

İnatçı Epilepsili Çocuklarda Ek Tedavi Olarak Topiramate Etkinliğinin ve Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

The Efficacy and Adverse Effects of Topiramate in Add on Therapy in Children with Intractable Epilepsy

Özlem Özdemir, Mehmet Okan,
Aysun N. Beyazıt*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Bursa
*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada çocukluk çağına dirençli epileptik vakalarda ek ilaç olarak topiramate tedavisinin etkinliğini ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya alınan 166 hasta (67 kız, 99 erkek) topiramate etkinliği ve yan etkiler açısından retrospektif olarak incelendi. Hastaların 82'si (%49,4) parsiyel, 8'i (%4,8) generalize, 6'sı (%3,8) sekonder generalize, 24'ü (%14,5) myoklonik epilepsi tanısı alırken, 34 hasta (%27,7) epileptik sendrom sınıfında yer aldı. Topiramate dozu 0,5 mg/kg/g dozunda başlanarak ortalama 9 mg/kg/g'e çıktı. Hastalar her kontrol sırasında nöbet sıklığı, süresi ve yan etkiler açısından değerlendirildi. İlacın etkinliği iyi (tam, >%75), kısmi (%25-75) ve kötü (%0-25) şeklinde sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 166 hastanın 85'inde (%51,2) iyi, 39'unda (%23,5) kısmi ve 42'sinde (%25,5) kötü yanıt elde edildi. Topiramate tedavisi ile parsiyel epilepsili hastaların 45'inde (%54,9) iyi, 22'sinde (%26,8) kısmi, 15'inde (%18,3) kötü yanıt, generalize epilepsili hastaların ise tümünde (n=8) iyi yanıt alınırken myoklonik epilepsili hastaların 10'unda (%41,7) iyi, 4'ünde (%16,7) kısmi ve 10'unda (%41,7) kötü yanıt elde edildi. Genel olarak topiramate tedavisi parsiyel epilepsili hastalarda generalize ve myoklonik epilepsiye göre daha etkin bulundu (p=0,008, p=0,024). Topiramate bağlı yan etki 33 hastada (%19,9) saptandı. En sık görülen yan etki somnolans (n=9, %5,4) idi. Topiramate tedavisi 33 hastada (%19,9) yanıt alınmaması, 4 hastada (%2,4) ciddi yan etkinin görülmesi, 3 hastada (%1,8) nöbet artışı ve 2 hastada da (%1,2) uzun süreli nöbetsiz izlem nedeniyle sonlandırıldı.

Sonuç: Topiramate'in inatçı epileptik vakalarda ek tedavi olarak etkinliğinin yüksek, ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle güvenilir olduğu görülmüştür. İnatçı epilepsilerde ek tedavi olarak tercih edilebileceği, ancak ilacın kendine özgü yan etkileri açısından yakın takip edilmesi gerektiği düşünüldü. (*Güncel Pediatri* 2009; 7: 125-9)

Anahtar kelimeler: Topiramate, çocukluk çağı, dirençli epilepsi, ilaç yan etki

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Özlem Özdemir
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
16059 Görükle, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 04 31
Faks: +90 224 442 81 43
E-posta: oozdemir2003@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 05.10.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2009

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.

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

SUMMARY

Introduction: The aim of this study was to evaluate the efficacy and adverse effects of topiramate add on therapy in children with intractable epilepsy.

Materials and Method: The efficacy and adverse events of topiramate were evaluated in 166 children (67 girls, 99 boys). The classification of the epilepsies were as follows: partial 82 (49.4%), generalized 8 (4.8%), secondarily generalized 6 (3.8%), myoclonic 24 (14.5%) and epileptic syndromes 34 (27.7%). Topiramate was initiated at a daily dose of 0.5-1 mg/kg, up to an approximate daily dose of 9 mg/kg. The patients were assessed for the seizure frequency, duration and adverse events during the follow-up. Response to treatment was classified as good (complete, >75%), moderately (25-75%) and poor (0-25%).

