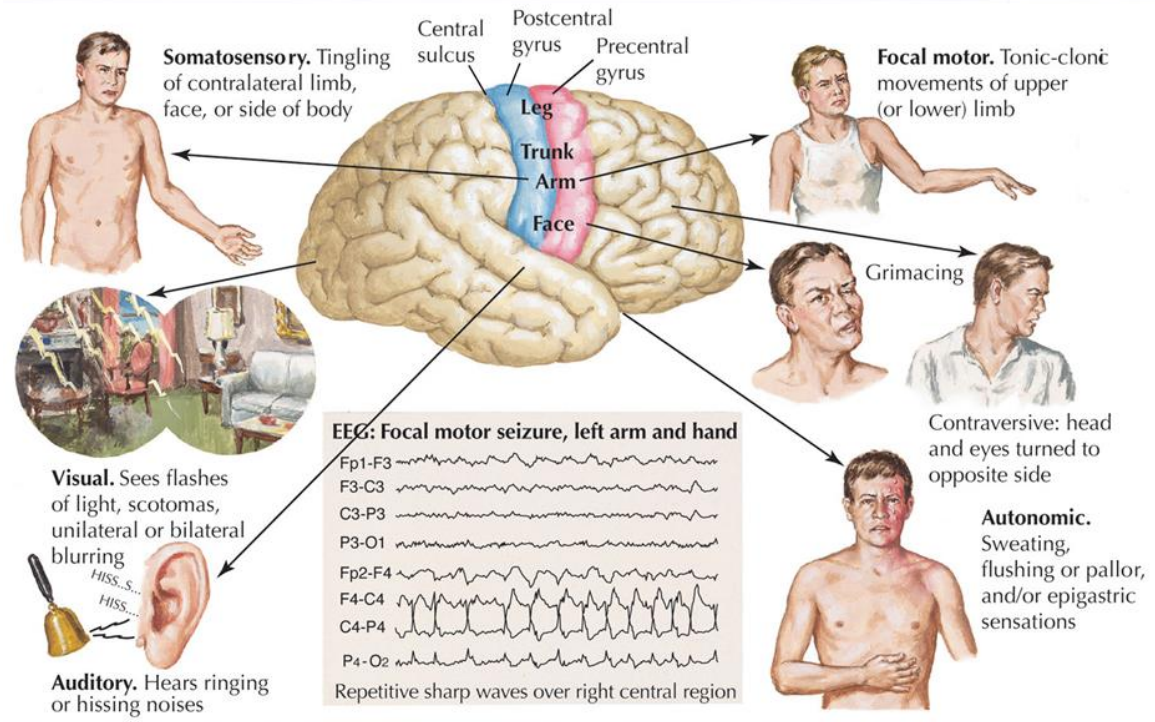
2 These could be focal or generalized, with or without alteration of awareness

3 Due to inadequate information or inability to place in other categories

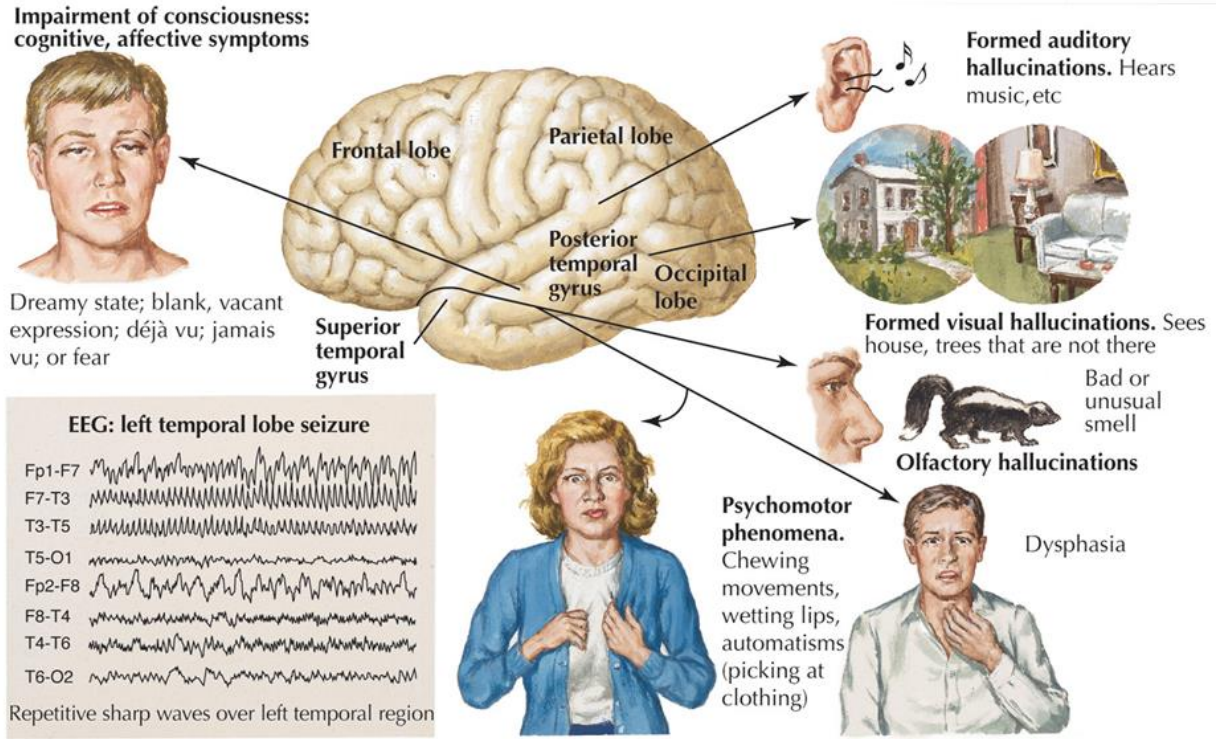
Parsiyel Nöbetler (Basit, kompleks)

