

Çocukluk Çağı Kronik Günlük Baş Ağrılarında Topiramate Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

The Efficacy and Reliability of Topiramate Use in Chronic Daily Headache in Childhood

Adem Parlak, Aytuğ Dikililer,
Ümit Aydoğan, Sebahattin Vurucu*,
Bülent Ünay*, Rıdvan Akın*

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada kronik günlük baş ağrısı olan çocuklarda topiramate tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kronik günlük baş ağrısı tanısı alan 100 çocuk hasta üzerinde prospektif olarak yapıldı. Hastaların tedavi öncesinde Pediatric Migraine Disability Assessment (PEDMIDAS) skorları ve dereceleri belirlendi. Hastalara 1 mg/kg/gün dozunda (akşam tek doz) topiramate tedavisi başlandı. Tedavinin onuncu gününde ilaç dozu 2 mg/kg/güne yükseltildi. Tedavinin 3. ayında hastaların PEDMIDAS skorları ve dereceleri tekrar değerlendirilerek tedavi öncesi ile karşılaştırılıp, tedavinin etkinliği incelendi.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PEDMIDAS skor ortalamaları sırasıyla $34,60 \pm 22,28$, $12,77 \pm 12,20$ olarak bulundu. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0,001$). PEDMIDAS skorlarına göre hastaları gruplandırıldığımızda tedavi öncesi hastaların %68'i grade 4, %23'ü grade 3, %6'sı grade 2, %3'u grade 1 grubu iken; tedavi sonrası yapılan PEDMIDAS skorlamasında bu oranlar %38,4 grade 4, %29,4 grade 3, %21,5 grade 2, %10,7 grade 1 olarak değişti. Ayrıca hastaların %8,8'inde (n=6) unutkanlık, %5,8'inde (n=4) kilo kaybı (ortalama 250 g) ve %4,4'ünde (n=3) parestezi saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma çocukluk çağı kronik günlük baş ağrısı tedavisinde topiramate'nin güvenli, iyi tolere edilebilen ve düşük dozlarda kullanılabilirliğini, diğer ilaçlara cevap alınamaması halinde tercih edilebilecek alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir. (*Güncel Pediatri 2010; 8: 20-3*)

Anahtar kelimeler: Topiramate, etkinlik, güvenilirlik, çocukluk çağı, baş ağrısı

SUMMARY

Introduction: In this study, the effectiveness and safety of topiramate treatment in children with chronic daily headache were investigated.

Materials and Method: This study was performed prospectively among 100 children who were diagnosed with chronic daily headache. Before the treatment, Pediatric Migraine Disability Assessment (PEDMIDAS) scores and grades of the patients were determined. Topiramate was given as 1 mg/kg/day then the dose was increased to 2 mg/kg/day at the tenth day of the treatment. At the third month, PEDMIDAS scores and grades were redetermined and compared with the first one.

Results: The PEDMIDAS scores of the patients before and after the treatment were found as 34.60 ± 22.28 , 12.77 ± 12.2 , respectively. There was a statistical difference between these two values ($p < 0.001$). When we group the patients according to the PEDMIDAS scores before the treatment 68% of the patients were grouped as grade 4, 23% as grade 3, 6% as grade 2 and 3% as grade 1; then after the treatment these percentages changed as 38.4% for grade 4, 29.4% for grade 3, 21.5% for grade 2 and 10.7% for grade 1, respectively. Also forgetfulness in 8.8% (n=6) of patients, weight loss (average 250 grams) in 5.8% (n=4) and paresthesia in 4.4% (n=3) were determined.

Conclusions: This study has shown that topiramate is safe, well tolerable and can be used with low doses in the treatment of chronic daily headache in childhood and is an alternative treatment choice that can be used in case no answers with other drugs. (*Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 20-3*)

