

# İnfantil Spazmda Vigabatrin Tedavisi

**Ahmet GÖKÇAY**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Özgül EKMEKÇİ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Hatice KARASOY**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

**Ayfer ÜLKÜ**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim:

Prof. Dr. Ayfer Ülkü  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
35100, Bornova-İZMİR

Tel & Fax: 0.232. 388 09 80



## İnfanıl Spazmda Vigabatrin Tedavisi

**ÖZET** *İnfanıl spazm (İS), çocukluk çağının tedaviye en dirençli nöbetlerinden biridir. İS in üç temel semptomu; spazmlar, EEG de karakteristik hipsaritmi patterni ve ilerleyici psikomotor retardasyondur. ACTH veya kortikosteroidler İS in etkin ve standart tedavidir, ancak yan etkileri sık ve önemli olabilir. VGB nin de çocuklarda İS tedavisinde etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada İS li 41 olguda VGB nin etkisi ve güvenilirliği değerlendirildi. Olguların 24 ü erkek, 17 si kızdı, 6-*

*60 ay arasında izlendiler. Tümünde fizik, nörolojik bakı, hematolojik incelemeler, EEG ve görüntüleme çalışmaları yapıldı. VGB 18 hastaya ilk tedavi olarak, 27 hastaya ise ACTH tedavisi sonrası nöbetlerin tekrar etmesi nedeni ile başlandı. Olguların 14 ü kriptojenik, 27 si semptomatik İS olarak değerlendirildi. Kriptojenik 7 olguda, semptomatik 12 olguda nöbetler VGB ile tam kontrol altına alındı. İlaça bağlı yan etkiler hafif ve geçiciydi. VGB' in, İS tedavisinde etkin, tolere edilebilir ve güvenilir bir antiepileptik olduğu görüldü.*

**Anahtar Kelimeler:** *İnfanıl spazm, tedavi, vigabatrin.*

## Vigabatrin therapy in infantile spasms

**ABSTRACT** *İnfanıl spasm (IS) is one of the most refractory type of seizures in childhood. Spasms, characteristic EEG pattern of hypsarythmia and progressive psychomotor retardation are three principal symptoms of IS. ACTH or corticosteroid is effective and standart treatment for IS; however severe side effects may be frequent and important. Vigabatrin (VGB) has been shown to be effective in the treatment of IS and is well tolerated. In our study, efficacy and safety of VGB was evaluated in 41 children with IS. Twenty- four patients were males, 17 were females. Follow-up period ranged*

*from 6 to sixty months. Physical and neurologic examination as well as routine hematologic studies, EEG and neuroimaging studies were performed in all patients. VGB was initiated as first drug in 18 patients; as second drug in 23 patients whose seizures had recurred after ACTH therapy. Overall, fourteen patients were considered in cryptogenic IS group, twenty seven patients symptomatic. Seven of the cryptogenic IS group and twelve of the symptomatic IS group were seizure-free. No improvement was seen in 9 cases. Adverse effects were slight and transient. VGB appears to be an effective and safe alternative antiepileptic drug in IS treatment.*

**Key Words:** *İnfanıl spasm, treatment, vigabatrin.*

### GİRİŞ

İnfanıl spazmın (İS) üç temel özelliği, kontrolü güç ve genellikle prognozu kötü spazmlar, hipsaritmi olarak isimlendirilen karakteristik EEG patterni ve progressif psikomotor retardasyondur. ACTH ve kortikosteroidler İS'in en etkili ve standart tedavisi olarak yaklaşık 50 yıldır kullanılmaktadır. ACTH'in ciddi olabilen yan etkileri, bazı olgularda nöbetlerin kısa sürede yeniden ortaya çıkması ve uzun süre tedavi gereksinimi başka ek tedavi arayışlarına neden olmuştur. Benzodiazepinler ve valproik asit (VPA) gibi antiepileptik ilaçların İS nöbetleri üzerinde daha az etkili (% 27- 50) olduğu belirlenmiştir. VGB nin dirençli çocukluk çağı epilepsilerinde

ve erişkin parsiyel epilepsilerin tedavisinde olumlu etkisi bilinmektedir. Son 10 yıldır VGB, İS olgularında yaygın olarak kullanılmakta ve ACTH kadar etkin olduğu bildirilmektedir.<sup>1-6, 8, 9, 11, 13-19</sup>

Bu çalışmada İS'li 41 olguda ilk veya ikinci ilaç olarak kullanılan VGB in etkinlik ve güvenilirliği incelenmiştir. Literatürde bu konuda birçok araştırma yayınlanmasına karşın, ülkemizde benzer çalışmaya rastlanmamıştır.

### HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Çocuk Nörolojisi Ünitesinde Ocak

1995- Ocak 2001 yılları arasında İS tanısı konan, VGB uygulanan ve düzenli izlemleri olan 41 olguda yapılmıştır. Tedavi protokolünde ACTH'a yanıt alınan ve VGB kullanmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İS tanısında; fleksör-ekstansör veya mikst tipte spazm nöbetlerinin görülmesi, EEG de tipik hipsaritmi veya fokal ve/veya jeneralize aktif epileptiform aktivite saptanması, psikomotor gelişimin nöbetlerle birlikte duraklaması ve bozulması veya nöbetler öncesi bozuk olan psikomotor gelişimin nöbetlerle birlikte kötüleşmesi kriterleri dikkate alınmıştır. Etiyolojiyi aydınlatmak amacıyla preperi ve post natal risk faktörleri açısından ayrıntılı öykü alınmış; tüm olguların fizik ve nörolojik bakıları, EEG ve BT/ MRG incelemesi, rutin hematolojik ve biyokimyasal testleri, kan- idrar aminoasit kromatografisi ve konjenital enfeksiyon yönünden gerekli incelemeleri yapılmıştır.

VGB 18 olguda ilk ilaç olarak seçilmiş, 23 olguda ise sentetik ACTH tedavisi ile nöbetlerin kontrol altına alınamaması veya tekrarlaması durumunda uygulanmıştır. Bu olgularda ACTH 50 U/ gün aşırı (synacthen 0.5mg) dozda, 3 hafta süreyle uygulanmıştır. Tüm olgularda VGB düşük dozlarda başlanıp, kademeli olarak arttırılarak, günde ortalama 80-100 mg/kg dozda kullanılmıştır. Klinik yanıt nöbetlerin tam kontrolü ve nöbet frekansında % 50'den çok azalma şeklinde değerlendirilmiş, nöbetlerinde anlamlı değişme olmayan olgular da belirlenmiştir. Yan etkiler dikkatle sorgulanmış, motor ve mental aktivite değişimleri klinik olarak gözlemlenmiş, EEG değişiklikleri tedavinin ilk ayı içinde ve izlemlerde kaydedilmiştir.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan olguların 24'ü erkek (% 58.5), 17'si (% 41.5) kızdır. İS nöbetlerinin başlama yaşı 1-18 ay arasında olup, ortalama 6.34 aydır. Olgular 6 ay-5 yıl arasında, ortalama 38 ay izlenmişlerdir. Etiyolojik incelemeler sonunda 14'ü kriptojenik, 27'si semptomatik İS olarak değerlendirilmiştir. Semptomatik grubun etiyojisinde; 15 olguda hipoksik- iskemik ansefalopati, 3 olguda tuberoz skleroz (TS) ve 1'er olguda fenilketonüri, kafa travması, yeni doğan sepsisi, konjenital enfeksiyon, konjenital hidrosefali, kortikal displazi,

holoprosanensefali, hemimegalansefali ve hidrosefali saptanmıştır.

