

31. Tran TA, Leppik IE, Blesi K et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-5.
32. Katz JM, Devinsky O. Primary generalized epilepsy: a risk factor for seizures in labor and delivery? *Seizure* 2003;12:217-9.
33. Fried S, Kozer E, Nulman I et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27:197-202.
34. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reproduc Tox* 2002;16:9-17.
35. Tennis P, Eldridge RR. International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002;43:1161-7.
36. Sabers A, Dam M, á Rogvi-Hansen B et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine a main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109:9-13.
37. Adab N, Jacoby A, Smith D et al. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:15-21.
38. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28-32.
39. Pennel PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology* 2003;61(suppl 2):S35-42.
40. Øhman I, Vitols S, Luef G et al. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. *Epilepsia* 2002;43:1157-60.

Antiepileptisk behandling af voksne med epilepsi

Reservelæge Jakob Christensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Neurologisk Afdeling og Klinisk Farmakologisk Afdeling

En lang række antiepileptika er blevet introduceret i Danmark i løbet af de seneste 10-15 år. Selv om antiepileptika finder anvendelse ved tilstande som f.eks. bipolær sindslidelse og neuropatiske smerter, anvendes de primært til personer med epilepsi. Valg af antiepileptisk behandling er en individuel vurdering, hvor det er vigtigt nøje at vurdere effekt og bivirkninger. Samtidig bør det sikres, at den antiepileptiske behandling er forenelig med patientens øvrige medicinske behandling.

Effektivitet

Effekten af antiepileptisk medicin afhænger stærkt af, om patienterne er personer med nydiagnosticeret epilepsi eller personer med fortsatte epileptiske anfald (refraktær epilepsi). Omkring 50% af patienterne vil blive anfaldsfri på det første antiepileptikum, de sættes i behandling med, men denne succesrate falder til omkring 10% blandt patienter, som ikke er blevet anfaldsfri på de to første antiepileptika [1]. Effekten af den antiepileptiske behandling er også afhængig af, om det drejer sig om patienter med generaliseret epilepsi (der primært er på formodet genetisk basis) eller fokal epilepsi (som oftest skyldes en strukturel abnormitet). Patienter med generaliseret epilepsi har ca. 75%'s sandsynlighed for anfaldsfrihed i modsætning til patienter med fokal epilepsi, der har ca. 60%'s sandsynlighed for anfaldsfrihed [1]. Når effektiviteten af antiepileptika skal vurderes, vil det derfor være naturligt at inddele dem efter, om de tilgrundliggende studier involverer patienter med refraktær eller nydiagnosticeret epilepsi, og om det drejer sig om patienter med generaliseret eller fokal epilepsi (Tabel 1).

Den hyppigste form for epilepsi er fokal epilepsi, og da denne type epilepsi yderligere er vanskeligst at behandle, har hovedparten af studierne være udført med denne gruppe af patienter. De fleste studier har været placebokontrollerede *add-on*-studier, hvor placebo eller forsøgsmedicin tillægges patientens vanlige antiepileptiske behandling [2]. I disse *add-on*-studier er alle de nye antiepileptika (gabapentin, lamotrigin, levetiracetam, tiagabin, topiramate og oxcarbazepin) effektive på linje med de etablerede antiepileptika (carbamazepin, phenytoin, phenobarbital/primidon og valproat) (Tabel 1) [2]. Langt færre studier omfatter patienter med refraktær generaliseret epilepsi [2]. Ud over de etablerede antiepileptika er

Tabel 1. Evidensbaseret behandling af henholdsvis fokal og generaliseret epilepsi blandt nydiagnosticerede og behandlingsrefraktære voksne med epilepsi.

	Nydiagnosticeret epilepsi ^a	Refraktær epilepsi
Fokal epilepsi	Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital/ primidon Oxcarbazepin Topiramate Valproat Gabapentin Lamotrigin	Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital/ primidon Oxcarbazepin Topiramate Valproat Gabapentin Lamotrigin Levetiracetam Tiagabin
Generaliseret epilepsi	Carbamazepin ^b Phenytoin ^b Phenobarbital/ primidon Valproat Lamotrigin	Carbamazepin ^b Phenytoin ^b Phenobarbital/ primidon Valproat Topiramate Lamotrigin

