

Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Vigabatrin Tedavisi*

Vigabatrin Treatment in Childhood Epilepsies

Berrak SARIOĞLU, Gül SERDAROĞLU, Hasan TEKGÜL, Figen OKSEL, Sarenur TÜTÜNCÜOĞLU

Epilepsi 2001;7(1-2):24-28

Amaç: Epileptik çocuklarda vigabatrin (VGB) tedavisinin etkinliğini değerlendirmek.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya yaş ortalaması 54.5 ay (dağılım 4-192 ay) olan epilepsili 78 çocuk (45 erkek, 33 kız) alındı. ILAE sınıflamasına (1989) göre olguların 55'i parsiyel epilepsi, beşi jeneralize epilepsi, 18'i infantil spazm tanısı ile izlenmekte idi. Vigabatrin tedavisinin etkinliği tedavinin 4, 12 ve 24. aylarında değerlendirildi.

Bulgular: Dördüncü ayda, parsiyel epilepsili olguların %45'inde (n=25) nöbet sıklığında %50'nin üzerinde, %30'unda (n=16) %25-50 düzeyinde azalma sağlandı. Vigabatrin, parsiyel epilepsili olguların 40'ına 12 ay süreyle, 18'ine 24 ay süreyle verildi. Beş olgu remisyon olarak değerlendirildi. Infantil spazm grubunda, dördüncü ayda olguların %55'inde, 12. ayda %72'sinde %50'nin üzerinde nöbet azalması sağlandı. Altı olguda tam nöbet kontrolü elde edildi. Jeneralize nöbet tanımlayan olgularda VGB, ilaca yanıtızlık nedeniyle dördüncü ayda kesildi. Olgularda en sık görülen yan etki sinirlilik (%16.5) idi. İlaç kesilmesine neden olacak bir yan etki görülmedi.

Sonuç: Vigabatrin infantil spazmlı olguların tedavisinde başarılı bulundu. Bir yılın sonunda parsiyel epilepsili olguların yarısında iyi bir nöbet kontrolü sağlanırken, kullanım süresi uzadıkça bu kontrolün azaldığı gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulzanlar/terapötik kullanım/yan etki; çocuk; elektroensefalografi; epilepsi/ilacı tedavisi; vigabatrin.

Objectives: To evaluate the efficacy of vigabatrin (VGB) in epileptic children.

Patients and Methods: The study included 78 epileptic children (45 boys, 33 girls; mean age 54.5 months; range 4-192 months). According to the ILAE 1989 classification, the diagnoses were partial epilepsy in 55, generalized epilepsy in 5, and infantile spasm in 18 patients. The efficacy of treatment was evaluated in the 4th, 12th, and 24th months.

Results: At the end of four months, 45% (n=25) and 30% (n=16) of patients with partial epilepsy exhibited more than 50% and 25% to 50% reduction in seizures, respectively. Vigabatrin was given to 40 patients for 12 months and to 18 patients for 24 months. Five patients manifested remission. More than 50% seizure reduction was obtained in 55% and 72% of patients with infantile spasm at the end of four and 12 months, respectively. Six patients became seizure-free. Because of no response, VGB was discontinued at the end of four months in patients with generalized seizures. Nervousness was the most common adverse effect (16.5%). No severe adverse effects were observed to discontinue VGB therapy.

Conclusion: Vigabatrin was found efficient in patients with infantile spasm. While a good seizure control was obtained in nearly half of the patients with partial epilepsy at the end of a year, prolonged use was associated with lower control rates.

Key Words: Anticonvulsants/therapeutic use/adverse effects; child; electroencephalography; epilepsy/drug therapy; vigabatrin.

Dergiye geliş tarihi: 22.09.2000 Düzeltme isteği: 11.12.2000 Yayın için kabul tarihi: 23.03.2001

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

*II. Ulusal Epilepsi Kongresi'nde sunulmuştur (7-10 Haziran 2000, İstanbul).

İletişim adresi: Dr. Berrak Sarioğlu, 340 Sok. No: 68 / 22, 35260 Üçyol - İzmir.

