

# Topiramaat

## Synoniemen

Epitomax, Topamax

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

**Laatst bijgewerkt:**

zondag 19 oktober 2014 17:24:00

**Indicatiegebied:** Adjuvans of als monotherapie bij patiënten met epilepsie met partiële aanvallen en/of gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en als adjuvans bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut

**Monstermateriaal:** Stolbuis, lithium heparinebuis of Dried Blood Spot. De bepaling wordt uitgevoerd in serum, plasma of DBS.

**Afnametijdstip:** Voor de dosis

**Bewaarcondities:** Serum in de vriezer bij -20°C. Kan ongekoeld worden verzonden

<b>Interpretatie:</b>	Therapeutisch	2-20 mg/L
	Toxisch	> 25 mg/L

## Inleiding

Topiramaat behoort tot de groep nieuwere (niet-klassieke) anti-epileptica. Topiramaat is geregistreerd als adjuvans of als monotherapie bij patiënten met epilepsie met partiële aanvallen en/of gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen en als adjuvans bij patiënten met het syndroom van Lennox-Gastaut. Topiramaat wordt verder als middel van tweede keus toegepast bij het syndroom van West en fotosensibele epilepsie.

## Doseringsrichtlijnen

Volwassenen      Onderhoudsdosis 200-400 mg/dag in 2 dosis [1]

Kinderen vanaf 2 jaar      Onderhoudsdosis 5-9 mg/kg/dag in 2 dosis [2]

Bij het instellen van de therapie wordt een opbouwschema gehanteerd. Volwassenen aanvankelijk 25-50 mg 1x per dag 's avonds gedurende 1 week, vervolgens dosering elke 1-2 weken verhogen met 25-50 mg per dag in 1-2 doses. Kinderen vanaf 2 jaar aanvankelijk 1-3 mg/kg lichaamsgewicht 1x per dag gedurende 1 week, vervolgens met tussenpozen van 1-2 weken dosering verhogen met 1-3 mg/kg per dag. Bij monotherapie van partiële aanvallen bij kinderen van 6-18 jaar wordt een lagere onderhoudsdosering geadviseerd: 2 mg/kg/dag in 2 dosis [2].

Bij een creatinineklaring van 10-50 ml/min: 50% van de standaarddosis; geldt voor zowel het titratieschema als de onderhoudsdosering

## Referentiewaarden

-

## Spiegelafname

Spiegels worden voor de dosis afgenomen (dalspiegels).

Voor de meting van de topiramaat concentratie in serum en plasma zijn diverse immunoassay's beschikbaar: FPIA [3] en QMS [4]. Daarnaast zijn er meerde capillaire GC methoden gepubliceerd gebruikmakend van vlamionisatie (FID) [5], NP [6] en massaspectrometrie (MS) [7] detectie, alsmede

LC/MS/MS methoden [8;9]

## Interpretatie resultaten

In een artikel uit 1995 worden de gemeten serumconcentraties uit drie dubbelblind placebo gecontroleerde add-on studies gerapporteerd. The resultaten suggereren dat de controle van de aanvallen verbeterde bij serum topiramaat concentraties in het nauwe bereik van 3,5-5 mg/L [10]. In een andere studie zijn 3 serumconcentraties vergeleken (<1,7 mg/L; 1,7–10 mg/L; >10 mg/L). In deze studie wordt een significante correlatie gevonden tussen de topiramaat concentratie en mediane aanvalsvrije periode [11]. Penovich et.al. laten een trend zien naar hogere topiramaat concentraties (>10 mg/L) bij patiënten met een verbetering in vergelijking met patiënten zonder aanvalsreductie [12]. Anderzijds rapporteren Lhatoo et.al. mediane topiramaat concentraties van 7 mg/L bij responders en 9 mg/L in patiënten die aanvalsvrij zijn, vergeleken met 6 mg/L bij patiënten bij wie topiramaat was gestopt vanwege bijwerkingen. Er is een grote variatie in de relatie tussen serumconcentraties en therapeutische en toxische effecten [13]. In een andere studie is een gunstige respons verkregen van 70% bij 170 patiënten met refractaire (meestal partiele) epilepsie, waarvan 23% aanvalsvrij wordt. De doseringen waren zeer variabel en de serumconcentraties liepen uiteen van 2,4 tot 18 mg/L [14]. In een triple-blind, concentratie-gecontroleerd, parallelle groep studie zijn 65 patiënten gerandomiseerd naar een van de drie vooraf gespecificeerde serumconcentraties (laag = 2 mg/L, medium = 10 mg/L en hoog = 19 mg/L) [15]. Patiënten bij wie de medium serumconcentratie werd nagestreefd hadden de beste uitkomst met betrekking tot aanvalsreductie. De patiënten in de medium en hoog groep ervaren meer bijwerkingen dan de patiënten in de laag groep. De auteurs concluderen dat een optimale respons hoogstwaarschijnlijk wordt bereikt bij serumconcentraties tussen 2 - 10 mg/L [15]. In de meeste studies die tot op heden zijn gepubliceerd zijn concentraties in de orde van 5-20 mg/L gerapporteerd, bij patiënten die met therapeutische doses topiramaat zijn behandeld [16]. In de AGNP (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) consensus wordt bij het gebruik als stemmingsstabilisator een therapeutische referentie waarde van 2-8 mg/L aanbevolen [17]. Op basis van deze literatuur stellen we het therapeutisch bereik op 2-20 mg/L. Omdat bij hogere concentraties vooral de bijwerkingen toenemen, is de toxische concentratie op 25 mg/L gesteld.

