

Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Topiramatin Etkinliği

The Efficacy of Topiramate in Childhood Epilepsies

Kutluhan YILMAZ, Burak TATLI, Nur AYDINLI, Mine ÇALIŞKAN, Meral ÖZMEN

Epilepsi 2003;9(3):151-154

Amaç: Topiramate kullandığımız epilepsili çocuk hastalarda elde edilen klinik sonuçlar değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Seksen sekiz çocuk hasta (39 kız, 49 erkek; ort. yaş 8.3; dağılım 4 ay-18 yıl) topiramate etkinliği ve yan etkileri açısından geriye dönük olarak incelendi. Olguların çoğu semptomatik epilepsisi (n=64) olan ve/veya en az üç antiepileptik ilaca yanıtız (n=73) hastalardı. Nöbetlerin tamamen durması tam, %50'den fazla azalması kısmi yanıtılık olarak kabul edildi. Başlangıç dozu 0.6-1.1 mg/kg/gün, ulaşılan doz 3.2-15 mg/kg/gün; kullanma süresi ortalama 11 ay (dağılım 6-38 ay) idi.

Bulgular: On dört olguda tam olmak üzere, 48 olguda (%57) tedaviye yanıt alındı. Parsiyel başlangıçlı epilepsili 59 olgunun 39'unda (%66), jeneralize epilepsili 12 olgunun beşinde (%41.7), epileptik sendromu olan 13 olgunun dördünde (%30) tedaviye yanıt alındı. Nöbet tiplerine göre değerlendirildiğinde parsiyel başlangıçlı 58 nöbetin 38'inde (%66), 31 jeneralize nöbetin 15'inde (%48.4) tam ya da kısmi yanıt elde edildi. Dört olguda somnolans, üçünde nöbet artışı, birinde hipertermi nedeniyle ilaca son verildi. Yan etki olarak iştahsızlık (n=14 olgu), zayıflama (n=11), dikkat azalması (n=8), somnolans (n=7), konuşmanın bozulması (n=6) ve ateşlenme (n=3) gözlemlendi.

Sonuç: Topiramate, tedavi etkinliği yüksek bir antiepileptik olarak dikkat çekmekle birlikte, ilaca özgü yan etki profili göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Antikonvulsan/terapötik kullanım/yan etki; çocuk; epilepsi/ilac tedavisi; epilepsi, parsiyel/ilac tedavisi; fruktoz/terapötik kullanım/analog ve derivatfleri; tedavi sonucu.

Objectives: We evaluated the clinical results of topiramate in epileptic children.

Patients and Methods: The efficacy of topiramate was retrospectively assessed in 88 children (39 girls, 49 boys; mean age 8.3 years; range 4 months to 18 years). Most of the patients had symptomatic (n=64) and/or refractory epilepsy (n=73) to at least three antiepileptic drugs. Response to treatment was evaluated as complete disappearance of seizures or partial decrease of more than 50%. Daily initial and final doses ranged from 0.6 to 1.1 mg/kg and 3.2 to 15 mg/kg, respectively, with a mean duration of 11 months (range 6 to 38 months).

Results: Forty-eight patients (57%) responded to topiramate treatment, 14 of whom were seizure-free. Response rates were as follows: partial epilepsy 66% (39/59), generalized epilepsy 41.7% (5/12), and epileptic syndromes 30% (4/13). Response was 66% in partial seizures (38/58) and 48.4 in generalized seizures (15/31). Treatment was discontinued because of somnolence in four patients, increase in the frequency of seizures in three patients, and hyperthermia in one patient. Adverse effects were anorexia (n=14), weight loss (n=11), difficulty in concentration (n=8), somnolence (n=7), deterioration in speech (n=6), and fever (n=3).

Conclusion: Topiramate seems to be a safe and effective antiepileptic drug; however, it should be used considering its special side effect profile.

Key Words: Anticonvulsants/therapeutic use/adverse effects; child; epilepsy/drug therapy; epilepsies, partial/drug therapy; fructose/therapeutic use/analogs & derivatives; treatment outcome.

Dergiye geliş tarihi: 29 Temmuz 2003 Düzeltme isteği: 24 Eylül 2003 Yayın için kabul tarihi: 12 Aralık 2003

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (Yılmaz); İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı (Tatlı, Aydınli, Özmen); İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı (Çalışkan).