- Parsiyel nöbet ilk klinik bulgu ve EEG değişikliklerinin bir hemisfer belli bir bölgesine lokalize olduğu durumları kapsar. Çoğunlukla nöbete neden olan yapısal lezyon vardır.
- Kompleks parsiyel nöbetler genellikle istem dışı çiğneme, elleri ovuşturma gibi otomatizmalar ile başlar.
- Basit parsiyel nöbetler ise bilincin korunduğu, kompleks parsiyel nöbetler bilincin etkilendiği nöbetler şeklinde tanımlanır.

Simple Partial Seizures

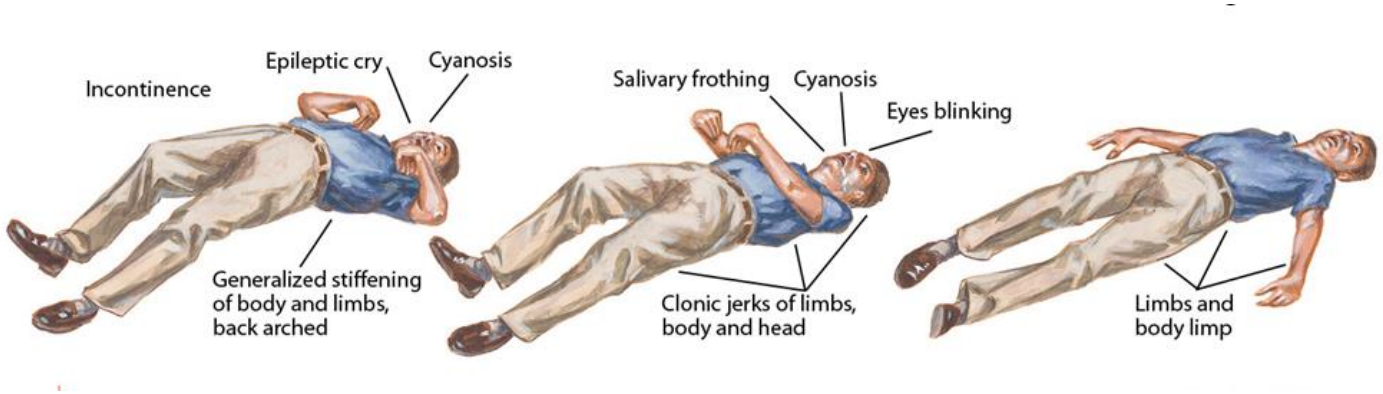


Complex Partial Seizures



Jeneralize Nöbetler

- Klinik ve EEG'de, başlangıcından itibaren beynin iki tarafını da aynı anda etkileyen nöbetlere *'jeneralize'* nöbetler adı verilir.
- Bu tür nöbetlerin en yaygın tanınan jeneralize tonik-klonik nöbetlerdir. Bilinç kaybı eşlik eder.
- Onkolojik durumlarda beyinde yapısal bir lezyon varsa sıklıkla sekonder jeneralize nöbetler izlenir.



Epileptogenez

Epilepsi nöbetleri beynin zaman içerisinde yapısal ve fonksiyonel değişimler sonucu kalıcı ve spontan nöbet oluşturabilme özelliği kazanmasına sebebiyet verir.

Onkolojik Epilepsilerde Tanı

- Tümör ilişkili Epilepsi Tanısı ILAE'ye göre, etiyolojiye (duruma) özgü epilepsi sendromlarıdır.
- Nöbet tipi: Fokal farkındalık korunmuş (motor ve nonmotor), fokal bozulmuş farkındalık ve bilateral tonik-klonik nöbetler
- Risk: Provoke edilmemiş nöbeti ve beyin tümörü gibi anormalliği olanlar sonraki 2 yıl içinde tekrarlama açısından en büyük riske sahiptir.
- Erken postoperatif akut semptomatik ve provoke edilmiş nöbetler daha az epilepsi riski taşır.