Indicaties voor TDM van Topiramaat:

- Controle therapietrouw
- Gebrek aan of onvoldoende response bij adequate dosering
- Verdenking op overdosering
- Bijwerkingen bij therapeutische dosering
- Geneesmiddelinteracties
- Bepaalde patiëntgroepen, zoals kinderen en ouderen (>65 jaar)
- Verminderde nier- en/of leverfunctie
- Zwangerschap

## Toxiciteit

Bij overdosering zijn lethargie, spraakstoornissen, wazig zien, hypotensie, metabole acidose en hypokaliëmie gemeld. Behandeling van een overdosering is ondersteunend en symptomatisch. Bij ernstige neurologische effecten, nierfunctiestoornissen, electrolytstoornissen, bij niet reageren op therapie kan hemodialyse toegepast worden.

## Achtergrondinformatie

Topiramaat wordt na orale inname snel geabsorbeerd (T<sub>max</sub>, 2-4 uur) met een biologische beschikbaarheid van 81-95% [18]. Het verdelingsvolume van topiramaat is 0,6 – 1 L/kg. Topiramaat wordt voor 15% gebonden aan serumeiwitten, maar heeft een hoge affiniteit en lage capaciteit binding aan erythrocyten [19]. Er is een lineaire relatie tussen topiramaat dosis en serum concentratie. Tussen 55% en 97% van de dosis wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden [20-23]. Topiramaat wordt niet uitgebreid gemetaboliseerd. Er worden door hydroxylering, hydrolyse en glucuronidering zes metabolieten gevormd, elk 5% van de toegediende dosis of minder. Bij patiënten met enzyminducerende comedicaatie wordt de hepatische klaring belangrijker en dit kan leiden tot verdubbeling van de klaring [24;25]. De steady state concentratie wordt na 4-8 dagen bereikt en bij nierfunctiestoornissen na 10-15 dagen. De halfwaardetijd is 19-25 uur.

### *Pediatrische populatie*

Topiramaat wordt door kinderen 25-170% sneller geklaard dan door volwassenen [26;27].

### *Invloed van voedsel*

Gelijktijdige inname met voedsel vertraagt de topiramaat absorptie met ongeveer 2 uur, de maximale serum concentratie verandert niet [28].

### *Effect van nierfunctie*

Bij een matige nierfunctiestoornis (Cl<sub>cr</sub> 30 – 69 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) en ernstige stoornis (Cl<sub>cr</sub> kleiner dan 30 ml/min/m<sup>2</sup>) is de klaring van topiramaat resp. 42% en 54% verminderd.

### Farmacogenetica

## Interacties

### *Geneesmiddelinteracties*

Topiramaat induceert het CYP3A4 en inhibeert CYP2C19.

De topiramaat concentratie daalt door bosentan, carbamazepine, efavirenz, etravirine, fenobarbital, fenytoïne, nevirapine, primidon, rifabutine en rifampicine [29].

Hydrochloorthiazide verhoogt de absorptie van topiramaat met ong. 30% [29].

## PK parameters

Patientengroep	F (%)	Cl/F (l/uur)	CLr/F	V/F (l/kg)	t½ (u)	% eiwit	Tmax	Ref
volwassenen	90%	1,2 - 2,4	1,08	0,6 - 0,8	20 - 30	9 - 17	2 - 3	[23;29]
kinderen		42-66% hoger						[26]
+ Enzyminducerende middelen		3						[23]

## Populatiemodellen

Jovanović et.al. hebben een populatiemodel gepubliceerd op basis van TDM data van 78 patiënten tussen 19 en 67 jaar [30]. In dit model zijn de carbamazepine dosis en de nierfunctie significante covariaten.

$$Cl / F(l / uur) = 1,53 * \left( 1 + \frac{0,476 * CBZ}{1000} \right) * \exp(0,00476 * \{MDRD - 92,72\})$$

$$V/F = 0,575 * LG$$

met CBZ = de dagdosis carbamazepine in mg en de MDRD in ml/min

Bouillon-Pichault et.al. hebben een populatiemodel gepubliceerd op basis van de intensieve metingen bij 22 kinderen tussen 6 maanden en 4 jaar [31].