İletişim adresi: Dr. Kutluhan Yılmaz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 34390 Çapa, İstanbul.
Tel: 0212 - 414 20 00 / 31879 Faks: 0212 - 631 41 70 e-posta: drkutluhan@yahoo.com

Epilepsi hastalarının yaklaşık %20-30'u klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermemektedir. Bu durumda yeni antiepileptik ilaçlar bu olgularda bir ümit olmaktadır. Bunlardan biri, ana yapısı sulfamat eklenmiş bir fruktoz molekülü olan topiramattır; antikonvulziv etkisini beş yolla gösterdiği bildirilmektedir: Bunlar, voltaj bağımlı Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarının blokajı, AMPA/kainat tipi glutamat reseptörlerinin inhibisyonu, GABA'ya bağımlı Cl⁻ kanallarında açılma ve karbonik anhidraz enziminin inhibisyonudur.^[1,2] Topiramatin, çocuk hastalarda kullanımına ait çalışmalar erişkinlerdekine göre daha sınırlıdır. Bu çalışmada topiramata kullandığımız epilepsili çocuklara ait klinik veriler sunuldu.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda izlenen ve ek tedavi olarak topiramata kullanılan 88 hastada (39 kız, 49 erkek; ort. yaş 8.3; dağılım 4 ay-18 yıl) ilacın etkinliği ve yan etkileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların nöbet ve epilepsi tipleri ile etyolojileri kaydedildi (Tablo 1 ve 2). Olguların çoğu semptomatik epilepsisi (n=64) olan ve/veya en az üç antiepileptik ilaca yanıtız (n=73) hastalardı. Üç olguda subakut sklerozan panensefalit (SSPE) vardı. Topiramata 0.6-1.1 mg/kg/gün dozunda başlanarak 1-2 hafta ara ile 0.6-1.1 mg/kg/gün artırıldı; ulaşılan doz ortalaması 6.3 mg/kg/gün (dağılım 3-15 mg/kg/g) idi.

Tedaviye başlanan dört olgu etkinlik değerlendirmesine alınmadı; çünkü bu olgularda to-

piramat etkinliğinin değerlendirilebilmesi için gereken üç aylık takip süresine ulaşamadı.

İlacın etkinliği tam, kısmi (nöbet sıklığında %50'den fazla azalma) ve yetersiz (%50'den az azalma) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Tam ya da kısmi etkinlik saptanan olguların en az altı ay süreyle topiramata kullanmakta olanları çalışmaya alındı. Yan etkiler hasta ve/veya aile sorgusu, renal ultrasonografi ve göz muayenesi ile araştırıldı.

BULGULAR

On iki olguda tam olmak üzere 48 olguda (%57) yanıt alındı. Etkili olgularda topiramata kullanma süresi ortalama 13 ay (dağılım 6-38 ay) idi. Miyoklonik nöbeti olan iki, semptomatik kompleks parsiyel epilepsisi olan bir olguda nöbet artışı izlendi. Yan etki olarak iştahsızlık (14 olgu), kilo kaybı (11 olgu), dikkat azalması (8 olgu), somnolans (7 olgu), konuşma bozukluğu (6 olgu) ve ateş (3 olgu) gözlemlendi. Dört olguda somnolans, üçünde nöbet artışı, birinde hipertermi nedeniyle topiramata devam edilemedi. Göz muayenesi (16 olgu) ve renal ultrasonografide (38 olgu) özellik saptanmadı.

TARTIŞMA

Topiramata ile ilgili çalışmalar incelendiğinde, tedavi etkinliği oranlarının geniş bir aralıkta yer aldığı, genellikle %50-60 arasında yoğunlaştığı ve parsiyel epilepsilerin jeneralize olan-

TABLE 2

Epilepsi tipleri ve etkinlik

Epilepsi tipi	Olgu	Yanıtız olgular
Parsiyel	59	39 (%66)
Semptomatik	43	28
Kriptojenik	15	11
İdiopatik	1	-
Jeneralize	12	5 (%41.7)
Semptomatik	9	3
Kriptojenik	3	2
Epileptik sendrom	13	4 (%30.7)
Lennox-Gastaut sendromu	6	3
West sendromu	4	-
Landau-Kleffner sendromu	1	1
Miyoklonik-astatik	1	-
Çocukluk çağı absansı	1	-
<i>Toplam</i>	84	48 (%57)

