



# Nöroşirürjide Antiepileptik Kullanımı

## Use of Anticonvulsants in Neurosurgery

Ali Osman MUÇUOĞLU

İstanbul Atlas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Özel Medicine Hospital Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Yazışma adresi:** Ali Osman MUÇUOĞLU ✉ aliosmanmucuoglu@hotmail.com

### ÖZ

Nöroşirürjide travma, malignite, enfeksiyon gibi olaylardan sonra en sık görülen semptomlardan biri nöbetlerdir. Yakın dönemde hasta iyileşmesini, uzun dönemde hayat kalitesini etkiler. Bu nedenlerle nöroşirürjide antiepileptik ilaç kullanımı en yaygın tedavi yöntemlerindedir. Şu an kullanımda 25 civarı antiepileptik ilaç vardır. Tarihsel olarak incelediğimizde önceki dönemde fenitoin kullanımı yoğunken son dönemde levetirasetam sıklığında artış görülmektedir. Bu tercihlerde kullanılan ilacın yanlanma süresi, etki gücü, yan etki seviyeleri gibi durumlar önem arz etmektedir. Ayrıca bazı patolojilerde belirli antiepileptik ilaçların daha faydalı olduğu görülmüştür. Daha objektif bir değerlendirme için kanıt dayalı tıbbi uygun çalışmalar yapılmıştır. Biz de bu yazımızda bu konuda yapılan yazılardan oluşturduğumuz derleme şeklinde bir makale sunmaktayız.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Nöbet, Antiepileptik ilaç, Nöroşirürji

### ABSTRACT

Seizures are one of the most common symptoms after trauma, malignancy, and infection in neurosurgery. It affects patient recovery in the near term and quality of life in the long term. For these reasons, the use of anticonvulsants in neurosurgery is one of the most common treatment methods. Currently, there are around 25 anticonvulsants in use. Historically, the use of phenytoin was intense in the previous period while the frequency of levetiracetam has increased in the recent period. Issues such as the half-life, potency, and side-effect levels of the drug used are important in these preferences. In addition, it has been observed that certain anticonvulsants are more beneficial in some pathologies. Evidence-based medical studies have been conducted for a more objective evaluation. In this article, we present a review of the articles on this subject.

**KEYWORDS:** Seizure, Anticonvulsants, Neurosurgery

### ■ GİRİŞ

**N**öbetler; travma, enfeksiyon, malignite gibi majör nöronal hasarlanmaların bir sonucudur. Yakın dönemde hasta iyileşmesini, uzun dönemde de yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Antiepileptik ilaç kullanımı nöroşirürji merkezlerinde yaygın bir uygulamadır. Antiepileptik ilaçlar hem profilaksi için hem de nöbet tedavisi için kullanılabilir.

Hem genel kullanım için hem de belirli nöbet tipleri ve nöbet sendromları için kullanımda olan 25'ten fazla antiepileptik ilaç mevcuttur. Bu nöbet tipleri başlangıcına göre fokal ya da

jeneralize olarak sınıflandırılır. Sonradan gelişen patolojilerde nöbetler öncelikle fokal olarak başlar ancak hızlıca jeneralizeye dönebilir. Bu nedenle nöbetlerin kontrolü ve antiepileptik ilaç kullanımı nöroşirürjide önemli bir yer tutmaktadır (6).

Tarihsel olarak bakıldığında bu amaçla kullanılmış birçok antiepileptik ilaç olmuştur. Bunlardan biri olan fenitoin, nöronlarda sodyum kanal inaktivasyonu ile antiepileptik etki gösterir. Fokal ve jeneralize nöbetlerde kullanılan en eski ilaçlardan biridir. Sodyum valproat, güçlü bir nöronal eksitator olan GABA düzeyini artırarak gösterdiği etki ile jeneralize nöbetlerde sık kul-

