



Tidsskriftet
DEN NORSKE LEGEFORENING

Er nye legemidler mot epilepsi bedre enn gamle?

KRONIKK

KARL OTTO NAKKEN

karln@ous-hf.no

Karl Otto Nakken er dr.med., nevrolog og pensjonert overlege. Han var i mange år medisinsk ansvarlig ved Spesialsykehuset for epilepsi i Sandvika.

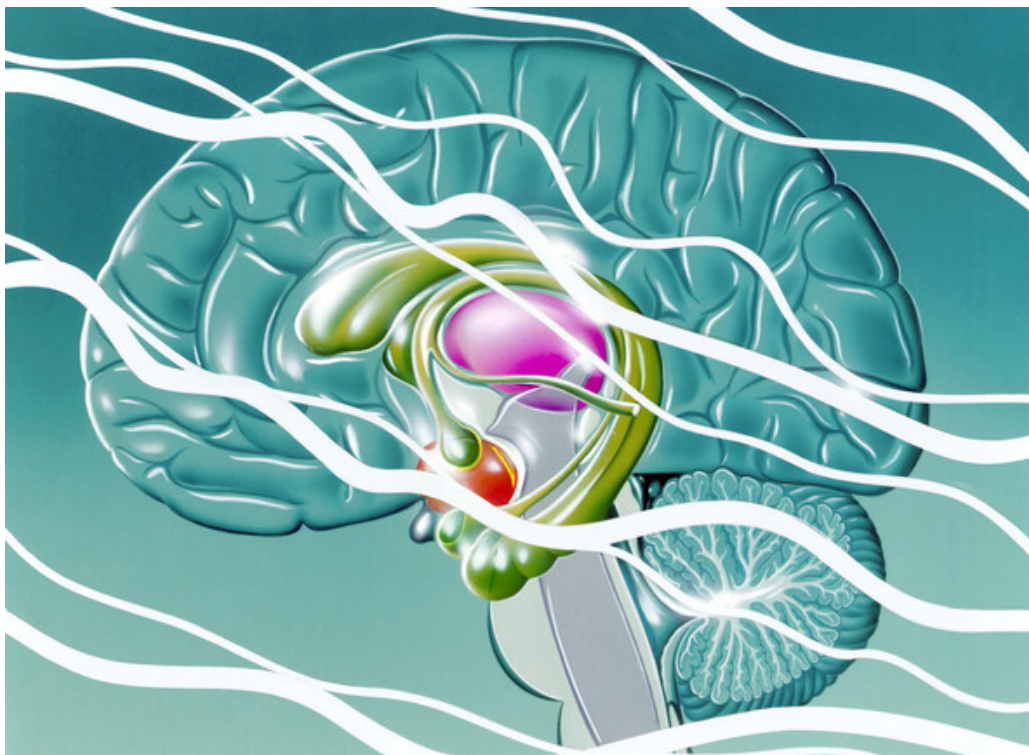
Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Han har mottatt forelesningshonorar fra Eisai.

EYLERT BRODTKORB

Eylert Brodtkorb er professor dr.med. ved St. Olavs hospital. Som nevrolog har han hatt en mangeårig interesse for epilepsisykdommene.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikt: Han har mottatt forelesningshonorar fra Eisai og UCB.

Siden 1993 er det kommet 15 nye legemidler mot epilepsi på markedet. Selv om mulighetene for persontilpasset behandling aldri har vært større, er andelen anfallsfrie pasienter likevel den samme som tidligere.



Illustrasjon: Science Photo Library / NTB

Epilepsibehandling var før 1993 hovedsakelig dominert av fire legemidler: fenobarbital, fenytoin, karbamazepin og valproat. Disse hadde liten eller ingen effekt på anfallene hos rundt en tredjedel av pasientgruppen. Noen fikk i tillegg sjenerende bivirkninger. Forventningene var derfor store til de nye legemidlene.

