

LASTEN EPILEPSIOIDEN LÄÄKEVASTEeseen VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Saara Koivusalo
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Lastenneurologia
Marraskuu 2015

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Lastenneurologian tutkimusryhmä

KOIVUSALO SAARA: LASTEN EPILEPSIOIDEN LÄÄKEVASTEeseen VAIKUTTAVAT TEKIJÄT

Kirjallinen työ, 15 s
Ohjaajat: professori Kai Eriksson, el Piia Haapala

Marraskuu 2015

Avainsanat: lastenneurologia, epilepsialääkitys aloituslääkevaste, kokonaislääkevaste, lääkityksen purkaminen

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lasten epilepsioiden lääkevasteeseen vaikuttavia tekijöitä. Tutkimuksessa on käytetty vuosien 2000-2005 välillä Pirkanmaan alueella sairastuneiden alle 15vuotiaana sairastuneiden lapsien potilastiedoista kerättyä aineistoa. Lääkevasteen arvioinnissa käytettiin epilepsialääkityksen aloitus- ja kokonaislääkevastetta, sekä lääkityksen purkuun lähtemistä ja siinä onnistumisen todennäköisyyttä.

Tutkimuksessa aloituslääkevasteeseen vaikutti aloituslääke ja toisaalta aloituslääkevaste oli yhteydessä myös uusiin neurologisiin oireisiin ja sairaalahoitoa vaatineisiin kohtauksiin seuranta-aikana. Aloituslääkevasteeseen ei vaikuttanut kohtausten lukumäärä ennen lääkityksen aloittamista, epilepsiatyyppi, epilepsian etiologia eikä viive ensimmäisestä kohtauksesta lääkityksen aloittamiseen.

Kokonaislääkevasteeseen vaikutti aloituslääkkeen lisäksi aloituslääkevaste sekä viive ensimmäisestä kohtauksesta lääkityksen aloittamiseen. Kokonaislääkevaste sekä uudet neurologiset oireet ja sairaalahoitoa vaatineet kohtaukset seuranta-aikana olivat myös yhteydessä toisiinsa. Kokonaislääkevasteeseen ei vaikuttanut kohtausten lukumäärä ennen lääkitystä, epilepsian etiologia tai epilepsiatyyppi.

Lääkityksen purkuun lähtemiseen ja siinä onnistumiseen vaikutti epilepsian etiologia, aloituslääke ja aloituslääkevaste, mutta kohtausten lukumäärä, epilepsiatyyppi tai viive ensimmäisestä epilepsiakohtauksesta lääkityksen alkuun ei vaikuttanut.

Sisällys

1. Johdanto	4
2. Aineisto ja menetelmät	6
3. Tulokset	7
3.1 Kohtausten lukumäärä ennen lääkityksen aloitusta	7
3.2 Epilepsiatyyppi	8
3.3 Etiologia	10
3.4 Aloituslääke ja sen vaste	10
3.5 Viive lääkityksen aloittamiseen	11
3.6 Sairaalahoittoa vaatinut kohtaus diagnoosin jälkeen ja uudet neurologiset oireet	11
3.7 Kohtaukseton aika ennen purkua ja kokonaislääkevasteen vaikutus purkuun	13
4. Pohdinta	13
Lähdeluettelo	16

1. Johdanto

Epilepsialla tarkoitetaan taipumusta saada kohtauksittaisia ohimeneviä aivojen toimintahäiriöitä. Sen syynä on hermosolujen sähkötoiminnan muutokset. Epilepsian etiologia ja oireet vaihtelevat laajasti. Epilepsian diagnoosi tehdään kohtausanamneesin perusteella yleensä vähintään kahden epileptisen kohtauksen jälkeen (Gaily 2014). Epilepsian ilmaantuvuus 0-15vuotiailla lapsilla 2000-luvun alkupuolella Pirkanmaalla oli n. 0,4/1000 (Aitkoski ja Laitinen 2009).

Hoidossa tavoitteena on ehkäistä epileptiset kohtaukset pitkäaikaisella lääkityksellä. Lääkitys aloitetaan kohtaustyyppin ja potilaan muiden tietojen perusteella yleensä joko valproaatilla tai okskarbatsepiinillä tai sen johdannaisilla. Jos hoito ei tehoa tai sillä ilmenee häiritseviä sivuvaikutuksia, voidaan lääke vaihtaa yksi tai kaksi kertaa. Jos vieläkään ei saavuteta kohtauksettomuutta, voidaan lääkkeen rinnalle ottaa toinen lääke. Usein teho ei kuitenkaan näin parannu, mutta sivuvaikutukset lisääntyvät. Lääkehoidolle resistenttiä epilepsiaa voidaan hoitaa myös neurokirurgialla tai vagus-hermon stimulaatiolla (Pesonen 2013). Epilepsiaoireyhtymien hoitoon on olemassa oireyhtymäkohtaisia lääkkeitä, mutta aina oireyhtymän ja siihen tehoavan lääkityksen välillä ei ole yhteyttä (Bureau ym. 2012).

