



Schizofrenie/psychotische stoornis: Topiramaat

6777

Datum literatuursearch: 09-08-2017

TPM = topiramaat
BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale
NNH = Number Needed to Harm
NNT = Number Needed to Treat
PANSS = Positive And Negative Syndrome Scale

CONCLUSIE

Uit diverse meta-analyses blijkt dat topiramaat als augmentatietherapie een positief effect heeft bij patiënten met schizofrenie. Bij patiënten met epilepsie treedt echter relatief vaak een psychose op bij gebruik van topiramaat. Hoewel er geen hard bewijs is dat bij deze patiëntengroep het risico hoger is als er een psychose in de voorgeschiedenis aanwezig is, wordt topiramaat uit voorzorg bewaakt indien de indicatie anders is dan augmentatietherapie bij schizofrenie.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Werkgroep 15 november 2017: in de praktijk is men terughoudend met het voorschrijven van topiramaat aan patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis vanwege het risico op psychosen en depressie.

PICO

P(atient)	Patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis (in de voorgeschiedenis)
I(ntervention)	Topiramaat
C(omparison / Control)	Patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis (in de voorgeschiedenis) zonder topiramaat.
O(utcome)	Verergering schizofrenie/psychotische stoornis of optreden psychotische bijwerkingen

PUBMED

Zoekterm: (((((((psychosis[Title/Abstract]) OR psychotic*[Title/Abstract]) OR schizofren*[Title/Abstract]) OR delusion*[Title/Abstract]) OR hallucinat*[Title/Abstract]))) AND (((schizophrenia[MeSH Terms]) OR psychotic disorders[MeSH Terms]) OR (schizophrenia spectrum and other psychotic disorders[MeSH Terms]))) AND topiramate[Title/Abstract]

EN

((((((((psychosis[Title/Abstract]) OR psychotic*[Title/Abstract]) OR schizofren*[Title/Abstract]) OR delusion*[Title/Abstract]) OR hallucinat*[Title/Abstract]))) AND topiramate[Title/Abstract]

Noot: case-reports waarin een de novo psychose optreedt bij topiramaatgebruikers zijn niet in de resultaatset opgenomen omdat deze niet aan de populatie-eis (patiënten met schizofrenie/psychotische stoornis) voldoen.

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmerkingen
ref. 1 Zheng W et al. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry 2017; 78: 498-505.	meta-analyse n = 75 4 RCT's, patiënten met therapieresistente schizofrenie, interventie TPM + antipsychotica	Resultaten • Clozapine vs. clozapine + topiramaat bij patiënten met therapieresistente schizofrenie resulteerde voor de combinatiebehandeling in een afname van de PANSS/BPRS score van - 0,89 [-1,30-0,47; p<0,0001; I²=33%] uitgedrukt in standard mean difference. • Topiramaat augmentatie werd minder goed verdragen (NNH = 7) en leidde tot een RR voor stoppen van 1,99 [1,16-3,39; p=0,01] ten opzichte van clozapine monotherapie. Opmerkingen auteurs • Sommige RCT's bevatten incomplete informatie. • Beperkte power • Geen NNT beschikbaar voor topiramaat wegens gebrek aan gegevens in RCT's. • TDM van clozapine onvoldoende gedaan/beschreven. Opmerkingen SHB • Heterogeniteit van de studies acceptabel (I²<0,5) • De hoge uitval van topiramaat wordt niet nader omschreven (all-cause discontinuation), maar lijkt gezien de gunstige effecten op de BPRS en de PANSS niet door verergering van psychosen te komen.