TABLE 1

Nöbet tipleri ve etkinlik

Nöbet tipi	Sayı	Yanıtız nöbetler
Parsiyel	59	39
Kompleks parsiyel	58	39
Basit parsiyel	1	-
Jeneralize	31	15
Atonik	6	3
Tonik	3	2
Tonik-klonik	10	7
Miyoklonik	7	2
Absans	1	1
İnfantil spasm	4	-

lara göre biraz daha iyi yanıt verdiği görülmektedir.^[1-3] Epileptik sendromlar açısından incelendiğinde ise bazı sendromlarda yine birbirine yakın olmayan sonuçlar dikkat çekmektedir. Örneğin, tedaviye yanıt Lennox-Gastaut sendromunda (%25-75),^[3-8] West sendromunda ise (%43-88)^[3,9-11] arasında değişmektedir. Dravet sendromunda ise birbirine yakın oranlarda etkinlik (%55-60) bildirilmiştir.^[3,12,13] Çalışmamızda tüm olgular dikkate alındığında %57 oranında tam ya da kısmi etkinlik saptandı. Parsiyel başlangıçlı epilepsilerin topiramata daha iyi yanıt (%66'ya karşın %41.7) verdiği gözlenmekle birlikte, bu konuda kesin bir yargıya ulaşmak için çok daha fazla sayıda hastadan elde edilecek bilgilere ihtiyaç bulunmaktadır. Lennox-Gastaut sendromlu olguların yarısında yanıt alınırken, diğer tedavilere yanıt vermemiş West sendromlu olgularda topiramata da yanıt alınmadı. Tüm bu oranlar diğer çalışmalar ile paralel görünmekle birlikte, çalışma gruplarındaki hasta sayısı, dirençli olguların oranı, yaş dağılımı, tedavi süreleri gibi pek çok değişkenin benzeş olmaması, elde edilen sonuçların birbirleri ile ve elde ettiğimiz veriler ile karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Yine de, topiramatin epilepsi tedavisinde dikkate alınmayı hak eden bir ilaç olduğu düşünülebilir.

Çalışma grubunda 13 olgu bir epileptik sendroma uymaktaydı. Her bir epileptik sendromdan az sayıda olgu bulunması bu sendromlarda bir oran verilmesini engellemektedir. Landau-Kleffner sendromlu bir olguda hem klinik hem elektroensefalografik olarak düzelme görülmesi bu sendromda topiramatin ile ilgili çalışmalar açısından teşvik edici görünmektedir. Öte yandan semptomatik epilepsi grubunda yer alan SSPE'li üç olguda nöbetlerin topiramatin ile başlangıçta klinik olarak hissedilir düzeyde, ancak %50'den az oranda (miyokloniler, miyoklonik-astatik) azaldığı, fakat hastalığın ilerlemesi ile bu iyilik halinin kaybolduğu gözlemlendi. Olgu sayısı az olsa da, topiramatin SSPE'li olgularda antikonvulziv olarak denenebileceği görünmektedir.

Topiramatin hematolojik ve hepatik açıdan ciddi yan etkileri olmayan bir antiepileptik olarak dikkat çekmektedir. Ancak çalışmalarda, hafif ya da orta ağırlıkta olmak üzere sık rastlanan (%45-65) başka yan etkiler bildirilmiştir.^[1-3] Bunlar arasında, %5-25 arasında değişen oran-

