

Gabapentine

Synoniemen

Neurontin

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

maandag 27 oktober 2014 18:14:00

Geldt voor: Kinderen en volwassenen die gabapentine gebruiken ter behandeling van epilepsie

Monstermateriaal: Stolbuis, bepaling in serum.

Lithium-heparinebuis, bepaling in plasma.

Afnametijdstip: dalspiegel

Bewaarcondities: 2 jaar bij -20°C

Interpretatie: Therapeutische concentraties: 2 – 20 mg/L

Toxische concentraties: > 25 mg/L

Inleiding

Gabapentine is een 2e generatie anti-epilepticum. Het is geregistreerd voor epilepsie met partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie (bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar als adjuvans of monotherapie, bij kinderen vanaf 6 jaar als adjuvans) en voor neuropatische pijn. [1]

Gabapentine is qua structuur verwant aan gamma-aminoboterzuur (GABA), het werkingsmechanisme is echter nog niet opgehelderd. Het grijpt niet aan op de GABA-receptor en is geen GABA-agonist. Het vermindert waarschijnlijk de neuronale gevoeligheid via binding aan de alfa2-delta-subeenheid van de spanningsafhankelijke calciumkanalen. [1, 2]

TDM wordt veel toegepast bij gebruik van gabapentine ter behandeling van epilepsie, maar er zijn weinig onderzoeken gedaan naar de relatie tussen serumconcentraties en effectiviteit en toxiciteit. [1]

Doseringsrichtlijnen

Dosering bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:

	Oraal
Onderhoudsdosering	In 3 dagen ophogen tot 3dd 300 mg, maximaal 3dd 1200 mg. Doseringsinterval: maximaal 12 uur. [1]
Verminderde nierfunctie	Dosisaanpassing is nodig vanaf een creatinineklaring van 50-80 ml/min en lager.[1]
Hemodialyse	Geef na elke dialyse een aanvullende dosis van 200 - 300 mg. [1,2]

Dosering bij kinderen van 6-11 jaar:

	Oraal
Oplaadschema	10-15 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 3 doses. In 3 dagen opbouwen tot onderhoudsdosering.
Onderhoudsdosis	25-35 mg/kg lichaamsgewicht per dag in 3 doses. Doseringsinterval: maximaal 12 uur. [1]

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Een dalspiegel is de meest ideale monsterafname. Steady-state van gabapentine wordt bereikt binnen 24 tot 48 uur.[3, 4]

Interpretatie resultaten

Vanwege het ontbreken van gerandomiseerde studies is er over de streefwaarden wereldwijd geen consensus.

Onder een serumconcentratie van 2 mg/L heeft gabapentine geen therapeutisch effect. [6] Mirza et al. hebben therapeutische concentraties van 2 tot 10 mg/L gevonden in een studie met 12 patiënten. Zij konden geen therapeutische verbetering aantonen bij een concentratie hoger dan 12 mg/L. [7] In een andere studie met hoge doses gabapentine, vonden Wilson et al. therapeutische serumconcentraties van 6 tot 21 mg/L, er was echter 1 patiënt die een therapeutisch effect en geen bijwerkingen had bij een serumconcentratie van 68 mg/L. [8] De monsters zijn in beide onderzoeken op hetzelfde moment ten opzichte van de toediening afgenomen, het exacte tijdstip is echter niet bekend. [7,8]

Over het algemeen worden in patiënten met therapeutische doseringen serum concentraties bereikt van 2 tot 20 mg/L. [3,5] De International League Against Epilepsy (ILAE) Commission on Therapeutic strategies beveelt referentiewaarden aan van 2 tot 20 mg/L [3]

Bij serumconcentraties boven 25 mg/L is de kans op toxicologische verschijnselen verhoogd (verminderd bewustzijn, ataxie, duizeligheid, zwakte, myocloniën en verwarring). Tevens is extra voorzichtigheid geboden bij hoge serumconcentraties in combinatie met een verminderde nierfunctie en hoge leeftijd. [10]

Overwegingen voor TDM bij gabapentine zijn: compliance, verminderde nierfunctie, therapie optimalisatie in geval van onvoldoende of geen respons.