lanılan ilaçlardan biridir. Fenobarbital de yine GABA reseptör aktivasyonu yaparak antiepileptik etki gösterir. Karbamazepin ise sıklıkla fokal nöbetlerde kullanılmaktadır. Bu eski antiepileptiklerin etkinlikleri iyi bilinmesine rağmen önemli yan etkileri ve ilaç etkileşimleri vardır. Fenitoinin böbrek ve karaciğer yetmezliği yapabilecek toksik seviyeleri ile etkin tedavi seviyeleri arasında dar bir pencere vardır. Yine sodyum valproat ensefalopatisi önceden karaciğer yetmezliği olan hastalarda toksik dozlarında görülen önemli bir durumdur (16). Postoperatif nöbet görülme olasılığı yüksek olan 276 hastalık bir çalışmada 6-24 ay süreler ile fenitoin ve karbamazepin kullanan gruplar arasında tedavi etkinliği açısından bir fark görülmemiştir (7).

Bu nedenlerden dolayı özellikle son 30 yılda birçok yeni antiepileptik ilaç çalışmaları olmuştur. Öncelikle lamotrijin, 10 yıl kadar sonrasında da levetirasetam kullanıma girmiştir. Eski ve yeni nesil ilaçlar arasındaki seçim nöbet tiplerine, ilaç toleransına ve kliniklerdeki kurallara göre yapılmaktadır. 2007 yılında yayınlanan SANAD (The Standard versus New Antiepileptic Drugs) çalışmasında bu ilaçlar birçok yönden detaylı bir şekilde incelenmiştir. Fokal epilepsisi olan 1721 hastada yapılan incelemelerde alternatifi olan okskarbamazepin, lamotrijin, gabapentin ve topiramata göre en etkili olarak karbamazepin bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak aralarında fark olmayan lamotrijin ile kıyaslandığında tedavi başarısızlığına kadar geçen sürenin uzunluğu ve hastaların ilaç toleransı açısından lamotrijin daha iyi sonuçlar vermiştir (16).

Yapılan prospektif bir çalışmada supratentoryal tümörlerde preoperatif dönemde başlanan profilaktik levetirasetam ve fenitoin tedavisi değerlendirildiğinde, levetirasetam grubunda nöbet insidansının anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışma özellikle yan etki profilinin daha iyi olması sebebiyle levetirasetam kullanımını desteklemiştir (10).

Son yıllarda kullanıma giren yeni bir antiepileptik de lakozamiddir. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını inaktive ederek gösterdiği etki ile nöronlarda fizyolojik değişiklik yapmadan antiepileptik etki gösterir. Özellikle dirençli tekrarlayan ve dirençli nöbetlerde yeni bir seçenek olarak yerini almıştır (5).

Bu konuda yapılan çalışmalar kanıt düzeylerine göre verilmektedir. Seviye I yüksek kalite klinik çalışmalar, seviye II kohort çalışmalar, seviye III olgu kontrol çalışmaları, seviye IV olgu serisi çalışmaları, seviye V uzman görüşü olarak kabul edilmektedir (23).

## Profilaktik Kullanım

### - Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı olan hastaların %30'unda nöbet görülebilir. Kafa travması sonrası akut nöbetlere artmış kafa içi basıncı neden olur. Uzun süreli nöbetler metabolik aktiviteyi ve ekstitoksitasyonu artırarak sekonder nöronal hasara ve reaktif gliozise neden olur. Kafa travması sonrası nöbetlerin kontrolü uzun süreli iyileşme için önemli bir basamaktır (16).

Profilaktik ilaç kullanımını desteklemek için seviye I kanıt vardır. Kafa travmasını takiben erken başlanan antiepileptiklerin geç dönem görülen nöbetler üzerine bir etkisi yoktur. Spesifik bir çalışma olmamasına rağmen kontüzyon, akut subdural hematoma gibi kortikal hasar yaratan kafa travmalarında profilaktik

antiepileptik kullanımı savunulmaktadır. Birçok beyin cerrahı altta yatan bir beyin yaralanması olmayan epidural hematoma gibi ekstradural yaralanmalarda antiepileptik ilaç kullanımını gereksiz bulmuştur (24). Şu anda kafa travması sonrası antiepileptik ilaç kullanımı klinikler arasında değişiklik göstermektedir.