Results: Response to treatment among 166 patients were as follows: 85 (51.2%) good, 39 (23.5%) moderately and 42 (25.3%) poor. The efficacy rates according to the seizure

types were 45 (54.9%) good, 22 (26.8%) moderately, 15 (18.3%) poor for partial seizures; 8 (100%) good for generalized whereas 10 (41.7%) good, 4 (16.7%) moderately and 10 (41.7%) poor for myoclonic seizures. Generally topiramate appeared to be more effective in partial epilepsy than generalized and myoclonic epilepsy ($p=0.008$ and $p=0.024$). Adverse events were present in 33 patients (19.9%), mostly as somnolence ($n=9$, 5.4%). Topiramate was discontinued because of poor response in 33 patients (19.9%), severe adverse events in 4 (2.4%), increase in the frequency of seizures in 3 (1.8%) and long term seizure free follow-up in 2 (1.2%).

Conclusion: Topiramate seems to be highly effective and safe in intractable epileptic patients. However, the drug specific adverse events should always be kept in mind during the follow-up. (*Journal of Current Pediatrics 2009; 7: 125-9*)

Key words: Topiramate, childhood, intractable epilepsy, adverse event

Giriş

Çocukluk döneminde tekrarlayan konvülsiyonlar psikososyal gelişimde bozukluk, zeka kapasitesinde gerileme, davranış problemleri, okul uyumunda zorluklar ve yaşam boyu yetersizliğe yol açmaktadır (1,2). Bu nedenle konvülsiyonların uygun ve etkin bir şekilde tedavisi önem kazanmaktadır. İnatçı epileptik vakalar, özellikle bazı epileptik sendromlar klasik antikonvülzanlarla kontrol altına alınamamaktadır. Bu nedenle yeni antikonvülzanlara gereksinim duyulmaktadır (3). Bunlardan biri de, ana yapısına sulfamat eklenmiş bir fruktoz molekülü olan topiramattır. Topiramatin etkisini voltaj bağımlı Na^+ ve Ca^{++} kanallarının blokajı, AMPA/kainat tipi glutamat reseptörlerinin inhibisyonu, GABA'ya bağımlı Cl^- kanallarında açılma ve karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu ile yapmaktadır (4,5). Her ne kadar topiramatin parsiyel epilepsi ve generalize tonik klonik epilepsi için önerilse de inatçı her türlü epilepside kullanılmaktadır. Topiramatin West Sendromu, myoklonik astatik epilepsi ve Dravet Sendromu gibi epileptik sendromlarda ve refraktör status epileptikusta etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (6-8). Bu çalışmada parsiyel, generalize epilepsili ve epileptik sendromlu, çoklu antiepileptik ilaçlarla tedaviye dirençli hastalarda ilave topiramatin tedavisi ile alınan sonuçlar ve yan etkiler değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda izlenen ve ek tedavi olarak topiramatin kullanan 166 inatçı epileptik hasta incelendi. Çalışmaya alınan 166 hasta (67 kız, 99 erkek, ort. yaş $8,3\pm 4,8$ yıl; dağılım 3 ay-21 yıl) topiramatin etkinliği ve yan etkileri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Epilepsi ve nöbet tipi sınıflaması ILAE sınıflamasına (1989) göre yapıldı. Üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyon halinde