- a) Topiramate og oxcarbazepin er effektive i blandede populationer af patienter med nydiagnosticeret fokal eller generaliseret epilepsi.
- b) Anvendes primært til behandling af patienter med fokal epilepsi pga. risiko for forværring af absencer og myoklonier hos patienter med generaliseret epilepsi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antiepileptika som nedsætter effekten af p-piller	Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital/primidon Oxcarbazepin ^a Topiramate ^a
Antiepileptika som ikke påvirker effekten af p-piller	Valproat Gabapentin Lamotrigin ^b Levetiracetam Tiagabin
<p>a) Oxcarbazepin og topiramate har en svagere effekt end de øvrige anti-epileptika (phenytoin, carbamazepin og phenobarbital/primidon) på CYP3A4, og dermed er effekten på p-pillernes virkning mindre.</p> <p>b) P-piller kan øge omsætningen af lamotrigin, således at koncentrationen af lamotrigin i gennemsnit falder til det halve.</p>	

Tabel 2. Antiepileptikas effekt på virkningen af p-piller.

topiramate og lamotrigin effektive til denne patientgruppe (Tabel 1) [2, 3].

I modsætning til i studierne af patienter med refraktær epilepsi, sammenlignes effekten af antiepileptika hos nydiagnosticerede patienter ikke med placebo, men med den etablerede behandling – typisk phenytoin, carbamazepin eller valproat [4]. Blandt de nye antiepileptika er oxcarbazepin, topiramate, gabapentin og lamotrigin effektive til nydiagnosticeret fokalepilepsi, og lamotrigin er effektiv til generaliseret epilepsi [4]. Topiramate og oxcarbazepin er effektive i »blandede« populationer af nydiagnosticerede patienter med enten fokale eller generaliseret epilepsi [4]. I den eneste publicerede direkte sammenligning af nye antiepileptika (gabapentin versus lamotrigin) til nydiagnosticeret epilepsi fandt man ingen forskel i effektivitet eller i bivirkningsmønster [5].

Bivirkninger

Generelt er de nye antiepileptika bedre tålt end de etablerede antiepileptika, men det skal bemærkes, at studierne er forholdsvis kortvarige, hvorfor de ikke afspejler mulige forskelle i langtidsbivirkninger [4, 6]. Et indgående kendskab til de enkelte antiepileptikas bivirkningsmønster er nødvendigt, da der kan være betydelige forskelle med hensyn til, hvilke specifikke bivirkninger behandlingen kan give anledning til. I det følgende gives enkelte (ikke udtømmende) eksempler på forskellige bivirkninger, der kan have afgørende betydning for valg af antiepileptisk behandling.

Leverinducerende antiepileptika (carbamazepin, phenytoin og phenemal) kan øge metabolismen af D-vitamin og dermed være medvirkende til den øgede frakturhyppighed, der ses hos patienter med epilepsi. Vægtøgning er en væsentlig bivirkning ved flere antiepileptika bl.a. valproat, mens topiramate derimod kan medføre vægttab. Dette kan bruges rationelt, afhængigt af om det drejer sig om patienter med overvægt eller undervægt. Kognitive bivirkninger ses relativt hyppigt hos patienter, der er i behandling med f.eks. topiramate, hvorimod det er sjældnere forekommende hos patienter, der er i behandling med f.eks. lamotrigin. Hyponatriæmi optræ-

der hyppigt ved carbamazepin- og især ved oxcarbazepinbehandling, hvorfor det kan være u hensigtsmæssigt at bruge disse antiepileptika til personer, der er i risiko for at få hyponatriæmi, f.eks. alkoholikere.

Optitreringshastigheden kan have indflydelse på forekomsten af bivirkninger. Nogle antiepileptika kan opdoses til fuld dosis i løbet af en uge (f.eks. valproat og levetiracetam), hvorimod andre må trappes langsomt op over uger til måneder, for at man kan undgå bivirkninger (lamotrigin og topiramate). Dette kan have afgørende betydning i situationer, hvor anfaldskontrol skal opnås hurtigt, f.eks. hos personer med mange anfald og personer, der er afhængige af kørekort.

