

PENGGUNAAN TOPIRAMATE SEBAGAI TERAPI TAMBAHAN EPILEPSI PADA ANAK

Prastiya Indra Gunawan*, Darto Saharso*, Erny**

Kelompok Studi Neurodevelopmental

*Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair/RSU Dr. Soetomo Surabaya

** FK UHT/RSAL Dr. Ramelan Surabaya

Abstract

Epilepsy was a common medical problem in pediatric. It's about 10-15% children resistant with conventional therapy. The availability of new antiepileptic drugs has broadened the spectrum of medical treatment options in epilepsy. Topiramate is a structurally novel antiepileptic drug, with several possible mechanism of action. These action include interference with voltage gate sodium channel, blockade of kainate, enhancement of GABA receptor action, and inhibit isoenzyme of carbonic anhydrase. In randomized controlled trial topiramate was effective as adjunctive therapy in partial-onset seizure, primary generalized tonic-clonic seizures, Lennox-Gastaut syndrome and Angelman syndrome. Therefore, monotherapy studies have been designed to evaluate efficacy and safety of topiramate. The most common adverse event emerging with topiramate treatment were mild to moderate central nervous system.

Keywords : Topiramate, adjunctive

Abstrak

Epilepsi merupakan masalah besar dalam bidang pediatri. Dalam kemajuan dibidang epileptologi anak, masih terdapat 10-15% penderita yang resisten terhadap pengobatan biasa. Dengan kemajuan di bidang farmakologi saat ini banyak berkembang obat-obat epilepsi baru. *Topiramate* adalah obat anti epilepsi baru yang mempunyai mekanisme kerja luas. *Topiramate* mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi termasuk potensiasi GABA, blokade kainate, modulasi voltase tinggi Ca^{2+} channel dan menghambat isoenzim karbonat anhidrase. Pada penelitian acak terkontrol, *topiramate* efektif sebagai terapi tambahan pada kejang parsial, kejang tonik-klonik umum primer, sindrom Lennox-Gastaut dan sindrom Angelman. Dalam perkembangannya, sebagai monoterapi beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan *topiramate*. Efek samping umum yang sering terjadi adalah gangguan sistem saraf tingkat ringan sampai sedang.

Kata kunci : *Topiramate*, terapi tambahan

Pendahuluan

Epilepsi merupakan suatu gangguan kronik yang tidak hanya ditandai oleh berulangnya kejang, tetapi juga berbagai implikasi medis dan psikososial. Epilepsi merupakan masalah besar dalam bidang pediatri. Insiden tahunan dalam dekade pertama kehidupan diperkirakan mencapai 60 per 100.000 dengan prevalensi 3 per 1000 dan laki-laki sedikit lebih banyak dibanding perempuan.^{1,2}

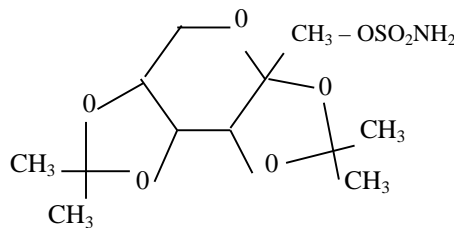
Dalam kemajuan dibidang epileptologi anak, masih terdapat 10-15% penderita yang resisten terhadap pengobatan biasa. Dengan kemajuan di bidang farmakologi dan lebih terbukanya pengetahuan mengenai patofisiologi epilepsi pada anak, saat ini banyak berkembang obat-obat epilepsi baru.

Topiramate mempunyai aktifitas neuro-stabilisasi termasuk potensiasi GABA, modulasi voltase tinggi Ca^{2+} channel, dan antagonis reseptor glutamat. Aktifitas-aktifitas ini yang membuat topiramate mempunyai spektrum luas untuk efek anti-kejang secara eksperimental dan klinis.^{3,4,5}

Sebagai obat anti epilepsi baru *topiramate* telah banyak digunakan sebagai terapi tambahan pada berbagai kasus epilepsi dengan hasil yang signifikan.⁶ Dalam perkembangannya *topiramate* mulai digunakan sebagai monoterapi pada epilepsi.⁴

Struktur Topiramate

Topiramate merupakan monosakarida tersubstitusi yang strukturnya berbeda dari semua obat antikejang lainnya.



