

Farmakoresistent epilepsi

Sammendrag

Bakgrunn. Til tross for at vi de siste årene har fått mange nye antiepileptika, har fortsatt ca. en tredel av pasientene med epilepsi farmakoresistente anfall. Vi gir her en oversikt over to hovedhypoteser for mekanismer som antas å ligge til grunn for farmakoresistent epilepsi, og gir forslag til håndtering av denne pasientgruppen.

Materiale og metode. Artikkelen baserer seg på egne kliniske erfaringer og ikke-systematiske søk i PubMed.

Resultater. Det er ingen internasjonal enighet om definisjonen av begrepet farmakoresistent epilepsi. Noen epilepsiformer er åpenbart farmakosensitive, andre er mer behandlingsresistente. Gjennom studier av dyremodeller og av farmakoresistente pasienter har man søkt å finne mekanismene bak medikamentenes manglende effekt. Det er i dag to hovedhypoteser. Ved transporthypotesen antar man at det er en overekspresjon av proteiner som transporterer medikamentene ut av det epileptiske området, for eksempel P-glykoprotein. Ved målhypotesen antar man at det er skjedd en endring av reseptorer eller ionekanaler i det epileptiske cellenettverket som gjør dette mindre sensitivt for antiepileptika.

Fortolkning. Begge hypotesene har svakheter, og alternative teorier har vært foreslått. Fortsatt gjenstår det mye før vi forstår årsakene til farmakoresistent epilepsi. Pasienter som ikke oppnår anfallskontroll etter to-tre medikamentforsøk, bør henvises til Epilepsisenteret – SSE for en ny diagnostisk gjennomgang og for vurdering av ikke-farmakologisk behandling.

Karl O. Nakken
karl.otto.nakken@epilepsy.no

Erik Taubøll
Enhet for voksenepilepsi
Epilepsisenteret – SSE
Neurologisk avdeling
Nevroklinikken
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
0027 Oslo

Hos to pasienter med tilsynelatende samme epilepsiform kan den ene bli helt anfallsfri med det første forsøkte antiepileptikum, mens den andre kan få stadig tilbakevendende anfall til tross for flere terapiforsøk med antiepileptika i forskjellige doser og kombinasjoner. Denne siste pasientkategorien utgjør i dag en stor terapeutisk utfordring, først og fremst fordi vi ikke fullt ut forstår mekanismene som ligger til grunn for hvorfor noen pasienter er farmakosensitive og noen farmakoresistente.

Andelen pasienter med epilepsi som er farmakoresistente, har de siste årene vært nokså konstant til tross for at vi siden 1993 har fått ti nye antiepileptika på det norske markedet (vigabatrin, lamotrigin, felbamat, topiramat, gabapentin, okskarbazepin, pregabalin, levetiracetam, zonisamid, rufinamid).

Man antar i dag at rundt en tredel av epilepsipopulasjonen, dvs. ca. 15 millioner mennesker på verdensbasis, har epileptiske anfall som ikke lar seg bringe under kontroll med medikamenter (1–3). En skotsk studie viste at ca. 50% av nydiagnostiserte epilepsipasienter ble anfallsfrie med det første relevante medikamentforsøket, mens 11% ble anfallsfrie med medikament nummer to. Fordi bare rundt 2% ble anfallsfrie med ytterligere medikamentforsøk, ble 37% av denne kohorten på 780 unge og voksne pasienter ansett som farmakoresistente (4).

Vi gir i denne artikkelen en oversikt over to hovedhypoteser for mekanismer som antas å ligge til grunn for farmakoresistent epilepsi, og gir forslag til håndtering av denne pasientgruppen.

Materiale og metode

Artikkelen er basert seg på egne kliniske erfaringer med terapieresistente epilepsipasienter og ikke-systematiske søk i PubMed.

Hva er farmakoresistent epilepsi?

Det er ingen internasjonal enighet om definisjonen av begrepet farmakoresistent epilepsi (5, 6), og i faglitteraturen benyttes

mange synonyme betegnelser (ramme 1). Trolig er farmakoresistent epilepsi et multifasettert begrep, men en avgrensning av begrepet er viktig av flere grunner:

- Ved tilrettelegging av et helsetilbud til denne pasientgruppen er det viktig å kjennet til størrelsen
- Ved klinisk utprøving av nye, potensielle antiepileptika (fase III-studier) blir disse stoffene først forsøkt på farmakoresistente pasienter
- Klinikeren bør vite når ytterligere medikamentforsøk er forgjeves, og når ikke-farmakologisk behandling bør prøves

Det er omdiskutert hvilke medikamenter, hvor mange medikamenter, i hvilke doser og serumkonsentrasjoner, og over hvor lang tid man bør ha forsøkt hvert behandlingsregime uten å oppnå anfallskontroll før pasienten kan betegnes som farmakoresistent.

Trolig bør ett behandlingsregime vare minst tre måneder. Hvis det ikke oppnås anfallskontroll etter forsøk med tre relevante antiepileptika alene eller i kombinasjon, vil mange bruke begrepet farmakoresistens (2, 7).