Suomessa lääkehoito pyritään aloittamaan toisen epilepsiakohtauksen jälkeen, tai jos potilaalla on suuri riski kohtauksen uusiutumiseen niin jo ensimmäisen kohtauksen jälkeen (Eriksson ym. 2013).

Epilepsialääkkeillä on monia sivuvaikutuksia, yleisimpiä ovat väsymys, tasapaino-ongelmat, huimaus ja muutokset ruokahalussa (Pesonen 2013). Sivuvaikutuksia voidaan useissa tapauksissa poistaa laskemalla annosta, vähentämällä lääkkeiden määrää tai vaihtamalla lääkettä paremmin siedettyyn. Monoterapialla sivuvaikutukset ovat yleensä lievempiä. (Guerrini ym. 2012). Epilepsialääkkeiden sivuvaikutukset vaihtelevat ja lääkettä vaihtamalla voidaan päästä eroon vaikeista sivuvaikutuksista. Esimerkiksi valproaatin tyypilliset sivuvaikutukset ovat tremor ja huonovointisuus kun taas karbamatsepiini ja okskarbatsepiini aiheuttaa tyypillisemmin allergisia reaktioita ja leukopeniaa (Bourgeois 2004)

Epilepsian lääkehoidon onnistumista voidaan ennustaa muun muassa potilaan sukupuolen, sairastumisiän, epilepsiatyyppin, epilepsiaoireyhtymän, epilepsiakohtausten frekvenssin ja ensimmäisen lääkkeen hoitovasteen perusteella (Sillanpää ja Schmidt 2011). Hyvään ennusteeseen viittaa normaali älykkyys, vain yhden tyyppiset kohtaukset, kohtauksien alkaminen yli 2-3vuoden iässä, kohtausten frekvenssi, nopea vaste lääkitykselle, hyvä hoitomyöntyvyys sekä normaalit löydökset kuvantamistutkimuksissa ja EEG-tutkimuksessa. Sukuanamneesi ei yleensä vaikuta ennusteeseen. (Aicardi ym. 2003)

Sillä aloitetaanko lääkehoito heti ensimmäisen toonis-kloonisen kohtauksen jälkeen, ei Italiassa tehdyn tutkimuksen mukaan ole vaikutusta pitkän ajan ennusteeseen. Tutkimuksessa 419 ensimmäisen kohtauksen saanutta potilasta jaettiin kahteen ryhmään, joista toiselle ryhmälle aloitettiin epilepsialääkitys ja toiselle ei. Lyhyellä seuranta-ajalla kohtauksettomuus saatiin hieman useammalle lääkitylle kuin ei lääkitylle, mutta ero poistui pidemmällä ajalla. (Leone ym. 2006)

Jos kohtauksia on esiintynyt yli 10 ennen lääkityksen aloittamista, on sillä todettu huonompi ennuste lääkehoidon onnistumisen kannalta (Camfield ym. 1996) (Soinila ym. 2006). Jos kohtauksia on esiintynyt alle 10 ei ilmeisesti ole väliä missä vaiheessa lääkityksen aloittaa. Ei ole näyttöä, että potilaalla jolla on ollut muutamia kohtauksia, kohtaukset provosoisivat uusia kohtauksia. (Camfield ja Camfield 2011). Toisten tutkimusten mukaan vuosienkaan viive lääkityksen aloituksessa ei vaikuta pitkäaikaisennusteeseen. (Shorvon ja Goodridge 2013)

Epilepsian etiologia ei ilmeisesti vaikuta ennusteeseen itsenäisesti, vaan epilepsian tausta vaikuttaa ja siihen mahdollisesti liittyvä epilepsian etiologia (Bureau ym. 2012). Viiden vuoden remissio lasten epilepsiassa oli idiopaattisella ryhmällä 95%, kryptogeenisellä 68% ja symptomaattisella 45% (Sillanpää 2000)

Paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla potilailla epilepsian myöhempää remissiota ennustaa EEG-löydös ja useat paikallisalkuiset kohtaukset (Geerts ym. 2005). Mahdollisimman aikainen vuoden remission on tutkimuksissa todettu ennustavan parempaa ennustetta saavuttaa viiden vuoden remissio ja toisaalta viiden vuoden remissio lääkityksen lopettamisen jälkeen (Sillanpää ym. 2009).

