
Topiramat – et nytt antiepileptikum

KLINIKK OG FORSKNING

TORLEIV SVENDSEN*

SVEIN I. JOHANNESSEN

KARL O. NAKKEN

Statens senter for epilepsi

Postboks 900

1303 Sandvika

* Nåværende adresse:

Nevrologisk avdeling

Lillehammer fylkessykehus

2600 Lillehammer

Topiramat er et nytt bredspektret antiepileptikum som ble registrert i Norge i 1997. Medikamentet er det nyeste blant flere antiepileptika som er registrert de siste årene. Ved Statens senter for epilepsi har det vært i bruk på registreringsfritak siden 1990 hos pasienter med vanskelig kontrollerbar epilepsi. I denne artikkelen presenteres våre kliniske erfaringer med medikamentet.

Vi har foretatt en åpen retrospektiv studie blant 114 voksne pasienter, hovedsakelig med intraktable partielle anfall. Alle fikk topiramat i tillegg til andre antiepileptika, og i gjennomsnitt ble de fulgt i 2,3 år. Fire pasienter (3,5 %) ble anfallsfrie, og 56 pasienter (49 %) fikk > 50 % anfallsreduksjon. Bivirkninger ble registrert hos 82 pasienter (72 %), og hos 54 pasienter (47 %) måtte medikamentet seponeres på grunn av uakseptable bivirkninger og/eller manglende effekt. De hyppigste bivirkninger var vekttap, tretthet, atferdsforstyrrelser og kognitive forstyrrelser.

Våre resultater bekrefter inntrykket av at topiramat er et effektivt medikament i behandlingen av pasienter med refraktær epilepsi. Bivirkninger kan være et problem, men lav startdose, langsom doseøkning og topiramat brukt alene kan redusere dette problemet.

Det er ca. 40 000 personer med epilepsi i Norge. Av disse har 20 – 30 % (8 000 – 12 000) dårlig anfallskontroll (1). De siste ti årene er det markedsført flere nye antiepileptika som har vært til god hjelp for mange pasienter med alvorlig epilepsi. For nevrologer og nevropediatere er det blitt viktig å lære de nye medikamentene å kjenne, spesielt effekt- og bivirkningsprofil, virkningsmekanismer og interaksjonsproblematikk.

Topiramat er et nytt bredspektret antiepileptikum som ble registrert i Norge i 1997 til bruk som tilleggsmedikasjon hos pasienter med partielle epileptiske anfall. Virkningsmekanismen er ikke fullstendig klarlagt, men medikamentet synes å ha flere virkemåter: Det blokkerer spenningsavhengige natriumkanaler, det potenserer GABA-mediert inhibisjon ved å påvirke GABAA-reseptoren, det hemmer glutamatmediert eksitasjon ved å blokkere enkelte glutamatreseptorer (kainat og AMPA) og det hemmer spenningsavhengige kalsiumkanaler. I tillegg er topiramat en svak karbonanhydrasehemmer (2, 3).

Topiramat har en fordelaktig farmakokinetikk med rask absorpsjon, god biotilgjengelighet, lav proteinbinding i serum, ingen aktive metabolitter, lineær kinetikk og vesentlig renal utskilling. Halveringstiden er relativt lang, 20 – 30 timer, men er kortere, 12 – 15 timer, ved samtidig behandling med enzyminduserende antiepileptika. Som for andre antiepileptika er halveringstiden for topiramat kortere hos barn enn hos voksne (4).

Det er påvist få farmakokinetiske interaksjoner. Enzyminduserende antiepileptika som fenytoin og karbamazepin kan redusere serumkonsentrasjonen av topiramat med opptil 50 %.

Topiramat kan øke serumkonsentrasjonen av fenytoin inntil 25 % hos noen pasienter, og en reduksjon av fenytoindosen kan være nødvendig i tilfelle bivirkninger. Medikamentet øker omsetningen av østrogen i p-piller, som derfor bør inneholde > 35 µg østrogen (4).

Sammenhengen mellom klinisk effekt og serumkonsentrasjonen av topiramat er mangelfullt utredet, men pasienter med klinisk effekt har som oftest serumkonsentrasjoner i området 6 – 75 µmol/l (5).

De dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene som ble utført med topiramat som tilleggsmedikasjon ved partielle anfall i begynnelsen av 1990-årene (6 – 12), viste svært lovende resultater. Metaanalyser av randomiserte studier med de nye antiepileptika (13) viste at topiramat var det mest potente, men medikamentet hadde også en del bivirkninger. De siste års studier har vist at det også kan ha god effekt ved generaliserte anfallsformer (14 – 16).

Til Statens senter for epilepsi blir det hovedsakelig henvist pasienter med anfall som er vanskelige å kontrollere. Mange behandles med flere antiepileptika og kan i tillegg til sine anfall også ha andre problemer av nevrologisk eller psykiatrisk art. Ved Statens senter for epilepsi har topiramat vært i bruk på registreringsfritak siden begynnelsen av 1990-årene. I denne artikkelen presenteres våre kliniske erfaringer med medikamentet.

Materiale og metode

Vi har foretatt en åpen, retrospektiv studie der vi registrerte alle voksne pasienter som ble behandlet med topiramat ved Statens senter for epilepsi i 1996 og 1997 og noen pasienter behandlet i 1998. I alt 114 pasienter, 57 kvinner og 57 menn, med gjennomsnittsalder 35,2 år (17 – 60 år), inngikk i studien. Pasientene var dels inneliggende og dels polikliniske. 73 av pasientene (64 %) var normalt fungerende, mens 41 (36 %) var mentalt retarderte, 24 (21 %) i moderat til alvorlig grad. Ingen hadde tilfredsstillende anfallskontroll, til tross for optimale doser av andre antiepileptika. Alle hadde hatt mer enn to anfall per måned siste år før behandlingsstart.

98 pasienter (86 %) hadde partiell epilepsi med enkle og/eller komplekse anfall med og uten sekundær generalisering. Hos 33 av disse (34 %) var etiologien kjent. 16 pasienter (14 %) hadde en generalisert epilepsi, hvorav fire hadde juvenil myoklon epilepsi og fire Lennox-Gastauts syndrom. Pasientene hadde hatt epilepsi i gjennomsnittlig 21,8 år (1 – 52 år), og antall tidligere forsøkte antiepileptika var gjennomsnittlig 5,8 (1 – 13 medikamenter).

Hos 107 av de 114 pasientene ble topiramat gitt som tilleggsmedikasjon: Hos 50 pasienter i kombinasjon med ett antiepileptikum, hos 46 med to og hos 11 med tre antiepileptika. Hyppigst brukt var karbamazepin (40 pasienter), okskarbazepin (uregistrert i Norge) (30 pasienter), lamotrigin (30 pasienter), valproat (23 pasienter) og fenobarbital (16 pasienter). Sju pasienter brukte bare topiramat etter seponering av tidligere medikasjon.

Topiramat ble brukt i doser fra 25 mg til 1 000 mg (gjennomsnittlig 270 mg) per døgn (tab 1), hovedsakelig gitt som to døgndoser. Opptappingstakten varierte fra 25 mg/2 uker til 100 mg/uke. Vedlikeholdsdosen ble bestemt ut fra klinisk effekt og bivirkninger. Pasientene ble fulgt enten ved poliklinisk kontroll hver annen til tredje måned eller ved innleggelse. Oppfølgingstiden er beregnet fra behandlingsstart til siste kontakt eller til seponering av medikamentet. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 2,3 år (0,3 – 7,6 år). For gruppen som fortsatt bruker topiramat er gjennomsnittlig oppfølgingstid 1,9 år. Kun to pasienter har brukt medikamentet lenger enn tre år.

Tabell 1

Døgndoser av topiramat (n = 114 pasienter)

Døgndoser (mg)	Antall pasienter
25 – 99	6
100 – 199	26
200 – 299	34
300 – 399	21
400 – 599	20

Døgndoser (mg)	Antall pasienter
600 – 1 000	7

Pasientenes anfall ble registrert på anfallskalendere utfylt av pasientene selv eller deres pårørende. Det ble gjort sammenlikninger av anfallstyper og anfallsfrekvens før og under behandlingen med topiramat. Hematologiske undersøkelser ble foretatt ved de fleste kontroller. EEG-registrering ble utført hos alle pasientene.