Key words: Topiramate, efficacy, reliability, childhood, headache

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ümit Aydoğan
Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Aile Hekimliği Anabilim Dalı,
06018 Etlik, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 304 31 43
Gsm: +90 532 687 19 11
E-posta: uaydogan06@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 23.07.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 05.01.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Baş ağrısı (BA), çocuklarda en sık karşılaşılan klinik şikayetlerden birisidir (1,2). Primer ve sekonder olmak üzere iki kategoride değerlendirilmektedir. Migren ve kronik günlük BA'ları altta yatan patolojik bir durumun saptanmadığı primer tip BA'nın örneklerindedir (1,3,4). Bir günde en az 4 saat süren, bir ayda en az 15 kez tekrarlayan, aradışık 3 ay boyunca devam eden ve altta yatan herhangi bir patoloji saptanamayan BA'ları kronik günlük baş ağrıları (KGBA) olarak tanımlanmaktadır (5). Migren BA ise genellikle ayda 1-2 kez ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağıının akut veya tekrarlayan BA nedenlerinden en sık görülenidir (3). Çoğu zaman bir hastada değişik tip BA'ları aynı anda bulunabilmektedir (6). Prevalans tahminleri yaş, tanımlama ve veri toplama metodlarına göre değişmekle birlikte okul çağı çocuklarının %90'ından fazlası akut BA'dan, %10-25'i de kronik baş ağrısından şikayet etmektedir (3,7,8). Baş ağrısı yakınması olan çocuklarda uyku bozuklukları, diğer bölgelerde ağrı, baş dönmesi, bulantı, anksiyete bozuklukları, depresyon ve okul devamsızlığı sıklıkla görülebilmektedir (9). Bu nedenle çocuğun okul performansını bozacak veya yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecek sıklıktaki baş ağrılarında mutlaka ayrıca tanı ve tedavi yapılmalıdır. Primer BA olan çocuklarda tedavi yaklaşımı eğitim ve kendine güvenin tekrar kazandırılmasına odaklanarak bireye özgü olmalıdır (10,11). Farmakolojik tedavi akut, semptomatik ve profilaktik amaçla yapılabilir (12).

Topiramate erişkinlerde ve 2 yaş üstü çocuklarda epilepsi tedavisinde, erişkinlerde migren ve kronik günlük baş ağrısı profilaksisinde kullanılan antiepileptik bir ilaçtır (13). Bu çalışmada çocukluk çağı kronik günlük baş ağrısının tedavisinde topiramate tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini saptanmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ocak 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğinde kronik günlük baş ağrısı tanısı konulan 100 çocuk hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya en az 6 aydır BA'na maruz kalan, sistemik ve nörolojik muayeneleri normal olan çocuk hastalar kabul edildi. Hastalara baş ağrısına neden olabilecek diğer nedenleri dışlamak amacıyla tam kan, rutin biyokimya, elektroensefalografi ile gerekli görülmesi durumunda bilgisayarlı beyin tomografisi yapıldıktan sonra altta yatan başka hastalığı olmayan sadece kronik günlük baş ağrısına sahip olan çocuk hastalar çalışmaya dahil edildi. BA dışında herhangi kronik hastalığı olan, devamlı ilaç kullanmakta olan hastalar çalış-

maya kabul edilmedi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul ve hasta ailelerinin onayı alınmıştır. Hastaların tedavi öncesinde Pediatric Migraine Disability Assessment (PEDMIDAS) skorları ve dereceleri değerlendirildi. Hastalara 1 mg/kg/gün dozunda (akşam tek doz) topiramate tedavisi başlandı. Tedavinin onuncu gününde ilaç dozu 2 mg/kg/güne yükseltildi. Tedavinin 3. ayında hastaların PEDMIDAS skorları ve dereceleri tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası PEDMIDAS skorları ve dereceleri karşılaştırılarak tedavinin etkinliği saptandı.

PEDMIDAS anketinde 3 aylık izlemde; baş ağrısına bağlı okula devamsızlık gün sayısı, okul performansında %50 veya daha fazla azalma olan gün sayısı, ev ödevi yapmadığı gün sayısı, ev işi performansında %50 veya daha fazla azalma olan gün sayısı, ailevi, sosyal ve boş zaman aktivitelerinde kaçırdığı gün sayısı, baş ağrısı olan gün sayısı, baş ağrısının şiddeti (0-10 puan üzerinden) sorgulandı. PEDMIDAS skoru 0-5 arasında olan hastalar grade 1 (hiç kayıp yok veya çok az), 6-10 arası olan grade 2 (hafif kayıp), 11-20 arası olanlar grade 3 (orta derece kayıp), 21 ve üzeri olanlar grade 4 (ciddi kayıp) olarak sınıflandırıldı (14).

