

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: levetiracetam

AUC, oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve; BMI, body mass index; C₀, dalconcentratie; C_{av,ss}, gemiddelde steady-state concentratie; CLCr, creatinineklaring; CL/F, schijnbare orale klaring; eGFR, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; MDRD, modification of diet in renal diseases; NW, normaal gewicht; OB, obesitas; OW, overgewicht; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; t_{1/2}, halfwaardetijd; TDM, therapeutic drug monitoring; Vd/F, schijnbaar oraal verdelingsvolume

Conclusie

Op basis van twee retrospectieve onderzoeken lijkt aanpassing van de dosering van oraal levetiracetam bij patiënten met obesitas niet nodig. In deze onderzoeken waren waarschijnlijk geen patiënten geïnccludeerd met een BMI ≥ 40 kg/m², maar aangenomen wordt dat ook bij deze groep geen aanpassing van de dosering nodig is.

Aangezien geen verschil werd gezien in de orale schijnbare klaring tussen patiënten met een normaal gewicht en obesitas, wordt niet verwacht dat de klaring na intraveneuze toediening anders zal zijn. Ook hier is geen aanpassing van de dosering nodig.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	23-09-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Silva R et al. Pharmacokinetic monitoring of levetiracetam in Portuguese refractory epileptic patients: Effect of gender, weight and concomitant therapy. Pharmaceutics 2020;12(10):1-15	Normaal gewicht (BMI 18,5-24,99 kg/m ²) N = 26	In dit retrospectief onderzoek werden de farmacokinetische (PK)-parameters van levetiracetam bij refractaire epilepsiepatiënten bepaald (n = 48), die een mediane dosis van 2750 mg/dag kregen (1 ^e – 3 ^e kwartiel: 2000-3000 mg/dag). Dal- en piekplasmaconcentraties werden bepaald en PK-parameters werden geschat m.b.v. een een-compartimentmodel met eerste-ordekinetiek voor absorptie en eliminatie. De absorptieconstante werd vastgezet op 2,44 uur ⁻¹ . Waarden hieronder zijn mediaan (1 ^e – 3 ^e kwartiel).	- De studie vond geen effect van obesitas op de blootstelling aan levetiracetam (AUC _{0-24h} en C _{av,ss}). - Waarschijnlijk weinig tot geen obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² in dit onderzoek
Retrospectief observationeel onderzoek	Overgewicht (BMI 25 - 29,99 kg/m ²) N = 14 Obesitas (BMI ≥ 30 kg/m ²) N = 8	Geen van de farmacokinetische parameters van levetiracetam werd significant beïnvloed door de BMI. Echter, Vd/F en CL/F verschilden	- geïnccludeerd (BMI (gemiddeld $\pm$ standaarddeviatie) was 25.42 $\pm$ 5.75 kg/m ² voor vrouwen en 24.38 $\pm$ 4.42 kg/m ² voor mannen). - eGFR werd geschat m.b.v. MDRD-formule. Er is niet beschreven of gecorrigeerd werd

