

Vagal Sinir Stimülasyonu ve Hasta Seçimi

Vagal Nerve Stimulation and Patient Selection

Semai BEK,¹ Ersin ERDOĞAN,² Zeki GÖKÇİL¹

¹GATA Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Vagal sinir stimülasyonu (VNS) tedaviye dirençli epilepsilerde uygulama alanı olan bir yöntemdir. Bugün için epilepsi cerrahisi yapılamayan, yapılsa da başarısız olmuş hastalarda uygulanmaktadır. Bir meta-analizin sonuçlarına baktığımızda yaklaşık olarak hastaların %50'sinde nöbet sıklığında >%50 azalma, %24'ünde nöbet sıklığında <%50 azalma, %24'ünde nöbet sıklığında azalma olmadığı (veya artış olduğu) saptanmıştır. Bu yazıda VNS uygulama endikasyonları ve hasta sonuç ve takipleri tartışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Epilepsi; dirençli epilepsi; nervus vagus; stimülasyon.

Summary

Vagal nerve stimulation (VNS) is a technique applied in patients with intractable epilepsy. Patients who are not eligible to epilepsy surgery and those who are accepted as failure after surgery are candidates for VNS. A meta analysis revealed that 50% of the patients have a >50% seizure reduction, 24% of them have <50% seizure reduction and 24% have no change (or even increase) in their baseline seizure frequencies. In this paper, indications for VNS and outcome and follow up the patients are discussed.

Key words: Epilepsy, intractability, nervus vagus, stimulation.

Onay almış tek stimülasyon tekniği olan vagal sinir stimülasyonu (VNS) ilk kez 1988 yılında bir hasta üzerinde denenmiştir. 1989 yılında Amerikan Epilepsi Derneği toplantısında olgu sunumu olarak bildirilen bu hastaya ait başarılı sonuçlar bir yıl sonra yayımlanarak bilim dünyası ile paylaşılmıştır.^[1]

Bu sunumu takiben planlanan ve yürütülen beş klinik çalışmanın daha hepsi sonuçlanmadan VNS, 1994 yılında Avrupa Birliği ve 1997 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA) tarafından epilepsi hastalarında kullanılmak üzere onay almıştır. Sekonder jeneralizasyon görülsün veya görülmesin parsiyel başlangıçlı, 12 yaş üstü tedaviye dirençli epilepsi hastalarında nöbet sıklığının azaltılması amacıyla ek tedavi olarak onay alan VNS, bu tarihten sonra yaygın olarak kullanıma girmiştir.

Sonraki yıllar içerisinde VNS konusundaki deneyimler artıkça FDA'nın onay şartları eleştiri konusu olmuş ve bu şart-

ların daha da esnetilmesi konusunda itirazlar olmuştur. 1999 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi ise bu şartlara ek olarak bir de rezektif cerrahi adayı olamayacak hastalarda kullanılması gerektiğini belirterek VNS kullanımını daha da sınırlandırmıştır. 2000 yılında yaklaşık 3000 hastaya VNS takıldığı bilinmektedir. 2010 yılında ise bu sayının 60000'in üstünde olduğu kabul edilmektedir. Bu kadar kısa süre içerisinde, bu kadar kısıtlamaya rağmen yine de yaygın bir şekilde kullanıma giren VNS'e ait sonuçlar 2011 yılında bir meta-analizde sunulmuştur.^[2]

Toplam 74 klinik çalışmanın değerlendirildiği ve 3321 hastanın klinik verilerinin analiz edildiği bu yazıya göre VNS sanıldığı aksine son seçenek değil ama tedaviye dirençli epilepsi hastalarında gerçek anlamda bir ek tedavi modalitesi olarak sunulmaktadır.

Net etki mekanizması hala bilinmemekle beraber sinaptik aktivite üzerine etkili olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. McHugh sınıflaması

Sınıf I	Nöbet sıklığında %80-100 azalma
IA	İktal veya postiktal aktivitede gelişme var
IB	İktal veya postiktal aktivitede gelişme yok
Sınıf II	Nöbet sıklığında %50-79 azalma
IIA	İktal veya postiktal aktivitede gelişme var
IIB	İktal veya postiktal aktivitede gelişme yok
Sınıf III	Nöbet sıklığında <%50 azalma
IIIA	İktal veya postiktal aktivitede gelişme var
IIIB	İktal veya postiktal aktivitede gelişme yok
Sınıf IV	Yalnızca magnet ile fayda var
Sınıf V	Gelişme yok

Hemen hepsi geri dönüşlü olup, birçoğu yalnızca stimülasyon sırasında gözlenen ve hemen hemen hiçbir zaman tedavinin sonlanmasına neden olabilecek kadar şiddetli olmayan yan etkiler arasında ses kabalaşması, çenede uyuşma, öksürük, boğaz ağrısı, dispne, dispepsi, disfaji, baş ağrısı ve kardiyak ritim bozukluğu sayılabilir.

