

# Lamotrigin i behandling av psykiatriske lidelser

Antiepileptika brukes i økende grad på psykiatrisk indikasjon, men flere former for stemningslidelser responderer ikke tilstrekkelig på behandling med litium, valproat, karbamazepin eller antidepressiver.

På grunnlag av seks års klinisk erfaring med lamotrigin brukt ved psykiatriske lidelser det er vanskelig å behandle, presenteres tre pasienter behandlet med lamotrigin. Det gis også en oversikt over den dokumentasjon som finnes om effekten av lamotrigin ved slike tilstander.

Lamotrigin synes å ha en sterkere antidepressiv effekt enn karbamazepin og valproat, mens den antimaniske effekten er svakere. Lamotrigin kan være et aktuelt alternativ ved bipolare lidelser type 1 hvis depressive episoder er dominerende. Lamotrigin synes også å ha effekt ved bipolar lidelse type 2 og ved raske svingninger mellom mani og depresjon eller bare ved depresjon (kortvarige gjentatte depresjoner). Lamotrigins nevroprotektive effekter kan gi en klinisk gevinst i form av bedret livskvalitet og funksjon hos voksne personer med kroniske degenerative hjernelidelser hvor atferdsproblemer og psykiatriske symptomer er vanlige komplikasjoner, for eksempel Huntington's chorea.

Lamotrigin er et antiepileptikum med en effektprofil ved psykiske lidelser som er forskjellig fra valproat, karbamazepin og gabapentin. Lamotrigin synes å være et verdifullt tillegg til dagens behandlingsalternativer ved flere kronisk tilbakevendende psykiske lidelser.

I løpet av de siste 20 år er antiepileptika i økende grad tatt i bruk i behandlingen av psykiske lidelser selv om det verken klinisk eller elektrofysiologisk kan påvises epileptogene forandringer. Hovedindikasjonen har vært bipolar (manisk-depressiv) lidelse (1). Karbamazepin (2) og senere na-valproat er mest brukt, spesielt ved tilstander kjennetegnet ved markerte maniske episoder (bipolar lidelse type 1).

Lamotrigin ble opprinnelig introdusert som et antiepileptikum (3). Virkningsmekani-

---

Ulrik Fredrik Malt

ulrik.fredrik.malt@rikshospitalet.no

Terje Fladvad\*

tfladvad@online.no

Seksjon for Nevropsykiatri

Psykosomatisk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

---

\*Nåværende adresse:

Psykiatrisk poliklinikk i Bærum

Postboks 598

1301 Sandvika

---

Malt UF, Fladvad T.

## Lamotrigine in the treatment of psychiatric disorders.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1473–7.

*Background.* Bipolar and other mood disorders often do not respond satisfactorily to lithium, valproate, carbamazepine or antidepressants.

*Material and methods.* On the basis of six years of clinical experience with lamotrigine in the treatment of psychiatric disorders, supplemented by three case reports and a comprehensive literature review of empirical studies, we discuss the possible indications for lamotrigine in psychiatric disorders.

*Results.* Lamotrigine seems to have a stronger antidepressant effect in bipolar 1 disorders than gabapentine, carbamazepine and valproate, but a weaker effect on manic symptomatology than the latter two. Lamotrigine may be of value in the treatment of bipolar 2 disorders in which chronic treatment resistant depression is often a complication, including rapid cycling and, in the unipolar version of rapid cycling, brief recurrent depression. We have also used to good effect the neuroprotective effects of lamotrigine in prophylactic treatment of neurodegenerative disorders (e.g. Huntington's chorea).

*Interpretation.* Lamotrigine is an anticonvulsant with an efficacy profile in psychiatric disorders different from those of valproate, carbamazepine and gabapentine. The drug represents an important supplement to the treatment options in chronic recurrent mood and neuropsychiatric disorders.

---

nismen er ikke sikkert klarlagt, men den adskiller seg fra virkningsmekanismen ved karbamazepin, na-valproat og andre tilgjengelige antiepileptika. En hovedeffekt antas å være en stabiliserende effekt på glutamatometningen. Normal neurotransmisjon påvirkes ikke, men rask gjentatt fyring av aksjonspotensialer med påfølgende forøkt frigjøring av glutamat undertrykkes (4). Dyrestudier antyder at lamotrigin samtidig øker frigjøring av gammaaminosmørsyre

(GABA) (5). Lamotrigin synes også å ha kalsiumkanalblokkerende egenskaper og hemmer selektivt natriumkanaler til nevroner med lang depolarisering (6). Innen epileptologien brukes lamotrigin alene eller som et adjuvans til andre epileptika ved vanskelig kontrollerbare tilstander. Det skiller seg ut blant annet ved bedre effekt på absenser enn vigabatrinn, tiagabin, gabapentin og topiramet (7).