ve etkin serum seviyesinde olmasına karşın üç ay nöbet-siz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epilepsili hastalar olarak kabul edildi. Hastaların 82'si (%49,4) parsiyel, 8'i (%4,8) generalize, 6'sı (%3,6) sekonder generalize, 24'ü (%14,5) miyoklonik epilepsi tanısı alırken, 13'ü (%7,8) Lennox-Gastaut Sendromu, 27'si (%16,3) West Sendromlu, 3 hasta Uykuda Gelen Yavaş Diken Dalga Statusu ve 1 hasta Rett Sendromu tanısı almıştı. Konvülsiyonların başlamasından bugüne kadar geçen ortalama süre 6 yıl 2 ay (dağılım 2 ay-20 yıl) bulundu. Topiramatin dozu 0,5-1 mg/kg/g başlanarak klinik izleme göre kademeli olarak 1-2 hafta ara ile artırılarak ortalama 9 mg/kg/güne çıkıldı ve ortalama kullanım süresi 20 ± 15 ay idi (Tablo 1). Erken dönemde yan etkiler ortaya çıktığında titrasyon süresi uzatıldı. Tüm hastalardan çalışılan tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, karaciğer, böbrek fonksiyon testlerinin sonuçları değerlendirildi. Birlikte kullanılan antiepileptik ilaçların serum düzeylerine bakıldı. Tüm hastalara renal ultraso-

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Hasta sayısı	166
Erkek	99
Kız	67
Ortalama yaş	$8,3\pm 4,8$ (3 ay-21 yıl)
Epilepsi tipi (%)	
Parsiyel	82 (%49,4)
Generalize	8 (%4,8)
Sekonder Generalize	6 (%3,6)
Myoklonik	24 (%14,5)
Epileptik sendromlar	46 (%27,7)
Lennox Gestaut Sendromu	13 (%7,8)
West Sendromu	29 (%16,3)
Uykuda Gelen Elektriksel Status Epileptikus	3 (%1,8)
Rett Sendromu	1 (%0,6)
Ortalama epilepsi süresi	6 yıl 2 ay (2 ay-20 yıl)
Ortalama topiramatin kullanım süresi	20 ± 15 ay
Ortalama topiramatin dozu	9 mg/kg/gün

nografi yapıldı. Hastalar her kontrol sırasında nöbet sıklığı, şiddeti, süresi ve yan etkiler açısından değerlendirildi. İlacın etkinliği iyi (tam ve >%75), kısmi (%25-75) ve kötü (%0-25) şeklinde değerlendirildi.

SPSS 16.0 istatistik programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar ki-kare testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İki'den fazla grupların karşılaştırılmasında ise tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak hesaplandı. Anlamlılık düzeyi, $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 166 hastanın; 85'inde iyi (%51,2), 39'unda kısmi (%23,5) yanıt alınırken, 42 hastada (%25,3) kötü yanıt elde edildi. Nöbet tiplerine göre değerlendirildiğinde parsiyel epilepsili 82 hastanın 45'inde (%54,9), generalize epilepsili 8 hastanın 8'inde (%100), sekonder generalize epilepsili 6 hastanın 4'ünde (%66,7) ve epileptik sendromlu 46 hastanın 18'inde (%39,1) iyi yanıt elde edildi (Tablo 2). Topiramata alınan yanıtlar epilepsi tipleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılıklar saptandı. Topiramata parsiyel epilepside generalize ve miyoklonik epilepsiye göre daha etkin bulunurken ($p=0,008$

ve $p=0,024$), epileptik sendromlar ve sekonder generalize nöbetler açısından bir farklılık saptanmadı ($p=0,072$ ve $p=0,679$). Generalize epilepsili hastaların tümünde iyi yanıt elde edildi. Ancak bu gruptaki hasta sayısı diğer gruplara göre daha az idi. Epileptik sendromlar ile miyoklonik ve sekonder generalize epilepsi arasında da istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0,487$ ve $p=0,158$). West Sendromu'nda valproik asit ve ACTH ile klasik tedavinin ardından ikinci ilaç olarak ya da diğer yardımcı ilaçlardan sonra kullanılması kıyaslandığında ikinci ilaç olarak tercih edildiğinde daha etkin olduğu görüldü ($p=0,022$). Topiramata kullanım süresi ve etkinlik açısından epilepsi tipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 3). Topiramata bağlı yanıt toplam 33 hastada (%19,9) gözlemlendi. Çalışma süresince saptanan yan etkiler Tablo 4'te gösterildi. Yan etkiler ile topiramata kullanım dozları, kullanım süresi ve yaş arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,260$, $p=0,179$ ve $p=0,602$). Topiramata tedavisi 33 hastada yetersiz yanıt alınması, 4 hastada ciddi yan etkinin görülmesi, 3 hastada nöbet artışı ve 2 hastada da uzun süreli nöbetsiz izlem nedeniyle sonlandırıldı.