Çalışma sonuçları değerlendirilirken epilepsi cerrahisi sonuç değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan Engel veya modifiye Engel sınıflandırmaları kullanılmıştır. 2007 yılında ise yalnızca VNS sonrası kullanılabilir ve özellikle hastanın magnet uyarımı ile kendisi tarafından durdurulan nöbetlerin de sınıflandırmaya alındığı McHugh sınıflandırması teklif edilmiştir.^[3] Bu sınıflandırma Engel sınıflandırmasına göre çok daha sade olması ve magnet uyarımını da içermesi nedeniyle bu tarihten sonra yayımlanan çalışmalarda kullanılmıştır (Tablo 1).

Mekanizması hala hipotetik olan bu tedavi modalitesinin kullanıldığı tüm çalışmalarda birincil sonlanım noktası olarak nöbet sıklığında azalma kriteri olarak alınmıştır. Kullanılan antiepileptik ilaçların (AEİ) azaltılması veya yaşam kalitesindeki artış ise bazı çalışmalarda ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

2011 yılında yayımlanan ve 74 klinik çalışmanın değerlendirildiği bu meta-analizin sonuçlarına baktığımızda yaklaşık olarak hastaların %50'sinde nöbet sıklığında >%50 azalma, %24'ünde nöbet sıklığında <%50 azalma, %24'ünde nöbet sıklığında azalma olmadığı (veya artış olduğu) saptanmıştır. Farklı çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmekle beraber tam nöbetsizlik oranı en fazla %5 olup ortalama %2 olarak görülmektedir.

Takip sürelerine göre nöbet sıklığındaki değişimler değerlendirildiğinde ise takip sürelerinin artması ile nöbet sıklığında azalma arasında doğrusal bir korelasyon görülmektedir. Cerrahi sonrası 3-12 ay arası nöbet sıklığında %50 azalmanın sağlandığı olgular %36,2 iken bu oran 12. aydan sonra %51'e çıkmaktadır.

Eliot ve ark.nın tedaviye dirençli 65 hastanın VNS sonuçlarını 10 yıldan fazla süre takip ettikleri çalışmanın sonuçları da yine takip süresi arttıkça nöbet sıklığında azalma olan hastaların oranlarının arttığı sonucu ile uyumludur.^[4] Bu çalışmada her geçen yıl nöbet sıklığında azalma olan hastaların oranlarının arttığı gösterilmekle beraber bu artışın ikinci yıldan sonra anlamlı olmadığı ifade edilmiştir. Bu sonucu tersten değerlendirirsek VNS cerrahisi sonrası sonuçları değerlendirebilmek için ikinci yıl sonu takip sonuçlarını beklememiz gerektiği sonucunu da çıkarabiliriz.

Uygulama yaşı ise başlıca bir tartışma konusudur. Daha önce belirttiğimiz gibi FDA onayı 12 yaş üstü hastalara verilmiş olmasına rağmen çalışma sonuçları bu sınırı esnetilmesi gerektiğini göstermektedir. 18 yaş üstü hastaların %49,5'inde >%50 nöbet sıklığında azalma olmasına karşın bu oran 18 yaşın altında %55,3'e, hatta 6 yaşın altında %62'ye çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda hasta yaşının 1 yaşına kadar aşağıya çekilmiş olması da dikkat çekicidir.^[5-7]