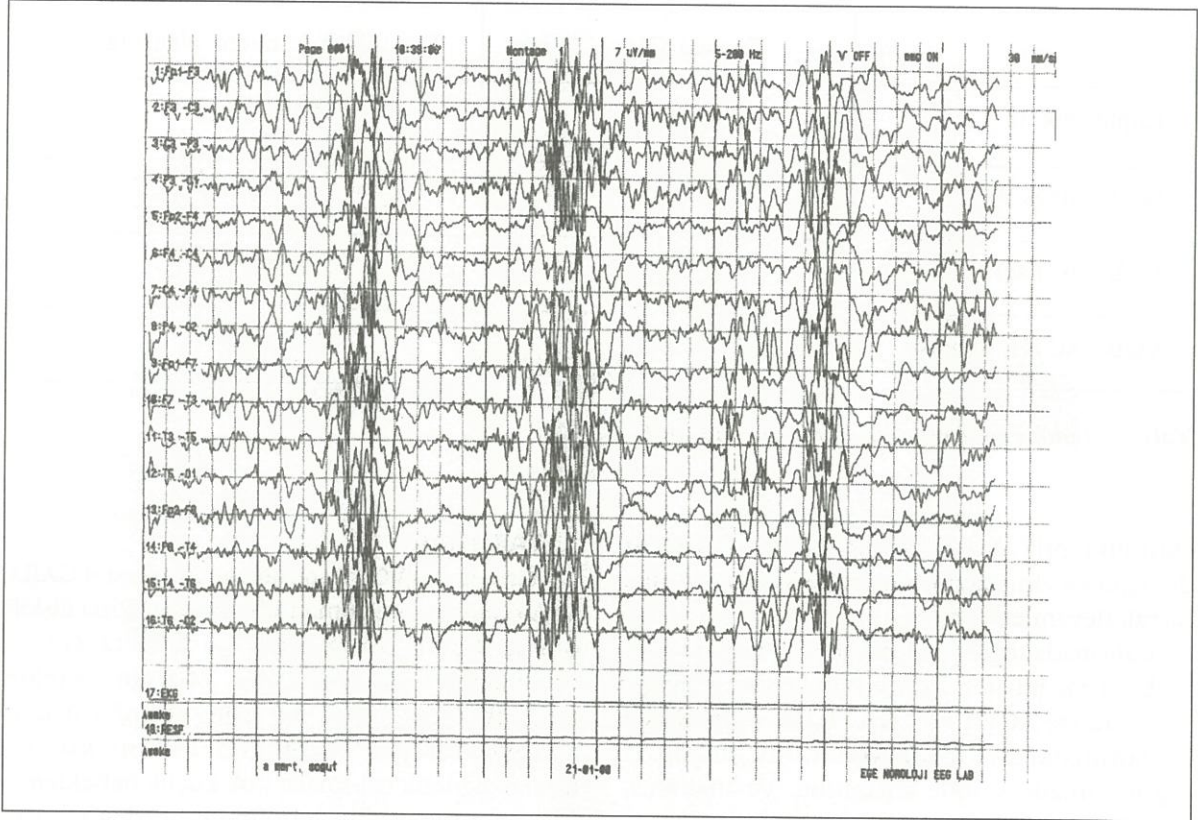
Hastaların EEG lerinde tedavi öncesi saptanan anormallik % 61 olguda tipik hipsaritmi %39'unda ise fokal ve/veya jeneralize epileptik aktivite şeklindeydi. VGB nin ilk tedavi olarak kullanıldığı grupta tedavi öncesi 10 olguda tipik hipsaritmi, 8 olguda ise fokal ve/veya jeneralize aktif epileptik aktivite saptandı. Daha önce ACTH kürü uygulanmış olan hasta grubunda ise hiçbirinde EEG normale dönmemiş, 15'inde hipsaritmi bulgusu düzelmemiş veya yeniden ortaya çıkmıştı, kalan 8 olguda fokal ve/veya jeneralize aktif epileptik aktivite devam etmekteydi.

VGB nin ilk tedavi olarak uygulandığı 18 hastanın 9'unda (%50) ortalama 3 hafta içinde tam nöbet kontrolü sağlanmış, 6 olguda nöbet sıklığında azalma olmuş, 3'ünde ise yanıt alınamamıştır. Tedaviden sonra ilk ay içinde yapılan EEG kontrollerinde hipsaritmi, tam nöbet kontrolünün sağlandığı, 9 olguda kaybolmuş, tedaviye yanıt alınamayan 1 olguda ise değişmemiştir.

Şekil 1 ve 2'de olgulardan birinin VGB tedavi öncesi ve sonrası EEG trase örnekleri görülmektedir. Başlangıçta fokal ve/veya jeneralize aktif epileptik aktivitesi olan 8 olgunun kontrol EEG lerinde 5'inde aynı bulguların devam ettiği, 3'ünde jeneralize aktivitenin kaybolup fokal epileptik aktivitenin devam ettiği gözlenmiştir. Bu grupta sık enfeksiyon nedeni ile kullanılmayan 1 olgu dışında 8 olguda daha sonra ACTH kürü uygulanmış, 5'inde yanıt alınmıştır.

İlk seçenek olarak ACTH uygulanmış İS olguları arasından 12 olguda ilk uygulamada tam nöbet kontrolü sağlanmış iken nöbetlerin daha sonra tekrar ortaya çıkması, 11 olguda ise başlangıçtan itibaren yetersiz yanıt gözlenmesi nedeni ile VGB başlanmıştır. İkinci seçenek olarak VGB kullanılan bu 23 olgunun 10'unda tam nöbet kontrolü sağlanırken, 7 olguda nöbet sıklığında azalma görülmüş, 6 olguda hiçbir değişme olmamıştır (Tablo 1).