Tel: 0232 - 227 50 12 Faks: 0232 - 342 69 90 e-posta: fahri.sarioğlu@isbank.net.tr

Yeni antiepileptiklerden olan vigabatrin (VGB), γ amino bütirik asitin (GABA) başlıca yıkım enzimi olan GABA transaminazın selektif ve irreversibl inhibitörüdür.^[1] Substansia nigra ve uzantılarındaki GABA terminalerini etkileyerek nöbet yayılımını engellediği düşünülmektedir.^[2] Oral alımla hızlı olarak ve hemen hemen tamamen emilir. Peak plazma konsantrasyonu iki saat içinde oluşur. Yarı ömrü 5-7 saattir. Eliminasyonu doza bağlı değildir ve primer olarak renal ekskresyonlardır.^[3]

Vigabatrin, kompleks parsiyel nöbetlerde en belirgin etkinlik göstermekle birlikte primer jeneralize epilepsilerde de etkin bulunmuştur.^[4] Lennox-Gastaut sendromu ve West sendromu gibi epileptik sendromlarda da nöbet kontrolü sağladığı bilinmektedir.^[4]

Oldukça iyi tolere edilebilen VGB'nin hipe-aktivite, bilinç değişikliği, davranış kusurları, depresyon, iştah artışı, baş ağrısı, üriner retansiyon, konstipasyon, çift görme ve görme alanı defekti, deri döküntüsü, ataksi, kilo alımı, psikotik reaksiyonlar gibi birçok yan etkisi vardır. Yan etkiler genellikle hafif, geçici ve doza bağlıdır.^[3,5-7] Görme alanı defektinin irrevesibl olduğu ve VGB'nin retina toksik etkisi sonucu oluşabileceği bildirilmektedir.^[6,7]

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Nörolojisi Polikliniği'nde epilepsi tanısı ile izlenen ve VGB tedavisi uygulanan 78 olgu (45 erkek, 38 kız) retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların VGB tedavisine başlama yaşı 4-192 (54.5±44.7) ay arasında değişmekteydi. Olguların nöbet ve epilepsi tipleri ILAE sınıflamasına göre değerlendirildi.^[6] Olguların 55'i parsiyel epilepsi (PE) beşi jeneralize epilepsi (JE), 18'i infantil spazm (İS) ta-

nısı almıştı. Olguların nöbet tiplerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Vigabatrin tedavisi, monoterapi veya add-on tedavisi olarak 50-100 mg/kg/gün dozda ve 2 doza bölünerek (maksimum 2 gr/gün) verildi. Tedavi etkinliği 4, 12 ve 24. aylarda değerlendirildi. Olguların VGB tedavisine başlamadan önceki izlem süresi 3-36 ay (ort. 19.8±30.5 ay) arasında değişmekteydi. Bu sürede kullanılan antiepileptiklerle nöbet frekansında değişiklik olmadı ve VGB tedavisine başlandıktan sonra hastanın kullanmakta olduğu diğer anti-epileptik ilaçlarda bir değişiklik yapılmadı. Tedaviye başlandıktan sonra nöbet sıklığında %50 ve üzerindeki azalma iyi yanıt, %25-50 azalma orta yanıt, %25'in altında azalma yanıt-sız olarak değerlendirildi.

Nöbet sıklığına ilişkin bilgi ailelerden alındı; ayrıca nöbeti gören kişiler ile görüşüldü.

İnfantil spazmlı (İS) olgularda nöbet etkinliğinin değerlendirilmesinde yalnız spazm tipi nöbetler göz önüne alındı. Aileler, görülebilecek diğer nöbet tipleri açısından uyarıldı. Ancak İS'li olgularda, izlem süreleri içinde diğer nöbet tipleri tanımlanmadı.

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi.

BULGULAR

Parsiyel epilepsili olguların ortalama yaşı 87.4±60.5 ay (dağılım 4-192 ay) bulundu. Vigabatrin sekiz olguda monoterapi, 47 olguda add-on tedavi şeklinde uygulandı. Olguların 32'si kompleks parsiyel (KPN), 14'ü basit parsiyel (BPN), dokuzu sekonder jeneralize nöbetler (SJN) tanımlamaktaydı. Etiyolojik olarak 38 olgu (%69) semptomatik, 17 olgu (%31) idyopatik PE olarak değerlendirildi. Semptomatik epilepsili olguların etyolojik tanıları Tablo 2'de verildi.