Yeni randomize prospektif çalışmalar kafa travması sonrası profilaksi amacıyla fenitoin ve levetirasetam kullanıldığında aralarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir. Kafa travması sonrası 3. ve 6. aylarda yapılan değerlendirmelerdeki kötü nörolojik durumların fenitoin kullanımına bağlı olabileceği saptanmıştır. Yan etki profillerinin daha elverişli olması sebebiyle levetirasetam gibi yeni nesil antiepileptikler daha sık kullanılmaktadır (24,27).

### - Beyin tümörleri

Beyin tümörü olan hastaların %20-40'ında başlangıçta, %40'ında ise hastalığın seyri esnasında nöbetler görülür. Nöbet geliştirme olasılığı tümörün yerine göre değişir. Temporal ya da kortikal yerleşimliler nöbetlerin en sık görüldüğü gruptur. Bazı tümör tipleri de diğerlerine göre daha epileptojeniktir. Nörogliomlar ve gangliogliomlarda %80'in üzerinde, oligodendrogliomlarda %70'in üzerinde, düşük dereceli gliomlarda %60'in üzerinde, glioblastomlarda ise %40'in üzerinde nöbet görülme insidansı vardır (17, 31).

2008 yılında yapılan bir Cochrane veri tabanı çalışmasında profilaksi amacıyla antiepileptik kullanan beyin tümürlü hastalar incelenmiştir. Nöbet başlangıcını önlemede tedavi alanlar ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuçlardan yazarlar beyin tümörlerinde profilaksi amacıyla antiepileptik kullanımının bireysel risk faktörlerine göre karar verilmesine mutabık kalmışlardır (28).

Yine 2011 yılında yapılan bir Komotar çalışmasında supratentoryal menenjiomlu hastalarda profilaksi amacıyla antiepileptik verilen grup ile kontrol grubu arasında erken ve geç başlangıçlı nöbet görülme oranlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (8).

### - Subaraknoid kanama

Subaraknoid kanama geçiren hastaların yaklaşık dörtte birinde nöbet görülür. Bu nöbetleri özellikle ilk iki haftada daha sık olur (14).

Subaraknoid kanama sonrası profilaktik antiepileptik kullanımının etkinliği ile ilgili çok fazla çalışma yoktur. Amerikan İnme Derneği anevrizmal subaraknoid kanamalarda profilaktik antiepileptik tedaviyi kanama sonrası periyotta uzun dönem yüksek seyreden nöbet riski nedeniyle önermiştir. Bu kanamalarda nöbet riski daha önce geçirilmiş nöbet, hematoma, parankimal enfarkt ve orta serebral arter anevrizmalarında artmıştır (1,15).

### - Beyin absesi ve ampiyem

Abse ve ampiyem gibi enfektif koleksiyonların epileptojenik odak olarak nöbetlere sebep olduğu iyi bilinmelidir. Beyin abselerinin üçte biri nöbet ile gelir. Abselerin cerrahi olarak boşaltılması ve kullanılan antimikrobialer nöbet kontrolü için çok önemlidir. Özellikle siprofloksasin gibi kinolon grubu antimikrobialer nöbet eşiğini düşürebilir (9,19).

**Tablo I:** Bazı Antiepileptiklerin Doz Özellikleri

Antiepileptik	Başlangıç dozu	Doz aralığı	Terapötik seviye
Fenitoin	2 x 150 mg	300 - 500 mg	10 - 20 µg/ml
Fenobarbital	2 x 0,5-1,5 mg/kg	60- 180 mg	15 - 30 µg/ml
Gabapentin	3 x 300 mg	900 – 3600 mg	-
Karbamazepin	2 x 200 mg	400 – 1600 mg	6 – 12 µg/ml
Lakozamid	2 x 50 mg	50 – 400 mg	-
Lamotrijin	1 x 25 mg	25 – 400 mg	-
Levetirasetam	2 x 250 mg	1000 – 3000 mg	-
Sodyum valproat	2 x 300 mg	600 – 2000 mg	50 – 100 µg/ml
Topiramet	1 x 25 mg	25 – 400 mg	-
Zonisamid	2 x 25 mg	50 – 500 mg	10 – 40 µg/ml

Beyin abselerinde ve ampiyelerde antiepileptik kullanımı ile ilgili seviye V kanıtlar vardır. Abse sonrası 5 yıllık periyotta hem erken hem de geç dönemde nöbetler görülebilir. Bu bilgiler ışığında bazı çalışmalar abse sonrası profilaktik antiepileptik kullanımının 1 yıl kadar sürmesi gerektiğini söylemektedir. Bu süreden sonra nöbet olmaması, epileptojenik odak olmaması ve EEG de bulgu saptanmaması durumunda tedavinin sonlandırılabilceği belirtilmektedir (19,20).