larda olmak üzere, somnolans, halsizlik, baş dönmesi, dengesizlik, sinirlilik, anksiyete, konuşma bozukluğu, psikososyal yavaşlama, bellek sorunları, iştahsızlık, zayıflama vardır.^[1-14] Bu yan etkiler, doz artış hızı, eşlik eden diğer nörolojik durum, kullanılan diğer ilaçlar gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Kimi olgularda yan etkilere karşı tolerans gelişse de, bazılarında bu yan etkiler ilaç kesimini gerektirecek kadar ağır olabilmektedir. Hasta grubumuzda en sık bildirilen yan etki iştahsızlıktı. İştahsızlık gelişen olguların 3/4'ünde zayıflama da vardı. Ancak zayıflama ilerleyici olmadığı gibi, hiçbir olguda ilaç kesimine neden olacak boyutta değildi. Başka çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da seçici (konuşma) ya da yaygın mental fonksiyonlarda baskılanma sık karşılaşılan diğer yan etki grubunu oluşturmaktaydı. Somnolans nedeniyle dört olguda topiramatin tedavisi sonlandırıldı. Hipo/anhidroz ve hipertermiye yol açması topiramatin klasik antiepileptiklerden farklı bir yönüdür. Az bilinen bu yan etki, topiramatin çocuklarda daha sık kullanılmaya başlanması ile daha fazla bildirilmeye başlanmıştır.^[15] Patogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte, karbonik anhidraz inhibisyonu bundan sorumlu olabilir. Anhidroz nedeniyle gelişen hipertermi, topiramatin kullanan hastalarda uzayan ateşe ve böylece ayırıcı tanı sorunlarına yol açabilmekte ve kimi hastalarda ilaç kesimini gerektirmektedir. Bu nedenle topiramatin kullanan hastalarda nedeni bilinmeyen ateş kaynağı olarak topiramatin yol açtığı hipohidrozun akılda tutulması ve ailelerin hipertermi açısından uyarılması gerekmektedir. Hasta grubumuzda anhidroz ve hipertermisi olan üç olgudan birinde ilacı kesmek zorunda kaldık. Diğer ikisinde doz azaltımı ile ve hastayı çevresel hipertermiden koruyarak düzelme sağladık. Diğer yan etkiler arasında belirtilen nefrolitiaz ve glokoma rastlamadık. Her antiepileptik ilaçta olduğu gibi topiramatta da nöbet artışı (%0-17) görülebilmektedir.^[1-15] Üç olguda nöbet artışı gözlemlendi. Bu konuda belli bir nöbet veya epilepsi tipinde beklenilen kadar veri bulunmamaktadır. Miyoklonik komponentli epilepsiler bu yönden daha yatkın olabilir.

Sonuçlarımız topiramatin özellikle dirençli epilepsilerde dikkate almaya değer bir etkinlik gösterdiğini, ciddi yan etkiler açısından güvenilir bir antiepileptik olduğunu ve bu nedenlerle

ileri sıralara bırakılmadan kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak topiramate tedavisi sırasında bu ilaca özgü bir yan etki profili olduğunu da göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:S82-5.
- Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol* 2000;15 Suppl 1:S22-6.
- Mikaeloff Y, de Saint-Martin A, Mancini J, Peudener S, Pedespan JM, Vallee L, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003;53:225-32.
- Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999;52:1882-7.
- Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:86-90.
- Guerreiro MM, Manreza ML, Scotoni AE, Silva EA, Guerreiro CA, Souza EA, et al. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:167-75. [Abstract]
- Coppola G, Caliendo G, Terracciano MM, Buono S, Pellegrino L, Pascotto A. Topiramate in refractory partial-onset seizures in children, adolescents and young adults: a multicentric open trial. *Epilepsy Res* 2001;43:255-60.
- Moreland EC, Griesemer DA, Holden KR. Topiramate for intractable childhood epilepsy. *Seizure* 1999;8:38-40.
- Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998;39:1324-8.
- Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:91-4.
- Thijs J, Verhelst H, Van Coster R. Retrospective study of topiramate in a paediatric population with intractable epilepsy showing promising effects in the West syndrome patients. *Acta Neurol Belg* 2001;101:171-6. [Abstract]
- Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000;9:590-4.
- Coppola G, Caliendo G, Veggiotti P, Romeo A, Tortorella G, De Marco P, et al. Topiramate as add-on drug in children, adolescents and young adults with Lennox-Gastaut syndrome: an Italian multicentric study. *Epilepsy Res* 2002;51:147-53.
- Gerber PE, Hamiwka L, Connolly MB, Farrell K. Factors associated with behavioral and cognitive abnormalities in children receiving topiramate. *Pediatr Neurol* 2000;22:200-3.
- Ben-Zeev B, Watemberg N, Augarten A, Brand N, Yahav Y, Efrati O, et al. Oligohydrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol* 2003;18:254-7.