TABLO 1
Olguların nöbet tipleri

Nöbet tipi	Olgu sayısı
Kompleks parsiyel nöbet	32
Basit parsiyel nöbet	14
Sekonder jeneralize nöbet	9
Jeneralize nöbet	5
İnfantil spazm	18

TABLO 2
Semptomatik parsiyel epilepside etiyoloji

Etiyoloji	Olgu sayısı
Perinatal asfiksi	16
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	8
Serebral gelişim anomalisi	8
Tuberoskleroz	3
Serebrovasküler hastalık	3

TABLO 3
Parsiyel epilepsili olgularda nöbet kontrolü

Nöbet tipi	Nöbet kontrol oranları								
	>%50			%25-50			<%25		
	4. ay	12. ay	24. ay	4. ay	12. ay	24. ay	4. ay	12. ay	24. ay
Kompleks parsiyel nöbet (n=32)	16 (6)*	16 (5)	6 (3)	10	10	4	6	6	22
Basit parsiyel nöbet (n=14)	4 (1)	4 (1)	2 (1)	4	3	2	6	7	10
Sekonder jeneralize nöbet (n=9)	5 (2)	5 (1)	2 (1)	2	2	2	2	2	5
<i>Toplam</i> (n=55)	25 (9)	25 (7)	10 (5)	16	15	8	14	15	37

*Parantez içerisinde belirtilen rakamlar tam nöbet kontrolü sağlanan olgu sayılarını belirtmektedir.

Add-on tedavi grubunda hastalarda aşağıdaki anti epileptik ilaçlar kullanıldı: Karbamazepin (n=29), fenobarbital (n=16), valproat (n=8), difenilhidantoin (n=6), primidon (n=5), lamotrijin (n=4) ve klonozepam (n=2).

Dördüncü ayın sonunda en az %50 nöbet kontrolü sağlanma oranları KPN, BPN ve SJN için sırasıyla %50 (n=16), %28.5 (n=4), %56 (n=5) bulundu. Tüm hastalar için bu oran %45 (n=25) idi. Olguların %16'sında (n=9) tam nöbet kontrolü elde edildi. Dördüncü ayın sonunda 14 olguda (%25) VGB tedavisine yanıt alınmadı. Olguların 12. aydaki nöbet kontrolü dördüncü aydaki sonuçlara benzer bulundu. Tam nöbet kontrol oranı %13 (n=7), tedaviye yanıtızlık oranı %27 (n=15) idi. Yirmi dördüncü ayda, %50'den fazla nöbet azalması olguların %18'inde (n=10), tam nöbet kontrolü %9'unda (n=5), yanıtızlık %67'sinde (n=37) görüldü (Tablo 3). Parsiyel nöbetleri olan, VGB'ye yanıt veren 40 olguda (%73) VGB tedavisi bir yıl, 18 olguda (%32) 24 ay sürdürüldü. Yirmi dört ayın sonunda, beş olgu remisyon olarak değerlendirildi ve VGB tedavisi azaltılarak kesilmeye başlandı. Bu olguların dördü idyopatik parsiyel epilepsisi olan ve VGB monoterapisi alan olgulardı.

Dördüncü ayda, semptomatik PE'li olguların 16'sında (%42), idyopatik PE'li olguların

dokuzunda (%53) nöbet frekansında %50'nin üzerinde azalma sağlandı.

Yaşları 4-24 ay (ort. 11.5±5.6 ay) arasında olan İS'li 18 olguda (2 idyopatik, 16 semptomatik) VGB tedavisi uygulandı. İnfantil spazmlı olguların etyolojik değerlendirmesi Tablo 4'de sunuldu.

İdyopatik İS'li iki olguda, semptomatik İS'li dört olguda VGB monoterapi şeklinde uygulandı. Vigabatrinin add-on olarak başlandığı 12 olguda uygulanan ilaçlar sırasıyla ACTH (n=10), valproat (n=9), B6 vitamini (n=7), klonazepam (n=4) ve fenobarbital (n=1) idi.

İzlem süresi 12-18 ay arasında olan İS'li olgularda dördüncü ayın sonunda monoterapi uygulananların hepsinde; add-on tedavi alanların %33'ünde; tüm olguların ise %55'inde %50'nin üzerinde nöbet kontrolü sağlandı. On ikinci ay değerlendirmelerinde 13 olguda (%72) (4. ayda da yanıtız bulunan beş olgu hariç) %50'nin üzerinde nöbet kontrolü sağlandı ve VGB tedavisi sürdürüldü (Tablo 5). İdyopatik İS'li olgular monoterapi gören olgulardı; bunlarda tam nöbet kontrolü sağlandı.

Yaş ortalaması 15.5±10.1 ay (dağılım 7-36 ay) olan, JE'li beş olguda VGB tedavisi uygulandı. İki olguda jeneralize atonik, iki olguda jeneralize miyoklonik, bir olguda jeneralize tonik klonik nöbetler tanımlandı. Bu olguların hepsi semptomatik, dirençli epilepsili olgulardı; VGB'ye add-on tedavi olarak başlanmıştı. Miyoklonik nöbetler gözlenen iki olguda nöbet sıklığında artış saptanması, diğer olgularda da ilacın etkisiz olarak değerlendirilmesi nedeniyle tüm hastalarda VGB tedavisi dördüncü ayda sonlandırıldı. Bu grupta hasta sayısının azlığı nedeniyle JE'lerde VGB etkinliğinin değerlendirilemeyeceği düşünüldü.