Det er heller ingen generell enighet om hva som er relevante epileptika. Ved fokale epilepsier vil mange forsøke karbamazepin/okskarbazepin, lamotrigin, levetiracetam, og ev. topiramat og fenytoin, mens det ved generaliserte epilepsier synes rimelig i hvert fall å forsøke valproat, lamotrigin og levetiracetam (8, 9).

Om anfallenes hyppighet og/eller alvorlighetsgrad bør inngå i definisjonen av farmakoresistent epilepsi, er også omdiskutert. Mange vil hevde at det må være opp til pasientene selv å vurdere om anfallssituasjon

Hovedbudskap

- Til tross for mange nye antiepileptika har en tredel av epilepsipopulasjonen farmakoresistente anfall
- Årsakene til farmakoresistens er uavklarte
- Farmakoresistens utgjør i dag en av de største utfordringene i epileptologien
- For pasienter med farmakoresistente anfall finnes effektive ikke-farmakologiske terapiformer, inkludert kirurgi

nen er så alvorlig at den forringer deres livskvalitet (10).

Ved Epilepsisenteret – SSE anser vi pasientene for å være farmakoresistente hvis vi ikke har fått kontroll over anfallene etter å ha forsøkt tre monoterapiperioder og en periode med kombinasjonsterapi, hver periode å tre måneder.

Risiko for farmakoresistens

Antakelig er det flere faktorer som disponerer for farmakoresistente anfall, både pasient- og epilepsirelaterte (ramme 2) (11, 12). Et høyt antall anfall før behandlingsstart og dårlig effekt av det første forsøkte anti-epileptikum indikerer en dårlig anfallsprognose (3, 4, 13).

Den anfallsreducerende effekten av medikamenter er hos voksne bedre ved idiopatiske enn ved symptomatiske epilepsier (14). Blant 246 voksne farmakoresistente pasienter hadde 81 % fokale epilepsier, 11 % hadde Lennox-Gastauts syndrom og 7 % hadde primærgeneralisert epilepsi (15). Hos barn er risikoen for farmakoresistens lavest blant dem med idiopatisk fokal epilepsi (for eksempel Rolandisk epilepsi) (2 %), mens den er høyest blant dem med symptomatisk generalisert epilepsi (55 %) (12).

Epilepsienes bakenforliggende årsak og dennes lokalisasjon spiller også en rolle for medikamenteffekten. Mens noen genetisk betingede epilepsier lett lar seg bringe under medikamentell kontroll (16), er andre farmakoresistente, for eksempel alvorlig myoklonusepilepsi i barnealder (Dravets syndrom) (17). Epilepsier som følge av cerebrovaskulær sykdom eller sentralnervøse svulster responderer bedre på farmakologisk behandling enn epilepsier på basis av kortikale dysplasier og mesial temporal sklerose (14). Blant voksne pasienter med fokale epilepsier har 55–65 % farmakoresistente anfall, og mesial temporal sklerose er den hyppigste årsak til farmakoresistens (75 %) (3).

Konsekvenser

av farmakoresistente anfall

Dårlig kontrollert epilepsi er forbundet med betydelige omkostninger for så vel pasient og pårørende som for samfunnet. Pasienter med stadig tilbakevendende anfall har en økt risiko for ytterligere nevronekster, med bl.a. kognitiv svikt. Anfallsrelaterte traumer, psykisk sykdom, spesielt angst og depresjon, psykososiale problemer med tendens til isolasjon og medikamentelle bivirkninger ses regelmessig. Plutselig og uventet død forekommer med en hyppighet på 2,5–9/1 000 i denne pasientgruppen (18). Mange lider dessuten under savnet av utdanning og jobb, andre under savnet av en livsledsager.

Pseudoresistens

20–25 % av pasienter som henvises til epilepsisentre for farmakoresistent epilepsi viser seg ved en grundig diagnostisk gjennomgang enten ikke å ha epilepsi i det hele tatt,

eller epilepsien er feilklassifisert og følgelig feilbehandlet (19, 20). Ramme 3 viser noen mulige årsaker til pseudoresistente anfall.

Mulige mekanismer bak farmakoresistent epilepsi

Mange pasienter ser ut til å være farmakoresistente i utgangspunktet (de novo), mens noen, for eksempel de med mesial temporal sklerose, er farmakosensitive i flere år før de utvikler farmakoresistens (5). Andre kan være farmakoresistente i flere år, for så å oppnå remisjon av anfallene (1). Blant dem som etter flere års anfallsfrihet seponerer antiepileptika og så får residivanfall, opplever 7–9 % ikke å bli anfallsfrie etter å ha fått tilbake antiepileptika (6).

Noen god forklaring på slike utviklingsmønstre finnes ikke. Hvilke grunnleggende mekanismer som ligger bak farmakoresistens vet vi heller ikke sikkert. Per dags dato er det to hovedhypoteser: transporthypotesen og målhypotesen (7). Den første går ut på at det i det epileptiske fokus er økt ekspresjon av proteiner som transporterer medikamenter, først og fremst P-glykoprotein, som kodes av ABCB1-genet, enten grunnet ervervede endringer i det epileptogene fokus eller på grunn av en genetisk variasjon av ABCB1-genet. Dette gir økt transportaktivitet av medikamentene ut av fokus. Som en følge av oppregulering av P-glykoprotein har det i epileptiske foci vært sett reduserte konsentrasjoner av fenytoin og okskarbazepin (21, 22).