EEG= Elektroansefelografi



Rutin Elektroensefalografi (EEG)



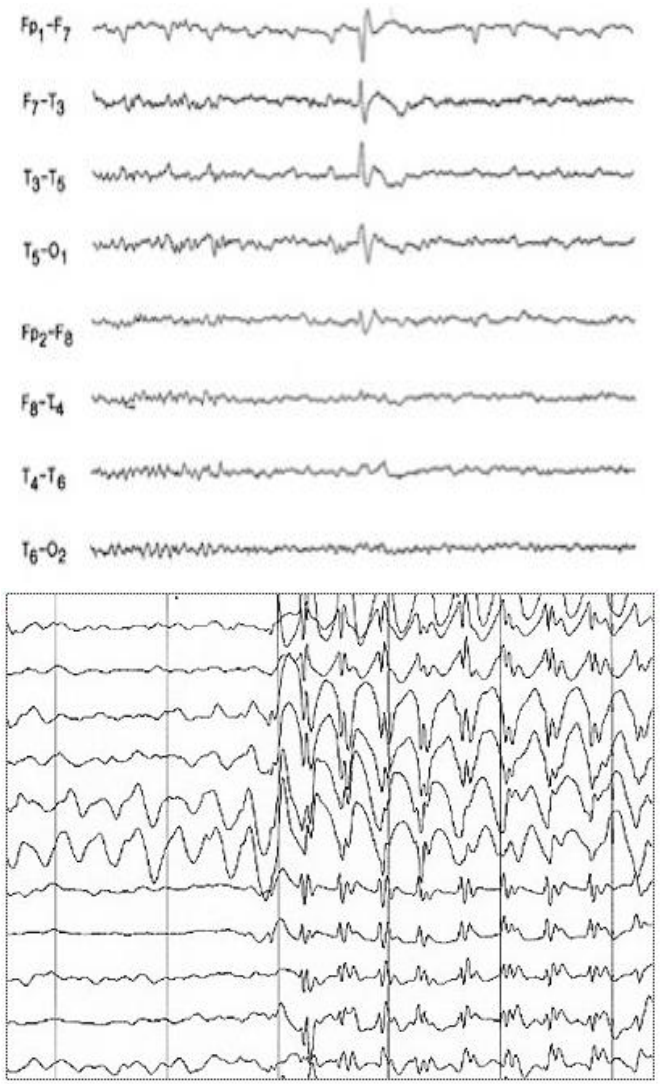
- Rutin EEG nonspesifik olsa da, fokal delta yavaşlaması yapısal bir lezyonla ilişkilidir.
- Subkortikal veya posterior fossa tümörleri normal bir EEG'ye sahip olabilir.
- Onkolojik hastalığı olan EEG'nin tanısal değerini inceleyen bir çalışmada, %53 oranında anormallik bulundu.

Video Elektroensefelografi (vEEG)