Nye virkningsmekanismer

Mens de gamle legemidlene hovedsakelig virker anfallsdempende ved å blokkere nevronenes natriumkanaler (fenytoin og karbamazepin) eller ved å øke GABAerg inhibisjon (fenobarbital og valproat), har noen av de nye legemidlene andre virkningsmekanismer.

Vigabatrin øker den GABAerge inhibisjonen i synapsen ved å hemme nedbrytningen av GABA. I nevronenes presynaptiske boutoner binder levetiracetam og brivaracetam seg til vesikkelproteinet SV2A, som påvirker frigjøringen av transmittere. Lakosamid forsterker den langsomme inaktiveringen av natriumkanalene, mens perampanel blokkerer en glutamatreseptor, nemlig AMPA-reseptoren. Gabapentin, pregabalin og til dels zonisamid har en kalsiumblokkerende virkning. Noen nye legemidler er kun små strukturelle modifikasjoner av de eldre (okskarbazepin, eslikarbazepin, pregabalin, brivaracetam) (1).

Liksom de gamle legemidlene har de nye kun en symptomatisk, anfallsprofylaktisk effekt. De påvirker således ikke selve epilepsien.

De nye legemidlene har ikke bedre effekt enn de gamle

Selv om hvert enkelt legemiddel må vurderes for seg, er den samlede erfaringen at de nye legemidlene brukt som monoterapi *ikke* har økt andelen anfallsfrie pasienter (2). I 2013 gjennomgikk International League Against Epilepsy 11 metaanalyser og 64 randomiserte kliniske studier der effekten av gamle og nye legemidler ble sammenlignet. Konklusjonen var klar: Det var *ikke* holdepunkter for at de nye legemidlene hadde redusert andelen farmakoresistente pasienter (3). Lignende studier foretatt etter 2013 har ikke rokket ved den konklusjonen (4,5).

Studier fra Skottland har vist at i 2000 ble rundt 64 % av 470 pasienter med nyoppstått epilepsi anfallsfrie i minst ett år, hovedsakelig ved bruk av eldre legemidler (6). Denne prosentandelen var i 2014 ikke blitt høyere blant 1 795 pasienter etter at nye legemidler var tatt i bruk (7).

«Med flere av de nye legemidlene har vi erfart at anfallsfrekvensen påvirkes lite, mens anfallenes alvorlighetsgrad blir mindre»

I de fleste studier har de nye legemidlene blitt sammenlignet med karbamazepin i form av depottabletter. Blant voksne med fokal epilepsi er det funnet at levetiracetam, zonisamid, lakosamid og eslikarbazepin har like god effekt som fenytoin og karbamazepin (klasse 1-evidens). Blant eldre pasienter med nyoppstått fokal epilepsi hadde lamotrigin og levetiracetam like god effekt som karbamazepin (8).

Metaanalyser av randomiserte kliniske studier av barn og unge med nyoppståtte fokale anfall har ikke vist noen forskjell i effekt mellom fenobarbital, fenytoin, karbamazepin og valproat, eller mellom lamotrigin og okskarbazepin. Det var en svak trend i favør av karbamazepin og lamotrigin (9). Ved absensepilepsi hos barn er etosuksimid og valproat vist å være bedre enn lamotrigin (10).

Andre positive effekter

Selv om målet med all epilepsibehandling er anfallsfrihet, bør ikke andre gunstige effekter undervurderes. Med flere av de nye legemidlene har vi erfart at anfallsfrekvensen påvirkes lite, mens anfallenes *alvorlighetsgrad* blir mindre. Blant annet blir noen kvitt de store tonisk-kloniske anfallene, noe som nærmest eliminerer risikoen for plutselig uventet død (11).

Andre opplever å få kortere anfall og at de kommer seg raskere postiktalt.

Kombinasjonsbehandling, særlig med midler som har ulike virkningsmekanismer, kan i noen tilfeller være gunstig (2). Med økt utvalg av legemidler med ulike farmakodynamiske effekter kan det tas hensyn til individuelle sårbarhetsprofiler.