İstatistiksel analizler için SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede tanımlayıcı veriler yüzde, frekans ve ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Tedavi sonrası ile tedavi öncesi PEDMIDAS anket cevapları karşılaştırıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 5 ile 17 arasında değişen 62 kız, 38 erkek olmak üzere toplam 100 hasta kabul edildi. Otuz iki hasta antiepileptik bir ilaç olması nedeniyle tedaviyi kullanmamış olup çalışma dışında bırakılmışlardır. Değerlendirilmeye alınan 68 hastanın (44 kız, 24 erkek) yaş ortalaması 10,51±2,77 (aralık 5-16) olarak saptandı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası üç aylık izlem süresi içerisinde ortalama okula devamsızlık gün sayısı, okul performansında %50 azalma olan gün sayısı, ev ödevini yapmadığı gün sayısı, ev işi performansında %50 azalma olan gün sayısı, ailevi, sosyal ve boş zaman aktivitelerinde kaçırdığı gün sayısı, baş ağrısı olan gün sayısı ve baş ağrısı şiddetini içeren bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PEDMIDAS skor ortalamaları sırasıyla 34,60±22,28 ve 12,77±12,20 olup tedavi sonrası PEDMIDAS skor ortalamaları öncesine göre anlamlı derecede daha düşük olarak saptandı (p<0,001). Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PEDMIDAS skorlarına göre yapılan iş gücü kaybı derecelendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ayrıca yan etki olarak hastaların %8,8'inde (n=6) unutkanlık, %5,8'inde (n=4) kilo kaybı ve %4,4'ünde (n=3) parestezi saptanmıştır.

Tartışma

Migren profilaksisinde topiramatin etkinliği ve güvenirliliği yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla yerleşmiştir (15-17). Çocuklarda topiramatin aynı amaçla kullanılmasının potansiyel yararlarını öne süren vaka ve klinik çalışmalar vardır (18,19). Oniki-18 yaş arası yapılan bir çalışmada, topiramatin baş ağrısı atak sıklığını azalttığı ve akut tedavide kullanılması gerektiği belirtilmiştir (20). Topiramate voltaj duyarlı sodyum kanal inhibisyonu yapmak, klor akışını uyararak GABA artışı sağlamak, glutamat bağımlı eksitatuvar nöron transferini bloke ederek nöronal uyarılabilirliği azaltmak ve karbonik anhidraz inhibisyonu yapmak suretiyle etkisini göstermektedir (21).

Bu prospektif çalışma kronik günlük baş ağrısı olan çocuk ve ergenlerde topiramate tedavisinin etki ve güvenirliliğini ölçmeyi hedeflemiştir.

PROMPT çalışmasında topiramate kullanımıyla baş ağrılı gün sayısında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma saptanmıştır (22). Mathew N ve arkadaşlarının çalışmasında aylık ortalama baş ağrısı sayısında %57'lik bir azalma,

toplam PEDMİDAS skorunda %73'lük bir azalma tespit edilmiştir (23). Bizim çalışmamızda aylık ortalama BA ve toplam PEDMİDAS skorunda %62'lik, bir azalma saptandı. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda ortalama baş ağrılı gün sayısı ve toplam PEDMİDAS için benzer azalışlar görülmüştür.

Brandes JL ve arkadaşlarının çalışmasında topiramate tedavisi sonrası baş ağrısının sıklığında ve şiddetinde %50'nin üzerinde bir azalış, Borzy J çalışmasında %62, Winner ve arkadaşlarının çalışmasında %65, Ferreira çalışmasında %77, Lewis D ve arkadaşlarının çalışmasında %70 oranında azalma görülmüştür. Biz de çalışmamızda baş ağrısının sıklığında %61 ve şiddetinde %42 oranında azalma saptadık (13,16,24-26).

Yaptığımız çalışmada unutkanlık, kilo kaybı ve parestezi açısından tespit edilen yan etkiler Hershey A'nın çalışmasıyla benzer sıklıkta görüldü (18).