Bu olguların tedavi başlangıcındaki EEG incelemesinde 15 olguda hipsaritmi saptanmış iken kontrol EEG lerinde klinik düzelmeye paralel olarak 12'sinde belirgin düzelme olduğu gözlenmiş, 8 olgudaki fokal ve/veya jeneralize



Şekil 1: Bir hastada VGB tedavisi öncesi hırsaritmi görünümü



Şekil 2: Aynı hastada VGB tedavisi sonrası hırsaritmi görünümününün kaybolması

	Toplam Olgu	Tam nöbet kontrolü olan olgu
Kriptojenik İS	14 (% 66)	7 (% 50)
Semptomatik İS	27 (% 34)	12 (% 44)
VGB (ilk ilaç)	18 (% 44)	9 (% 50)
VGB (ACTH) sonrası	23 (% 56)	12 (% 52)

**Tablo :** Tedavi ile tam nöbet kontrolü sağlanan olgular

aktif epileptik aktivite kontrol EEG de paterni değişmeksizin, bazı olgularda şiddeti azalmış olarak devam etmiştir.

Çalışmada toplam 41 olgunun 9'unda tedavi başlangıçtan itibaren sadece VGB ile sürdürülmüş, 31 hasta ise ACTH ve VGB'i farklı zamanlarda kullanmışlardır. VGB kullanımı sırasında olgularımızın 3'ünde iritabilite ve insomni, 2'sinde hipotoni olmak üzere toplam 5'inde (% 12) yan etki görülmüştür. Bu yan etkiler tedavinin sonlandırılmasına gerek kalmadan tolere edilmiş veya düzelmiştir.

Tam nöbet kontrolü sağlanan olgularda motor ve mental aktivitelerde de belirgin iyileşme dikkati çekmiş, diğerlerinde anlamlı değişme gözlenmemiştir.

Kriptojenik gruptaki 14 İS olgusunun tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde, 7 olguda (%50) tam nöbet kontrolü sağlandığı, 3 olguda nöbet sıklığında azalma olduğu görülmüş, 4 olguda ise tedaviye anlamlı yanıt alınamamıştır. Semptomatik grupta ise 27 olgunun, 12'sinde (% 44) nöbetler tamamen kaybolmuş, 9'unda nöbet sıklığında azalma olmuş, 6 olguda ise tedaviye yanıt alınamamıştır.

Tam nöbet kontrolü sağlanan toplamı 9 hastanın izleminde; 6'sında VGB tedavisi yaklaşık 2 yıl sonra kesilmiş olup bu olgularda ortalama 14 aydır ilaçsız nöbet yinelememiş, 13'ünde ise nöbetsiz VGB tedavisi sürdürülmektedir. VGB ile nöbet sıklığında belirgin azalma görülen 13 olguda ve yanıt alınamayan 9 olguda tedaviye valproik asit, klonazepam gibi diğer antiepileptik ilaçlar eklenmiştir.

## TARTIŞMA

Vigabatrin (VGB), spesifik ve irreversibl GABA aminotransferaz enzim inhibitörüdür, dozla ilişkili olarak beyin dokusunda ve BOS'ta GABA düzeyinin artışına neden olur. VGB nin proteine bağlanmadığı, diğer antikonvulsanların kan düzeylerini değiştirmediği bilinmekte ve farmakokinetik çalışmalar çok küçük bebeklerde bile ilacın emilimin iyi olduğunu, değişik yaş gruplarındaki çocuklarda stabil bir yarı ömür gösterdiği bildirilmektedir.<sup>1, 10, 11</sup>

Avrupa'da VGB 1989 yılından beri, dirençli epilepsilerin tedavisinde ek tedavi olarak kullanılmakta ve bu çalışmalarda nöbet sıklığında % 40- 60 oranında azalma görüldüğü ve hatta olguların bir kısmında tam nöbet kontrolünün sağlandığı bildirilmektedir.<sup>2, 3, 16, 19</sup> Chiron ve ark. (1991) 68 İS lı olguda VGB'i ek tedavi olarak uygulamış ve % 43 olguda tam nöbet kontrolü bildirmişlerdir.