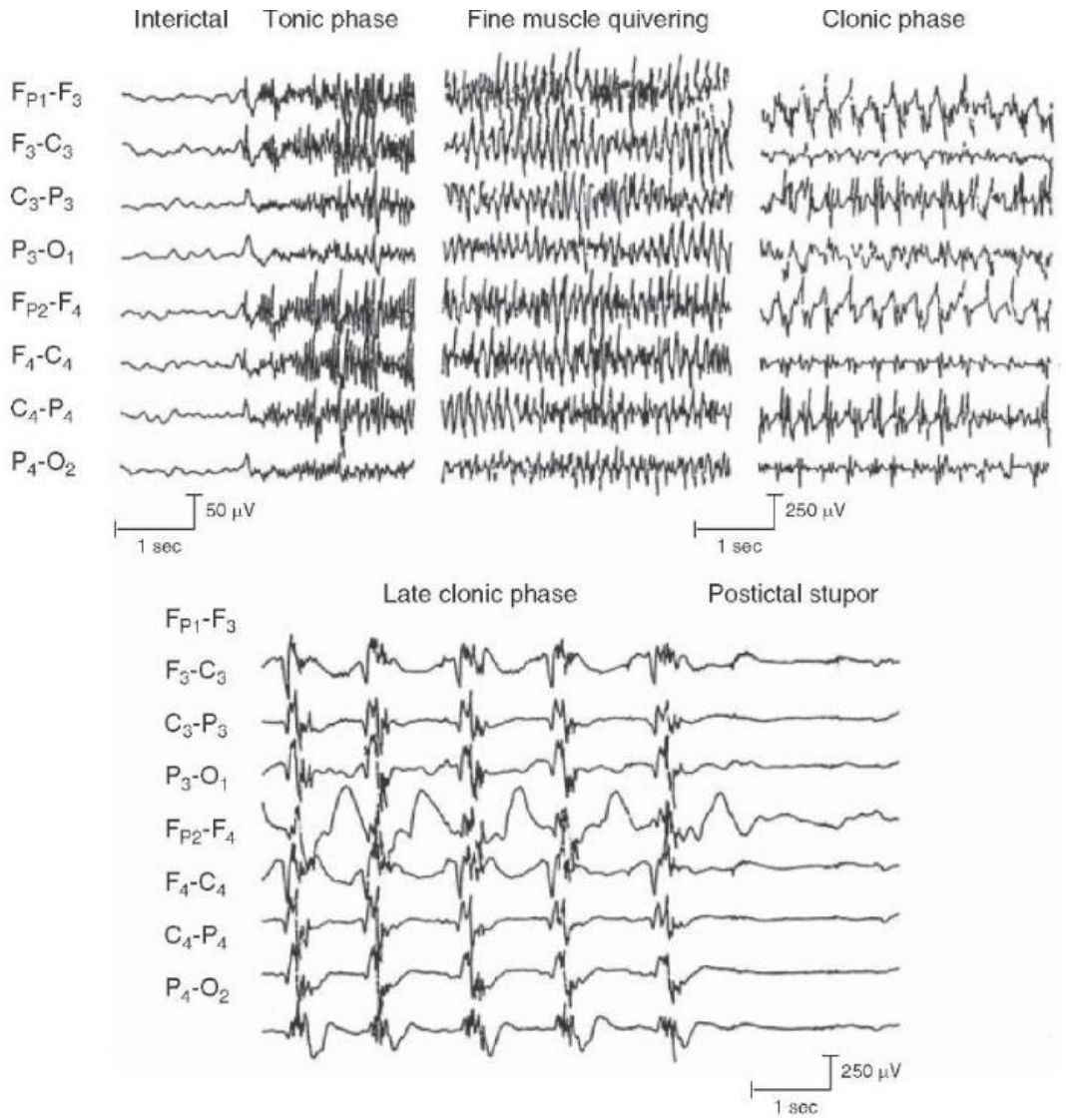


- Videolu EEG genellikle ayırıcı tanıyı değerlendirmek, nöbet tipinin sınıflandırılması ve tedavi karar verme sürecinde etkilidir.
- Beyin tümörlü hastalarda lateralize periyodik deşarjlar (LPD'ler) veya elektrografik nöbetler (>10 sn) gibi periyodik örüntüler yer alır.
- Nonkonvülsif nöbetler ve nonkonvülsif status epileptikus (NCSE), onkolojik hastalarda yaygın morbidite kaynaklarıdır.

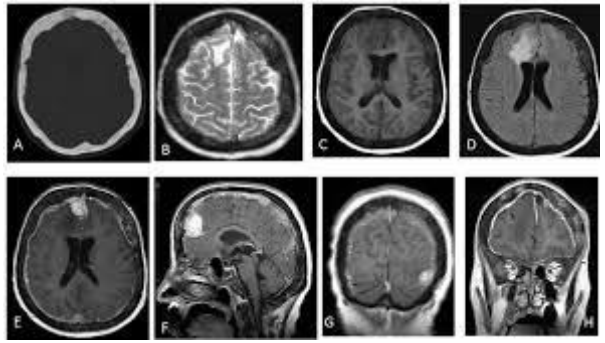
Fokal



Jeneralize



Nörogörüntüleme

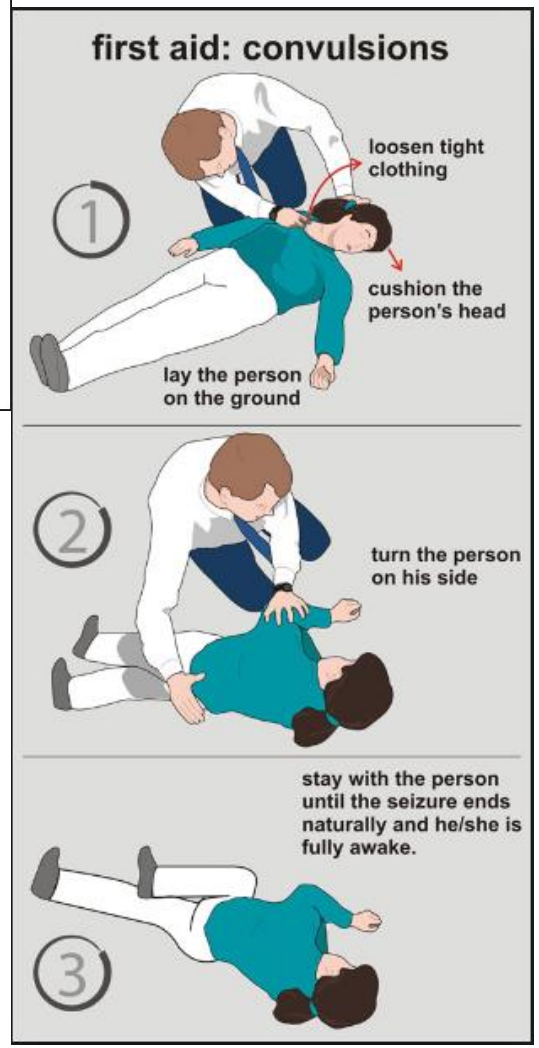


- Beyin tümörleri ve metastazlar gibi epileptojenik lezyonun tanımlanması için kritik öneme sahiptir.
- Sık nöbetler, kortikal kontrastlanma gibi nörogörüntüleme değişikliklerine neden olabilir.
  - Nöbetlerin kontrolü görüntülemelerin düzelmesine yol açabilir.
- Fokal nöbetleri veya fokal status epileptikusu olan hastalarda tümörleri taklit edebilen reversible BT veya MRI sinyal değişiklikleri gelişebilir.
  - Nöbet kontrolünden sonra takip görüntülemeler düzelir.

Onkolojik Epilepsilerde Tedavi

Nöbet Esnasında Yapılması Gereken Bazı Basit Kurallar





- Sakin olun.
- Hastayı yere yatırın.
- Etrafındaki yaralayıcı sivri ve sert maddeleri kaldırın.
- Hastayı yan döndürüp, sekresyonlarının dışarı akması ve rahat nefes alıp vermesi için başını hafif yana - arkaya eğin.
- Elbiselerini gevşetin.
- Şayet varsa gözlüklerini çıkartın.
- Ağzına bir şey koymayın.
- Nöbet esnasında ilaç vermeye çalışmayın.