Tartışma

Yapılan kontrollü klinik çalışmalarla topiramatin geniş spektrumlu nöbet tiplerinin tedavisinde etkili ve iyi tolere edilen bir ilaç olduğu gösterilmiştir (9-11). Topiramata

Tablo 2. Hastalarımızın dağılımı ve topiramata tedavisine verdikleri yanıtlar

Etkinlik	Tümü (%)	Parsiyel (%)	Generalize (%)	Sekonder Generalize (%)	Miyoklonik (%)	Epileptik Sendrom (%)
İyi (tam, >%75)	85 (%51,2)	45 (%54,9)	8 (%100)	4 (%66,7)	10 (%41,7)	18 (%39,1)
Kısmi (%25-75)	39 (%23,5)	22 (%26,8)	-	1 (%16,7)	4 (%16,7)	12 (%26,1)
Kötü (%0-25)	42 (%25,3)	15 (%18,3)	-	1 (%16,7)	10 (%41,7)	16 (%34,8)

Tablo 3. Epilepsi tipine göre ortalama topiramata kullanım süreleri (ay) ve etkinlik ilişkisi

Epilepsi Tipi	Topiramata kullanım süresi	r	p
Parsiyel	20,86±15,86	0,093	0,406
Generalize	21,00±13,39	0,085	0,842
Epileptik Sendromlar			
West Sendromu	18,43±13,97	0,180	0,349
Lennox Gestaut Sendromu	20,71±12,86	0,440	0,132
Miyoklonik	18,25±17,88	0,161	0,451
Sekonder generalize	35,16±19,94	0,708	0,115

r= korelasyon katsayısı

hızlı absorpsiyon, uzun etki süresi ve diğer antikonvülzanlarla az etkileşimi olan uygun bir farmakokinetik profil gösterir (12).

Topiramat ile ilgili çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmakla birlikte, bu çalışmalarda tedavi etkinlik oranlarının %40-50 arasında yer aldığı ve özellikle inatçı parsiyel nöbetlerde ek ilaç olarak generalize nöbetlere göre daha etkili olduğu görülmektedir (4,5,13,14). Esas olarak parsiyel nöbetlerde etkili olduğu bilinmekle birlikte sekonder generalize nöbetlerde de etkili olduğu gösterilmiştir (15). Epileptik sendromlarda ise etkinlik değişik oranlarda yer almaktadır (16). İlacın etkinliği Lennox Gestaut Sendromu'nda %25-75, West Sendromu'nda ise %40-85 arasında değişmektedir (13,17,18). Topiramatin Uykuda Gelen Diken Dalga Statusu'nda kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bir çalışmada 9 ve 10 yaşlarında iki erkek hastada topiramatin kullanımı sonucunda bir hastanın nöbetsiz izlendiği, her ikisinin de uykudaki EEG'lerinin normale döndüğü bildirilmiştir (19). Çalışmamızda tüm hastalar değerlendirildiğinde %51,2 oranında iyi yanıt elde edildi. Diğer çalışmalarda olduğu gibi parsiyel epilepsili hastalarda daha iyi yanıt alındığı görülmekle birlikte gruplar arasında hasta sayılarının dağılımının eşit olmadığı dikkate alınmalıdır. Epileptik sendromlu hastalarda %39,1 oranında iyi yanıt alındı. West Sendromlu vakalarda yanıtın Lennox Gestaut Sendromu'na göre daha etkili olduğu görüldü. West Sendromu'nda klasik tedaviye ek olarak 2. ilaç olarak kullanıldığında daha etkin olduğu görülmüştür. Daha ileri dönemlerde tercih edildiğinde yanıtın daha kötü olmasının nedeni bu vakaların nöbetlerinin dirençli olma ihtimaline bağlanabilir. Bununla birlikte West Sendromu'nda klasik tedavi ile nöbet kontrolü sağlanamadığında topiramatin erken dönemde tercih edilebileceği düşünülebilir. Uykuda Gelen Diken Dalga Statuslu 3 hastanın birinde tedaviye yanıt alınmadığı için ilaç kesilirken, iki hasta nöbetsiz olarak takip edilmekte ancak EEG patolojileri devam etmektedir.