### Terapötik Kullanım

#### - Kafa travması

Kafa travması sonrası antiepileptik tedavi başlarken göz önünde bulundurulması gereken iki önemli faktör hasta tolerasyonu ve diğer ilaçlarla etkileşim profilleridir. Kafa travması sonrası görülen nöbetlerde en sık kullanılan antiepileptikler fenitoin, levetirasetam ve sodyum valproattır (24).

#### - Beyin tümörleri

Tümörle ilişkili nöbet geçiren hastalara antiepileptik tedavi önerilmelidir. Her ne kadar tümöre bağlı nöbet geçiren hastalarda antiepileptik kullanımı ile ilgili seviye I kanıtlar bulunsa da son 10 yılda yapılan çalışmalar ilaç kullanımını desteklemektedir (12).

Meningeom hastalarının %40'ı operasyon öncesi nöbet ile başvurur. Bu hastaların büyük çoğunluğunda nöbetler operasyon ile kontrol altına alınsa da %10-20 kadarında postoperatif dönemde yeni nöbetler görülebilir (26).

Genellikle birinci basamak olarak fenitoin, levetirasetam ve sodyum valproat kullanılır. Yapılan çalışmalarda beyin tümörüne sekonder nöbet geçiren ve levetirasetam kullanan hastaların %65-90'ında nöbet geçirme sıklığının %50 düzeyinde azaldığı bulunmuştur. Hem levetirasetam hem de sodyum valproat tümöre bağlı nöbet kontrolü için iyi birer monoterapötik antiepileptiktir (12,22).

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun yaptığı çalışmalarda sodyum valproat kullanan glioblastomlu hastalarda hayatta kalma oranlarında artış saptanmıştır. Bunun

nedeni olarak da bir enzim inhibitörü olan sodyum valproatın kemoterapötik ajan temozolamidin kan düzeylerini artırarak onun tümör üzerindeki etkisini olumlu olarak etkilediğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca hem sodyum valproatın hem de kemoterapötüğün bu etkileşiminin trombositopeni yapma olasılığı nedeniyle yakın kan izlemi önerilmiştir (29).

Zor bir karar da tümör rezeksiyonu sonrası antiepileptik kesilme zamanıdır. Bu ilaçların geri çekilme etkileri ve tekrar nöbet olasılığı nedeniyle dikkatli karar verilmelidir. Preoperatif nöbet geçirme, postoperatif nöbet geçirme, subtotal rezeksiyon, nüks ve temporal yerleşim antiepileptik tedavinin devamı konusunda güçlü dayanaklardır (4).

#### - Subaraknoid kanama

Subaraknoid kanamaya bağlı nöbetlerde antiepileptiklerin kullanımı ile ilgili seviye I kanıtlar vardır. Subaraknoid kanama sonrası nöbetler sıklıkla görülür ve antiepileptik kullanımı önerilir. En az 2 yıl nöbetsiz izlem sonrası antiepileptik tedavinin sonlanması planlanabilir (15).

#### - Beyin absesi ve ampiyem

Serebral abse ve ampiyem sonrası antiepileptik kullanımı ile ilgili seviye V kanıtlar vardır. En az 2 yıl nöbetsiz izlem sonrası antiepileptik tedavinin sonlanması planlanabilir (19).