Epilepside Tedavinin Temel İlkeleri



- Altta yatan bir neden tedavi edilmeli
- Monoterapi ilkesi
- En düşük dozla başlanmalı
- Yan etkisi en az veya hiç olmamalı
- Doz tam nöbet kontrolü sağlanana kadar arttırılmalı
- İlaç aniden kesilmemeli
- Nöbeti tetikleyecek durumlardan uzak durulmalı (uykusuzluk, alkol vb)

Klasik Antiepileptikler

- Fenobarbital (1912)
- Fenitoin (1938)
- Primidon (1954)
- Ethosüksimid (1960)
- Diazepam (1968)
- Karbamezapin (1973)
- Klonozepam (1975)
- Sodyum valproat (1978)

Yeni Antiepileptikler

- Klobazam
- Lamotrigine
- Gabapentine
- Topiramate
- Tiagabine

- Oxcarbazepine
- Felbamate
- Vigabatrine
- Zonisamide
- Levetiracetam

Anti-Epileptik Tedavi Seçimi

- Klasik antiepileptikler karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon güçlü enzim indükleyicileri ve önemli ilaç-ilaç etkileşimlerine sahip oldukları için onkolojik hastalıklarda sıklıkla kaçınılır.
- Vaproaik asitte de belirgin enzim inhibisyonu görülür.
- Daha yeni ajanlar genellikle daha az enzim indükleyici/inhibisyonu aktivitesine sahiptir.

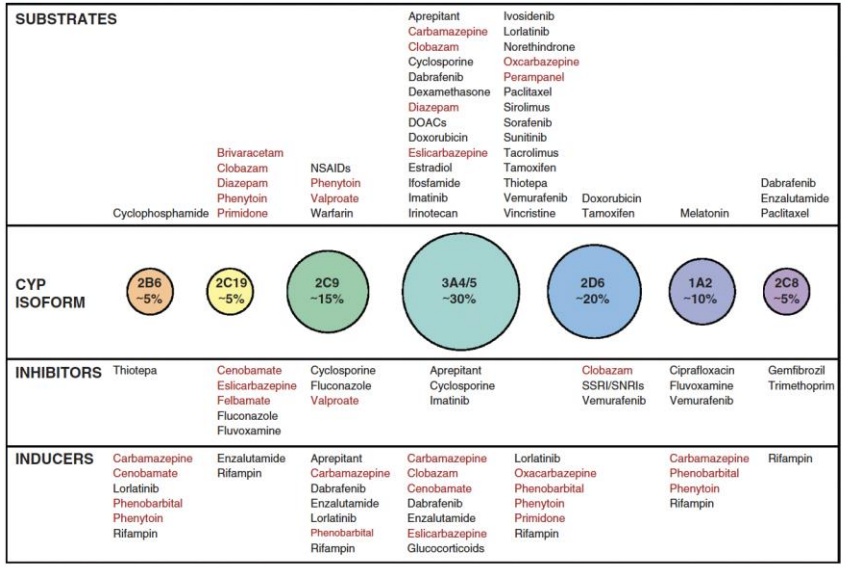


Figure 3. Summary of hepatic CYP isoform abundance and selected oncology and epilepsy-related substrates, inhibitors, and inducers.[82] Only major CYP substrates are included (Lexicomp). ASMs are shown in red. *Adapted from Fink & Deo, Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics, and Immunotherapy.*[83]

Tedavi Seçenekleri



1. Levetirasetam:
    - Onkolojik hastalarda en sık kullanılan ve monoterapi olarak etkili olan tedavidir.
    - 12 aylık nöbetsizlik oranı %68-96
2. Valproik asit
    - Histon deasetilaz inhibitörü olarak potansiyel antineoplastik etki
    - 6 aylık nöbetsizlik oranı %65
3. Lamotrijin
    - İyi tolere edilir ve fetal doğum kusurları riski azdır
    - Dezavantajları, uzun süreli titrasyon ve genellikle başka bir antiepileptik ile köprüleme gerekir
4. Topiramat
    - Monoterapide etkilidir
    - Dezavantajları: bilişsel yavaşlama, nefrolitiyazis ve kilo kaybı

5. Lakozamid

- İkinci tedavide ve alternatif monoterapide tercih edilir.
- 6 ayda %55'lik bir nöbetsizlik oranı



6. Zonisamid

- Tolerasyonu oldukça iyidir
- Dezavantajları: Kilo kaybı ve nefrolitiyazis

7. Okskarbazepin

- Karbamazepinin türevi
- Onkolojik hastalarda %63'ü ortalama 16 aylık nöbetsizlik

8. Gabapentin ve pregabalin

- Kullanımını destekleyen sınırlı veriler

Komorbid Durumlara Göre Tedavi seçimi



- Psikiyatrik durumlar
  - Levetirasetam sinirlilik ve ruh hali değişiklikleri
  - Valproik asit, lamotrijin, okskarbazepin, eslikarbazepin veya klobazam tercih edilir
- Migren baş ağrısı
  - Valproik asit, topiramat veya zonisamid tercih edilebilir.
- Renal hastalık ve kilo kaybı
  - Topiramat ve zonisamid kilo kaybına ve nefrolitiyazise sebep olabilirler
- Gebelik
  - Terapötik dozda levetirasetam veya lamotrijin ile günlük en az 0,4 mg folik asit

Anti-Epileptiklerin Yan Etkileri-I



- Yorgunluk, özellikle ilk 2 hafta boyunca yaygındır ve kademeli olarak iyileşir.
- Hematolojik, renal ve hepatik fonksiyon testlerinin gözetimi önerilir.
- Kan diskrazileri (örneğin, aplastik anemi) açısından en yüksek riski enzim indükleyici antiepileptik tedavileri taşır.
- Hiponatremi, karbamazepin, okskarbazepin ve eslikarbazepinin yaygın bir yan etkisidir.
- Hepatotoksisite, karbamazepin, fenitoin ve valproik asit ile yaygındır.