I de kliniske undersøkelser som gikk forut for registrering av lamotrigin, observerte man en stemningshevende effekt ulik den som var sett ved andre antiepileptika (8). På grunnlag av disse observasjoner og en poster om effekt av lamotrigin ved bipolare lidelser det er vanskelig å behandle (Weisler og medarbeidere, American Psychiatric Association Annual Meeting 1994), begynte vår avdeling allerede høsten 1994 å anvende lamotrigin på forsøksbasis hos utvalgte pasienter henvist til oss med såkalte behandlingsrefraktære psykiatriske lidelser. Vi har nå seks års erfaring med bruk av lamotrigin ved ulike psykiatriske lidelser

## Egne erfaringer

*Pasient 1.* En 16 år gammel kvinne ble henvist fra en nevrologisk avdeling pga. anfall med hyperventilering, hodepine, mareritt, uklare kroppssmerter og fallende yteevne på skolen. Tilstanden begynte da hun var ni år. En gang ble det påvist EEG-dysrytmi (theta-delta-aktivitet av suspekt, men usikker karakter). Senere gjentatte nevrologiske utredninger inklusive 24-timers-EEG, MR og undersøkelser av hjernens blodgjennomstrømning viste ingen sikre patologiske forhold. Hun var deprimeret og angav konflikter med foreldre. Nevropsykologisk utredning var upåfallende. Hun ble tilbudt psykoterapi og antidepressiv behandling. Behandlingen hadde liten effekt og samarbeidet var vanskelig. Pga. opplysninger om EEG-dysrytmi da hun var ni år forsøkte vi karbamazepinbehandling i ulike doser (serumkonsentrasjon 24–40 µmol/l). Heller ikke dette hadde effekt. Hun ble henvist til ungdomspsykiater med tanke på familiebehandling.

Fire år senere, 20 år gammel, tok hun på nytt kontakt med avdelingen. Familiebehandling hadde ikke latt seg gjennomføre, og hun hadde brutt kontakt med behandlingsapparatet i flere år. I denne perioden hadde hun gjort suicidalforsøk, sporadisk brukt hasj og hatt flere ustabile forhold til menn. Periodelvis var hun sengeliggende. Hun hadde ikke klart å gjennomføre skolegang og levde på midler fra foreldre. En ny og omfattende nevropsykiatrisk utredning viste theta-delta-aktivitet på EEG, ellers negativ nevrologisk utredning. Nevropsykologisk utredning var fortsatt upåfallende. Deskriptivt oppfylte hun de diagnostiske krav for kortvarig gjentatt depresjon. Til tross for sykehistorien gav verken klinisk undersøkelse eller strukturert psykiatrisk intervju (Personality Disorder Examination) overbevisende holdepunkter for personlighetsforstyrrelse. Sti-

mulusfremkalte svarpotensialer ved hjelp av nøytrale, meningsløse og følelseladete ord (9) gav ikke støtte til mistanke om uerkjent traumatisering som sentral etiologisk faktor i sykdomsbildet.

Kombinasjonen av sporadiske EEG-funn, sparsomme funn ved den psykiatriske utredningen og klinisk mistanke om sentral biologisk etiologi gjorde at vi valgte å påbegynne behandling med lamotrigin (400 mg, serumkonsentrasjon 10–12 µmol/l). I løpet av ½ år kom det en dramatisk endring i hennes kliniske bilde. Hennes psykiske og kroppslige plager forsvant. Funksjonsnivået ble fullstendig normalisert. Hun gjenopptok utdanning.

Etter to år ble hun gravid. Etter diskusjon med pasienten valgte vi å seponere lamotrigin. I løpet av tre uker ble tilstanden totalt forandret. Hun ble suicidal, fikk multiple somatiske symptomer og var i perioder sengeliggende. Vi valgte derfor å gjenoppta lamotriginbehandling selv om hun var gravid. I løpet av få uker ble hun fullstendig normalisert. Hun fødte senere et velskapt og friskt barn. Hun har nå brukt lamotrigin i ytterligere fire år. Hun er fortsatt velfungerende og symptomfri.

*Pasient 2.* En 29 år gammel kvinne ble henvist pga. av mangeårig periodisk nervøsitet, depressive symptomer og diffuse kroppslige plager uten sikre organiske funn. Hun hadde stadig funksjonssvikt i sitt arbeid som sekretær. Hun hadde gått flere år i psykoterapi uten effekt. På mistanke om en bipolar lidelse hadde man forsøkt litium, karbamazepin, na-valproat så vel som ulike antidepressiver uten sikker effekt. Nevrologisk undersøkelse inklusive MR var normal. EEG viste relativt beskjeden temporal 6–7 thetaaktivitet som ble tolket som mulig organisk cerebral funksjonsforstyrrelse. Utredningen viste ingen nevropsykologiske funksjonssvikt. Klinisk passet tilstanden mest med diagnosen «Kortvarig gjentatt depresjon».