Nöbet tipi açısından değerlendirildiğinde sanılan aksine jeneralize epilepsilerde nöbet sıklığında %57,5 azalma gözlenirken parsiyel epilepsilerde %42,5 nöbet sıklığında azalma gözlenmiştir. Karışık tip nöbeti olan hastalarda ise nöbet sıklığında azalma oranı %53,7'dir. Bu sonuç, akıl karıştırıcı gibi görünmekle beraber buradaki parsiyel epilepsi hastalarının rezektif cerrahi aday olamayan nispeten komplike olgulardan oluştuğu unutulmamalıdır. Parsiyel başlangıçlı epilepsilerin frontal lob ve temporal lob kaynaklı olmasına göre ayrıldığı bir çalışmada ise %50'den fazla nöbet sıklığında azalmanın frontal lob epilepsi hastalarının %65'inde ve temporal lob epilepsi hastalarının %15'inde sağlandığı gösterilmiştir.^[8]

Etyolojik açıdan değerlendirildiğinde ise idiyopatik olan olguların %50'sinde >%50 nöbet sıklığında azalma saptanmaktadır. En çok fayda gören grup ise post-travmatik epilepsi ve tubero-skleroz hastalarıdır (sırasıyla %78 ve %68). Epileptik ensefalopatilerde de etkinliği gösterilmiş ve hatta yalnızca düşme ataklarına değil ama birden fazla nöbet

tipine etkin olması ve daha az invazif cerrahi gerektirmesi nedeniyle Lennox-Gastaut sendromunda kallozotomiden daha önce denenmesi gerektiğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır.^[9-11]

Nöbet sıklığında azalma çalışmalarda birincil sonuç olarak değerlendirilmiştir, ancak bunun yanı sıra AEİ kullanımında azalma, yaşam kalitesine artış ve interiktal epileptiform deşarj (IED) sıklığında azalma da ikincil sonuçlar olarak değerlendirilmiştir. Burada elde edilen şaşırtıcı sonuç, yaşam kalitesindeki artışın nöbet sıklığında azalmadan ve kullanılan AEİ sayısından bağımsız olduğudur.

İnteriktal epileptiform deşarjlarda azalma nöbet sıklığının azalmasından bağımsız olarak saptanmıştır.^[12] IED sıklığı azalmış, kümeleşme eğilimi göstermiş ve yine bu kümeleşmenin süresi de azalmıştır.^[13] Bunun yanı sıra uyanıklığın artması da ikincil bir etkidir. Özellikle serebral palsy hastalarında uyanıklığın artması sağlanarak yaşam kalitesinde belirgin artış sağlanmıştır.^[14]

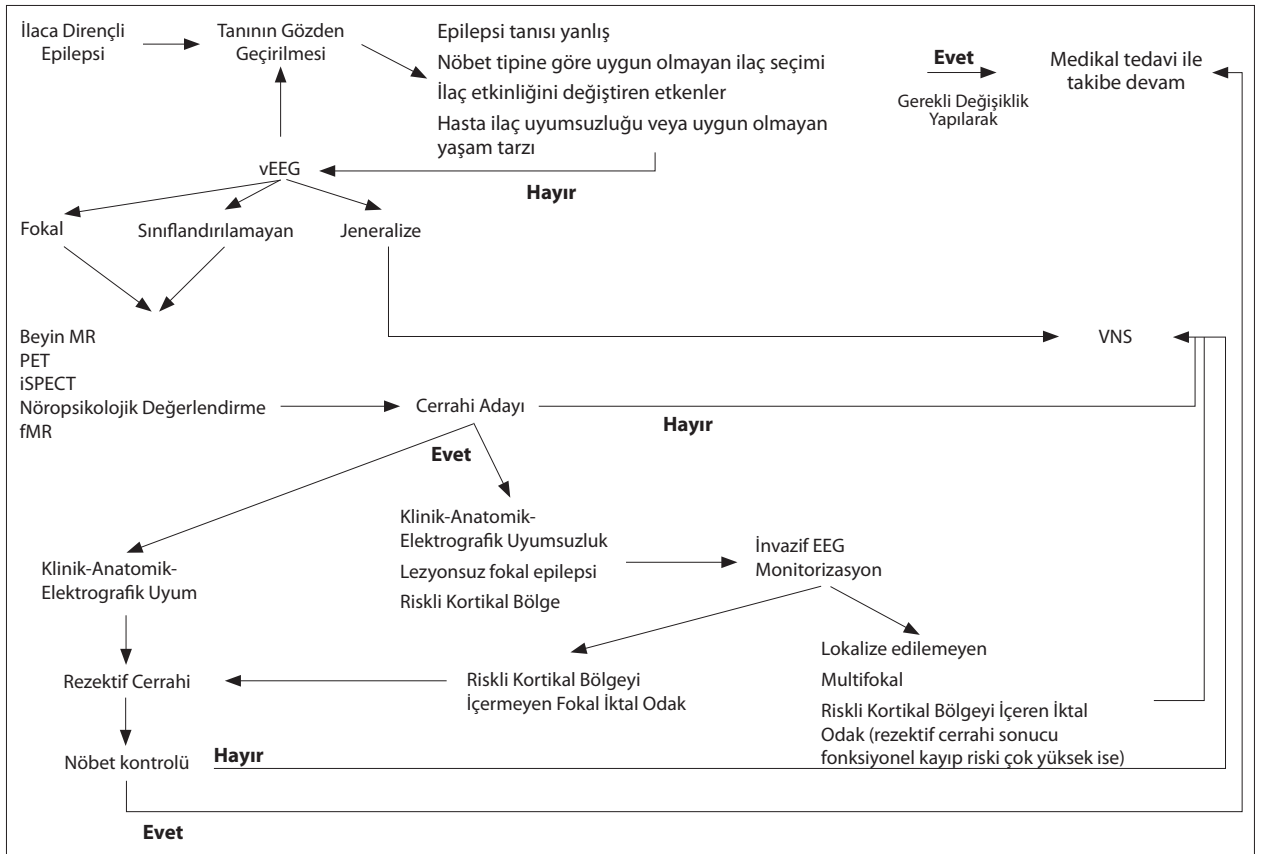
Ülkemizde ise Sosyal Güvenlik Kurumunun 7 Eylül 2009 tarih ve B.13.2.SGK.0.11.00.00/769 sayılı genelgede belirtilen şartlar dahilinde VNS takılabilmektedir.^[15] Bu genelgeye göre VNS, sadece eğitim araştırma hastaneleri ve üniversite hastanelerinde uygulanması halinde; psikiyatri, nöroloji (çocuk/erişkin), beyin cerrahisi branşlarının birlikte bulunduğu heyet raporuna istinaden, kurumca bedeli karşılanır.