Anti-Epileptiklerin Yan Etkileri-II

- Hiperamonyemi: Topiramat ve valproik asit kombinasyonu riskini artırır.
- Stevens Johnson Sendromu: Lamotrijin, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin ve fenobarbital ile görülür.
- Aritmi: Sodyum kanal blokerlerinden dikkatli olunması ve potansiyel olarak kaçınılması önerilir. Tipik olarak, lakosamid başlatılmadan önce bir EKG önerilir ve PR uzamasını izlemek için hedef doza ulaşıldıktan 1-2 hafta sonra tekrarlanır.
- Psikiyatrik bulgular: Epilepsili hastalarda sıklıkla ruh hali bozuklukları görülür ve bazı antiepileptikler depresyon ve intihar düşüncesi riskini etkileyebilir.

Nöbet Profilaksisi

- Onkoloji hastalarında nöbet profilaksisi için tedaviyi destekleyecek yeterli kanıt yoktur.
- Cerrahlarının büyük kısmı kraniotomiden sonra rutin olarak antiepileptik tedavi kullanmaktadır.
- Çalışmalar antiepileptikler ile nöbetlerde bir azalma göstermemiş olsa da, meta-analizler erken postoperatif riskin azalmasıyla ilişkilendirmiştir.
- Daha az yan etkiye sahip olduğu düşünülen daha yeni antiepileptikler tercih edilebilir.
- Günümüzde en yaygın protokol, kraniotomi ve supratentorial tümör rezeksiyonunu takiben 7 gün süreyle levetirasetam ile tedavi edilmesidir.

Monoterapi Protokolü



- Nöbet tekrar riski yüksek olup ilk nöbeti geçiren onkolojik hastalarda hemen tedavi başlanmalıdır.
- Nöro-onkoloji alanında levetirasetam genellikle monoterapi olarak ilk tercihtir.
- Lakozamid ve levetirasetam eşdeğer ilk tercihler olarak düşünülebilir.
- Lamotrijin, yavaş titrasyona izin verildiğinde etkili bir alternatif seçenek olabilir.
- Nöbet kontrolü sağlanamazsa maksimum tolere edilen doza kademeli olarak doz artışı yapılmalıdır.
- Monoterapiye rağmen devam eden nöbetlerde ikinci bir antiepileptik eklenir.

Politerapi Protokolü



- Maksimum etkinliğini sağlamak için, levetirasetam ile valproik asit, lakozamid veya lamotrijin gibi farklı etki mekanizmalarına sahip tedaviler kombine edilir.
- Levetirasetamın valproik asitle kombinasyonu, diğer ikili tedavi kombinasyonlarına kıyasla daha iyi bir etkinlik göstermiştir.
- Deksametazon, beyin metastazı hastalarında semptom yükünü azaltmak için sıklıkla reçete edilir.
- Kortikosteroidler nöbet kontrolünü kolaylaştırabilse de, birincil tedavi olarak önerilmez.

Dirençli epilepsi



- İyi tolere edilen, uygun şekilde seçilmiş ve kullanılmış antiepileptik iki antiepileptik ilacın başarısız olması olarak tanımlanır.
- Tedavi bir antiepileptiğin değiştirilmesi veya üçlü tedavi uygulaması esastır.
- Üçüncü olarak klobazam gibi bir benzodiazepinin eklenmesi düşünülebilir.