TABLO 4

Semptomatik infantil spazmlı olgularda etiyoloji

Etiyoloji	Olgu sayısı
Hipoksik iskemik ensefalopati	11
Tuberoskleroz	3
Fenilketonüri	1
Serebral gelişim anomalisi	1

TABLO 5
Parsiyel epilepsili olgularda nöbet kontrolü

Tedavi tipi	Nöbet kontrol oranları					
	>%50		%25-50		<%25	
	4. ay	12. ay	4. ay	12. ay	4. ay	12. ay
Monoterapi (n=6)	6 (4)*	6 (4)	-	-	-	-
Add-on (n=12)	4 (2)	7 (2)	3	-	5	5
<i>Toplam</i> (n=18)	10 (6)	13 (6)	3	-	5	5

* Parantez içerisinde belirtilen rakamlar tam nöbet kontrolü sağlanan olgu sayılarını belirtmektedir.

Vigabatrin tedavisi sırasında tedavi kesilmesine neden olacak bir yan etki görülmedi. Rutin nörolojik muayene sırasında yaşları 5-7 arasında olan beş olguda görme alanı bozukluğundan şüphelenildi; bu olgularla kooperasyon kurulamadığından perimetrik inceleme yapılamadı, elektroretinografi (ERG) ile değerlendirildi. Bu olguların ERG'leri normal bulundu. Gözlenen yan etkiler Tablo 6'da gösterildi.

TARTIŞMA

Son yıllarda epilepsi tedavisinde çok sayıda yeni antiepileptik kullanıma girmiştir. Bunlardan biri olan VGB, birçok ülkede çocuk ve erişkin dönemlerde epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır.^[5]

Vigabatrin özellikle parsiyel nöbetlerde etkindir. Erişkinlerde yapılan kontrollü çalışmalarda parsiyel epilepsi tedavisinde add-on tedavi ve monoterapi olarak ilacın iyi tolere edildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir.^[8] Çocukluk çağı epilepsilerinde VGB'nin monoterapi olarak kullanıldığı bir çalışmada, bir yıllık izlem sonucunda, PE'li 42 olgunun 20'sinde (%48) nöbet frekansında %50'den fazla azalma sağlanmış, altı olgu nöbetsiz olarak değerlendirilmiştir.^[4] Uldall ve ark.nın^[9] yaptığı bir çalışmada, 27'si PE tanısı almış, 30 di-

rençli epilepsili olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bir yıl sonunda, olguların %40'ında nöbet frekansında %50'den fazla azalma sağlandığı görülmüş; beşinci yılın sonunda yedi çocukta (%23) nöbet kontrolünün devam ettiği bildirilmiştir. Çalışmamızda PE'li olgularda dördüncü ayda yapılan değerlendirmede, 25 olguda (%45) nöbet sıklığında %50'nin üzerinde azalma saptanmıştır. Uzun dönemde en iyi yanıt sekonder jeneralize nöbetlerde gözlenmiştir. Bunu kompleks parsiyel ve basit parsiyel nöbetler izlemiştir. Kırk olguda (%73) tedavi bir yıla, 18 olguda (%32) iki yıla tamamlanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürde belirtilenlerle uyumlu bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda VGB'nin İS grubunda, etkinliğinin kortikosteroidlere eşdeğer olması ve yan etkilerinin de daha az olması nedeniyle başlangıç tedavisi olarak verilmesi gündeme gelmiştir.^[5,10] İnfantil spazmlı 192 hastada VGB monoterapi olarak kullanılmış; hastaların %68'inde iki haftada nöbetlerde tam kontrol gözlenmiş, %50'sinde altı ay sonunda tam nöbet kontrolü sağlanmış; tedaviye yanıt veren olguların %21'inde geç relaps saptanmıştır.^[5] Vigabatrin, İS'li 18 olgumuzun altısına monoterapi, 12'sine add-on tedavi şeklinde uygulanmıştır. Dört ayın sonunda monoterapi alanların hepsinde, add-on tedavi alanların %33'ünde nöbet frekansında %50'den fazla azalma, altı olguda (%33) tam nöbet kontrolü sağlanmıştır. Birinci yılın sonunda nöbetlerde %50'den fazla azalma sağlanan 13 olguda VGB tedavisi halen sürdürülmektedir ve altı hastada tam nöbet kontrolü devam etmektedir. Vigabatrinin İS'li olgularda etkinliği diğer çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da dikkat çekici bulunmuştur.