Daha önce topiramate tedavisi ile yapılan çalışmalarda ki toplam yan etki görülme yüzdelere baktığımızda Hershey A'nın çalışmasında hastaların %22'sinde yan etki görülmüşken (18), Borzy J çalışmasında yan etki görülmemiş (24), Ferreira'nın (25) çalışmasında %33, Lewis D ve arkadaşlarının (26) çalışmasında hastaların %22'inde yan etki görülmüştü. Bizim çalışmamızdaki toplam yan etki görülme sıklığı %20 idi ve diğer çalışmalarla benzerlik gösteriyordu.

Tablo 1. PEDMİDAS Skorumasına göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirme (üç aylık izlem süresi içerisinde)

	Tedavi öncesi (Ortalama)	Tedavi sonrası (Ortalama)	p değeri
Okula devamsızlık gün sayısı	2,14±3,11	0,49±1,58	<0,001*
Okul performansında %50 azalma olan gün sayısı	13,47±12,97	5,88 ±7,38	<0,001*
Ev ödevi yapmadığı gün sayısı	4,01±6,31	1,22±3,06	<0,001*
Ev işi performansında %50 azalma olan gün sayısı	11,49±9,85	4,26±4,62	<0,001*
Ailevi, sosyal ve boş zaman aktivitelerinde kaçırıldığı gün sayısı	3,49±5,56	0,93±2,13	<0,001*
Baş ağrısı olan gün sayısı	25,17±17,29	9,89±7,66	<0,001*
Baş ağrısının şiddeti	7,85±1,65	4,57±2,00	<0,001*
Pediyatrik MIDAS skoru	34,60±22,28	12,77±12,20	<0,001*

*Parametrelerin değerlendirilmesinde Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. Tedavi sonrası PEDMİDAS anketine verilen cevapların değerleri tedavi öncesi PEDMİDAS anketine verilen cevapların değerleri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak düşük bulunmuştur

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastaların PEDMİDAS sonuçlarına göre hastalık şiddetlerinin iş gücü kaybına göre dağılımları

Hastalık şiddeti	Hiç kayıp yok/çok az (Grade 1)	Hafif kayıp (Grade 2)	Orta derece kayıp (Grade 3)	Ciddi kayıp (Grade 4)	Toplam	Ortalama hastalık şiddeti
Tedavi öncesi	N 2	4	16	46	68	3,52±0,78
	% 3	%6	%23	%68	%100	
Tedavi sonrası	N 7	15	20	26	68	2,39±1,13
	%10,7	%21,5	%29,4	%38,4	%100	
p	<0,001*	0,001*	0,590*	<0,001*	<0,001*	<0,001*

*Parametrelerin değerlendirilmesinde Wilcoxon işaret sıra testi kullanıldı. PEDMİDAS anketine göre hastalık şiddeti incelendiğinde tedavi öncesi hastaların büyük çoğunluk ciddi seviyede iş gücü kaybına sahip iken topiramate tedavisi sonrası bu yoğunluk azalarak daha fazla baş edilebilir bir seviyeye inmişti

Çalışmamızı 68 hasta ile prospektif olarak tamamladık. Diğer çalışmalara baktığımızda bu sayının Winner çalışmasında 162, Borzy J çalışmasında 21, Lewis D ve arkadaşlarının çalışmasında 250, Hershey A çalışmasında 97 olarak görmekteyiz. Ayrıca biz topiramate kullanım süresi olarak 3 ay hedef belirledik. Brandes JL çalışmasında bu süre 26 hafta, Hershey A çalışmasında 4-6 ay, Lewis D ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ay, Borzy J çalışmasında 2 ay, Winner çalışmasında 3 aydı. Bu çalışmanın daha uzun süreli takip edilmesinin gerek daha dramatik sonuçlar vermesi gerekse de uzun dönemli yan etkileri görmemiz açısından daha etkili olabileceğini düşünüyoruz. Diğer önemli bir nokta da PEDMIDAS anketinin hastaların ve ailelerinin hatırlama gücüne dayanıyor olmasıydı. Anketteki soruların cevaplarının subjektif verilere dayanıyor olması bizler tarafından çalışmanın bir başka kısıtlılığı olarak değerlendirildi. Çalışmanın plasebo veya başka bir grup ilaç ile etkinliğinin karşılaştırılmasının farklı ilaç etkilerinin değerlendirilmesi açısından anlamlı olacağı, bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (13,16,24-26).