Pasienten ble initialt gitt venlafaxin samt problemløsningsorientert støttespsykoterapi. Behandlingen hadde noe effekt, men hun hadde fortsatt periodevis funksjonssvikt og noe depressive symptomer samt kroppsplager. Etter erfaringen med pasient 1 forsøkte vi å gi tillegg av lamotrigin (175 mg, serumkonsentrasjon 11–15 µmol/l). I løpet av det følgende året kom det en gradvis bedring i funksjonsnivå som senere han holdt seg i fire år. En kort periode med hypokondre symptomer for ett år siden i tilknytning til en livsbelastning gled over med støtte uten endring i medikasjon.

*Pasient 3.* En 65 år gammel mann hadde hatt en bipolar lidelse type 2 siden ungdomsårene. Etter hvert som han ble eldre, ble hovedproblemet depresjonsperioder av flere års varighet kun avbrutt av opphold på omkring ett år da han var noenlunde bra. I depresjonsperiodene hadde han fullstendig funksjonssvikt. Mangeårig psykoterapi og behandlingsforsøk med litium, karbamazepin og valproat hadde ikke kunnet stabilisere hans tilstand. Både registrerte og uregistrerte antidepressive legemidler var forsøkt uten sikker effekt, selv om amitriptylin (200 mg, serumkonsentrasjon amitriptylin 290 nmol/l; nortriptylin 500 nmol/l) hadde noe effekt på depressiv grubling. Elektrostimulering av hjernen (ECT) hadde tidligere hjulpet ved de dypeste depresjoner, men da han igjen fikk dette 65 år gammel gav det liten effekt. I en alder av 66 år ble det så forsøkt behandling med lamotrigin (400 mg, serumkonsentrasjon 15–20 µmol/l) i kombinasjon med amitriptylin. Fra å være ute av funksjon, kom han nå tilbake i arbeid. Han hadde i denne perioden også uvanlig store livsbelastninger knyttet til alvorlig sykdom hos et voksent barn, noe han mestret uten funksjonssvikt. Han er fulgt i fire år. For første gang på mer enn 20 år har han vært uten dype depresjoner. Han har hele tiden fungert godt, og han har ikke hatt alvorlige depressive symptomer.

## Diskusjon

Alle tre pasienter led av stemningslidelser som det var vanskelig å behandle med legemidler godkjent for denne indikasjonen. I to av tilfellene ble lamotrigin gitt sammen med et antidepressivum, mens i det tredje tilfellet ble det gitt alene. Alle tre hadde forsøkt det meste av tilgjengelig behandling tidligere, inklusive omfattende psykoterapiforsøk. Sammen med observasjonstid på 4–5 år taler disse forhold for at lamotrigin har hatt betydning for bedringen. Spesielt den nære sammenheng mellom inntak av lamotrigin og klinisk tilstand i «på-av-på-behandlingen» hos pasient 1 styrker en slik fortolkning. Det samme gjør liknende observasjoner fra andre pasienter med liknende syndromer som vi har behandlet. En kvinne som ble henvist til oss etter at hun i tre år hadde vært til psykiatrisk behandling for sine gjentatte depresjoner uten at det bedret hennes tilstand, beskrev effekten av lamotrigin slik: «Lamotrigin har hatt enormt god effekt. Jeg har funnet tilbake til den positive og selvsikre personen jeg var for 3–4 år siden.»

Etter at våre pasienter startet behandling med lamotrigin, er det publisert flere undersøkelser som støtter våre kliniske observasjoner. De første undersøkelsene var ukontrollerte (10–12), men det foreligger nå resultater fra placebokontrollerte studier. I en undersøkelse av 195 pasienter med depresjon som ledd i en bipolar 1-lidelse fant man at 200 mg lamotrigin hadde signifikant bedre ( $p < 0,05$ ) og 50 mg marginalt bedre ( $p = 0,06$ ) effekt på depresjon enn placebo (13). I en annen studie fant man at lamotrigin monoterapi (gjennomsnittdose 274 mg) hadde signifikant bedre effekt på behandlingsrefraktære depresjoner enn placebo (14). En tredje placebokontrollert studie inkluderte 182 pasienter som tidligere hadde hatt minst fire sykdomsperioder i løpet av et år (rapid cyclers). Lamotrigin hadde hatt god effekt hos alle. Halvparten ble deretter tilfeldig trukket ut til å fortsette med lamotriginbehandling eller til å skifte over til placebo (15). 41 % av dem som fortsatte med lamotriginbehandling, var uten nye sykdomsepisoder i de neste seks månedene mot 26 % av dem som ble gitt placebo ( $p = 0,03$ ). Tid fra inklusjon i studien til ny sykdomsepisode var også lengre i lamotriginbehandlingsgruppen enn i placebogruppen ( $p = 0,036$ ).