Vagal sinir stimülasyonunun uygulanma şartları: Hastanın yaşam kalitesini bozacak sıklık ve şekilde nöbetlerinin olması, nöbet tipine uygun bütün antiepileptikleri kullanmış olması ve halen en az 2'li (ikili) major antiepileptik ajanı 2 (iki) yıldır kullanıyor ve bunlara cevap alınamıyor olması, daha önce epileptik cerrahi uygulanıp yanıt alınamamış ya da epileptik cerrahi uygulanamaz durumda olması, epilepsi nedeninin malign beyin tümörü, nörometabolik ya da nörodejeneratif hastalık olmaması, hastaların zeka düzeyi ağır derecede geri olmamalı, hamile olmaması, sistemik kronik hastalık olmaması (Astım, Aktif Peptik Ülser, Kronik Akciğer Hastalığı, Koroner Kalp Hastalığı, Kronik Böbrek Hastalığı, Kronik Karaciğer Hastalığı, Diabetes Mellitus ve benzeri hastalıklar). Bunlara ek olarak 1. Uzun çekimli video-EEG kayıtları, 2. Hastanın daha önce kullandığı anti-epileptik tedavi; doz, ilaç-kan seviyesi, nöbet sayısı ve şekli ile ilgili bilgilerin dökümanite edildiği ayrıntılı epikriz (epikriz hasta takibini yapan nörolog ya da çocuk nörolog tara-

fından hazırlanmış ve imzalanmış olmalıdır), 3. Nöroradyolojik görüntüleme tetkiklerinin aslı ve 4. Psikolog tarafından düzenlenmiş zeka düzeyini gösteren belgenin değerlendirildiği nöroloji ve/veya çocuk nörolojisi, beyin cerrahisi, psikiyatri uzmanından oluşan bir komisyon bulunmalıdır.