#### Status Epileptikus Yönetimi

Beş dakika ya da daha fazla süren, devamlı, klinik ya da elekt-rografik nöbet aktiviteleri ya da nöbetler arasında iyileşme görülmeden tekrarlayan nöbet aktiviteleri status epileptikus olarak tanımlanır. Özellikler nöroşirürji hastalarında sık göz-lenebilen acil bir durumdur. Bu durumun tedavisi 3 aşamada gerçekleştirilir; acil başlangıç tedavisi, kontrol tedavisi, dirençli tedavi. Status epileptikusun tedavisi 60 dakika içinde tamamlanmalıdır (2).

İlk yapılacak olanlar havayolu, solunum, dolaşım değerlendirilmesidir. Daha sonra intravenöz yolla lorazepam gibi benzodiazepinler verilir. Diğer seçenekler intramusküler midazolam ya da rektal diazepamdır (2,11). Yapılan çalışmalarda intramus-

küler verilen midazolamın intravenöz verilen lorazepam kadar etkili olduğu görülmüştür (25).

Kontrol tedavisi, antiepileptik tedavi alan hastalarda ek müdahale için, almayanlarda ise nöbet kontrolü için düzenlenir. Bu amaçla en çok kullanılan antiepileptikler fenitoin, sodyum valproat ve levetirasetamdır. Antiepileptik tedavi alan hastalarda alınan ilacın intravenöz yüklemesi tercih edilir. Bu, tedavi düzeyini sağlamak içindir (2).

Benzodiazepin ve antikonvüzanlara rağmen devam eden nöbetlerde dirençli tedaviye geçilir. Bunun için hastalar öncelikle yoğun bakıma alınır. Propofol, fenobarbital, tiopental gibi anestezi ilaçlarıyla sürekli infüzyon başlanır. Yapılan çalışmalarda bu ajanlardan üstün olan biri saptanmamıştır (2, 21).

Dirençli epilepsileri kontrol etmek için derin beyin stimülasyonu ile talamusun sentromedial nükleusuna müdahale edilmesi de alternatif bir seçenektir (30).

### Hamilelikte Antiepileptik Kullanımı

Antiepileptikler gebelikte anatomik anomaliler ve teratojenite ile ilişkilendirilmiştir. En sık görülen malformasyonlar kardiyak anomaliler, orofasiyal yarıklar, nöral tüp defektleri, iskelet ve ürogenital bozukluklardır. Sodyum valproat özellikle spina bifida ile ilişkilendirilmiştir. Öngörülen teratojenik mekanizmalar azalmış enzim aktivitesi, ilaca bağlı nörotoksisite ve ilaç kaynaklı folik asit eksikliğidir (13,18).

Antiepileptik kullanan annelerden doğan bebeklerde majör konjenital malformasyon görülme oranı %4-6'dır. Seviye II bir kanıt olarak levetirasetam ve lamotrijin kullanan gebelerde bu oran %2,9 civarında görülmektedir. Buna karşın sodyum valproat kullananlarda bu oran %10,7'ye kadar çıkmaktadır. Çoklu antiepileptik kullanımı bu oranları daha yukarılara çekmektedir (13,18). Bilişsel fonksiyonlarda etkilemede en yüksek oran sodyum valproatta görülürken en düşük oranlar levetirasetam, lamotrijin ve karbamazepindedir (3).