Lääkityksen lopettamista voidaan harkita, kun potilas on ollut kaksi vuotta kohtaukseton, jos he eivät sairasta sellaista epilepsiatyyppiä, jossa kohtaukset uusiutuvat todennäköisesti lääkityksen lopettamisen jälkeen (Eriksson ym. 2013) Kanadalaisen tutkimuksen mukaan lääkityksen lopetuksen jälkeen 70% pysyy kohtauksettomana, mutta 30%:lla potilaista kohtaukset alkavat uudestaan. Suunnilleen prosentilla potilaista tuli lääkityksen lopetuksen jälkeen vaikea epilepsia. (Camfield ja Camfield 2006)

Aiemmissa tutkimuksissa on todettu, että onnistunutta lääkehoidon purkua ennustaa yleistyneet kohtaukset, alle 10-12vuoden ikä ennen epilepsian puhkeamista ja normaali neurologinen löydös kuvantamistutkimuksissa (Camfield ja Camfield 2011). Epäonnistunutta purkua ennustaa symptomaattinen etiologia sekä paikallisalkuinen kohtaustyyppi (Sillanpää ja Schmidt 2006)

Tässä tutkimuksessa tutkitaan epilepsian lääkevasteisiin vaikuttavia tekijöitä sekä epilepsialääkityksen purkamiseen ja siinä onnistumiseen vaikuttavia tekijöitä. Tekijöitä tuntemalla potilaalle ja hänen vanhemmilleen voidaan kertoa ennusteesta ja tämä voi auttaa hoidon suunnittelussa.

2. Aineisto ja menetelmät

Aineistona tutkimuksessa on vuonna 2007 kerätty aineisto Pirkanmaan sairaanhoitopiirin potilaskertomuksista. Se koostuu 195:stä ennen vuotta 2005 epilepsiadiagnoosin saaneesta, diagnoosihetkellä 0-15vuotiaan lapsen tiedoista. Seurantatietoja on kerätty siitä lähtien kun potilas ensimmäisen kerran saapui Tampereen yliopistolliseen sairaalaan epilepsiaoireiden vuoksi. Tietojenkeruu loppui, kun potilaan hoito TAYS:n lastenneurologian yksikössä loppuu tai vuoden 2007 loppuun. Keskimääräinen seuranta-aika oli 43kk. Aineistosta poistettiin yksi potilas, jolla ei aloitettu epilepsialääkitystä seurannan aikana. Aineistosta on tehty vuonna 2009 Tampereen lääketieteen yksikön syventävät opinnot, jotka keskittyvät epilepsian epidemiologiaan (Aitkoski ja Laitinen 2009).

Keskeisimpiä muuttujia tutkimuksessa ovat aloitus- ja kokonaislääkevaste, lääkityksen lopetus ja sen onnistuminen, aloituslääke, epilepsiatyypit, aika ensimmäisen kohtauksen ja

lääkityksen aloituksen välillä, sukuanamneesi, kohtausten lukumäärä ennen lääkitymisen aloittamista, ensimmäisen kohtauksen kesto.

Tutkimuksessa pyrimme selvittämään, mitkä tekijät vaikuttavat potilaan ennusteeseen. Sen mittarina käytettiin aloituslääkevastetta, kokonaislääkevastetta ja lääkitymisen purkamista ja sen onnistumista.

Aloituslääkevaste jaettiin kategorioihin

1. Kohtaukseton ensimmäisellä lääkkeellä (48,4%, n=95)
2. Sietää lääkettä, mutta ei ole kohtaukseton (44,3%, n=85)
3. Ei siedä lääkettä allergian takia (4,2%, n=8)
4. Ei siedä lääkettä muusta syystä (3,1%, n=6)

Osassa analyyseistä vaihtoehdot 3 ja 4 yhdistettiin, sillä niiden potilasmäärät olivat niin pienet.

Kokonaislääkevaste jaettiin seuraavasti:

1. Kohtaukseton monoterapialla vähintään kaksi vuotta (65,3%, n=126)
2. Kohtaukseton polyterapialla vähintään kaksi vuotta (8,9%, n=17)
3. Potilaalla ei ole seurannassa vähintään kahden vuoden kohtauksetonta jaksoa (25,5%, n=49)

Lääkitymisen lopettaminen jaettiin:

1. Lääkitys jatkuu (57,3%, n=110)
2. Saadaan purettua lääkitys onnistuneesti (31,8%, n=61)
3. Purettu lääkitys joudutaan aloittamaan uudelleen (10,9%, n=21)

3. Tulokset

3.1 Kohtausten lukumäärä ennen lääkitymisen aloitusta

Tutkimuksessa verrattiin ryhmiä, joilla lääkitys oli aloitettu alle kymmenen kohtauksen ja yli kymmenen kohtauksen jälkeen. Aloituslääkevasteessa ei ollut merkittävää eroa ($p=0,433$).