Tablo 4. Yan etkiler		
Yan etki	Sayı	Yüzde
Uyku hali	9	5,4
Unutkanlık	2	1,2
Hırçınlık	4	2,4
Kilo kaybı	5	3,0
Kusma	5	3,0
Konuşma bozukluğu	3	1,8
Nefrolithiaz	2	1,2
Nöbet artışı	3	1,8

Yapılan çalışmalarda maksimal etkinliğin elde edildiği doz ile ilgili değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada bu doz 2,5-7,5 mg/kg/g bulunurken bir başka çalışmada daha geniş bir aralıkta 1,2-12 mg/kg/g olarak bildirilmiştir (17,20). Ayrıca daha düşük dozlarda da (2,5-5 mg/kg/g) etkili bulunduğu ve zaman içinde etkinliğin arttığı gösterilmiştir (17). Bu çalışmada topiramatin doz aralığı 4-9 mg/kg/gün olarak bulunmuş ve doz artışı ile birlikte etkinlik arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür.

Topiramatin kognitif disfonksiyon dışında iyi tolere edilebilen bir ilaçtır (20). Diğer antikonvülzanlarla karşılaştırıldığında, döküntü, hematolojik reaksiyonlar ve hepatotoksisite gibi ciddi yan etkileri çok azdır. Sıklıkla somnolans, konsantrasyon güçlükleri ve davranış değişiklikleri gibi merkezi sinir sistemi yan etkileri yanında, anoreksi ve kilo kaybı bildirilmiştir (4,13). Bir çalışmada kognitif disfonksiyon ve kilo kaybı en sık (%28) görülen yan etki olarak bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en sık somnolans görüldü. İştahsızlık, kilo kaybı ve kusma gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkiler ikinci sırada yer aldı. Afazi, kelime bulmada güçlük gibi konuşma bozuklukları daha çok erişkinlerde görüldüğü bildirilmekle birlikte çalışmamızda 3 hastada konuşma bozukluğu görüldü. Topiramata bağlı gelişen önemli ancak nadir yan etkilerden biride nefrolithiasistir. Serebral palsi gibi fiziksel aktivitesi kısıtlı bazı vakalarda risk belirlenir hale gelebilir. Renal taş oluşumunun karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Literatürde topiramatin kullanımıyla renal taş oluşumunu normal popülasyona göre 2-4 kat arttırdığı bildirilmiştir. Saptanan taşların çok büyük bir çoğunluğu kalsiyum fosfat taşlarıdır (4,16). Bir çalışmada topiramatin kullanımıyla renal taş sıklığı %1,5-2 olarak belirtilmiştir (21). Çalışmamızda nefrolithiaz 2 hastada görüldü. Bol hidrasyon önerilerinde bulunarak, yakın takip altında tedavilerine devam edildi. Yan etkiler ilacın titrasyon hızı ve çoklu ilaçlarla tedaviden etkilenmektedir. Çocuklarda bu etkilerin zaman içinde azaldığı görülmüştür. Yan etkiler ilaç kesimini gerektirecek kadar ciddi boyutlara da ulaşabilmektedir (3). Çalışmalarda ilaç kesimine neden olacak yan etkiler çoğunlukla somnolans, aşırı kusma ve kilo kaybı, nöbette artış ve bir çalışmada da hipertermi olarak bildirilmiştir (3-5,13). Bu çalışmada somnolans, aşırı kusma ve nöbet artışı nedeniyle 7 hastanın tedavisi kesilmiştir. Antiepileptik ilaçların nöbet artışına neden olabileceği bilinmektedir. Topiramatin da %0-17 oranında nöbet artışına neden olabilir (4,17). Çalışmamızda da 3 hastada (%1,8) nöbet artışı gözlenmiştir. Anhidroz veya hipohidroz ve buna bağlı hipertermi ve enfeksiyona yat-