ref. 2 Zheng W et al. Efficacy and safety of adjunctive topiramate for schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Psychiatr Scand 2016; 134: 385-398.	meta-analyse n = 473 16 RCT, duur 11,8 weken gemiddeld, co-therapie TPM bij antipsychotica bij patiënten met stoornis in schizofrenie-spectrum.	Resultaten • Topiramaat vs. standaardtherapie of placebo resulteerde in een afname van de schizofrenieklachten (standard mean difference -0,58[-0,87—0,29;p<0,0001]). • Er werd in deze meta-analyse geen verschil gevonden in de frequentie van het stoppen van de therapie ten opzichte van placebo/standaard zorg: RR 1,28[0,91-1,81; p=0,16]. • In deze meta-analyse is wel informatie over bijwerkingen die significant vaker voorkwamen bij topiramaat: aandachtsproblemen (NNH = 8 [4-25; p=0,03]); psychomotorische vertraging (NNH = 7 [4-25; p= 0.02]), en paresthesieën (NNH = 2 [4-33; p = 0.05]). Opmerkingen auteurs • Heterogeniteit zat binnen effectieve range, effecten zijn wel consistent een kant op. • Per geïncludeerde studie een relatief klein aantal patiënten. • Sommige RCT's bevatten incomplete informatie. • Korte studieduur (2 -24 weken), effecten na 24 weken lastig uit deze analyse te halen. • Blinderen door met topiramaat geassocieerd gewichtsverlies lastig. • Relatief hoge heterogeniteit. • Dosis- effectrelaties onvoldoende duidelijk. • Relatief weinig onderzoek gericht op bijwerkingen beschikbaar. Opmerkingen SHB • Heterogeniteit gepoolde RCT's aan de hoge kant (I² 54%) onduidelijk of dit door random-effects analyse met conservatieve uitkomsten voldoende is gedekt.
ref 3 Veerman SR et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. Pharmacopsychiatry. 2014; 47: 185-194.	Meta-analyse n = 70 patiënten met schizofrenie 4 RCT's, topiramaat maximumdosering 200-300 mg	Resultaten • Topiramaat vs. placebo resulteerde niet in een afname van positieve schizofreniesymptomen (effect size -0,412 [-0,153—0,977;p=0,153; I²=64%). • Topiramaat vs. placebo resulteerde niet in een afname van negatieve schizofreniesymptomen (effect size -0,400 [-0,390—1,189;p=0,321; I²=81%). • Topiramaat vs. placebo resulteerde niet in een afname van schizofreniesymptomen in het algemeen (effect size -0,754 [-0,055—1,564;p=0,068; I²=81%). Opmerkingen SHB • Heterogeniteit gepoolde RCT's is hoog (I² 64%-81%).
ref. 4 Glauser TA. Effects of antiepileptic medications on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy & Behavior 2004; S25–S32.	Review n = onbekend Patiënten met epilepsie die TPM gebruikten	Resultaten • In 11 studies werd bij 1-3% van de patiënten met epilepsie die topiramaat gebruikten een psychose geconstateerd. Opmerkingen SHB • Geen patiënten met psychotische stoornis in voorgeschiedenis onderzocht. • Geen N te bepalen. • Geen vermelding snelheid dosistitratie. • Geen vermelding of de patiënten aanvalsvrij waren bij het optreden van de psychose.

ref 5. Kanner AM, Wu J, Faught E, et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. <i>Epilepsy Behav</i> 2003; 4: 548-552.	Prospectief cohort onderzoek n=245 start 25 mg/dag n= 299 50 mg/dag en een andere dosering bij 58 patiënten. Mediane maximumdosering 400 mg/dag, gemiddelde follow-up 10,5 maand.	Resultaten • Bij 9 van de 602 patiënten trad psychose op (1,5%) • TPM dosis was in een univariate analyse de enige significante voorspeller van een psychiatrisch event ($p=0,05$). Opmerkingen auteurs • Co-medicatie kwam dikwijls voor, omdat TPM dikwijls naast andere AED's gebruikt wordt, is dit niet zeer afwijkende van de reguliere klinische praktijk. • De onderzochte populatie was meer at risk voor psychiatrische bijwerkingen (26% had psychose in de voorgeschiedenis): prevalentie is niet representatief voor normale populatie. • De patiënten die psychosen kregen waren al wat langer op TPM ingesteld. Opmerkingen SHB • Onduidelijk hoeveel patiënten met psychotische stoornis onderzocht. • Psychose als bijwerking van langdurige topiramaattherapie lijkt in contradictie met andere literatuur waarbij met name het (snel) optitreren van de dosis een belangrijke risicofactor lijkt.
ref 6. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. <i>Epilepsia</i> 2003; 44: 659-663.	Retrospectief cohort onderzoek n=431 patiënten met epilepsie, gemiddelde leeftijd 36,5 jaar, bij 103 van deze patiënten waren eerder psychiatrische bijwerkingen gezien. Startdosering 25 – 200 mg.	Resultaten • Bij 16 patiënten (3,7%) trad psychose op, waarvan 1,7% postictale psychosen waren, 0,9% schizofrenie-achtige psychosen en 1,1% andere psychotische staten, zoals alternatieve psychose gerelateerd aan forced normalization. • Patiënten met psychiatrische voorgeschiedenis hadden vaker een PAE dan patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis ($P<0.001$). • Langzame titratie (25 mg per 2 weken) is belangrijk bij het vermijden van psychose als bijwerking (OR 0,43; $p<0,001$). • Groep met het hoogste risico: ○ Hoge startdosering ○ Snelle dosistitratie ○ Psychose in historie ○ Ernstiger epilepsie ○ Hoge aanvalsfrequentie Opmerkingen auteurs: • Langzame dosistitratie is belangrijker dan de hoogte van de startdosering bij het voorkomen van psychosen. • Polytherapie is niet geassocieerd met een hoger risico op psychose (OR 0,98). Opmerkingen SHB: • Primaire focus op epilepsiepatiënten, enkelen daarvan hadden psychiatrische voorgeschiedenis. • Langzame dosistitratie is belangrijker dan de hoogte van de startdosering bij het voorkomen van psychosen. • Polytherapie is niet geassocieerd met een hoger risico op psychose (OR 0,98). • Hoewel patiënten met een psychiatrische voorgeschiedenis vaker een PAE hadden dan patiënten zonder psychiatrische voorgeschiedenis, zegt dit niets over of dit door TPM veroorzaakt wordt omdat er geen vergelijking is gemaakt met placebo.