Affektive lidelser er ikke uvanlig i epilepsipopulasjonen. Noen epilepsipasienter har god nytte av lamotrigins psykostabiliserende effekter eller pregabalins angstdempende effekter.

Gunstigere farmakokinetikk

Farmakokinetisk er det flere ulemper med de gamle legemidlene. Fenytoin og karbamazepin har ikke-lineær kinetikk: fenytoin har metningskinetikk og karbamazepin doserelatert autoinduksjon. De gamle midlene blir metabolisert av enzymer som kan bli gjenstand for induksjon (fenytoin, karbamazepin og fenobarbital) eller inhibisjon (valproat). Dette åpner for en rekke farmakokinetiske interaksjoner, dels med hverandre, dels med andre legemidler (12).

De fleste av de nye legemidlene har en gunstigere farmakokinetikk med mindre potensial for interaksjoner. Mange har lineær farmakokinetikk. Det gir forutsigbarhet i forholdet mellom dose og serumkonsentrasjon. Noen mente at dette gjorde måling av serumkonsentrasjoner overflødig. Likevel har slike målinger vist seg nyttige i mange situasjoner. Eksempelvis kan kvinner som enten starter med p-piller eller blir gravide, få et fall i serumkonsentrasjonen av lamotrigin med opptil 50 % (13). Liksom de gamle legemidlene er dessuten også de nye gjenstand for betydelig farmakokinetisk variasjon.

En ulempe med flere av de nye midlene er relativt kort halveringstid. Det gjør det nødvendig med minst to døgndoser, hvilket øker både risikoen for og konsekvensene av svikt i medisinnntaket.

Bedre bivirkningsprofil?

De gamle legemidlene har flere kjedelige langtidsbivirkninger. Eksempelvis kan fenobarbital gi Dupuytrens kontraktur, fenytoin kan gi gingival hyperplasi, karbamazepin kan gi osteoporose, mens valproat kan ha endokrine og teratogene effekter (14).

Heller ikke de nye legemidlene er uten bivirkninger. Men vår erfaring er at de fleste tåles rimelig bra. Noen av de nye kan gi nevropsykiatriske bivirkninger, dette gjelder spesielt levetiracetam, perampanel og topiramet, i noen grad også brivaracetam (15).

Selv om resultatene spriker noe, viser flere studier en høyere retensjonsrate blant nye legemidler enn ved karbamazepin. Dette skyldes først og fremst bedre tolerabilitet (8). I den skotske oppfølgingsstudien over nesten 30 år, var imidlertid andelen av tidlig seponering på grunn av bivirkninger uforandret til tross for økende bruk av nyere legemidler (16).

Bruk av nye legemidler har redusert forekomsten av fosterskader

Det er nå godt dokumentert at bruk av valproat i svangerskapet fører til misdannelser hos fosteret hos 10,9 % (17). Risikoen øker med økende doser. I tillegg er det vist at valproateksponerte barn skårer dårligere på IQ-tester enn barn eksponert for andre anfallsdempende legemidler i svangerskapet (18), og at de har økt risiko for å utvikle autisme (19).

Etter at dette ble kjent, gikk helsemyndighetene ut med en advarsel om bruk av valproat i svangerskapet (20). Bruk av valproat blant kvinner med barneønske ble i stor grad erstattet av lamotrigin og levetiracetam, noe som førte til at prevalensen av misdannelser sank med 27 % fra 2000–05 til 2010–13 (21). Erfaringer med bruk av de nyeste legemidlene i svangerskapet er foreløpig begrenset.

Spesielle indikasjoner

Noen nye legemidler er nisjepreparater. Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom er to alvorlige epileptiske encefalopatier der gamle legemidler har hatt dårlig effekt. Tre legemidler har vist særlig effekt ved disse syndromene, nemlig stiripentol, rufinamid og cannabidiol (22). Det siste er foreløpig ikke markedsført i Norge, og langtidserfaringer er sparsomme.

Hvor står vi i dag?