Potilailla, joilla oli ollut alle kymmenen kohtausta, aloituslääkevaste oli hieman parempi kuin

potilailla, joilla oli ollut yli kymmenen kohtausta. Kokonaislääkevasteessa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa näiden kahden ryhmän välillä ($p=0,786$). Lääkityksen purkamiseen lähtemisessä ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ($p=0,3888$). Lääkitystä lähdetään purkamaan hieman herkemmin potilailla, joilla oli ollut yli kymmenen kohtausta ennen lääkityksen aloitusta, kuin heillä joilla niitä oli ollut alle kymmenen. Onnistumisen todennäköisyys lääkityksen lopettamisessa oli kuitenkin ryhmissä sama.

3.2 Epilepsiatyyppi

Epilepsiatyyppin luokittelussa käytettiin luokitusta paikallisalkuiseen (50%), yleistyneeseen (30,9%), oireyhtymään (18%) ja muuhun. Aineistossa oli epilepsiaoireyhtymistä lapsuusiän poissaoloepilepsiaa ($n=11$), rolandista epilepsiaa ($n=9$), nuoruusiän poissaoloepilepsiaa ($n=6$), lapsuusiän myoklonista poissaoloepilepsiaa ($n=3$), nuoruusiän myoklonista epilepsiaa (JME) ($n=3$), infantiilispasmia ($n=2$) ja imeväisen benigniä myoklonusepilepsiaa ($n=1$). Diagnoosissa käytettiin apuna kohtauskuvausta ja EEG-löydöstä. Tarkat tulokset on esitetty taulukossa 1. Epilepsiatyyppin vaikutus aloituslääkevasteeseen ei ollut selvä ($p=0,249$). Allergioita esiintyi vain paikallisalkuisissa epilepsioissa ja paras aloituslääkevaste oli oireyhtymä-potilailla.

Epilepsiatyyppi ei merkitsevästi vaikuttanut kokonaislääkevasteeseen ($p=0,117$). Potilailla, joilla oli tietty oireyhtymä oli erityisesti monoterapialla paras vaste. Toisaalta potilailla, joilla oli yleistyneitä kohtauksia polyterapialla oli hyvä vaste. Paikallisalkuista epilepsiaa sairastavissa potilaissa oli eniten heitä, joita ei saatu kohtauksettomiksi.

Epilepsiatyyppillä ja lääkityksen purkuun lähtemisellä ja siinä onnistumisessa ei ollut selkeää yhteyttä ($p=0,511$). Lääkityksen purku onnistui jokaisessa ryhmässä yhtä hyvin ja paikallisalkuisen ja yleistyneen kohtaustyyppin potilailla lääkitystä aletaan purkamaan lähes yhtä todennäköisesti. Oireyhtymä-potilailla lääkityksen purkuun lähdettiin hieman herkemmin kuin muissa tapauksissa ja lääkitys jatkui vain 41,2%:lla.

		Paikallisalkuinen epilepsia 50% (n=96)	Yleistynyt epilepsia 30,9% (n=30)	Oireyhtymä 18% (n=34)	Muu (n=2)
Aloituspääkeväste	Sietää, kohtaukseton	46,9% (n= 45)	48,3% (n=29)	55,9% (n=19)	0% (n=0)
	Sietää, ei kohtaukseton	41,7% (n=40)	48,3% (n=29)	41,2% (n=14)	100% (n=2)
	Ei siedä	11,5% (n=11)	3,3% (n=2)	2,9% (n=1)	0% (n=0)
Kokonaispääkeväste	Kohtaukseton monoterapialla	63,5% (n=61)	61,7% (n=37)	76,5% (n=26)	100% (n=2)
	Kohtaukseton polyterapialla	5,2% (n=5)	16,7% (n=10)	5,9% (n=2)	0% (n=0)
	ei kohtaukseton	31,3% (n=30)	21,7% (n=13)	17,6% (n=6)	0% (n=0)
Purku	Lääkitys jatkuu	62,5% (n=60)	58,3% (n=35)	41,2% (n=14)	50% (n=1)
	Purku onnistuu	27,1% (n=26)	31,7% (n=19)	44,1% (n=15)	50% (n=1)
	Purku epäonnistuu	10,4% (n=10)	10,0% (n=6)	14,7% (n=5)	0% (n=0)
	Purkujen onnistumistodennäköisyys	72,2%	76%	75%	100%

Taulukko 1. Epilepsiatyyppien suhde aloitus- ja kokonaispääkevästeeseen sekä lääkityksen purkuun.