		Forced normalization moet beschouwd worden als reguliere psychose.
ref. 7 Trimble MR, Rusch N, Betts T, et al. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. Seizure 2000; 9: 249-254.	Case series n=34 patiënten met epilepsie die TPM kregen, gemiddelde dosering 293 mg per dag.	Resultaten 18 patiënten met epilepsie waarvan 6 met psychose in de historie ontwikkelden een psychose tijdens gebruik van topiramaat (gemiddeld 293 mg per dag). 13 patiënten gebruikten meer dan 400 mg per dag. Opmerkingen auteurs - Missende gegevens. - Er kon door een gebrek aan gegevens meestal geen duidelijk verband tussen het optreden van de psychose en een dosiswijziging worden vastgesteld. - De meeste patiënten gebruikten meerdere AED. Opmerkingen SHB - Slechts 6 patiënten met psychose in de voorgeschiedenis geïnccludeerd - Door co-medicatie mogelijk vertekening. - Een groot aantal patiënten gebruikte een hoge dosering (>400 mg/dag). - Nauwelijks gegevens over wijzigingen in dosering en snelheid daarvan maakt bevindingen minder betrouwbaar.
ref 8. Khan A, Faught E, Gilliam F, et al. Acute psychotic symptoms induced by topiramate. Seizure 1999; 8: 235-237.	Retrospectief cohort onderzoek n=80 patiënten met epilepsie die TPM kregen doses tussen 50 – 400 mg/dag.	Resultaten - Incidentie van psychotische episoden in klinische trials is 0,8% en verschilt niet van die van placebo. 5 van de 80 patiënten met epilepsie behandeld met topiramaat ontwikkelden een psychose met een positieve dechallenge of dosisverlaging. Opmerkingen auteurs - Opbouwsnelheid was in alle gevallen onder 50 mg/dag. - Geen post-ictale psychosen - Het vermijden topiramaat bij patiënten met een psychose in de voorgeschiedenis kan 'oordeelkundig' zijn. Opmerkingen SHB 1 van de 5 cases had auditieve hallucinaties in de voorgeschiedenis. - Andere cases de novo psychose bij patiënten. - Geen informatie over voorgeschiedenis psychosen bij overige 75 patiënten
ref 9. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. Seizure 1998.	Retrospectief cohort onderzoek n=94 patiënten met epilepsie die TPM kregen, dosering van 25 tot 900 mg per dag (gemiddeld 352 mg/dag), gemiddelde therapieduur 13 maanden	Resultaten - Elf (12%) van de 94 patiënten ervaarde een psychose bij behandeling met topiramaat. In elk geval één patiënt had eerder een psychose gehad (onduidelijk hoe veel nog meer). Opmerkingen auteurs - Populatie verschilt van die van de registratieonderzoeken van topiramaat. Opmerkingen SHB - Een patiënt met psychotische stoornis onderzocht. - Forse dosisescalatie van topiramaat met 100 mg per dag lijkt oorzaak hoge % psychosen.