		significant tussen patiënten met normaal gewicht (NW) en overgewicht (OW), maar niet als werd gecorrigeerd voor gewicht. Vd/F gecorrigeerd voor gewicht was voor obesen (OB) significant lager dan voor NW ($p = 0,019$) en OW ($p = 0,034$). Voor CL/F werd geen verschil gezien tussen OB en NW of OW. Er was geen significant verschil in eGFR, $t_{1/2}$, $AUC_{0-24\text{uur}}$ of $C_{AV,SS}$ tussen de verschillende groepen. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>NW</th><th>OW</th><th>OB</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vd/F (L)</td><td>38.85 (33.68–49.53)</td><td>50.30 (43.63–120.0)</td><td>37.05 (28.33–54.65)</td></tr> <tr> <td>Vd/F (L/kg)</td><td>0.696 (0.574–0.777)</td><td>0.674 (0.542–1.299)</td><td>0.486 (0.334–0.565)</td></tr> <tr> <td>CL/F (L/uur)</td><td>3.62 (2.96–4.65)</td><td>5.47 (4.25–7.32)</td><td>3.98 (3.85–5.37)</td></tr> <tr> <td>CL/F (L/uur/kg)</td><td>0.065 (0.051–0.085)</td><td>0.068 (0.057–0.082)</td><td>0.050 (0.041–0.058)</td></tr> <tr> <td>AUC_{0-24 h} (mg L/h)</td><td>582.50 (487.30–850.30)</td><td>499.00 (385.30–570.30)</td><td>503.00 (350.80–734.00)</td></tr> <tr> <td>C_{AV,SS} (mg/L)</td><td>24.27 (20.31–35.42)</td><td>20.79 (16.07–23.75)</td><td>20.96 (14.62–30.60)</td></tr> </tbody> </table> Conclusies auteurs De PK van levetiracetam in refractaire epilepsiepatiënten wordt beïnvloed door geslacht, BMI en comedatie met carbamazepine met gevolgen voor de blootstelling en plasmaconcentraties (resultaten voor geslacht en comedatie met carbamazepine hier niet samengevat).		NW	OW	OB	Vd/F (L)	38.85 (33.68–49.53)	50.30 (43.63–120.0)	37.05 (28.33–54.65)	Vd/F (L/kg)	0.696 (0.574–0.777)	0.674 (0.542–1.299)	0.486 (0.334–0.565)	CL/F (L/uur)	3.62 (2.96–4.65)	5.47 (4.25–7.32)	3.98 (3.85–5.37)	CL/F (L/uur/kg)	0.065 (0.051–0.085)	0.068 (0.057–0.082)	0.050 (0.041–0.058)	AUC_{0-24 h} (mg L/h)	582.50 (487.30–850.30)	499.00 (385.30–570.30)	503.00 (350.80–734.00)	C_{AV,SS} (mg/L)	24.27 (20.31–35.42)	20.79 (16.07–23.75)	20.96 (14.62–30.60)	voor lichaamsoppervlak.
	NW	OW	OB																												
Vd/F (L)	38.85 (33.68–49.53)	50.30 (43.63–120.0)	37.05 (28.33–54.65)																												
Vd/F (L/kg)	0.696 (0.574–0.777)	0.674 (0.542–1.299)	0.486 (0.334–0.565)																												
CL/F (L/uur)	3.62 (2.96–4.65)	5.47 (4.25–7.32)	3.98 (3.85–5.37)																												
CL/F (L/uur/kg)	0.065 (0.051–0.085)	0.068 (0.057–0.082)	0.050 (0.041–0.058)																												
AUC_{0-24 h} (mg L/h)	582.50 (487.30–850.30)	499.00 (385.30–570.30)	503.00 (350.80–734.00)																												
C_{AV,SS} (mg/L)	24.27 (20.31–35.42)	20.79 (16.07–23.75)	20.96 (14.62–30.60)																												
Alzueta N et al. Influence of Sex, Age, and Weight on Levetiracetam Pharmacokinetics. Ther Drug Monit 2018;40:628–634 Retrospectief observationeel onderzoek	Normaal gewicht (BMI 18,5–24,99 kg/m²) Gewicht= 61,92±8,50 kg Man: N = 40 BMI = 22,54±1,66 kg/m²	In dit onderzoek werden patiënten geïnccludeerd die in een Spaans ziekenhuis met oraal levetiracetam behandeld werden tussen juni 2007 en december 2013. Middels <i>therapeutic drug monitoring</i> (TDM) werd de therapie zo nodig bijgesteld (therapeutisch venster 12–46 µg/l). Concentraties werden tussen 8 en 11 uur bepaald, niet alle concentraties waren dalconcentraties, maar laatste inname-tijdstip was bekend. Patiënten werden ingedeeld in normaal gewicht (NW), overgewicht (OW) of obesitas	- Waarschijnlijk weinig tot geen obesen met BMI ≥ 40 kg/m² in dit onderzoek geïnccludeerd. - ClCr werd geschat met Cockcroft-Gault o.b.v. totaal lichaamsgewicht. Dit leidt tot een overschatting van de voorspelde nierfunctie bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m².																												