Sosyal güvenlik kurumunun ödeme planlaması ile ilgili olarak bazı kısıtlamalar getirmesi elbette anlaşılır bir uygulamadır ancak bunun bu yazıda özetlenen çalışmaların sonuçları ile uyumlu olmasını beklemek yanlış olmasa gerek. Görüldüğü gibi Türkiye'de hasta yaşı konusunda sınırlama bulunmamaktadır. Epilepsi cerrahisinden fayda görmemiş veya cerrahi adayı olmayan hastalara uygulama yapılması, majör AEİ'lerin denenmiş olması, nöbet sıklığının hayatı olumsuz etkileyecek düzeyde olması ise FDA kararı ile benzerlik göstermektedir. Yabancı literatürde belirtilmemekle birlikte malign neoplazma, nörodejeneratif veya nörometabolik gibi progresif seyirli olabilecek olgularda VNS kullanılmaması da bilimsel zeminde anlaşılır bir gerektirir. Zeka düzeyinin değerlendirilmesi ve kronik hastalıklarda VNS uygulanmaması, bu grup hastalar arasında VNS'den fayda görebileceği düşünülen bazı olguların bu yöntemden mahrum kalması anlamına gelmektedir ki belki ileri dönemde bu kısıtlama kaldırılabilir.

Sonuç olarak, yaklaşık 2 dekattır 6000'den fazla hastaya uygulanan VNS'ne ait bilgiler oldukça sınırlıdır. Etki mekanizması net olarak bilinmemekte ve hipotetik cümleler ile ifade edilmektedir. FDA'nın sınırlamalarına rağmen tüm dünyada yapılan çalışma ve sunulan olgularda anlaşıldığı üzere uygulanan hastaların yaklaşık yarısında %50'den fazla nöbet sıklığında azalma görülmüştür. FDA'nın sınırlamasının aksine yalnızca parsiyel başlangıçlı epilepsi hastalarında değil jeneralize nöbeti bulunan hastalarda ve epileptik sendromlarda da oldukça etkin görünmektedir. 12 yaş sınırlaması büyük tenkit konusu olmaktadır. Ne kadar küçük yaşta uygulanırsa uzun dönemde o kadar fazla nöbet kontrolü sağlanmaktadır. Yapılan bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde aşağıdaki şemada VNS uygulanabilecek hastaların nasıl seçileceği ve kullanılacak akış diyagramı sunulmuştur (Şekil 1) (16'dan değiştirilerek). İlerleyen dönemlerde farklı sunumlarda konu ile ilgili uzmanların katkıları ile son halini alacağını düşündüğümüz bu akış diyagramını son halini almış bir öneriden ziyade bir ön hazırlık çalışması olarak değerlendirilmelidir. Oluşturulacak son diyagram ile birlikte



Şekil 1. VNS uygulanabilecek hastaların nasıl seçileceğine ilişkin akış diyagramı.

sosyal güvenlik kurumunun ödeme planına ait şartları da belki ilgili uzmanlar tarafından tekrar değerlendirilebilecek konuma gelecektir.

Kaynaklar

1. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31:40-3.
2. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* 2011;115(6):1248-55.
3. McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia* 2007;48(2):375-8.
4. Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobely B, Geller E, Carlson C, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 2011;20(3):478-83.
5. Coykendall DS, Gauderer MW, Blouin RR, Morales A. Vagus nerve stimulation for the management of seizures in children: an 8-year experience. *J Pediatr Surg* 2010;45(7):1479-83.
6. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(5):491-500.
7. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):57-63.
8. Burakgazi AZ, Burakgazi-Dalkilic E, Caputy AJ, Potolicchio SJ. The correlation between vagus nerve stimulation efficacy and partial onset epilepsies. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(4):380-3.
9. Cersósimo RO, Bartuluchi M, De Los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo RH. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst* 2011;27(5):787-92.
10. You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS, et al.

- Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008;30(3):195-9.
11. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni E, Trignani R, Rychlicki F. Effectiveness of vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and different epileptic syndromes. *Seizure* 2011;20(6):468-74.
 12. Mapstone TB. Vagus nerve stimulation: current concepts. *Neurosurg Focus* 2008;25(3):9.
 13. Kuba R, Nesvadba D, Brázdil M, Oslejsková H, Ryzí M, Rektor I. Effect of chronic vagal nerve stimulation on interictal epileptiform discharges. *Seizure* 2010;19(6):352-5.
 14. Jaseja H. Vagal nerve stimulation: exploring its efficacy and success for an improved prognosis and quality of life in cerebral palsy patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(8):755-62.
 15. T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Genel Sağlık Sigortası Genel Müdürlüğü İlaç ve Tıbbi Malzeme Mevzuatı Daire Başkanlığının B.13.2.SGK.0.11.00.00/769 ve 07/09/2009 tarihli genelgesi.
 16. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med* 2010;77(7):457-67.