I løpet av de to siste årene er det også kommet publikasjoner som kan tyde på at lamotrigin kan ha verdi i behandlingen av migrene med aura (16, 17), visse former for nevrogen smerte (18), posttraumatisk stresslidelse (19) og ustabil personlighetsforstyrrelse (20). Alle disse lidelser er assosiert med og kan også skjule underliggende stemningslidelser.

Det er også undersøkelser som tyder på at lamotrigin gitt som mono- og tilleggsbehandling har effekt ved bipolare lidelser som behandling ikke tidligere har hjulpet for (21).

Det finnes i dag en rekke antiepileptika på markedet. Deres effekt ved psykiske lidelser er sammenfattet i tabell 1. Lamotrigin synes å skille seg fra de andre både nevrokjemisk (3) og klinisk (3, 22, 23). Brukt ved bipolare lidelser synes lamotrigin å ha en mer markert antidepressiv effekt, men svakere anti-manisk effekt, enn valproat og karbamazepin.

Gabapentin brukes spesielt ved sekundære generaliserte tonisk-kloniske anfall (24), men også i migrene og annen smertebehandling (25–27). Det foreligger flere ukontrollerte studier som antyder at gabapentin kan være effektivt som et supplement ved bipolare lidelser som det er vanskelig å behandle (28, 29), men en foreløpig upublisert placebokontrollert undersøkelse viste ikke effekt. I en sammenliknende overkrysningsstudie av effekten av lamotrigin og gabapentin som eneste behandling ved behandlingsrefraktære depresjoner var lamotrigin signifikant mer effektivt enn gabapentin ( $p = 0,011$ ) som på sin side ikke var mer effektivt enn placebo ( $p = 0,70$ ) (14). Det er derimot studier som viser at gabapentin har effekt ved angstlidelser (30–33).

Topiramant minner om valproat i sin effekt og har vært forsøkt som tilleggsmedikasjon ved manibehandling (34). Det synes ikke å ha effekt på depresjoner (35). Det foreligger rapporter om betydelige psykiatriske bivirkninger og negativ effekt på kognitive funksjoner i høyere doser (36). Det er foreløpig ikke avklart om dette også gjelder doser som brukes i behandling av mani.

### *Hvilken plass kan lamotrigin ha i behandling av stemningslidelser?*

Man må skille forebygging av nye sykdomsepisoder fra behandling av pågående maniske eller depressive episoder. Litium er fortsatt den best dokumenterte effektive forebyggende behandling ved bipolare lidelser, spesielt hvis det ikke foreligger dysrytmi på EEG. Litium hjelper imidlertid ikke alle, og spesielt ved bipolar type 1-lidelse med mange maniske episoder er valproat i økende grad blitt brukt som forebyggende middel. Ved å redusere antallet maniske episoder vil valproat til en viss grad også redusere antallet depressive episoder. Jo flere sykdomsepisoder en person har hatt tidligere, jo bedre er effekten av valproat i forhold til litium. Likevel medfører valproats relativt svakere forebyggende effekt av depressive episoder at kombinasjonsbehandlinger med litium ofte brukes. Litiumbehandling kan imidlertid gi risiko for hypotyreose og påvirkning av nyrefunksjon.

Det er i øyeblikket uklart om lamotrigins forebyggende effekt på depressive episoder ved bipolar 1- og 2-lidelse er like god som litium. Inntil resultater av dobbeltblinde undersøkelser foreligger er en rimelig konklusjon at lamotrigin kan være et alternativ for å forebygge bipolare lidelser hvor litium ikke virker eller tolereres. Påvises EEG-dysryt-

**Tabell 1** Sammenfatning av foreløpig indikasjon for lamotrigin som monoterapi i forhold til andre antiepileptika ved stemningslidelser