Gambar 4.1 Struktur topiramate

(dikutip dari Glauser, TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999;40:71-80)⁷

Formula empiris *topiramate* adalah $C_{12}H_{21}NO_8S$. Menurut Porter dkk (2001) Berat molekul 339,36. *Topiramate* berbentuk serbuk kristal putih yang berasa pahit.⁸ *Topiramate* paling cepat larut dalam larutan alkaline yang mengandung *sodium hydroxyde* atau *sodium phosphate* dan mempunyai pH 9 sampai 10. *Topiramate* tersedia dalam bentuk tablet dan sprinkle yang bisa dicampur dengan makanan atau minuman.⁸

Farmakokinetika

Potter dkk (2001) melaporkan *topiramate* diabsorpsi dengan cepat (sekitar dua jam) dan bioavailabilitas sekitar 80%. Tidak ada efek makanan terhadap absorpsi, ikatan dengan protein plasma adalah minimal (15%) dan metabolisemenya hanya tingkat menengah (20-50%) ; tidak terbentuk metabolit aktif. Obat ini sebagian besar diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui urine. Waktu-paruhnya sekitar 20-30 jam. Meskipun peningkatan kadar di dalam darah terlihat pada gagal ginjal dan gangguan hati, tidak ada efek jenis kelamin atau umur, tidak ada otoinduksi, tidak ada inhibisi metabolisme, dan kinetiknya bersifat linier. Interaksi obat terjadi dan dapat menjadi kompleks, tetapi efek utamanya adalah terhadap kadar *topiramate* daripada terhadap kadar obat antikejang lainnya.^{7,8}

Topiramate sebagai terapi tambahan

Elterman dkk (1999) telah melakukan penelitian terhadap efikasi topiramate 6 mg/kgBB/hari pada anak (usia 2 sampai 16 tahun) sebagai terapi tambahan untuk pasien dengan kejang parsial yang tidak terkontrol pada suatu percobaan multisenter, acak, plasebo-kontrol, buta ganda. Hasil penelitian menunjukkan pasien yang diterapi *topiramate* mempunyai median persentase reduksi kejang yang lebih besar daripada plasebo. Hasil penelitian ini menyimpulkan *topiramate* aman dan efektif untuk terapi tambahan kejang parsial pada anak.⁹

Topiramate efektif untuk terapi tambahan untuk kejang parsial pada dewasa. Biton dkk (1999) melaporkan efikasi dan keamanan *topiramate* sebagai terapi tambahan untuk kejang tonik-klonik umum dalam penelitian acak, terkontrol, buta ganda pada dewasa dan anak-anak. Latar belakang obat yang dipakai diantaranya adalah asam valproat, *phenytoin*, *carbamazepine*, *lamotrigine*, *phenobarbital*, *clonazepam*, *gabapentin* dan *primidone*. Hasil penelitian selama 20 minggu menunjukkan persentase median reduksi dari dasar adalah 56,7% untuk pasien dengan *topiramate* dan 9% untuk plasebo. Proporsi dari pasien dengan reduksi kejang tonik-klonik umum sebesar 50% atau lebih pada kejang tonik-klonik umum 56% pada *topiramate* dan 20% pada plasebo. Hal ini membuktikan *topiramate* cukup baik ditoleransi dan efektif sebagai terapi tambahan untuk kejang tonik-klonik umum pada anak-anak dan dewasa.¹⁰