### SONUÇ

Kafa travması sonrası profilaktik olarak antiepileptik kullanımı erken dönem nöbetleri azaltır (seviye I). Kafa travması sonrası görülen nöbetlerde antiepileptik başlanması önerilmektedir (seviye V). Beyin tümörlerinde antiepileptiklerin profilaktik kullanımı önerilmez (seviye I). Komplike beyin tümörlerinde, subaraknoid kanamada ve beyin absesinde antiepileptik kullanımı önerilir ve genellikle tek bir nöbet görüldükten sonra başlanır (seviye V). Status epileptikusun tedavi aşaması acil başlangıç tedavisi, kontrol tedavisi ve direnç tedavisi şeklinde düzenlenmelidir ve nöbet kontrolü sağlandıktan sonra altta yatan neden araştırılıp bulunmalıdır. Gebelerde antiepileptik kullanılması gereken durumlarda teratojenite nedeniyle tedavi başlamadan önce nöroloji ve kadın doğum birimlerinden görüş alınmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Bederson JB, Connolly Jr ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringner MN, Duldner Jr JE, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH; American Heart Association: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 40(3):994-1025, 2009
2. Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, Laroche SM, Riviello Jr JJ, Shutter L, Sperling MR, Treiman DM, Vespa PM; Neurocritical Care Society Status Epilepticus Guideline Writing Committee: Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 17(1): 3-23, 2012
3. Crawford P: Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 46:117-124, 2005
4. Das RR, Artsy E, Hurwitz S, Wen PY, Black P, Golby A, Dworetzky B, Lee JW: Outcomes after discontinuation of antiepileptic drugs after surgery in patients with low grade brain tumors and meningiomas. *J Neurooncol* 107(3):565-570, 2012
5. Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, Simontacchi K: Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann N Y Acad Sci* 1291(1):56-68, 2013
6. Engel Jr J: ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 70:5-10, 2006
7. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MD: Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(9):753-757, 1992
8. Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt SJ, Marson AG: Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 4(4):CD007286, 2020
9. Hakan T, Ceran N, Erdem I, Berkman MZ, Göktaş P: Bacterial brain abscesses: An evaluation of 96 cases. *J Infect* 52(5): 359-366, 2006
10. Iuchi T, Kuwabara K, Matsumoto M, Kawasaki K, Hasegawa Y, Sakaida T: Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: A phase II prospective, randomised study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86(10):1158-1162, 2015
11. Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR: How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 47(9):1499-1503, 2006
12. Kerrigan S, Grant R: Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(8): CD008586, 2011
13. Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM, Bokal EV, Spina E: Management of women with epilepsy: From preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet* 293(3):493-503, 2016
14. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AJ, Kassell NF, Howng SL: Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 99(6):978-985, 2003

15. Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J: Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(6): CD008710, 2013
16. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group: The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: An unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 369(9566):1000-1015, 2007
17. Maschio M: Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuroparmacol* 10(2):124-133, 2012
18. Meador KJ, Loring DW: Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. *Neurology* 86(3):297-306, 2016
19. Muzumdar D, Jhavar S, Goel A: Brain abscess: An overview. *Int J Surg* 9(2):136-144, 2011
20. Osenbach RK, Loftus CM: Diagnosis and management of brain abscess. *Neurosurg Clin N Am* 3(2):403-420, 1992
21. Rossetti AO: Which anesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 48:52-55, 2007
22. Rossetti AO, Jeckelmann S, Novy J, Roth P, Weller M, Stupp R: Levetiracetam and pregabalin for antiepileptic monotherapy in patients with primary brain tumors. A phase II randomized study. *Neuro Oncol* 16(4):584-588, 2013
23. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *BMJ* 312(7023):71-72, 1996
24. Schierhout G, Roberts I: Antiepileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD000173, 2001
25. Silbergleit R, Lowenstein D, Durkalski V, Conwit R; Neurological Emergency Treatment Trials (NETT) Investigators: RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial): A double-blind randomized clinical trial of the efficacy of intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam in the prehospital treatment of status epilepticus by paramedics. *Epilepsia* 52:45-47, 2011
26. Sughrue ME, Rutkowski MJ, Chang EF, Shangari G, Kane AJ, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT: Postoperative seizures following the resection of convexity meningiomas: Are prophylactic anticonvulsants indicated? *J Neurosurg* 114(3):705-709, 2011
27. Szafarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA: Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care* 12(2):165-172, 2010
28. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR: Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD004424, 2008
29. Weller M, T Gorlia, Cairncross JG, van den Bent MJ, Mason W, Belanger K, Brandes AA, Bogdahn U, Macdonald DR, Forsyth P, Rossetti AO, Lacombe D, Mirimanoff RO, Vecht CJ, Stupp R: Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 77(12): 1156-1164, 2011
30. Valentín A, Nguyen HQ, Skupenova AM, Agirre-Arrizubieta Z, Jewell S, Mullatti N, Moran NF, Richardson MP, Selway RP, Alarcón G: Centromedian thalamic nuclei deep brain stimulation in refractory status epilepticus. *Brain Stimul* 5(4): 594-598, 2012
31. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A: Seizure prognosis in brain tumors: New insights and evidence-based management. *Oncologist* 19(7):751-759, 2014