Resultater

Klinisk effekt

Effekten av topiramat på pasientenes anfallsfrekvens er vist i tabell 2. Fire pasienter (3,5 %) ble anfallsfrie (oppfølgingstid 0,8 – 6,5 år). 60 pasienter (53 %) hadde en anfallsreduksjon på > 50 %, hvorav 36 hadde en anfallsreduksjon på > 75 %. 28 pasienter (25 %) hadde ingen sikker effekt, og fire (3,5 %) fikk en mulig forverret anfallssituasjon.

Tabell 2

Klinisk effekt av topiramat (n = 114 pasienter)

Anfallsfrekvens	Antall pasienter
Anfallsfri	4
75 – 99 % anfallsreduksjon	36
50 – 74 % anfallsreduksjon	24
10 – 49 % anfallsreduksjon	18
Uforandret	28
Økt anfallsfrekvens	4

Topiramat hadde effekt både ved partielle og generaliserte anfall. 53 av de 98 pasientene (54 %) med partielle anfall og 11 av 16 pasienter med generaliserte anfall fikk en anfallsreduksjon på > 50 %. 18 av 33 med symptomatisk partiell epilepsi og 35 av 65 med kryptogen partiell epilepsi hadde god effekt (her definert som > 50 % anfallsreduksjon). Hos alle de fire med juvenil myoklon epilepsi og hos tre av fire med Lennox-Gastauts syndrom hadde medikamentet også god effekt.

15 pasienter hadde helt eller delvis forbigående nytte av topiramat (effekten av medikamentet fortok seg etter to til seks måneder). Hos pasienter med partiell epilepsi syntes effekten å være best ved de sekundært generaliserte tonisk-

kloniske anfall, idet 19 av de 71 pasientene med denne anfallstypen ikke hadde slike anfall i oppfølgingstiden. Ved de generaliserte anfallsformene var effekten best ved primært generaliserte tonisk-kloniske anfall og ved myoklonier.

Høye doser topiramat (>400 mg) gav bedre effekt, men også flere bivirkninger. Hos noen pasienter ble det ikke registrert effekt av medikamentet til tross for doser på > 600 mg per døgn.

Bivirkninger

Topiramat ble seponert hos 54 pasienter (47 %) etter tre dager – 26 måneder. Seponeringen skyldtes manglende effekt hos ti pasienter (9 %), uakseptable bivirkninger hos 27 pasienter (24 %) og en kombinasjon av dette hos 16 pasienter (14 %). Bivirkninger ble rapportert hos 82 av de 114 pasientene (72 %) (tab 3). Vanligst var vekttap (2 – 30 kg), tretthet, atferdsproblemer med irritabilitet og kognitive forstyrrelser (mental treghet, ”kan ikke tenke klart”).

Tabell 3

Bivirkninger av topiramat hos 82 av 114 pasienter

Bivirkninger	Antall pasienter	(%)
Vekttap	30	(26)
Tretthet	21	(18)
Atferdsproblemer med irritabilitet	19	(17)
Kognitive forstyrrelser	18	(16)
Kvalme	13	(11)
Diaré (blodtilblandet: 2)	9	(8)
Taleforstyrrelser	9	(8)
Svimmelhet	7	(6)
Munntørrehet/dårlig ånde	6	(5)
Parestesier	4	(4)
Angst	4	(4)
Håravfall	2	(2)
Hudutslett	2	(2)
Synsforstyrrelser	1	(1)
Depresjon	1	(1)
Psykose	1	(1)

Tre pasienter fikk redusert allmenntilstand, og disse hadde en lett til moderat anemi. Blodverdiene normaliserte seg etter seponering av topiramat. To pasienter med mental retardasjon fikk blodtilblandet diaré, og koloskopi viste uspesifikk kolitt hos begge. Tilstanden bedret seg etter seponering. Én pasient

ble psykotisk på 400 mg topiramat, men psykosen gikk tilbake ved reduksjon av dosen til 350 mg. To pasienter som brukte karbamazepin, utviklet et hudutslett få dager etter oppstart med topiramat. Én pasient utviklet fulminant leversvikt (17). Det ble ikke registrert medikamentrelaterte EEG-forandringer.