Toxiciteit

Een verhoogde frequentie van toxiciteit is waargenomen bij een serumconcentraties hoger dan 25 mg/L. De patiënten met toxicologische verschijnselen hadden veelal een verminderde renale functie. [10] Er zijn tevens gevallen bekend van patiënten met een verminderde nierfunctie die toxicologische verschijnselen kregen bij een serumconcentratie hoger dan 15,1 mg/L. [10]

Toxiciteit manifesteert zich voornamelijk als verminderd bewustzijn, ataxie, duizeligheid, zwakte, myocloniën en verwarring. Bijwerkingen van gabapentine zijn dosis-afhankelijk en reversibel. [9,10] Doordat toxiciteit van gabapentine weinig voorkomt worden genoemde verschijnselen vaak niet herkend als gabapentine toxiciteit. [10]

Patiënten met verschillende comorbiditeiten, hoge leeftijd en bestaande afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel hebben meer kans op gabapentine toxiciteit. [10]

Achtergrondinformatie

Absorptie

Gabapentine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal, na 2-3 uur wordt de maximale serumconcentratie bereikt. [5,9,11] Gabapentine wordt getransporteerd via de LAT1 transporter, voornamelijk in de dunne darm. Het wordt minimaal opgenomen in het colon waardoor de absorptie van gabapentine niet volledig is. De absorptie is dosis afhankelijk, waarschijnlijk door verzadiging van het LAT-1 transportsysteem. [5,9,11] De biologische beschikbaarheid in volwassenen is ongeveer 60% bij doses tot 1800 mg/dag. [4,5,9,11,12] Bij hogere doses daalt de biologische beschikbaarheid door verminderde opname (bij een dosis van 1600 mg elke 8 uur is de biologische beschikbaarheid slechts 28%). [4,9]

De variabiliteit van de Cmax en AUC van gabapentine is 20-30%. Dit wordt veroorzaakt door het verzadigbare absorptieproces en de interindividuele variatie in dit proces. De Tmax neemt toe naarmate de dosis toe neemt. [9]

Distributie

Gabapentine bindt niet aan plasma-eiwitten. [5, 9] Gabapentine bereikt in de cerebrospinale vloeistof (CSF) een concentratie van 9 – 14% van de plasmaconcentratie. De concentratie in het CSF neemt toe met de tijd en na herhaalde toedieningen. [9]

Gabapentine bereikt vergelijkbare concentraties in de moedermelk als in plasma. [9]

Het verdelingsvolume van gabapentine is ongeveer 0,9 L/kg. Het is een relatief klein verdelingsvolume wat overeenkomt met het totale lichaamswater. Dit is in overeenstemming met de hoge water oplosbaarheid van gabapentine, de lage lipofiliteit en het feit dat het nauwelijks bindt aan weefsels. [9,11]

Metabolisme

Gabapentine wordt niet gemetaboliseerd. [5, 9, 11] Minder dan 1% van de dosis wordt door de mens als metabolieten uitgescheiden. [9]

Excretie

De halfwaardetijd is 5 tot 9 uur bij een normale nierfunctie. [4, 5, 11] Het wordt voor 95% onveranderd uitgescheiden door de nieren. Het is niet bekend of gabapentine onderhevig is aan het reabsorptie proces in de nieren. Renale tubulaire secretie is echter wel van belang bij de eliminatie van gabapentine. [9,13]

Invloed van nierfunctie

Gabapentine wordt volledig renaal geklaard waardoor de serumconcentratie gecorreleerd is met de renale functie. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is dosisaanpassing noodzakelijk. [1, 9, 11]