Mikaeloff dkk (2003) melaporkan efikasi dan tolerabilitas *topiramate* sebagai terapi tambahan pada anak kurang dari 12 tahun dengan epilepsi refrakter sesuai sindrom epilepsi pada suatu penelitian prospektif multisenter. *Topiramate* efektif pada 50% pasien dari 128 pasien dengan epilepsi parsial dan 44% pada 79 pasien dengan epilepsi general. Pada anak kurang dari 4 tahun, *topiramate* mempunyai tolerabilitas yang baik. Penelitian Mikaeloff menyimpulkan *topiramate* efektif dan ditoleransi dengan baik pada anak usia kurang dari 12 tahun pada epilepsi sindrom spektrum luas mencakup epilepsi parsial refrakter dan epilepsi general.¹¹

Tabel 1 Kesimpulan dari *American Academy of Neurology* tentang petunjuk *evidence-based* obat anti epilepsi baru yang direkomendasikan untuk digunakan

<i>Drug</i>	<i>Partial adjunctive adult</i>	<i>Partial monotherapy</i>	<i>Primary generalized</i>	<i>Symptomatic generalized</i>	<i>Pediatric partial</i>
<i>Gabapentin</i>	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Ya
<i>Lamotrigine</i>	Ya	Ya	Tidak	Ya	Ya
<i>Topiramate</i>	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya
<i>Tiagabine</i>	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Oxcarbazepine</i>	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya
<i>Levetiracetam</i>	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Zonisamide</i>	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

(dikutip dari French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, dkk. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004;62:1261-73)⁴

Topiramate pada status epileptikus refrakter

Menurut Meyer dkk (2002) status epileptikus refrakter didefinisikan sebagai kejang yang berlangsung lebih dari 60 menit walaupun telah mendapat pengobatan dengan benzodiazepin dan obat anti kejang standar intravena dosis tinggi yang adekuat atau aktivitas kejang yang persisten

setelah mendapat obat anti kejang yang sesuai.¹² Appleton dkk (2000) menyatakan sampai saat ini tidak algoritme khusus untuk pengobatan status epileptikus refrakter pada anak.¹³ Pendekatan telah didasarkan pada pengalaman klinis dan publikasi-publikasi ilmiah yang sedikit. Studi pada dewasa menurut Towne dkk (2003) *topiramate* dilaporkan efektif untuk penderita status epileptikus refrakter.¹⁴ Dua laporan sebelumnya, satu dengan kasus tunggal dan kasus lain berupa laporan seri 6 pasien menunjukkan *topiramate* cukup efektif pada pasien dewasa dengan status epileptikus refrakter. Kahrman dkk (2003) melaporkan efikasi *topiramate* pada anak-anak dengan status epileptikus. Hasil penelitian pada 3 kasus dengan penyakit dasar yang berbeda menunjukkan potensial efikasi dari *topiramate* pada status epileptikus refrakter.¹⁵

Topiramate pada sindrom Lennox-Gastaut

Sachdeo dkk (1999) mengemukakan sindrom Lennox-Gastaut adalah sindrom epilepsi berat yang mempunyai karakteristik tipe kejang yang multipel dan pola EEG yang spesifik. Regresi atau mental retardasi sering terjadi. Sejumlah tipe kejang sering bermanifestasi sebagai tonik, atonik dan kejang absen. Sindrom Lennox-Gastaut biasanya terjadi pada usia 1 sampai 8 tahun. Prognosis biasanya buruk dengan deteriorisasi fungsi mental dan frekuensi kejang yang cukup sering.¹⁶ Obat anti epilepsi konvensional banyak yang tidak efektif melawan kejang multipel yang terlihat pada sindrom Lennox-Gastaut. Dua macam anti epilepsi baru *felbamate* dan *lamotrigine*, telah menunjukkan efikasi untuk terapi sindrom ini, tetapi mempunyai efek samping yang cukup serius. Karena itu, masih dibutuhkan obat anti epilepsi yang mempunyai kapabilitas mengontrol kejang yang berhubungan dengan sindrom Lennox-Gastaut.¹⁷