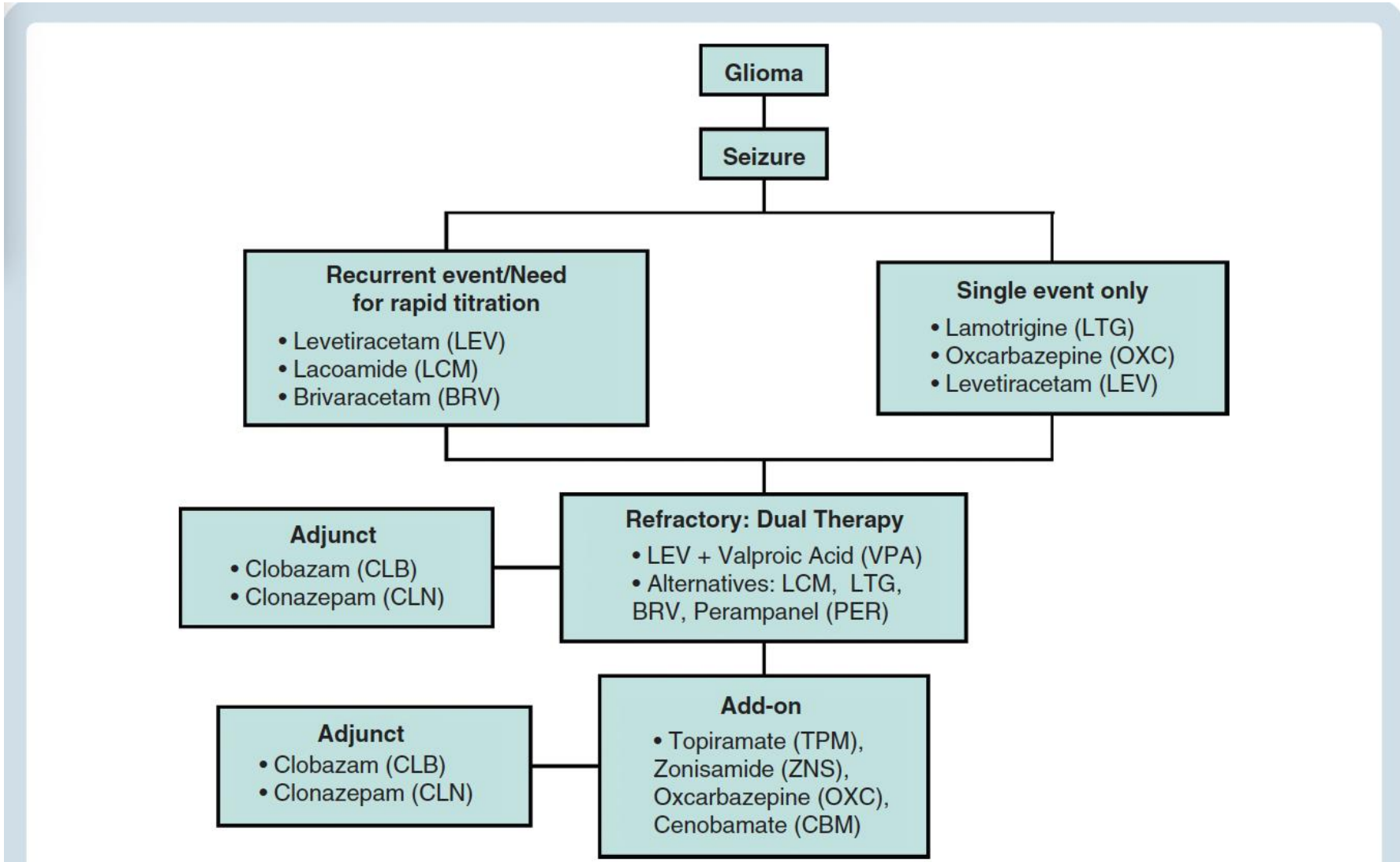


Figure 4. Proposed algorithm for ASM selection in glioma-related epilepsy. In polytherapy, ASMs with different mechanisms of action should be chosen to minimize adverse effects.

Antiepileptik Tedavilerin Kesilmesi-I

- Epilepsi için ILAE kriterlerini karşılayan onkolojik hastalarda, uzun süreli tedavi endikedir ve genellikle süresiz tedavi önerilir.
- Onkolojik hastalarda tedavi süresi için kanıt yoktur.
- Seçilmiş vakalarda antiepileptiklerin azaltılması ve kesilmesi düşünülebilir.
- İlaç kesilmesini düşünmek için yaygın nedenler arasında hasta tercihi, yorgunluk, bilişsel yan etkiler ve polifarmasi yer alır.

Antiepileptik Tedavilerin Kesilmesi-II

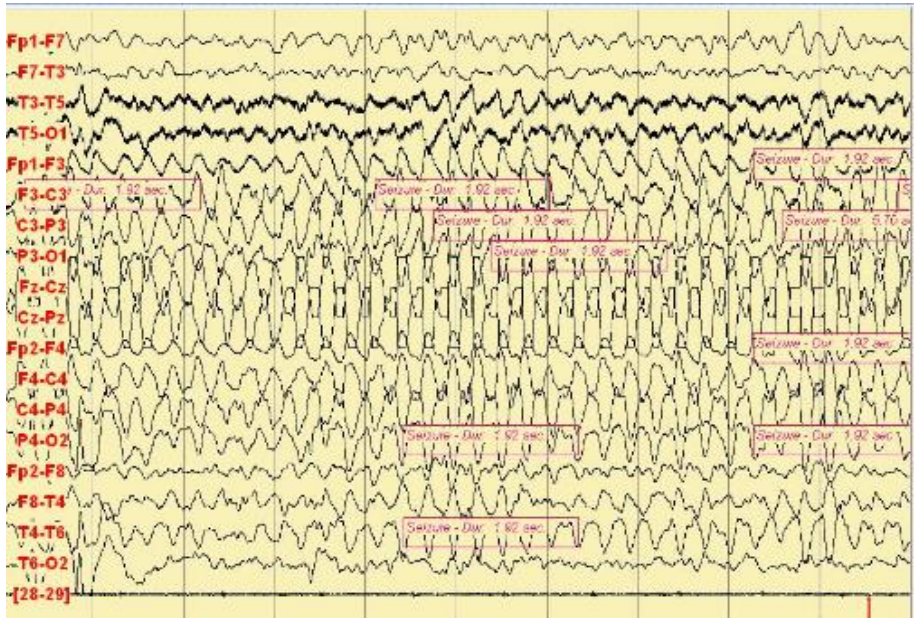
- Onkolojik epilepsilerde en az 1 yıl boyunca antiepileptikler ile nöbetsiz olan bir çalışmada hastaların %65'inde antiepileptik kesilmiştir.
    - Kesilenlerde %26'sında rekürren olurken, devam edenlerde bu oran %8.
- Tümör hedefli tedaviden sonra rezidüel veya ilerleyici hastalığı ve/veya nöbetleri olan hastalarda antiepileptikler süresiz olarak devam ettirilmelidir.