Çalışmamızın sınırlılıklarına rağmen baş ağrısı sıklığında %61 ve ciddiyetinde %42'lik azalma görülmesi, ortaya çıkan yan etkilerin sıklığı, çalışmaya katılan hasta sayısı, kullanılan ilaç dozu ve kullanım süresi daha önce yapılmış çalışmalarla benzer sonuçlar göstermekteydi (13,16,24-26).

Bu çalışma çocukluk çağı kronik günlük baş ağrısı tedavisinde topiramatin güvenli, iyi tolere edilebilen ve düşük dozlarda kullanılabileceğini, diğer ilaçlara cevap alınamaması halinde tercih edilebilecek alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir.

Kaynaklar

- Brenner M, Oakley C, Lewis DW. Unusual headache syndromes in children. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:383-9.
- Hershey AD, Winner PK. Pediatric migraine: Recognition and treatment. *J Am Osteopath Assoc* 2005;105:2-8.
- Jan MM. Updated overview of pediatric headache and migraine. *Saudi Med J* 2007;28:1324-9.
- Mortimer J, Ka J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Valquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1095-101.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. International classification of headache disorders (ICHD-II). *Cephalalgia* 2004;24:23-136.
- Gladstein J, Holden EW, Peralta L, Raven M. Diagnoses and symptom patterns in children presenting to a pediatric headache clinic. *Headache* 1993;33:497-500.
- Larsson BS. Somatic complaints and their relationship to depressive symptom in Swedish adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 1991;32:821-32.
- Power SW, Gilman DK, Hershey AD. Headache and psychological functioning in children and adolescents. *Headache* 2006;46:1404-15.
- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: the utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations (summary statement). *Neurology* 1994;44:1353-4.
- Abend NS, Younkin D. Medical causes of headache in children. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:401-7.
- Cvengros JA, Harper D, Shevell M. Pediatric headache: an examination of process variables in treatment. *J Child Neurol* 2007;22:1172-81.
- Brna PM, Dooley JM. Headache in the pediatric population. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:222-30.
- Winner P, Pearlman E, Linder S, Jordan D, Fisher A, Hulihan J. Topiramate for Migraine Prevention in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache* 2005;45:1304-12.
- Hershey AD, Powers SW, Vockell B, Lecates S, Kabbouche Ma, Maynard MK. Development of A Questionnaire to Assess Disability of Migraines in Children. *Neurology* 2001;57:2034-9.
- Siberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, for the MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: Result of a large controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:490-5.
- Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J. For the migr-002 study group. Topiramate for migraine prevention: A randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:965-73.
- Diener HC, Hansen PT, Dahlof C, Lainez MJA, Sandrini G, Wang SJ et al. For the migr-003 study group. Topiramate in migraine prophylaxis: Result from a placebo controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004;251:943-50.
- Hershey A, Powers S, Vockell A, Le Cates S, Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in prevention of childhood headaches. *Headache* 2002;42:810-8.
- Phillipps TM, Bates SD, Rudnicki SA. Prophylaxis of pediatric headache with topiramate. *Neurology* 2003;60:444.
- Winner P, Jacobs D, Schmitt J. Topiramate for migraine prevention in adolescent patients. Presented at: Annual meeting of the American Academy of Neurology, 2004 april 24-may 1, San Francisco, California (poster p02.102)
- Sönmez M. Epilepsi Tedavisinde İlaç Seçimi; Yeni Antikonvülsan İlaçlar. *Güncel Pediatri* 2008;1:37-40.
- Diener Hc, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B et al. Cessation versus continuation of 6 month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:1054-62.
- Mathew N, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine and cluster headache with topiramate. *Headache* 2002;42:796-803.
- Borzy J, Koch T, Schimschock J. Effectiveness of topiramate in the treatment of pediatric chronic daily headache. *Pediatr Neurol* 2005;33:314-6.
- Ferreira J, Garcia N, Pedreira L. Topiramate in pediatric and adolescent migraine patients: A retrospective analysis. *Headache* 2002;42:453.
- Lewis D, Diamond S, Scott D, Jones V. Prophylactic treatment of pediatric migraine. *Headache* 2004;44:230-7.