Sachdeo dkk (1999) melaporkan evaluasi dan efikasi dari *topiramate* sebagai terapi tambahan pada sindrom Lennox-Gastaut pada suatu penelitian terkontrol, multisenter, buta ganda. Hasil penelitian menunjukkan *topiramate* sebagai terapi tambahan efektif menurunkan jumlah *drop attacks* dan serangan kejang mayor dan memperbaiki derajat kegawatan. Pilihan terapi pada sindrom ini terbatas, penurunan frekuensi dari *drop attacks* yang dipicu oleh *topiramate*, tanpa toksisitas yang signifikan, mengindikasikan bahwa *topiramate* merupakan tambahan yang penting untuk penatalaksanaan sindrom Lennox-Gastaut.¹⁵

Guerreiro dkk (1999) telah melakukan penelitian *topiramate* sebagai terapi tambahan untuk sindrom Lennox-Gastaut dengan mengevaluasi efikasi jangka panjang, keamanan, kualitas hidup penderita pada penggunaan jangka panjang *topiramate*. Hasil penelitian menyimpulkan *topiramate* berguna sebagai terapi tambahan untuk terapi sindrom Lennox-Gastaut. Efikasi *topiramate* pada terapi jangka panjang dipertahankan pada lebih dari 40 pasien, keamanan jangka panjang telah dikonfirmasi dan kualitas hidup penderita meningkat.¹⁸

Topiramate pada sindrom Angelman

Menurut Jiang dkk (1999) sindrom Angelman adalah penyakit neuro-genetik yang ditandai dengan gangguan perkembangan, kelainan bicara, kelainan tingkah laku dan kejang dengan pola EEG yang abnormal. Kejadian di Amerika Serikat kurang lebih 1: 15000 populasi.¹⁹ Kejang terjadi pada 80% penderita dan meliputi semua tipe kejang terutama absens, mioklonik, atonik, tonik dan tonik-klonik. Nolt dkk (2003) mengemukakan obat anti kejang yang paling sesuai untuk sindrom Angelman masih dalam perdebatan.²⁰

Tabel 2 Obat antiepilepsi yang sering digunakan pada sindrom Angelman

Obat	Jumlah pasien		
	Sedang digunakan	Sebelumnya digunakan	Total
<i>Valproic acid</i>	32(37,6)	15(17,6)	47(55,2)
<i>Carbamazepine</i>	9(10,6)	20(23,5)	29(34,1)

<i>Topiramate</i>	11(12,9)	10(11,8)	21(24,7)
<i>Phenobarbital</i>	4(4,7)	15(17,6)	19(22,3)
<i>Lamotrigine</i>	11(12,9)	7(8,2)	18(21,1)
<i>Clonazepam</i>	9(10,6)	5(5,9)	14(16,5)
<i>Ethosuximide</i>	4(4,7)	4(4,7)	8(9,4)
<i>Levetiracetam</i>	7(8,2)	0	7(8,2)
<i>Clobazam</i>	5(5,9)	1(1,2)	6(7,1)
<i>Zonisamide</i>	3(3,5)	1(1,2)	4(4,7)

(Dikutip dari Nolt DH, Mott JM, Lopez WL. Assessment of anticonvulsant effectiveness and safety in patients with Angelman's syndrome using an internet questionnaire. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:2583-7)²⁰

Franz dkk (2000) melaporkan 5 anak dengan sindrom Angelman yang telah diterapi dengan *topiramate*. Hasil penelitian menunjukkan *topiramate* efektif dan ditoleransi dengan baik karena efek GABA-ergik. Penelitian lebih jauh diperlukan untuk konfirmasi observasi.²¹

Efek samping *topiramate*

Gilliam dkk (2003) melaporkan efek samping yang cukup sering berhubungan dengan kelainan sistem saraf diantaranya yakni parestesia. Kejadian batu ginjal lebih banyak terjadi pada dewasa dibanding anak-anak. Tidak ada tanda idiosinkrasi toksisitas organ jangka panjang atau pendek yang dievaluasi dari penggunaan *topiramate*.²³