3.3 Etiologia

Epilepsian etiologia jaettiin vanhan jaon mukaisesti idiopaattisiin (33%, n=63), kryptogeenisiin (43,3%, n=83) ja symptomaattisiin (23,7%, n=46) epilepsioihin.

Epilepsian etiologia ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi ($p=0,318$) aloituslääkevasteeseen. Idiopaattisella epilepsialla oli paras aloituslääkevaste (kohtauksettomaksi 58,7%, kun muilla 43,4-43,5%). Kryptogeenisen ja symptomaattisen epilepsian välillä ei ole muuta eroa, kuin että allergiat ovat yleisimpiä kryptogeenisillä.

Lääkityksen purku onnistui idiopaattisilla ja kryptogeenisillä lähes yhtä hyvin ja purku aloitettiin yhtä helposti. Symptomaattisen epilepsian lääkitystä ei aloitettu purkamaan helposti ja sen onnistumisen todennäköisyys oli pienempi (54,5%, kun taas muilla 75-79,5%).

3.4 Aloituslääke ja sen vaste

Aloituslääkkeistä yleisimmät olivat valproaatti (53,1%), okskarbatsepiini (24,7%) ja karbamatsepiini (7,1%). Aloituslääke vaikutti aloituslääkevasteeseen ($p=0,012$). Allergian takia jouduttiin lopettamaan vain okskarbatsepiiniä (14,6%) ja karbamatsepiiniä (7,1%). Riittämätöntä aloituslääkevastetta esiintyi enemmän valproaatilla (51%), kuin karbamatsepiinilla (28,6%) tai okskarbatsepiinilla (31,3%). Paras aloituslääkevaste oli karbamatsepiinilla, sillä kohtauksettomiksi saatiin 64,3%, kun taas okskarbatsepiinillä 52,1% ja valproaatilla 45,1%.

Valproaatilla lääkityksen aloittavat saivat eniten hyötyä polyterapiasta. 11,8% valproaatilla aloittaneista tuli polyterapialla kohtauksettomiksi, kun keskiarvo oli 8,9%. Toisaalta taas okskarbatsepiini-ryhmässä oli eniten potilaita, joita ei saatu kohtauksettomiksi.

Lääkityksen purkuun lähdettiin helpoiten karbamatsepiini-ryhmässä ($p=0,000$) ja vain 21,4% jatkoi jollain lääkityksellä (okskarbatsepiini-ryhmässä 66,7% ja valproaatti-ryhmässä 64,7%) seuranta-ajan loppuun. Karbamatsepiini-ryhmässä lääkityksen purkaminen epäonnistui

helpoiten, onnistuneita purkuja oli vain 45,5% kun okskarbatsepiini-ryhmässä oli 93,8% ja valproaatti-ryhmässä 86,1%.

Potilailla, joilla ensimmäinen lääke osoittautui tehottomaksi oli huonoin kokonaislääkevasta: 44,7%:a ei saatu kohtauksettomiksi, kun keskiarvo oli 25,5%. Lääkityksen purkuun lähdettiin helpoiten, jos potilas oli monoterapialla kohtaukseton. Lääkityksen lopettamisen onnistumisen todennäköisyys oli kuitenkin yhtä suuri (75-75,7%) sekä mono- että polyterapiaa saavilla kohtauksettomilla potilailla.

3.5 Viive lääkityksen aloittamiseen

Viiveellä lääkityksen aloittamiseen tarkoitetaan aikaa ensimmäisestä huomioidusta kohtauksesta lääkityksen aloittamiseen. Aineistossa tämän ajan mediaanipituus oli 90 vuorokautta.

Ensimmäisen kohtauksen jälkeen myöhään aloitettu lääkitys ennusti parempaa aloituslääkevastetta ($p=0,176$) ja kokonaislääkevastetta ($p=0,044$). Potilailla, jotka saatiin ensimmäisellä lääkkeellä kohtauksettomaksi, ensimmäisestä kohtauksesta oli pidempi aika (md 130vrk), kuin potilailla joilla kohtauksettomuutta ei saavutettu (md 61 vrk ennen lääkityksen aloitusta). Potilaat, jotka saatiin kohtauksettomiksi polyterapialla oli viive ensimmäisestä kohtauksesta lääkityksen aloittamiseen lyhyempi, kuin potilailla, joille riitti monoterapia ($p=0,023$).