Status Epileptikus

- Süre nedir??
- 30? 20? 10? 5 dakika?
- Hasardan süre mi? Etiyoloji mi? Nöbet tipi?
- **Status Epileptikus (SE)** tanım olarak “Erişkinlerde veya 5 yaşından büyük çocuklarda 5 dakika veya daha uzun süren sürekli konvulziyonlar veya iki nöbet arasında bilinç durumunda tam düzelmeme” şeklinde belirtilir.

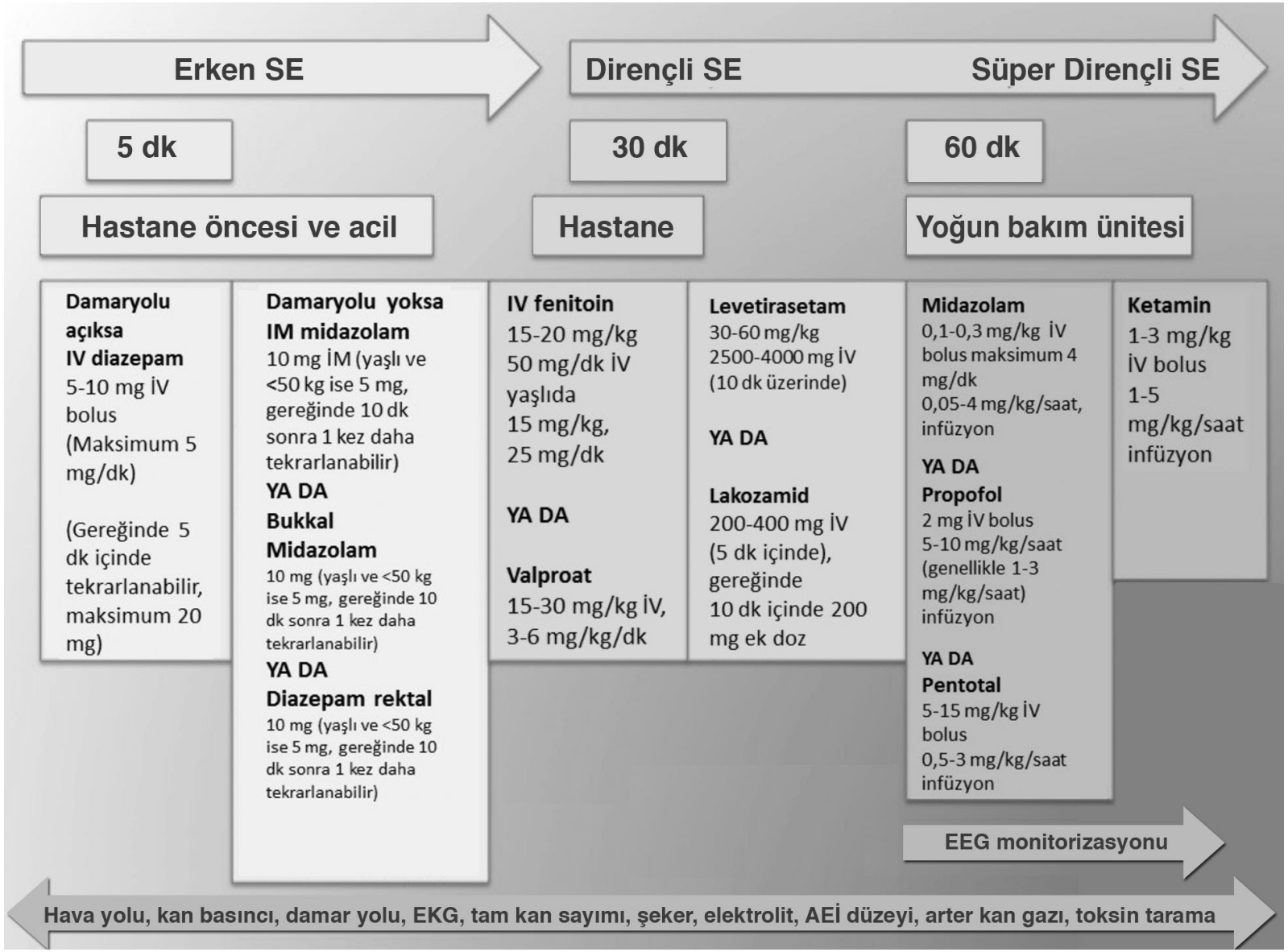
Nonkonvulsif Status Epileptikus (NCSE)

- Non-konvulsif status epileptikus (NKSE) herhangi bir motor ve duysal semptomla birlikte olmayan ancak EEG ile tanısı koyulabilen, çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilen ve sıklıkla gözden kaçabilen bir klinik tablodur.





Status Epileptikus Tedavi Yönetimi





"Zor diyorsun,
Zor Olacak ki imtihan olsun..."

Teşekkürler...