Vi må kunne konkludere med at de nye legemidlene mot epilepsi ikke har innfridd forventningene om økt andel anfallsfrie pasienter. På individnivå er det likevel mange med gode erfaringer med de nye midlene, og sammenlignet med tidligere er det i dag større muligheter for skreddersydd behandling med en gunstigere balanse mellom effekt og bivirkninger. Dessverre oppnår vi fortsatt ikke anfallsfrihet hos mer enn rundt to tredjedeler av pasientgruppen.

Det kan se ut til at man ikke kommer lenger med de tradisjonelle virkningsmekanismene i form av modulering av nevronal synaptisk transmisjon. Den siste tiden har oppmerksomheten vært rettet mot andre angrepsmål, blant annet gliavevets rolle, nevroinflammasjon og genetiske mekanismer (2,23). En rekke sjeldne sykdommer assosiert med epilepsi er nå gjenstand for målrettet behandling som tar sikte på å påvirke konsekvensene av enkeltmutasjoner (f.eks. GLUT1-mangel, pyridoksinavhengig epilepsi, tuberøs sklerose og visse kanalopatier) (24). Kanskje står vi foran en ny æra i epilepsibehandlingen i form av en mekanistisk tilnærming basert på et tett nevrovitenskapelig samarbeid mellom klinikere og basalforskere.

LITTERATUR

1. Kobayashi K, Endoh F, Ohmori I et al. Action of antiepileptic drugs on neurons. *Brain Dev* 2020; 42: 2–5. [PubMed][CrossRef]
2. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P et al. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol* 2020; 19: 544–56. [PubMed][CrossRef]
3. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551–63. [PubMed][CrossRef]
4. Baulac M, Rosenow F, Toledo M et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 43–54. [PubMed][CrossRef]
5. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia* 2018; 59: 479–91. [PubMed][CrossRef]
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9. [PubMed][CrossRef]
7. Chen Z, Brodie MJ, Liew D et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol* 2018; 75: 279–86. [PubMed][CrossRef]
8. Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 450–9. [PubMed][CrossRef]
9. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia* 2018; 59: 297–314. [PubMed][CrossRef]
10. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia* 2013; 54: 141–55. [PubMed][CrossRef]
11. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P et al. Clinical risk factors in SUDEP: A nationwide population-based case-control study. *Neurology* 2020; 94: e419–29. [PubMed][CrossRef]
12. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16: 409–31. [PubMed][CrossRef]
13. Ding Y, Tan X, Zhang S et al. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. *Brain Behav* 2019; 9: e01315. [PubMed][CrossRef]
14. Svendsen T, Alfstad KÅ, Lossius MI et al. Langtidsbivirkninger av antiepileptika. *Tidsskr Nor Legeforen* 2016; 136: 324–7. [PubMed][CrossRef]
15. Hansen CC, Ljung H, Brodtkorb E et al. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampanel. *Behav Neurol* 2018; 2018: 2064027. [PubMed][CrossRef]
16. Alsfook BAA, Brodie MJ, Walters M et al. Tolerability of antiseizure medications in individuals with newly diagnosed epilepsy. *JAMA Neurol* 2020; 77: 574–81. [PubMed][CrossRef]
17. Weston J, Bromley R, Jackson CF et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD010224. [PubMed][CrossRef]
18. Baker GA, Bromley RL, Briggs M et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015; 84: 382–90. [PubMed][CrossRef]
19. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696–703. [PubMed][CrossRef]
20. European Medicines Agency. Valproate and related substances. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances-o> Lest 11.9.2020.
21. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology* 2019; 93: e831–40. [PubMed][CrossRef]
22. Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW. Emerging antiepileptic drugs for severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23: 167–79. [PubMed][CrossRef]

23. Patel DC, Tewari BP, Chaunsali L et al. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2019; 20: 282–97. [PubMed][CrossRef]

24. Perucca P, Perucca E. Identifying mutations in epilepsy genes: Impact on treatment selection. *Epilepsy Res* 2019; 152: 18–30. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 23. november 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0657

Mottatt 26.8.2020, første revisjon innsendt 30.8.2020, godkjent 11.9.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. desember 2022.