Lääkehoidon purkamisen aloittamisen todennäköisyyteen tai lääkehoidon purkamisen onnistumisen todennäköisyyteen ei vaikuttanut ensimmäisen kohtauksen ja lääkityksen aloittamisen välinen aika ($p=0,220$)

3.6 Sairaalahoitoa vaatinut kohtaus diagnoosin jälkeen ja uudet neurologiset oireet

Sairaalahoitoa vaatineita pitkittyneitä tai toistuvia kohtauksia oli 42,2%:lla (81 lasta) potilaista. Lisäksi potilastiedoista kerättiin mahdolliset uudet neurologiset oireet, jotka jaettiin vielä ohimeneviin ja pysyviin oireisiin.

Aloituspääkeväste ja sairaalahoitoa vaatineiden kohtausten ilmaantuvuus olivat yhteydessä toisiinsa ($p=0,086$). Jos aloituspääkeväste oli hyvä, 66,7%:a (62 lasta) potilaista ei saanut sairaalahoitoa vaatintta kohtausta, mutta 50,6%:a (43 lasta) niistä, joilla aloituspääkkeellä ei saavutettu kohtauksettomuutta saivat sairaalahoitoa vaatineen kohtauksen.

Kokonaispääkevästeessä, poly- ja monoterapialla kohtauksettomiksi saaduilla ei ollut merkittävää eroa ($p=0,200$). Lapset, joita ei saatu lääkityksellä kohtauksettomiksi 53,1% (26 lasta) sai sairaalahoitoa vaatineen kohtauksen.

Lääkityksen purku onnistui paremmin potilailla, joilla ei ollut sairaalahoitoa vaatintta kohtausta, silloin purku onnistui 86%:lla, kun taas potilailla joilla diagnoosin jälkeen ei ollut sairaalahoitoa vaatintta kohtausta purut onnistuivat 61,5%:lla.

Potilaat, joiden aloituspääkeväste oli huono, saivat muita enemmän uusia neurologisia oireita ($p=0,074$). Uusia pysyviä neurologisia oireita sai vain 8,6% niistä, joilla aloituspääkeväste oli hyvä, kun taas potilaista, joita aloituspääkkeellä ei saada kohtauksettomiksi 25,9% sai uusia pysyviä oireita.

Uusia neurologisia oireita esiintyi eniten polyterapia ryhmässä ($p=0,000$). Polyterapialla kohtauksettomiksi saaduilla potilailla vain 35,3% ei saanut uusia oireita, kun monoterapialla kohtauksettomilla sama luku oli 72,2% ja potilailla, joita ei saatu kohtauksettomiksi 53,1%. Pysyviä neurologisia oireita sai vain 9,5% monoterapia-potilaista, kun polyterapia-potilaista 47,1%:a ja potilaille, joita ei saatu kohtauksettomiksi 26,5%.

Potilailla, joilla lääkityksen purku onnistui uusia neurologisia oireita seuranta-ajalla oli vain 29,5%:lla, näistä pysyviä oireita oli 6,6%:lla. Potilaat, joilla lääkityksen purkaminen epäonnistui, näitä pysyviä neurologisia oireita oli 19%:lla. He, joilla oli seuranta-aikana uusia pysyviä neurologisia oireita, lääkityksen purku onnistui vain 50%:lla, kun taas potilaista, joilla neurologiset oireet olivat ohimeneviä purku onnistui 82,4%:lla ja jos uusia oireita ei ollut purku onnistui 75,4%:lla. Jos potilaalle oli seuranta-aikana tullut uusia neurologisia oireita, lääkitystä ei alettu herkästi purkamaan, vaan se jatkui 75,8%:lla (ei uusia oireita 53,7%

jatkuu, ohimeneviä oireita 52,8% jatkuu). Ohimenevät uudet neurologiset oireet eivät näytä vaikuttavan ennusteeseen.

3.7 Kohtaukseton aika ennen purkua ja kokonaislääkevasteen vaikutus purkuun

Purun onnistumiseen ei näytä vaikuttavan, kuinka pitkän ajan potilas oli kohtaukseton ennen lääkityksen purkua ($p=0,210$). Onnistuneissa puruissa oli kohtauksetonta aikaa ollut keskimäärin 28,03kk ja epäonnistuneissa 29,48kk.

Lääkityksen purkuun lähdettiin helpoiten, jos potilas pärjäsikin monoterapialla ($p=0,0008$), mutta polyterapian ja monoterapian purkamisen onnistumisessa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa.