Son yıllarda VGB, İS tedavisinde ilk seçilecek ilaç olarak önerilmektedir.<sup>1, 2, 6, 8, 11, 14, 15, 17</sup> Bu konudaki en büyük seri Aicardi ve ark. (1996) tarafından bildirilmiştir ve 192 İS li olguyu içeren Avrupa çok merkezli retrospektif çalışmasında başlangıç tedavisinde 96 olguda tam nöbet kontrolü sağlanmıştır.<sup>1</sup>

Çalışmaya alınan İS olguları etiyolojik açıdan 14'ü kriptojenik, 27'si semptomatik grupta değerlendirilmiştir. Hastaların 18'inde VGB monoterapi olarak başlanmış, diğer 23 hastada ise ACTH sonrası nöbet tekrarı nedeniyle uygulanmıştır.

VGB'yi monoterapi olarak alan hastaların 9'unda (%50) ve ACTH sonrası VGB alan hastaların ise 12'sinde (%52) tam nöbet kontrolü sağlanmıştır.

Olgularımızda semptomatik grupta 12 hasta (%44), kriptojenik grupta 7 hastada (% 50) tam nöbet kontrolü gözlenmiştir. Grandström ve arkadaşları 10 kriptojenik, 32 semptomatik İS olgularında kriptojenik olguların %50'sinde, semptomatik olguların % 19'unda tedaviye yanıt aldıklarını bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Kriptojenik olgularımızda aldığımız sonuçlar benzerlik gösterse de semptomatik gruptaki sonuçlarımız daha iyidir. VGB'nin özellikle semptomatik olgularda daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>11</sup>

Çalışmadaki semptomatik gruptaki olgularımızın çoğunluğunu (%55.5) hipoksik iskemik ansefalopatili çocuklar oluşturmaktadır. Zafeiriou ve ark. 9 statik ansefalopatili çocukta ACTH ve VGB'yi kombine olarak kullanmışlar; 1 aylık ACTH tedavisini azaltarak kesmişler, VGB tedavisini sürdürmüşler ve 19 aylık izlemde 8 olguda (%89) nöbet görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>19</sup> Semptomatik İS olguları arasında özellikle TS'li olguların VGB'den yararlandığı bildirilmektedir.<sup>4, 9, 11, 13</sup> Hancock ve arkadaşları 1999'da VGB nin İS tedavisindeki etkisi ile ilgili tüm literatürü gözden geçirmişler, TS lu toplam 77 olgunun 73'ünde (% 95) tam nöbet kontrolü olduğunu, oysa TS lu olmayan 313 İS olgusunun 170'inde (%54) tam yanıt elde edildiğini bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Luna ve ark. 70 dirençli İS olgusunda VGB uygulamış, 14 TS tanıli hastanın 13'ünde 8- 33 ay arasında değişen tam nöbet kontrolü olduğunu belirtmişlerdir.<sup>13</sup> Bizim tüm olgularımız içinde TS olguları 3 olgu olarak küçük bir grup oluşturmaktadır. Üç TS'li olgumuzdan 2'sinde VGB ile kısa sürede tam nöbet kontrolü sağlanmıştır.

Aicardi ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında hipsaritmik EEG özelliğinin olgularının % 60'ında olduğunu bildirmişlerdir.<sup>1</sup> Bizim olgularımızın % 61'inde tedavi öncesi EEG de hipsaritmi özelliği gözlenmişti. Tedavi sonrası, nöbetlerin kontrol altına alınmasına paralel olarak, başlangıçta EEG de saptanan hipsaritmi VGB monoterapisi alan olguların %90'ında, ACTH sonrası ikinci seçenek olarak VGB alan hastaların ise %80'inde ilk ay içinde düzelmiştir.

VGB kullanımı sırasında iritabilite, insomni, hipotoni, kilo artışı şeklinde yan etkiler bildirilmektedir.<sup>1, 16,19</sup> Olgularımızın 5'inde (%12) hipotoni veya iritabilite-insomni şeklinde yan etki gelişmiş, ancak bu yan etkiler ilacın sonlandırılmasına neden olmamıştır. Son zamanlarda özellikle erişkin olgularda yaklaşık %30 oranlarında VGB kullanımı ile birlikte asemptomatik kalıcı görme alanı defektleri geliştiği belirtilmektedir.<sup>7, 10,12</sup> Ancak çocuk yaş grubunda bu yan etki tam olarak belirlenememekte ve sonuçları bilinmemektedir. Bizim olgularımızda da görme alanı defekti değerlendirilememiştir.