	Behandling			Forebygging		Kommentar
	Mani	Depresjon (bipolar)	Kortvarig gjentatt depresjon	Bipolar 1	Bipolar 2	
Karbamazepin (Karbamazepin Tegretol Trimonil)	God effekt	Svak effekt	?	Moderat effekt	?	Kun dokumentasjon vedrørende bipolar 1
Na-valproat (Orfiril)	God effekt	Svak effekt	?	Moderat, vesentlig på maniske episoder	?	Kun dokumentasjon ved bipolar 1
Lamotrigin (Lamictal)	Liten effekt	Moderat effekt	Mulig effekt? – (kun kasus-rapporter)	Moderat, vesentlig på depressive episoder og raske svingninger	? Muligens god effekt, men utilstrekkelig dokumentasjon	Kontrollerte undersøkelser foreligger kun for behandling av bipolare depresjoner og ved raskt svingende bipolare lidelser
Gabapentin (Neurontin)	– (?)	Effekt som adjuvans?	?	Effekt som adjuvans?	Effekt som adjuvans?	Positive rapporter i åpne studier; to placebokontrollerte studier viser ingen effekt. Placebokontrollerte studier viser effekt ved angstlidelser. Spesielt egnet som tillegg ved bipolar lidelse hvis mye angst eller samtidig angstlidelse til stede?
Topiramat (Topimax)	Antas god	?	?	?	?	Kun dokumentasjon som tilleggsbehandling ved mani
Vigabatrin (Sabrilix)	–	–	–	–	–	Åpne studier viser noen effekt som tillegg, men antas ikke å få noen plass i behandling av psykiske lidelser pga. psykiske bivirkninger
Felbamat (Taloxa)	–	–	–	–	–	Åpne studier viser noen effekt som tillegg. Psykiske bivirkninger begrenser nytten ved psykiske lidelser

mi, tyder klinisk erfaring på at lamotrigin kan være et godt valg, særlig hvis det ikke er fremtredende og alvorlige maniske episoder som er hovedproblemet. Ved tilsynelatende behandlingsrefraktære bipolar 1-lidelser bør lamotrigin forsøkes som et tillegg (21).

Ved behandling av dype depresjoner er antidepressiver eller elektrostimulering av hjernen effektivt enten depresjonen er ledd i en bipolar lidelse eller ikke. Litium har en viss effekt, men effekten kommer noe senere. Karbamazepin har noe effekt, men den er ikke slående. Valproat synes ikke å ha en selvstendig antidepressiv effekt. Resultatene fra lamotriginstudiene (13, 14) antyder at lamotrigins antidepressive effekt kan være på høyde med litium, men dobbeltblinde undersøkelser vis-à-vis litium mangler.

Ved behandling av maniske episoder har valproat, eventuelt i kombinasjon med benzodiazepiner, god effekt. Det er gjort en liten studie som sammenliknet lamotrigin med litium og et nevroleptikum (olanzapin), men det dreier seg om så få pasienter at man ikke kan trekke sikre konklusjoner (6). I en annen studie fant man at litium og lamotrigin hadde samme effekt på mani ved bipolar 1-lidel-

se (37), men få pasienter og mangel på placebokontroll gjør funnene vanskelige å tolke. Våre kliniske erfaringer tyder på at lamotrigin har svakere antimanisk effekt enn valproat.

Kortvarig gjentatt depresjon (ICD-10 F38.1) er en tilstand kjennetegnet ved hyppige episoder med ganske dype depresjoner, oftest mer enn ti i året. Hos kvinner er episodene ikke knyttet til menstruasjonsperioder. Varigheten av hver episode er kort (vanlig 3–10 dager). Suicidalforsøk og funksjonssvikt forekommer ganske ofte. Livstidsprevalens er estimert til 5–10%. De fleste pasientene sees i allmennpraksis, men tilstanden vil der diagnostisk lett gli inn i den store gruppen av «depresjoner». Den korte varigheten av hver episode gjør at tilstanden er sjeldnere i psykiatrisk spesialistpraksis hvor tilstanden lett forveksles med ustabil personlighetsforstyrrelse.

Det er ikke allmenn enighet om hvordan kortvarig gjentatt depresjon skal behandles. Det er utført få kontrollerte behandlingsforsøk. Disse tyder på at antidepressiver har liten effekt (38). To av våre pasienter med denne diagnosen hadde begge to forsøkt kar-

bamazepin uten effekt, og én dessuten valproat uten effekt. Da lamotrigin atskiller seg fra karbamazepin og valproat ved bedre effekt ved depressive symptomer, kan våre observasjoner antyde at lamotrigin kan være av særlig nytte ved kortvarig gjentatt depresjon.

Kortvarige gjentatte depresjoner kan forstås som en unipolar variant av hyppige svingninger ved bipolar lidelse (rapid cycling). Ved disse tilstander synes lamotrigin å ha god effekt, spesielt hvis de maniske episodene ikke er for uttalte (15, 39). Våre observasjoner tilsier derfor at kontrollerte undersøkelser bør gjennomføres med tanke på lamotrigins plass i behandlingen av kortvarig gjentatt depresjon.

#### *Lamotrigins effekt ved EEG-dysrytmi og neurodegenerative lidelser*

Begge våre pasienter (pasient 1 og 2) med kortvarig gjentatt depresjon hadde samtidig lett EEG-dysrytmi. Dette reiser spørsmålet om lamotrigin spesielt er indisert ved tilstander kjennetegnet ved multiple depressive episoder hvor det samtidig er lette nevrobiologiske strukturforandringer eller funksjons-

forstyrrelser. Foreløpig er det utilstrekkelig data til å besvare dette spørsmålet med sikkerhet. Sammenhengen mellom funksjonsvikt og depressive symptomer på den ene side og lette neurofysiologiske dysfunksjoner som ikke fremkommer som epilepsi ved vanlige undersøkelser, på den annen side, er et lite utforsket område.