TABLO 6

Vigabatrin tedavisi yan etkileri

Yan etki	Olgu sayısı	Yüzde
Sinirlilik	13	16.5
Sedasyon	3	4.0
Uykusuzluk	1	1.5
Saç dökülmesi	1	1.5

Vigabatrinin jeneralize nöbetlerin sıklığını artırdığı bildirilmekle birlikte, jeneralize epilepsilerde kullanımına ilişkin çalışmalar da mevcuttur.^[5,11,12]

Dirençli epilepsili 194 çocukta yapılan bir çalışmada, iki yaşın üstündeki çocukların %10'unda, özellikle jeneralize nöbetli olgularda nöbet sıklığında artış gözlenmiş; %20'sinde yeni nöbet tipleri belirlenmiştir.^[11] Vigabatrinin miyoklonik nöbetleri artırabileceği de belirtilmektedir.^[4,12,13] Çalışmamızda, jeneralize epilepsili olgulardan miyoklonik nöbet gözlenen iki olguda da nöbet sıklığında artış saptanmıştır. Atonik ve jeneralize tonik klonik nöbetleri olan üç olguda VGB etkisiz olarak değerlendirilmiştir.

Vigabatrinin yan etkileri genellikle santral sinir sisteminin etkilenmesiyle ilişkilidir. En sık görülen yan etkiler hiperaktivite, kilo artışı, yüzde ödem, uykusuzluk, ataksi, somnolans ve stupordur.^[4,12,13] Vigabatrin kullanan olgularda yapılan çalışmalarda, perimetrik incelemeler ve elektoretinogram ile asemptomatik olgularda görme alanı defektinin olabileceği gösterilmiştir.^[6,7] Olgularımızda en sık görülen yan etki %16.5 oranında sinirliliktir. Bir olguda gözlediğimiz saç dökülmesi şeklindeki yan etkiye literatürde rastlanmamıştır. Koopere olan az sayıda hastaya ERG yapılmış ve normal bulunmuştur. Kliniğimizde VGB'nin görme alanı üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla prospektif bir çalışma başlatılmıştır. Tedavi kesilmesine neden olacak bir yan etki saptanmamıştır.

Sonuç olarak VGB, İS'li olguların tedavisinde başarılı bulunmuştur. İlaç, bir yılın sonunda PE'li olguların yarısında iyi bir nöbet kontrolü

sağlamış; ancak kullanım süresi uzadıkça bu kontrolün azaldığı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Richens A. Pharmacology and clinical pharmacology of vigabatrin. *J Child Neurol* 1991;Suppl 2:S7-10.
2. Gale K. Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of the substantia nigra. *Fed Proc* 1985;44:2414-24.
3. Patsalos PN, Duncan JS. New antiepileptic drugs: a review of their current status and clinical potential. *CNS Drugs* 1994; 2:40-77.
4. Belanger S, Coulombe G, Carmant L. Role of vigabatrin and lamotrigine in treatment of childhood epileptic syndromes. *Epilepsia* 1998;39:878-83.
5. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 6:S29-38; discussion S73-4.
6. Daneshvar H, Racette L, Coupland SG, Kertes PJ, Guberman A, Zackon D. Symptomatic and asymptomatic visual loss in patients taking vigabatrin. *Ophthalmology* 1999;106:1792-8.
7. Lawden MC, Eke T, Degg C, Harding GF, Wild JM. Visual field defects associated with vigabatrin therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:716-22.
8. Gibbs JM, Appleton RE, Rosenbloom L. Vigabatrin in intractable childhood epilepsy: a retrospective study. *Pediatr Neurol* 1992;8:338-40.
9. Uldall P, Alving J, Gram L, Hogenhaven H. Vigabatrin in childhood epilepsy: a 5-year follow-up study. *Neuropediatrics* 1995;26:253-6.
10. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology* 1999;52:1691-4.
11. Raucci U, Spalice A, Basile LA, Guardala C, Nasta L, Terenzi S, et al. New drugs in the treatment of childhood epilepsy: vigabatrin (study of 61 subjects) *Pediatr Med Chir* 1994;16:575-8. [Abstract]
12. Dulac O, Chiron C, Luna D, Cusmai R, Pajot N, Beaumont D, Mondragon S. Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1991;Suppl 2:S30-7.
13. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998;39Suppl 3:S2-10.