Bu çalışmada ACTH uygulanıp yanıt alınan veya VGB dışındaki antiepileptik ilaçlarla idame tedavisi yapılan İS'li olgular alınmamış, bu nedenle ACTH ile VGB monoterapisi etkinlikleri karşılaştırılmamıştır. Literatürde İS'da VGB monoterapisi, VGB ile ACTH'ın eş zamanlı birlikte kullanımı veya ACTH sonrası VGB ile idame tedavi gibi farklı kullanımına rastlanmaktadır.<sup>1- 6, 8, 9, 11, 13-19</sup> Çalışmamız VGB imonoterapi ve ACTH sonrası idame tedavi olarak alan 2 grup hastayı içermektedir. Olgularımızın hiç biri VGB ve ACTH'ı eş zamanlı olarak almamıştır. ACTH ve kortikosteroidlerle VGB etkinlik karşılaştırma çalışmalarında VGB, ACTH kadar etkili olup etkisinin daha kısa sürede ortaya çıktığı ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir.<sup>5, 11,18</sup> Riikonen çocuklarda değerlendirilemeyen ve kalıcı olabilen görsel defekt olasılığına dikkati çekerek, yan etkileri iyi bilinen ve kontrol edilebilen ACTH ve kortikosteroidlerin İS da ilk seçenek olarak seçilmesini önermiştir.

Sonuç olarak infantil spazmın tedavisinde VGB ilk ilaç olarak kullanılabilirliği gibi ACTH'ın etkisiz olduğu, ciddi yan etkiler nedeniyle kesilmek zorunda kalındığı ve kontrendikasyonlar nedeniyle verilemediği durumlarda uygulanabilir. Tekrarlama riski yüksek olan İS nöbetlerinin tedavisinde VGB etkin bir ilaçtır.

**KAYNAKLAR**

1. Aicardi J, Sabril IS Investigator and Peer Review Groups, Mumford JP, et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: A European Retrospective Survey. *Epilepsia*-1996; 37(7): 638- 642.
2. Appleton RE, Montiel- Viesca F. Vigabatrin in infantile spasms. Why add- on? *Lancet*- 1993; 341: 962 (letter).
3. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol*-1991; 6 (supp 2): 52- 59.
4. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res*- 1997; 26 (2): 389- 395.
5. Cossette P, Riviello JJ, Carmant L. ACTH versus vigabatrin therapy in infantile spasms: a retrospective study. *Neurology*- 1999; 52 (8): 1691- 1694.
6. Covanis A, Theodorou V, LadaC et al. The first-line use of vigabatrin to achieve complete control of infantile spasms. *J Epilepsy*- 1998; 11: 265-269.
7. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ*- 1997; 314: 180-181.
8. Granström ML, Gaily E, Liukkonen E. Treatment of infantile spasms: Result of a population- based study with vigabatrin as the first drug for spasms. *Epilepsia*- 1999; 40 (7): 950- 957.
9. Hancock E, Osborne JP. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: Literature review. *J Child Neurol*- 1999; 14 (2): 71- 74.
10. Kalviainen R, Nousiainen I, Mantyjärvi M, et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology*- 1999; 53: 922- 926.
11. Koo B. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol*- 1999; 20 (2): 106- 110.
12. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin- associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology*- 1998; 50 (3): 614- 618.
13. Luna D, Dulac O, Pajot N, et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single- blind placebo- controlled study. *Epilepsia*- 1989; 30: 430- 437.
14. Riikonen RS. Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms? *Pediatr Neurol*- 2000; 23: 403-408.
15. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first- line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia*- 1997; 38 (12): 1270- 1274.
16. Vles JSH, Van der Heyden MHG, Ghijs A et al. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics*-1993; 24: 230- 231.
17. Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B. Vigabatrin as a first- line drug in West syndrome: Clinical and electroencephalographic outcome. *Neuropediatrics*-1998; 29: 133- 136.
18. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol*-2001; 24: 89-98.
19. Zafeiriou D, Kontopoulos EE, Tsikoulas IG. Adrenocorticotrophic hormone and vigabatrin treatment of children with infantile spasms underlying cerebral palsy. *Brain & Development*- 1996; 18: 450- 452.