kınlık topiramatin yan etkileri arasındadır. Karbonik anhidraz enzim inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülen hipertermi uzamış ateşe neden olabilmektedir (3,22). Çeşitli çalışmalarda %12-25 oranında topiramate tedavisine bağlı ateş ve enfeksiyon ataklarında artış olduğuna değinilmiştir (4,6). Çalışmamızda hipertermi yakınması olan hasta olmamakla birlikte uzamış ateşle gelen hastalarda bu yan etki her zaman akılda tutulmalıdır. Enfeksiyon ataklarında da artışa neden olduğu için ayırıcı tanı çok iyi yapılmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada topiramatin inatçı epileptik vakalarda ek tedavi olarak etkinliğinin yüksek, ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle güvenilir olduğu görülmüştür. İnatçı epilepsilerde ön sıralarda tercih edilebileceği, ancak ilacın kendine özgü yan etkileri açısından da yakın izleme alınması önerilebilir.

Kaynaklar

1. Commission on Antiepileptic drugs of the International League Against Epilepsy. Guidelines for antiepileptic drug trails in children. *Epilepsia* 1994; 35:94-100.
2. Binnie CD. Cognitive impairment: is it inevitable? *Seizure* 1994; 3:17-22.
3. Yılmaz K, Tatlı B, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Çocukluk çağı epilepsilerinde topiramatin etkinliği. *Epilepsi* 2003; 9:151-4.
4. 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; 41:82-5.
5. Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol* 2000; 15:22-6.
6. Glauser TA. Topiramate use in pediatric patients. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:8-12.
7. 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.
8. Aykutlu E, Baykan B, Gürses C, Bebek N, Büyükbabani N, Gökyiğit A. Add-on therapy with topiramate in progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6:260-3.
9. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-,400-, and 600-mg daily dosages. *Topiramate YD Study Group. Neurology* 1996; 46:1684-90.
10. Christensen J, Andreasen F, Poulsen JH, Dam H. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2003; 61:1210-8.
11. Biton V, Montouris GD, Ritter F. Randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YTC Study Group. Neurology* 1999; 22:1330-7.
12. Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 1999; 20:339-44.
13. Mikaeloff Y, de Saint Martin A, Mancini J, Peudenier S, Pedespan JM, Vallee L. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53:225-32.
14. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD001417.
15. Pledger G, Reife RA, Lim P, Karim R. Overview of topiramate efficacy from adjunctive therapy trials. *Epilepsia* 1995; 35:150.
16. Glauser TA. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38:37-41.
17. Moreland EC, Griesemer DA, Holden KR. Topiramate for intractable childhood epilepsy. *Seizure* 1999; 8:38-40.
18. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39:1324-8.
19. Garcia-Penas JJ. Antiepileptic drugs in the treatment of autistic regression syndromes. *Rev Neurol* 2005; 40:173-6.
20. 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 Research* 2001; 43:255-60.
21. Natsch S, Hekster YA, Keyser A, Dekers CL, Meinardi H, Renier WO. Newer anticonvulsant drugs: role of pharmacology, drug interactions and adverse reactions in drug choice. *Drug Safety* 1997; 17:228-40.
22. 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.