Diskusjon

Åpne, retrospektive studier har klare begrensninger, og resultatene må derfor tolkes med varsomhet. Vi mener at slike studier likevel har verdi fordi de i større grad enn de placebokontrollerte randomiserte, dobbeltblinde studiene avspeiler den kliniske hverdag. Anfallskalender som pasienten selv fører er en annen potensiell feilkilde. Studier av slik anfallsregistrering har imidlertid vist en akseptabel reliabilitet (18, 19).

Selv om pasientene ved Statens senter for epilepsi hører til den mest behandlingsresistente delen av pasientpopulasjonen, stemmer våre resultater godt med resultater fra andre åpne studier og placebokontrollerte undersøkelser. Resultatene har vist at tillegg av topiramat har gitt > 50 % anfallsreduksjon hos 27 – 49 % av pasientene (gjennomsnittlig 44 %) og anfallsfrihet hos 4 – 6 % (6 – 16, 20). Effekten synes å være best ved generaliserte tonisk-kloniske anfall og myoklonier (11). Det er så langt ikke funnet noen forskjell i effekt hos pasienter med og uten kjent årsak til epilepsien, og dessverre har vi i dag ingen sikre prediktorer på hvilke pasienter som kan forventes å ha effekt eller ikke av medikamentet. Man har foreløpig liten erfaring med bruk av topiramat hos pasienter med alvorlige encefalopater, inkludert mental retardasjon, men den gode effekten på våre få pasienter med Lennox-Gastauts syndrom er i samsvar med andres erfaringer (21).

De siste årene har man fra Statens senter for epilepsi presentert to liknende åpne studier om vigabatrin og gabapentin (22, 23). Sammenliknet med disse medikamentene har topiramat best effekt. På den annen side synes topiramat å gi flere bivirkninger. Kognitive og psykiatriske bivirkninger vil kunne begrense bruken av medikamentet. Det er imidlertid mulig at det store antall pasienter med slike bivirkninger i vår studie skyldes den intraktable pasientpopulasjonen. Dessuten har vi det første året sannsynligvis gitt for høy startdose og/eller foretatt en for rask doseopptrapping i forhold til det som nå anbefales og som har vist seg å redusere forekomsten av bivirkninger. Som i andre studier (20, 24) fant vi nemlig økende forekomst av bivirkninger jo høyere startdose og jo raskere doseopptrapping. Dette er bakgrunnen for at det nå er kommet nye anbefalinger. Titreringen bør starte med 25 mg som kveldsdose i to uker. Deretter økes dosen gradvis annenhver uke med 25 – 50 mg, fordelt på to doser. Når pasienten har nådd en døgndose på 200 mg, kan titreringshastigheten økes til 50 mg per uke. Vanlige vedlikeholdsdoser er 200 – 400 mg per døgn, men noen trenger høyere doser. Maksimal døgndose er 1 000 mg.

En nylig publisert monoterapistudie (25) viser betydelig lavere forekomst av bivirkninger i forhold til når topiramat blir brukt som tilleggspreparat. Bivirkningene kan også reduseres ved at man reduserer dosene eller forenkler den opprinnelige medikasjon.

En vanlig bivirkning var vekttap. Dette skyldes trolig en sentral effekt på sultsenteret i hjernen og er sannsynligvis doseavhengig (25). Enkelte pasienter klaget over redusert smaksopplevelse. Hos voksne er vekttap sjelden et stort klinisk problem, og et gjennomsnittlig vekttap på ca. 5 – 7 % har vært rapportert (25). En overvektig kvinne (83 kg) gikk ned 30 kg i vekt, men dette kunne også skyldes seponering av valproat. I behandlingen av barn kan anoreksi/vekttap gjøre det nødvendig å seponere medikamentet.