Interaktioner

Nogle af de etablerede antiepileptika (phenytoin, phenobarbital/primidon og carbamazepin) er karakteriserede ved at kunne øge leverens omsætning af lægemidler via cytokrom P450 (CYP). Dette kan have indflydelse på omsætningen af andre medikamenter, afhængig af, hvilket CYP-isoenzym der påvirkes. Således kan effekten på forskellige CYP-isozymer give anledning til manglende effekt af en lang række medikamenter f.eks. tricykliske antidepressiva (CYP1A2), non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) (CYP2C), protonpumpehæmmere (CYP2C19) og statiner (CYP3A4) [7, 8] (ovenstående er ikke en fyldestgørende liste, yderligere information kan findes i Lægemiddelkataloget eller på internettet (www.drug-interactions.com)). Central for forståelsen af interaktionspotentialer er den øgede omsætning via CYP3A4, som er det CYP-isoenzym, der er kvantitativt vigtigst i oksideringen af en lang række farmaka inkl. østrogener. Derved nedsættes effekten af bl.a. p-piller, og det er derfor nødvendigt at ordinere p-piller med et højt indhold af østrogen til patienter i behandling med disse antiepileptika for at sikre sufficient antikonception (Tabel 2). Valproat forårsager primært hæmning af CYP, men hæmmer også andre enzym-systemer f.eks. hæmmes glukuronidering [7, 8]. Dette medfører bl.a., at lamotriginkoncentrationen stiger voldsomt, hvis valproat tillægges lamotriginbehandlingen (lamotrigin metaboliseres primært via glukuronidering).

For at undgå disse u hensigtsmæssige interaktioner har man i udviklingen af nye antiepileptika sigtet mod brug af stoffer

Valg af antiepileptisk medicin vurderes efter kendskab til:

Epilepsitype
Fokale eller generaliseret epilepsi

Bivirkninger
For eksempel vægtøgning og hyponatriæmi

Interaktioner med øvrig medicin
Fx p-piller

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

med et mindre potentiale for at påvirke CYP-systemet, hvilket også har resulteret i stoffer med ringe eller lille effekt på CYP. Det er karakteristisk for de nye antiepileptika, at de ingen eller kun ringe effekt har på andre medikamenter, inkl. de etablerede antiepileptika. Dog har de enzyminducerende antiepileptika (phenytoin, phenobarbital/primidon og carbamazepin) en tendens til at øge omsætningen af mange af de nye antiepileptika og enkelte (oxcarbazepin og topiramate) har en svag effekt på CYP-systemet [7, 8].

Ovenstående forhold kan medføre store forskelle i omsætningen af antiepileptika, og målinger af antiepileptikakoncentrationen i blodet har været brugt til at sikre en optimal anfaldskontrol og mindske bivirkninger [9, 10]. Derudover kan måling af koncentrationen i blodet være hensigtsmæssig i flere situationer bl.a. ved overdosering, mistanke om manglende compliance, graviditet og nyre-/leversygdom. Det er imidlertid vigtigt altid kun at tolke koncentrationsmålingerne vejledende, idet nogle patienter er anfaldsfri ved lave koncentrationer, og nogle patienter ikke har bivirkninger ved høje koncentrationer [10].

Konklusion

Mange nye medikamenter er blevet tilgængelige for patienter med epilepsi – både nydiagnosticerede patienter og patienter med kronisk refraktær epilepsi. De nye medikamenter er ikke mere effektive end de etablerede, men synes generelt at give færre bivirkninger. Et grundigt kendskab til de specifikke bivirkninger, der knytter sig til de enkelte stoffer, er imidlertid nødvendig for at sikre en optimal behandling. Der kendes endnu kun lidt til eventuelle langtidsbivirkninger af de nye antiepileptika, hvilket eksemplificeres af, at der gik næsten ti år, før man blev opmærksom på, at et nyt antiepileptikum (vigabatrin) havde skadelig indflydelse på synet og kunne medføre delvis blindhed. Det er derfor vigtigt løbende at evaluere den antiepileptiske behandling af personer med epilepsi for at undgå kroniske bivirkninger, som muligvis kunne undgås med andre antiepileptika.

Der er et fortsat behov for udvikling af nye effektive medikamenter til personer med epilepsi, da kun ca. to tredjedele af patienterne bliver anfaldsfri på antiepileptisk behandling, og da en del af patienterne trods fremskridt i behandlingen må leve med betydelige bivirkninger.

Korrespondance: *Jakob Christensen*, Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, DK-8000 Århus C.
E-mail: Jakob@farm.au.dk

Antaget: 21. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:410-23.
3. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM et al. Double-blind, placebo-controlled,

crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1329-33.

4. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004;45:401-9.
5. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H et al. Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:993-1000.
6. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003;60(suppl 4):S2-12.
7. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-81.
8. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:347-56.
9. Christensen J, Andreasen F, Poulsen JH et al. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy. *Neurology* 2003;61:1210-8.
10. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000;38:191-204.