EMBASE

Zoekterm: ('psychosis'/mj OR 'atypical psychosis' OR 'cycloid psychosis' OR 'encephalopschychosis' OR 'first episode psychosis' OR 'oneiroid psychosis' OR 'presenile psychosis' OR 'psychoses, substance-induced' OR 'psychosis' OR 'psychosis, cycloid' OR 'psychosis, toxic' OR 'psychosis, unipolar' OR 'psychotic' OR 'psychotic disorder' OR 'psychotic disorders' OR 'psychotic patient' OR 'psychotic reaction' OR 'psychotic states' OR 'psychoticism' OR 'reaction psychosis' OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features' OR 'schizophrenia spectrum and other psychotic disorders' OR 'symbiotic psychosis' OR 'toxic psychosis' OR 'unipolar psychosis' OR 'schizophrenia spectrum disorder'/mj OR 'schizophrenia spectrum disorder' OR 'delusion'/mj OR 'delusion' OR 'delusions' OR 'hallucination'/mj OR 'hallucination' OR 'hallucinations' OR 'schizophrenia'/mj OR 'childhood schizophrenia' OR 'chronic schizophrenia' OR 'dementia praecox' OR 'dementia precox' OR 'schizophrenia' OR 'schizophrenia, childhood' OR 'schizophrenic' OR 'schizophrenic language' OR 'schizophrenic syndrome') AND ('topiramate'/mj AND ('psychosis'/mj OR 'atypical psychosis' OR 'cycloid psychosis' OR 'encephalopschychosis' OR 'first episode psychosis' OR 'oneiroid psychosis' OR 'presenile psychosis' OR 'psychoses, substance-induced' OR 'psychosis' OR 'psychosis, cycloid' OR 'psychosis, toxic' OR 'psychosis, unipolar' OR 'psychotic' OR 'psychotic disorder' OR 'psychotic disorders' OR 'psychotic patient' OR 'psychotic reaction' OR 'psychotic states' OR 'psychoticism' OR 'reaction psychosis' OR 'schizophrenia and disorders with psychotic features' OR 'schizophrenia spectrum and other psychotic disorders' OR 'symbiotic psychosis' OR 'toxic psychosis' OR 'unipolar psychosis' OR 'schizophrenia spectrum disorder'/mj OR 'schizophrenia spectrum disorder' OR 'delusion'/mj OR 'delusion' OR 'delusions' OR 'hallucination'/mj OR 'hallucination' OR 'hallucinations' OR 'schizophrenia'/mj OR 'childhood schizophrenia' OR 'chronic schizophrenia' OR 'dementia praecox' OR 'dementia precox' OR 'schizophrenia' OR 'schizophrenia, childhood' OR 'schizophrenic' OR 'schizophrenic language' OR 'schizophrenic syndrome' OR 'drug induced psychosis'/mj OR 'drug induced psychosis' OR 'drug related psychosis') AND ('meta analysis'/mj OR 'randomized controlled trial'/mj OR 'controlled trial, randomized' OR 'pragmatic clinical trial' OR 'pragmatic clinical trials' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled')

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
ref. 10 Correll CU et al. Adjunctive Topiramate in Patients with Schizophrenia-spectrum Disorders: Results from a Meta-analysis of 9 Randomized Controlled Trials. Neuropsychopharmacology :38: S278-S279.	Meta-analyse n = 452 patiënten met schizofrenie-spectrum stoornis, TPM vs. placebo of open antipsychotische behandeling. [Alleen abstract beschikbaar]	Resultaten • Topiramaat in 100-400 mg per dag vs placebo (8 trials) of vs standard antipsychotische behandeling (1 trial). • SMD PANSS - 0,55 [-0,98 tot - 0,13; p = 0,01; n = 190]. • Totale PANSS/BPRS SMD -0,55 [-0,98 tot -0,13; p= 0,01; n= 269]. • Mentale bijwerkingen in 1 studie gemeten: risico op paresthesieën verhoogd. (RR:2.89, [1.38 - 6.07; p=0.005; NNH=6 (3-50); p=0.03]) • Verder geen mentale bijwerkingen. Opmmerkingen auteurs • Topiramaat is effectief in het verminderen van psychopathologische symptomen. Opmmerkingen SHB • Er zijn afhankelijkheden aan de farmaceutische industrie gemeld. • Hoge heterogeniteit studies: I² van 84%. • Opzet van studies (placebo of standard of care) verschilt. • Maar in 1 studie expliciet aandacht voor bijwerkingen.

RICHTLIJNEN

Geen relevante informatie

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 11 SPC Topamax® (topiramaat) 12-04-2017	CI: - Waarschuwing: - Bw: hallucinatie, psychotische stoornis, auditieve hallucinatie, visuele hallucinatie

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	-
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	15 november 2017