Gabapentine wordt geklaard gedurende hemodialyse. Tijdens een 4 uur durende behandeling wordt de serumconcentratie van gabapentine met 50% verlaagd. [1]

Invloed van leeftijd

In Nederland is gabapentine niet geregistreerd voor kinderen < 6 jaar. [1] Er zijn echter verschillende onderzoeken die aantonen dat bij kinderen < 5 jaar hogere doses nodig zijn om een gelijke blootstelling te krijgen. Een onderhoudsdosering van 35 – 45 mg/kg/dag (30% verhoging) wordt daarom aangeraden bij kinderen < 5 jaar. [12,14] Het is onduidelijk of dit veroorzaakt wordt door een verminderde opname of door een verhoogde klaring. [14] In oudere patiënten kan een hoge serumconcentratie veroorzaakt worden door een verlengde verblijftijd in de darm (door verminderde darmmotiliteit) en een verminderde nierfunctie. [12] Dosisaanpassing bij ouderen is nodig op basis van de renale functie. [11,12]

Interacties

Cimetidine kan een verlaging van de renale klaring van gabapentine veroorzaken door remming van de renale tubulaire secretie. [4, 5, 11] Antacida die aluminium of magnesium bevatten kunnen de absorptie van gabapentine tot 20% verminderen. [4,7] Morfine vermindert de mobiliteit van de dunne darm waardoor de opname van gabapentine kan toenemen door een verlengde verblijftijd in de dunne darm. [9]

Invloed van voedsel

Een normale maaltijd en een vetrijke maaltijd zorgen voor een toename van ongeveer 10% in de C_{max} en AUC, zonder een significante verandering van de T_{max}. Deze toename is niet klinisch relevant waardoor er geen dosisaanpassing nodig is wanneer gabapentine wordt ingenomen met voedsel. [9]

PK parameters

-

Populatiemodellen

Nog niet beschikbaar

Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), 2012
2. Micromedex 2.0, Thomson Healthcare Products, laatst bezocht 23-01-2012, 15.00 uur.
3. Patsalos P.N., Berry D.J., Bourgeois B.F.D., Cloyd J.C., Glauser T.A., Johannessen S.I., Leppik I.E., Tomson T., Perucca E., Antiepileptic drugs —best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia* 2008, 49(7):1239–1276,
4. Johannessen S., Tomson T., Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs. When is monitoring needed?, *Clinical Pharmacokinetics*, 2006, 45 (11): 1061-1075
5. Matthew D. Krasowski , Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications *Pharmaceuticals* 2010, 3, 1909-1935;
6. Sivenius, J.; Kälviäinen, R.; Ylinen, A.; Riekkinen, P. A double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991, 32, 539–542.
7. Mirza W., Jafri A.H., Ali S., Role of gabapentin levels in the control of partial seizures. *Epilepsia* 1999, 40 (suppl 7) :145
8. Wilson EA, Sills GJ, Forrest G, Brodie MJ. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Research*, 1998 29:161–166.
9. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin, *Clinical Pharmacokinetics* 2010, 49 (10):661-669
10. Zand L., McKian K.P., Qian Q., Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause of morbidity, *The American journal of medicine*, 2010, 123, 367-373
11. Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J. et al, Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs, *Therapeutic Drug Monitoring* 2003, 25: 347-363.
12. Armijo J.A., Pena M.A., Adin J., Vega-Gil N., Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio, A preliminary multivariate analysis, *Therapeutic Drug Monitoring* 2004, 26: 633-637.
13. Ouellet D., Bockbrader H.N., Wesche D.L., Shapiro D.Y., Garofalo E., Population pharmacokinetics of gabapentin in infants and children, *Epilepsy Research*, 2001 Dec;47(3):229-41

14. Perucca E., Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of Age, *Clinical Pharmacokinetics* 2006; 45 (4): 351-363

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: drs. P.S. van Egmond, apotheker; A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Februari 2012.

Bijlage

Revisie