Dyrestudier tyder på at lamotrigin har neuroprotektive egenskaper (40, 41). Nylig er det publisert en placebo-kontrollert undersøkelse over 2 ½ år som viser at lamotrigin bedrer livskvalitet og psykisk symptombelastning hos pasienter med Huntingtons chorea (42). En annen av våre pasienter med slik diagnose har brukt lamotrigin forebyggende i fem år uten at han har fremvist den utviklingen av sykdomsbildet vi hadde forventet ut fra sykdomsforløpet til førstegrads-slektinger.

### *Bivirkninger og dosering*

Våre erfaringer tilsier at de fleste pasienter har få bivirkninger. Den hyppigste bivirkning ved lamotrigin er antakelig utslett, som forekommer hos 5–10 % av pasientene. Man bør da seponere lamotrigin. Toksisk epidermal nekrose og Stevens-Johnsons syndrom er beskrevet ved lamotriginbehandling, slik tilfellet er for karbamazepin og valproat. Slike alvorlige bivirkninger er likevel sjeldne.

Utslett og mer alvorlige allergiske reaksjoner synes særlig å forekomme ved rask opptrapping av dosen. Ved vår avdeling er det rutine å starte med 25 mg i to uker etterfulgt av 50 mg i to uker. Den videre dosering justeres i forhold til serumkonsentrasjon og klinisk effekt. Vanlig terapeutisk dose ligger i området 100–400 mg/døgn. På dette regime har vi hittil ikke sett utslett eller alvorlige bivirkninger.

Andre rapporterte bivirkninger er lett hodepine, svimmelhet og ustøhet. Flertallet av disse pasientene brukte imidlertid andre antiepileptika samtidig. Våre pasienter har ikke rapportert slike bivirkninger. Det er mulig at det er færre bivirkninger når lamotrigin ikke brukes sammen med andre antiepileptika.

Et definitivt terapeutisk vindu for serumkonsentrasjon finnes ikke, men våre erfaringer tilsier at serumkonsentrasjonen bør ligge over 10 µmol/l. Dette synes også å være nedre grense for optimal antiepileptisk effekt. De fleste pasienter trenger 100–400 mg i døgnet for å oppnå en slik serumkonsentrasjon. Noen sikker øvre grense for terapeutisk serumkonsentrasjon er ikke beskrevet, men serumkonsentrasjoner opp til 40 µmol/l har vært brukt i epilepsi behandling. Vi har behandlet en pasient med serumkonsentrasjon opp til 36 µmol/l uten rapport om plagsomme bivirkninger.

Lamotrigins farmakokinetikk påvirkes av andre legemidler (43). Ved samtidig behandling med valproat vil dosen som trengs for å oppnå en terapeutisk serumkonsentrasjon, ofte bare være halvparten. Valproats

hemning av lamotriginmetabolisme er konsentrasjonsuavhengig (44). Det er mulig at lamotrigindosen også bør være noe lavere gitt sammen med sertralinn (45) og andre serotoninreopptakshemmere, men dette er ikke avklart. Litium synes ikke å påvirke lamotrigins farmakokinetikk (46). Egne så vel som andres erfaringer (47) tilsier også at nær en fødsel endres lamotrigins farmakokinetikk (2–3 ganger økning av serumkonsentrasjon på uendret dose), noe som tilsier tett oppfølging. Lamotrigin går over i morsmelk og kan gi serumkonsentrasjoner hos barn tilsvarende ¼ til ½ av det som måles hos mor.

En teoretisk mulighet for at lamotrigin kunne fremme melatoninbinding i retina eller påvirke folatnivået i serum gjorde at vi hittil årlig har fulgt pasientene med øyekontroll og blodprøver. Vi har imidlertid ikke registrert slike bivirkninger. Lavt folsyrenivå kan gi subdepressive symptomer. Vi anbefaler derfor fortsatt at folsyrenivået i erytrocytter og homocystein kontrolleres halvårlig hos alle pasienter som behandles for kroniske stemningslidelser eller bruker lamotrigin.

### *Forskrivning*

#### *på ikke-epileptisk indikasjon*

Lamotrigin er foreløpig ikke godkjent for forskrivning i henhold til § 18 (psykiske lidelser) om refusjon av utgifter til viktige legemidler. Hvis det foreligger klinisk psykiatriske symptomer og samtidig sentralnervøse funn som for eksempel EEG-dysrytmi, MR-patologi eller annet som ansees kunne forklare deler av lidelsen (ICD-10 F06), faller slike tilstander inn under § 7 (hjerneorganiske funksjonsforstyrrelser og sykdommer) hvor lamotrigin kan forskrives. Mange vil også hevde at bipolare lidelser uten EEG-dysrytmi eller andre neurologiske funn er psykiatriske manifestasjoner av en hjerneorganisk funksjonsforstyrrelse (48) og derfor burde falle inn under § 7 og ikke § 18. Men følges norsk sedvane, må man i slike tilfeller søke trygdekontoen om refusjon i henhold til § 10.2.