	Gewicht= 68,52±6,13 kg Vrouw: N = 59 BMI = 21,46±2,10 kg/m² Gewicht= 57,44±6,81 kg Overgewicht (BMI 25 - 29,99 kg/m²) Gewicht= 78,44±8,24 kg Man: N = 58 BMI = 27,74±1,34 kg/m² Gewicht= 82,23±6,91 kg Vrouw: N = 37 BMI = 27,33±1,35 kg/m² Gewicht= 72,50±6,52 kg Obees (BMI ≥ 30 kg/m²) Gewicht= 92,68±13,64 kg Man: N = 28 BMI = 33,32±2,48 kg/m² Gewicht= 94,68±14,85 kg Vrouw: N = 16	(OB). Er waren 238 concentraties van 156 patiënten (53% man) beschikbaar. Gewicht en BMI waren significant hoger bij mannen dan bij vrouwen. Er was geen verschil in toegediende dagdosis tussen mannen (2009,92±844,04 mg) en vrouwen (1926,78±879,34 mg). Ook de concentratie verschilde niet (19,24±8,59 µg/ml voor mannen en 20,89±9,69 µg/ml voor vrouwen). Er is niet gerapporteerd of de dosis verschilde tussen de gewichtsklassen. Orale schijnbare klaring (CL/F) werd berekend o.b.v. de dosis en 24 x de steady-state concentratie (C₀). <table><tr><th></th><th>NW</th><th>OW</th><th>OB</th></tr><tr><td>C₀ (µg/ml)</td><td>M: 19,15 ± 9,02 V: 21,33 ± 8,78</td><td>M: 17,67 ± 6,88 V: 20,88 ± 9,16</td><td>M: 20,43 ± 7,26 V: 17,69 ± 8,55</td></tr><tr><td>CL/F (L/uur)</td><td>T: 4,42 ± 1,75 M: 4,68 ± 1,76 V: 4,24 ± 1,76</td><td>T: 4,52 ± 1,99 M: 4,82 ± 2,09 V: 4,06 ± 1,75</td><td>T: 4,55 ± 1,32 M: 4,91 ± 1,37 V: 3,91 ± 0,96*</td></tr><tr><td>CL/F (ml/uur/kg)</td><td>T: 72,21 ± 28,97</td><td>T: 57,84 ± 25,38[‡]</td><td>T: 49,45 ± 14,50[‡]</td></tr><tr><td>ClCr (ml/min)</td><td>T: 92,04 ± 29,21</td><td>T: 106,24 ± 40,11[‡]</td><td>T: 121,13 ± 42,73[‡]</td></tr></table> T: totaal, M: man, V: vrouw * Significant verschil tussen m/v (p <0,05), [‡] significant verschil t.o.v. andere gewichtsklassen (p <0,05) Lineaire regressie toonde dat gewicht en creatinineklaring (ClCr) de variabelen waren met een significante invloed op CL/F (zowel in L/uur als in ml/uur/kg). De voorspellende waarde van de vergelijking was laag (R² = 0,22). De regressiecoëfficiënt van leeftijd en geslacht werd niet significant na toevoeging van ClCr aan het model. Conclusies auteurs		NW	OW	OB	C₀ (µg/ml)	M: 19,15 ± 9,02 V: 21,33 ± 8,78	M: 17,67 ± 6,88 V: 20,88 ± 9,16	M: 20,43 ± 7,26 V: 17,69 ± 8,55	CL/F (L/uur)	T: 4,42 ± 1,75 M: 4,68 ± 1,76 V: 4,24 ± 1,76	T: 4,52 ± 1,99 M: 4,82 ± 2,09 V: 4,06 ± 1,75	T: 4,55 ± 1,32 M: 4,91 ± 1,37 V: 3,91 ± 0,96*	CL/F (ml/uur/kg)	T: 72,21 ± 28,97	T: 57,84 ± 25,38 [‡]	T: 49,45 ± 14,50 [‡]	ClCr (ml/min)	T: 92,04 ± 29,21	T: 106,24 ± 40,11 [‡]	T: 121,13 ± 42,73 [‡]	- Iedere concentratie werd statistisch gezien als een aparte patiënt. - Routinematig TDM van levetiracetam wordt in Nederland niet aanbevolen.
	NW	OW	OB																				
C₀ (µg/ml)	M: 19,15 ± 9,02 V: 21,33 ± 8,78	M: 17,67 ± 6,88 V: 20,88 ± 9,16	M: 20,43 ± 7,26 V: 17,69 ± 8,55																				
CL/F (L/uur)	T: 4,42 ± 1,75 M: 4,68 ± 1,76 V: 4,24 ± 1,76	T: 4,52 ± 1,99 M: 4,82 ± 2,09 V: 4,06 ± 1,75	T: 4,55 ± 1,32 M: 4,91 ± 1,37 V: 3,91 ± 0,96*																				
CL/F (ml/uur/kg)	T: 72,21 ± 28,97	T: 57,84 ± 25,38 [‡]	T: 49,45 ± 14,50 [‡]																				
ClCr (ml/min)	T: 92,04 ± 29,21	T: 106,24 ± 40,11 [‡]	T: 121,13 ± 42,73 [‡]																				

	BMI = 34,26±3, 26 kg/m ² Gewicht= 89,17±10 ,74 kg	Vergelijkbare CL/F in (L/uur) in de verschillende gewichtsklassen ondersteunen waarom levetiracetam niet op lichaamsgewicht wordt gedoseerd, en waarom hogere doses in obese patiënten niet nodig zijn. Deze data laten volgens de auteurs wel zien waarom routinematig TDM aan te bevelen is in oudere patiënten, bij verminderde nierfunctie en bij obesitas.	
SmPC Keppra tablet, drank en injectievloeistof (22-03-2023)		Rubriek 5.2 Dankzij de complete en lineaire absorptie kan, op basis van de orale dosis van levetiracetam uitgedrukt in mg/kg lichaamsgewicht, de plasmaspiegel worden voorspeld. Daarom is het niet noodzakelijk de plasmaspiegel van levetiracetam te controleren.	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Levetiracetam
C(omparison / Control)	Patiënten met normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Studies naar de invloed van gewicht op farmacokinetiek van levetiracetam

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 05-07-2024

Search #	Zoektermen
#1	(levetiracetam) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight"[MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 05-07-2024

Search #	Zoektermen
#1	('levetiracetam'/exp OR levetiracetam) AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')