Privitera dkk (2003) dalam penelitiannya melaporkan profil efek samping utama pada pasien yang diterapi *topiramate* adalah parestesia. Studi ini juga melaporkan keluhan kognitif cenderung untuk *dose-related* dan terjadi lebih sedikit pada monoterapi, selain itu *topiramate* tidak berefek pada pertumbuhan.²⁴ Menurut Gilliam dkk (2003) kebanyakan efek samping cenderung menghilang setelah *topiramate* ditoleransi dengan baik.²²

Tabel 3 Efek samping terbanyak selama terapi tambahan dengan *topiramate*

Efek samping	Plasebo (n=45), %	Topiramate (n=41),%
Sistem syaraf		
Somnolen	13	12
Anorexia	11	12
Emosi labil	4	12
Sulit konsentrasi	2	12
Problem mood	11	10
Reaksi agresif	7	10
Nervousness	7	10
Rash	9	12
Sistem pernafasan (URI, sinusitis, batuk)	36,27,11	41,17,15
Sistem Gastrointestinal (diare)	22	10
Platelet , perdarahan & clotting, purpura	4	15
Tubuh keseluruhan (panas, injury, fatigue)	24,9,7	29,20,15

(dikutip dari Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu S-C, Pledger G. A double blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999;52:1338-44)⁹

Topiramate sebagai obat atiepilepsi baru dengan mekanime kerja luas dan efek samping minimal, dapat direkomendasikan sebagai terapi tambahan epilepsi pada anak.

Daftar Pustaka

1. Passat J. Epidemiologi epilepsi. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S eds. Neurologi Anak Ikatan Dokter Anak Indonesia. Jakarta, BP IDAI;1992: 190-7.
2. Saharso D, Erny, Poerwadi T. Pedoman pengobatan epilepsi pada anak. Dalam: Permono B, Soeparto P, Kaspan MF, Soegijanto S, Soejoso DA, Narendra MB eds. Pendidikan kedokteran berkelanjutan ilmu kesehatan anak FK Unair. Surabaya, Surabaya Intellectual Club; 2002: 131-53.
3. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;34:109-22.
4. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, dkk. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-60.
5. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759-63.
6. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996;313:1169-74.
7. Glauser, TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999;40:71-80.
8. Porter RJ, Meldrum BS. Antiseizure drug. Dalam Bertram G. Katzung, editor. *Basic and clinical pharmacology* 8th ed. Singapore: McGraw-Hill companies, 2001: 84-127.
9. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu S-C, Pledger G. A double blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999;52:1338-44.
10. Biton V, Montorius GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, dkk. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330-7.
11. Mikaeloff Y, Martin DS, Mancini J, Peudenier S, Pedespan JM, Valee L, dkk. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003;53(3):225-32.
12. Mayer SA, Claasen J, Lokin J. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002;59:205-10.
13. Appleton R, Choonara I, Martland T. The treatment of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child* 2000;83:415-9.
14. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332-4.
15. Kahrman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of Topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003;44(10):1353-6.
16. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, etc. A double blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52:1882-7.
17. The Felbamate Study Group In Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993;328:29-33.
18. Guerreiro MM, Manreza MLG, Scotoni AE, Silva EA, Souza EAP, Ferreira VB. A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:167-75.
19. Jiang Y, Lev-Lehman E, Bressler J. Genetics of Angelman's syndrome. *Am J Hum Genet* 1999;65:1-6.

20. Nolt DH, Mott JM, Lopez WL. Assessment of anticonvulsant effectiveness and safety in patients with Angelman's syndrome using an internet questionnaire. *Am J Health-Syst Pharm* 2003;60:2583-7.
21. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000;54:1185-8.
22. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MAM, Gazda SK, Biton V, Bruggen JPT, Neto W, Bailey C, Pledger G, Wu S-C. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60:196-202.
23. Privitera MD, Brodie MJ, Chadwick DW, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:165-175.