4. Pohdinta

Potilailla ei ollut eroa aloitettiinkö lääkitys yli vai alle 10 kohtauksen jälkeen. Aiemmissa tutkimuksissa 10 kohtausta on pidetty rajana sille kuinka helposti remissio saavutetaan. (C. Camfield, ym. 1996)(Soinila ym. 2006). Toisaalta aineistossa nämä ryhmät eivät olleet muuten satunnaistettuja ja luultavasti alle kymmenen kohtausta ennen lääkityksen aloitusta saaneet lapset sairastivat vaikeampaa epilepsiaa, sillä lääkitys haluttiin aloittaa mahdollisimman nopeasti.

Epilepsiatyypeistä oireyhtymä-potilailla oli paras aloitus- ja kokonaislääkevaste. Tämä johtuu luultavasti osittain siitä, että oireyhtymä-potilailla tunnetaan sairaus ja siihen tehoava lääkitys ja osataan hoitaa potilasta. (Gaily 2014) Allergioita esiintyi vain paikallisalkuisessa epilepsiassa. Toisaalta allergioita esiintyi myös vain karbamatsepiini- ja okskarbatsepiini-ryhmissä ja nämä ovat paikallisalkuisen epilepsian ensisijaisia lääkkeitä (Eriksson ym. 2013). Yleistyneessä epilepsiassa oli eniten potilaita, jotka hyötyivät polyterapiasta.

Epilepsian taustalla oleva syy vaikuttaa lääkevasteisiin. Idiopaattisella epilepsialla on paras ennuste aloituslääkevasteen ja kokonaislääkevasteen avulla määriteltynä, sillä heidän aivojen rakenteessa ei ole todettavissa poikkeavuutta. Allergiat olivat yleisimpiä kryptogeenista

epilepsiaa sairastavilla, tässä taustalla luultavasti niissä aloitettava lääkitys. Symptomaattista epilepsiaa sairastavilla potilailla lääkitystä ei aleta purkamaan helposti, sillä taustalla on aivojen rakenteellinen sairaus ja oireiden palaamisen todennäköisyys on suuri. Heidän epilepsialääkityksen purun epäonnistumisen todennäköisyys oli suurin.

Riittämätöntä aloituslääkevastetta esiintyi eniten valproaatilla aloitetuilla potilailla. Valproaatti-lääkitys aloitetaan yleensä yleistyneeseen epilepsiaan, mutta eroa aloituslääkevästeessä ei kuitenkaan ollut yleistynyttä epilepsiaa ja paikallisalkuista epilepsiaa sairastavien välillä. Valproaatti-lääkitys siis vaikuttanee itsenäisesti aloituslääkevästeeseen, ei oireyhtymän kautta. Valproaatilla aloittaneet, eli suurimmaksi osaksi yleistynyttä epilepsiaa sairastavat hyötyivät eniten polyterapiasta ja okskarbatsepiini-ryhmässä oli eniten potilaita joita ei saatu kohtauksettomiksi. Karbamatsepiinilla lääkityksen aloittaneilla lääkitys pyrittiin purkamaan herkimmin ja se epäonnistui myös todennäköisemmin. Karbamatsepiinilla ei nykyään aloiteta herkästi lääkitystä ja potilaat luultavasti olivat tutkimuksen alkuvaiheista.

Lääkityksen purkuun ei lähdetty yhtä helposti polyterapiassa kuin monoterapiassa. Polyterapia-potilailla epilepsia on yleensä vaikeahoitaisempi ja lääkityksen purkuun ei haluta lähteä helposti. Kuitenkaan eroa polyterapia- ja monoterapia-potilailla ei ollut lääkityksen purun onnistumisessa. Polyterapia-ryhmän lääkityksen purkuun lähtevät potilaat ovat kuitenkin tarkemmin valikoituneita, kuin monoterapia-ryhmän.

Pitkä aika ensimmäisestä huomioidusta kohtauksesta lääkityksen aloitukseen ennusti parempaa aloitus- ja kokonaislääkevastetta. Luultavasti lääkitys aloitetaan nopeammin, jos tauti on vaikeampi ja tämän vuoksi siinä on myös huonompi lääkeväste. Onnistuneissa lääkityksen puruissa oli myös pidempi aika tutkimuksen aloituksen ja lääkityksen aloituksen välillä kuin epäonnistuneissa puruissa.