$$Cl / F(l / uur) = 1,15 * EI + 0,608 * (1 - EI)$$

$$V / F(l) = 28,6 * \left( \frac{LG}{70} \right)^{0,686} * \left( \frac{Lft}{2,34} \right)^{0,305}$$

$$k_a(uur^{-1}) = 1,04$$

$$Tlag(uur) = 0,309$$

Waarin EI = enzyminducerend middel

## Literatuur

1. Informatorium Medicamentorum, 2013 Edition, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie (KNMP), 2013.
2. NKFK kinderformularium. Topiramaat. NKFK Kinderformularium . 15-12-0013.  
Ref Type: Internet Communication
3. Berry DJ, Patsalos PN. Comparison of topiramate concentrations in plasma and serum by fluorescence polarization immunoassay. Ther Drug Monit. 2000; 22: 460-464.
4. Berry D, Clarke LA, Khan R. Evaluation of the new QMS topiramate immunoassay on the Olympus AU 640. Epilepsia 2010; 51: 152.
5. Holland ML, Uetz JA, Ng KT. Automated capillary gas chromatographic assay using flame ionization detection for the determination of topiramate in plasma. J.Chromatogr. 1988; 433: 276-281.
6. Riffitts JM, Gisclon LG, Stubbs RJ, Palmer ME. A capillary gas chromatographic assay with nitrogen phosphorus detection for the quantification of topiramate in human plasma, urine and whole blood. J.Pharm.Biomed.Anal. 1999; 19: 363-371.
7. Chen S, Carvey P. Validation of liquid-liquid extraction followed by flow-injection negative ion electrospray mass spectrometry assay to Topiramate in human plasma. Rapid Commun.Mass Spectrom. 2001; 15: 159-163.
8. Christensen J, Hojskov CS, Poulsen JH. Liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for topiramate analysis in plasma and cerebrospinal fluid: validation and comparison with fluorescence-polarization immunoassay. Ther Drug Monit. 2002; 24: 658-664.
9. Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Simple and rapid liquid chromatographic-turbo ion spray mass spectrometric determination of topiramate in human plasma. J.Chromatogr.B Biomed.Sci.Appl. 2001; 761: 133-137.
10. Reife RA, Pledger G, Doose DR, Lim P, Ward C. Topiramate PK/PD analysis. Epilepsia 2013; 36 (Suppl 3): S152.
11. Twyman RE, Ben-Menachem E, Veloso F, Banhoff MAM, Wu SC. Plasma topiramate (TPM) concentration vs. therapeutic response during monotherapy. Epilepsia 1999; 40: 111-112.
12. Penovich PE, Schroeder M, Gates JR, Morriarty GL. Clinical experience with topiramate: correlation of serum levels with efficacy and adverse effects. Epilepsia 1997; 38: 181.
13. Lhatoo SD, Wong IC, Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. Epilepsia 2000; 41: 338-341.
14. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. Epilepsia 2000; 41: 977-980.

15. Christensen J, Andreasen F, Poulsen JH, Dam M. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1210-1218.
16. Johannessen SI, Battino D, Berry DJ et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit.* 2003; 25: 347-363.
17. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.
18. Easterling DE, Zakszewski T, Moyer MD, Margul BL, Marriott TB, Nayak RK. Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant in humans. *Epilepsia* 1988; 29: 662.
19. Dose DR, Streeter AJ. Topiramate: Chemistry, biotransformation and pharmacokinetics. In: *Antiepileptic Drugs* ed Perucca E., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 727-734.
20. Bialer M. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 24: 441-452.
21. Apfelberg DB, Maser MR, Lash H, Kaye RL, Britton MC, Bobrove A. Rheumatoid hand deformities: pathophysiology and treatment. *West J Med.* 1978; 129: 267-272.
22. Patsalos PN, Sander JW. Newer antiepileptic drugs. Towards an improved risk-benefit ratio. *Drug Saf* 1994; 11: 37-67.
23. Perucca E, Bialer M. The clinical pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. Focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet.* 1996; 31: 29-46.
24. Britzi M, Perucca E, Soback S et al. Pharmacokinetic and metabolic investigation of topiramate disposition in healthy subjects in the absence and in the presence of enzyme induction by carbamazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 378-384.
25. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, Kramer LD, Nayak RK, Dose DR. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996; 37: 774-780.
26. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet.* 2006; 45: 351-363.
27. Rosenfeld WE, Dose DR, Walker SA, Baldassarre JS, Reife RA. A study of topiramate pharmacokinetics and tolerability in children with epilepsy. *Pediatr Neurol.* 1999; 20: 339-344.
28. Dose DR, Walker SA, Gisclon LG, Nayak RK. Single-dose pharmacokinetics and effect of food on the bioavailability of topiramate, a novel antiepileptic drug. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36: 884-891.
29. Product Information: TOPAMAX(R) oral tablets capsules, topiramate oral tablets capsules. 2012. Titusville, NJ, Janssen Pharmaceuticals, Inc. (per FDA).  
Ref Type: Report
30. Jovanovic M, Sokic D, Grabnar I et al. Population pharmacokinetics of topiramate in adult patients with epilepsy using nonlinear mixed effects modelling. *Eur J Pharm Sci.* 2013; 50: 282-289.
31. Bouillon-Pichault M, Nabbout R, Chhun S et al. Topiramate pharmacokinetics in infants and young children: Contribution of population analysis. *Epilepsy Res.* 2011; 93: 208-211.

## Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog.

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Februari 2014.

## Bijlage

## Revisie