Både parestesier og nyrestein, som har vært rapportert i andre studier, kan være knyttet til hemmingen av karbonanhydrase (2, 25). Man bør derfor være forsiktig med å gi topiramat til pasienter som tidligere har hatt nyrestein. I Norge har vi hatt én pasient som utviklet fulminant leversvikt under topiramatbehandling. Pasienten ble samtidig behandlet med karbamazepin, og topiramatets rolle er usikker (17). Globalt er nå vel 300 000 pasienter behandlet med topiramat, uten at flere tilfeller er blitt rapportert og heller ikke andre idiosynkratiske bivirkninger.

Det er foreløpig liten erfaring med bruk av topiramat ved graviditet og amming. Det er sett fosterskader hos rotter (26), noe man tror skyldes hemmingen av karbonanhydrase. Om dette er overførbart til mennesker, er høyst usikkert. Naturlig nok foreligger ingen kunnskaper om langtidsbivirkninger av medikamentet.

Konklusjon

Vår erfaring er at topiramat har god effekt både ved partielle og generaliserte anfall, selv hos svært refraktære pasienter. Bivirkninger i form av vekttap og kognitive/psykiatriske problemer kan være et klinisk problem, men dette kan reduseres ved lavere startdose, langsommere doseopptrapping og reduksjon av opprinnelige medikasjon eller ved bruk av topiramat alene.

LITTERATUR

1. Alving J. What is intractable epilepsy? I: Johannessen SI, Gram L, Sillanpää M, Tomson T, red. Intractable epilepsy. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1995: 1 – 12.
2. White HS. Clinical significance of animal seizure models and mechanism of action studies of potential antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 1): 9 – 17.
3. Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F et al. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology* 1998; 51: 627 – 9.

4. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with other newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 1): 18 – 21.
5. Johannessen SI. Plasma drug concentration monitoring of anticonvulsants. Practical guidelines. *CNS Drugs* 1997; 5: 349 – 65.
6. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1678 – 83.
7. Faught E, Wilder BJ, Ramsey RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, 600-mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684 – 90.
8. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 25: 217 – 24.
9. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539 – 43.
10. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763 – 8.
11. Rosenfeld W, Abou-Khalil B, Morrell M, Reife R, Pledger G, Hayden R. Double-blind placebo controlled trial of topiramate adjunctive therapy for partial-onset epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 4): 5.
12. Reife R, Pledger G, Lim P, Karim R. Topiramate: pooled analysis of six placebo-controlled trials. *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 4): 74.
13. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 849 – 80.
14. Ritter FJ, Glauser TA, Sachdeo RC, Wu S-C, YL Study Group. Topiramate as long-term therapy in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1998; 50: A312.
15. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P et al. A randomised, placebo-controlled study of topiramate in primary generalised tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999; 52: 1330 – 7.
16. Rosenfeld WE, Schaefer PA, Lippmann SM. Topiramate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 (suppl 6): 139.

17. Bjørø K, Gjerstad L, Bentdal Ø, Osnes S, Schrumpf E. Topiramate and fulminant liver failure. *Lancet* 1998; 352: 1119.
 18. Neugebauer R, Zybert P, O'Connor P, Hauser WA, Leppik IE, Berlin M et al. Reliability and validity of patients' daily seizure and event reports. I: Porter RJ, Ward AA jr., red. *Advances in epileptology, XVth International Epilepsy Congress*. New York: Raven Press, 1984: 535 – 9.
 19. Neugebauer R. Reliability of seizure diaries in adult epileptic patients. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 228 – 33.
 20. Kellet MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first years postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 759 – 63.
 21. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1882 – 7.
 22. Nakken KO, Henriksen O, Johannessen SI. Vigabatrin – et nytt antiepileptikum. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 2843 – 4.
 23. Nakken KO, Rytter E, Johannessen SI. Gabapentin – et nytt antiepileptikum. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 872 – 4.
 24. Kamin M, Kraut L, Olson W. Dose optimisation of topiramate as add-on therapy in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Neurology* 1999; 52 (suppl 2): A525.
 25. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 294 – 300.
 26. Markind JE. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 554 – 62.
-

Publisert: 20. mai 2000. *Tidsskr Nor Lægeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2025. Lastet ned fra tidsskriftet.no 27. desember 2025.