Riittämätön aloituslääkeväste ennusti sairaalahoitoa vaatineita kohtauksia ja uusia pitkäaikaisia neurologisia oireita tulevaisuudessa. Potilailla joilla on seuranta-aikana sairaalahoitoa vaatineita kohtauksia tai uusia pitkäaikaisia neurologisia oireita lääkitysten purku epäonnistui todennäköisemmin, kuin potilailla joilla näitä ei ollut. Tämän tutkimuksen perusteella ei pysty kuitenkaan päättelemään, onko sairaalahoitoa vaatinut kohtaaus tai uusi neurologinen kohtaaus, tullut lääkityksen purun jälkeen vai ennen sitä. Saattaa olla että nämä

potilaat saivat sairaalahoitoa vaatineen kohtauksen tai uusia pitkäaikaisia neurologisia oireita epäonnistuneen lääkehoidon purun jälkeen.

Ensimmäisen kohtauksen jälkeen lääkityksen aloittaminen myöhään, oli yhteydessä parempaan lääkevasteeseen kuin aikaisin aloitettu lääkitys. Lääkitys aloitetaan nopeasti, kun epilepsian oireet ovat vaikeat. Vaikeat oireet ovat yhteydessä huonompaan ennusteeseen, joten ryhmien välinen ero johtuu luultavasti tästä.

Lähdeluettelo

- Aicardi, Jean, Alexis Arzimanoglou, ja Renzo Guerrini. *Aicardi's Epilepsy in Children*. Kolmas painos. 2003.
- Aitkoski, ja Laitinen. "Pirkanmaalla vuosina 2000-2005 epilepsiaan sairastuneet alle 16-vuotiaat lapset – demografiset tekijät, etiologia, lääkevasteet ja sairaalahoitoa vaatineet kohtaukset", syventävien opintojen kirjallinen työ, Tampereen yliopisto, Lääketieteen laitos 2009.
- Bourgeois, Blaise. "Antiepileptic drugs (AEDs)." Teoksessa *Epilepsy in Children*, tekijä: Sheila Wallace ja Kevin Farrel. 2004.
- Bureau, Michelle, ym. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Viides painos. John Libbey, 2012.
- Camfield, Peter R., ja Carol S. Camfield. "Pediatric Epilepsy: An Overview." Teoksessa *Swaiman's Pediatric Neurology*, tekijä: Kenneth F. Swaiman, Stephen Ashwal, Donna M. Ferriero ja Schor Nina F., 703-710. Elsevier, 2011.
- Camfield, Peter, ja Carol Camfield. "The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy." *Neurology*, 2006: 973-975.
- Gaily, Eija. "Epilepsia." Teoksessa *Lastenneurologia*, tekijä: H Pihko, L Haataja ja H Rantala, 109-111. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2014.
- Geerts, A.T, ym. "Four-year outcome after early withdrawal of antiepileptic drugs in childhood epilepsy." *Neurology*, 2005: 2136-2138.
- Guerrini, Renzo, Guentino Zaccara, Giancarlo la Marca, ja Anna Rosati. "Safety and Tolerability of Antiepileptic Drug treatment in Children with Epilepsy." *Drug Saf*, 35 2012: 519-533.
- Leone, MA, A Solari, ja E Beghi. "Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy." *Neurology*, 2006: 2227-2229.
- Pesonen, U. "Epilepsialääkkeet: lääkehoidon periaatteet ja antiepileptiset mekanismit." Teoksessa *Farmakologia ja toksikologia*, tekijä: Mervaala E. Koulu M., 450-475. Porvoo: Kustannusosakeyhtiö Medicina, 2013.
- Shorvon, Simon D, ja David M. G. Goodridge. "Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies." *Brain*, 2013: 3497-3510.
- Sillanpää, Matti. "Long-term outcome of epilepsy." *Epileptic disorder*, 7 2000: 79-88.
- Sillanpää, Matti, ja Dieter Schmidt. "Prognosis of seizure recurrence after stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients: A long term population-based study of childhood-onset epilepsy." *Epilepsy & behavior*, 2006.
- . "Predicting Antiepileptic Drug response in Children With Epilepsy." *Expert rev neurother*, 2011: 877-885.
- Sillanpää, Matti, Schmidt, ja Dieter. "Delayed time to first remission identifies poor long-term drug response of childhood-onset epilepsy: A prospective population-based study." *Epilepsy & behavior*, 2009: 507-511.
- Soinila, Seppo, Markku Kaste, ja Markku Somer. "Epilepsia." Teoksessa *Neurologia*, tekijä: Reetta Kälviäinen ja Tapani Keränen, 332-355. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2006.
- Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Lastenneurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. *Epilepsiat ja kuumekeuhastukset (lapset)*. Käypä hoito-suositus. 2013. kaypahoito.fi.