### *Fremtidsperspektiver*

Betegnelsen antiepileptika brukes fordi denne gruppen legemidler kan være effektive ved epilepsi. Unormal hjerne-celleaktivitet kan imidlertid også være forbundet med psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser uten at det er epileptiske forandringer. Antiepileptika er først og fremst legemidler som demper eller normaliserer unormal hjerne-celleaktivitet. Biologisk psykiatrisk forskning viser at ved en rekke psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser kan det påvises neurobiologiske funksjonsforstyrrelser (48). Det er derfor a priori å forvente at antiepileptiske legemidler også burde ha en plass i behandlingen av psykiske lidelser. Psykofarmakologisk så vel som neurobiologisk forskning ved psykiske lidelser tilsier derfor at antiepileptika er en for restriktiv betegnelse.

Nevrostabilisator er sannsynligvis et riktigere fellesnavn for de terapeutiske egenskaper denne gruppe av legemidler har. Disse observasjoner tilsier også at fremtidige legemidler innen denne gruppen både bør utprøves mot epilepsi og mot psykiatriske lidelser.

Forfatterne har ikke økonomiske interesser i GSM, som produserer lamotrigin. Ulrik F. Malt har mottatt honorar fra GSM for foredrag og rådgivning.

### **Litteratur**

1. Post RM, Denicoff KD, Frye MA, Dunn RT, Leverich GS, Osuch E et al. A history of the use of anticonvulsants as mood stabilizers in the last two decades of the 20<sup>th</sup> Century. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 152–66.
2. Malt UF. Karbamazepin ved manisk-depressiv lidelse. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 2731–2.
3. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 5): 30–6.
4. Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Capiello A et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 270–6.
5. Cunningham MO, Jones RS. The anticonvulsant, lamotrigine decreases spontaneous glutamate release but increases spontaneous GABA release in the rat entorhinal cortex in vitro. *Neuropharmacology* 2000; 39: 2139–46.
6. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 4): 119–23.
7. Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin, and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 408–14.
8. Smith D, Chadwick D, Baker G, Davis G, Dewey M. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl 5): 31–5.
9. Blomhoff S, Reinvang I, Malt UF. Event-related potentials to stimuli with emotional impact in posttraumatic stress patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1045–53.
10. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997; 72: 145–8.
11. Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharm* 1997; 17: 185–9.
12. Bowden CL, Mitchell P, Suppes T. Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 4): 113–7.
13. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88.
14. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacology* 2000; 20: 607–14.
15. Calabrese JR, Suppes R, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841–50.
16. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M, Manzoni GC. Effectiveness of lamotrigine in the prophylaxis of migraine with aura: an open pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 64–6.
17. Lampl C, Buzath A, Klingler D, Neumann K. →

Lamotrigine in the prophylactic treatment of migraine aura – a pilot study. *Cephalalgia* 1999; 19: 58–63.

18. McCleane GJ. Lamotrigine in the management of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2000; 16: 321–6.

19. Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226–9.

20. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Dis* 1998; 51: 333–43.

21. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1019–23.

22. Gillham R, Kane K, Bryant-Comstock L, Brodie MJ. A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as outcome measure. *Seizure* 2000; 9: 375–9.

23. Afanasev I, Kudrin V, Rayevsky KS, Varga V, Saransaari P, Oja SS. Lamotrigine and carbamazepine affect differently the release of D-[3H] aspartate from mouse cerebral cortex slices: involvement of NO. *Neurochem Res* 1999; 24: 1153–9.

24. Nakken KO, Rytter E, Johannessen SI. Gabapentin, et nytt antiepileptikum. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 872–4.

25. Di Trapani G, Mei D, Marra C, Mazza S, Capuano A. Gabapentin in the prophylaxis of migraine: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 151: 145–8.

26. Klamt JG, Posner J. Effects of lamotrigine on pain-induced chemo-somatosensory evoked potentials. *Anaesthesia* 1999; 54: 774–7.

27. McCleane G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999; 83: 105–7.

28. Sokolski KN, Green C, Maris DE, DeMet EM. Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in psychiatric outpatients with mixed bipolar symptomatology. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 217–22.

29. Schaffer CB, Schaffer LC. Open maintenance treatment of bipolar disorder spectrum patients who responded to gabapentin augmentation in the acute phase of treatment. *J Affect Dis* 1999; 55: 237–40.

30. Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK. Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 426–9.

31. De-Paris F, Busnello JV, Vianna MRM, Salgueiro JB, Quevedo J, Izquierdo I et al. The anticonvulsant compound gabapentin possesses anxiolytic but not amnesic effects in rats. *Behavioural Pharmacology* 2000; 11: 169–73.

32. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katelnick DJ, Weisler RH et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharm* 1999; 19: 341–8.

33. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharm* 2000; 20: 467–71.

34. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disorders* 1999; 1: 42–53.

35. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Altschuler LL et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1025–33.

36. Martin R, Kuzniack R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321–7.

37. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 5–10.

38. Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bull-

ock T, Baldwin D, Montgomery SA. Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244: 211–5.

39. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Cookson J et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 953–8.

40. Lee WT, Shen YZ, Chang C. Neuroprotective effect of lamotrigine and MK-801 on rat brain lesions induced by 3-nitropropionic acid: evaluation by magnetic resonance imaging and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience* 2000; 95: 89–95.

41. Anttila V, Rimpilainen J, Pokela M, Kivilouma K, Makiranta M, Jantti V et al. Lamotrigine improves cerebral outcome after hypothermic circulatory arrest: a study in a chronic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 247–55.

42. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C et al. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology* 1999; 53: 1000–11.

43. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol* 1997; 12 (suppl 1): 10–5.

44. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000; 55: 588–91.

45. Kaufman KR, Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 1998; 7: 163–5.

46. Chen C, Veronese L, Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 193–5.

47. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709–13.

48. Malt UF, Årslund D, Lund A. *Biologisk psykiatri*. Oslo: Universitetsforlaget, 1999.

○

## Det er håpløst og vi gir oss ikke



Claesson S

**Vem älskar Yngve Frej**

173 s. Stockholm: Bonnier, 1968.

ISBN 91-0-046491-0

Det hender at man blir regelrett forelsket i en bok – først betatt, deretter forført og siden hengivent fortapt. Stig Claesson («Slas») skriver bøker som man blir glad i på en slags gammeldags inderlig måte, med sorgmunter gjenkjennelse. Claesson selv ville nok likt at jeg hadde lagt til «og sinne», for han skriver om svenskenes brutale og styrte avvikling av bygdene på 1960-tallet.

Claessons persongalleri får deg til å huske naboe fra barndommen i Spangereid eller på Evenskjør eller kanskje i Torpa. I *Vem älskar Yngve Frej* tilbringer vi en sommer sammen med gamle skomaker Gustafsson, hans søster Elna og naboe Ericsson og Öman som driver det idylliske småbruket Bråten på «svenska gläsbygdens». De har nok med å holde sin lille flik

av himmelen oppe og den møysommelig oppdyrkede jorda i hevd. Slik steller de uførtroent med sitt, mens verden rundt snurrer fortere og fortere vekk fra alt de har arbeidet for og trodd på. Folk rundt dem flytter til byen, og infrastrukturen rigges gradvis ned. Bråten er et prosjekt uten horisont.

En selvvironisk innskyttelse setter bokens ytre dagsorden: Skomakeren dikter opp et falskt historisk minnesmerke! Han finner rett og slett opp Yngve Frejs grav i et anfall av fandenivoldsk kreativitet. Det får uante konsekvenser. Blant annet fører skiltet med det bedrageriske «Forminne» til at Bråten får besøk av fotograf Petterson fra Stockholm og hans blonde ledsagerske Anita i campingvogn. Petterson er redd for stillhet og elg og ekteskapet. Anita har vært ute en vinternatt før. Det er skrevet mye vakkert og sant om kjærlighet, men hør på dette: *Petterson tog en klunk brännvin och bjödsen Anita.*

*Jag borde ha haft smus, sa han. Vi borde ha kommit gående från en avlägsen dansbana,*

*vi borde ännu höra musiken. Jag borde ha rensad dansbanan från slödder som kommit från andra socknar. Jag önskar jag hade smus och en blåttira.*

*Och att du älskade mig, sa han.*

*Jag älskar dig, sa Anita.*

*Det gör du väl ändå inte, sa Petterson. Du är bara förtrollad av sommarnatten, och ditt omdöme är nedsatt av åsynen av den vita månen och vanligt rent brännvin.*

*Det är väl samma sak, sa Anita.*

Romanen er først og fremst en morsom fortelling som slår beina under all sentimentalitet man kunne ha fryktet, alternativt håpet på. De gamle er ikke triste. De har hatt sin tid og vet med seg selv at «dom har gjort sitt». Det er en ok følelse som noen hver kan misunne dem. Dessuten har de aldri utviklet noe språk for å klage. Det kan man også misunne dem.

Elisabeth Swensen

Seljord helsesenter  
Seljord