Målhypotesen går ut på at det av genetiske eller ervervede årsaker er oppstått endringer i reseptorer eller ionekanaler i det epileptiske cellenettverket som gjør dette området mindre sensitivt for antiepileptika. For eksempel har man i epileptiske foci sett endringer i spenningsavhengige natrium- og kaliumkanaler samt i subenhets sammensetningen i GABA-A-reseptorer med redusert effekt av ulike antiepileptika som følge (23). Hvorvidt dette er endringer som er til stede ved epilepsidebut eller har utviklet seg etter hvert, vet vi ikke. Ut fra en klinisk vurdering kan begge alternativer være mulige ettersom enkelte er farmakoresistente allerede ved behandlingsstart, mens andre utvikler farmakoresistens over tid.

Begge hypotesene er blitt kritisert, og de har sine åpenbare svakheter. For transporthypotesen kreves at transportproteinene frakter ut alle antiepileptika fra fokus ettersom pasientene er resistente mot samtlige medikamenter. Det er imidlertid ikke holdpunkter for at *alle* antiepileptika er substrat for P-glykoprotein (24), og humant P-glykoprotein frakter trolig ikke ut antiepileptika i samme grad som P-glykoprotein gjør det i de dyremodellene som er studert. Videre har man ikke funnet igjen den tidligere antatte tette koblingen mellom polymorfismer i ABCB1-genet og medikamentresistens (25). Tilsvarende svekkes målhypotesen ved at pasientene har resistens mot medikamen-

Ramme 1

Eksempler på betegnelser brukt på epilepsier som vanskelig lar seg kontrollere med medikamenter

- Intraktabel epilepsi
- Refraktær epilepsi
- Terapieresistent epilepsi
- Medikament- eller farmakoresistent epilepsi
- Vanskelig kontrollerbar epilepsi
- Alvorlig og invaliderende epilepsi

Ramme 2

Noen prediktorer for farmakoresistent epilepsi

- Tidlig epilepsidebut
- Mange anfall før og etter behandlingsstart
- Serieanfall og/eller status epilepticus
- Nevrologiske utfall
- Fokale anfall
- Psykisk utviklingshemning og flere anfallstyper

Ramme 3

Noen årsaker til manglende effekt av antiepileptika (pseudoresistens)

- Ikke-epileptiske anfall (psykiske anfall, syncoper, TIA, m.m.)
- Gal anfalls- og epilepsiklassifisering med derav følgende uheldige preparatvalg
- Suboptimal dosering av antiepileptika
- Manglende etterlevelse av behandling (non-compliance)

ter som vi vet har høyst forskjellige virkningsmekanismer. For begge hypoteser oppstår det dessuten betydelige metodeproblemer når man skal undersøke mekanismer for farmakoresistens knyttet til de ulike antiepileptika. Funnene, og også de relative forskjeller mellom medikamentene, varierer betydelig, avhengig av metodevalget (7, 23, 26, 27). Ulike antiepileptika påvirkes trolig forskjellig av disse mekanismene. Farmakoresistens er sannsynligvis et sammensatt problem, og én enkelt teori er neppe nok til å forklare fenomenet. Kanskje kan epilepsien i seg selv forverres over tid, og noen pasienter har trolig en mer alvorlig grunn sykdom med større grad av progrediering enn

Ramme 4

Noen behandlingsalternativer for pasienter med farmakoresistente epileptiske anfall

- Nye, uregistrerte antiepileptika
- Forenklet polyfarmasøytisk behandling
- Resektiv epilepsikirurgi (med formål å fjerne det anfallsgivende området)
- Funksjonell epilepsikirurgi (med formål å hindre spredning av epileptisk aktivitet)
- Vagusnervestimulering
- Dyp hjernestimulering
- Ketogen diett (barn)
- P-glykoproteinhekkere (?)
- Genterapi (?)
- Helhetlig, multiprofesjonell behandling, inkludert epilepsiopplæring, skadeprefylakse, m.m.

andre. Det passer med de kliniske observasjonene om at pasienter med mange anfall i startfasen og dårligere medikamenteffekt initialt har større tendens til å utvikle farmakoresistens (ramme 2). Endringer av selve epilepsien over tid har vært lite studert, inkludert genetiske undersøkelser av farmakoresistente pasienter (28).

Mekanismene bak farmakoresistens er følgelig fortsatt uavklarte. Endringer i transportproteinfunksjonen, funksjonelle endringer i fokus og endring av selve epilepsien er muligens samvirkende faktorer.

Behandlingsalternativer

Pasienter med farmakoresistent epilepsi utgjør en heterogen pasientgruppe, og en individualisert og skreddersydd behandling kan tilbys disse pasientene først når vi får en bedre forståelse av de grunnleggende mekanismene bak resistensen. Pasienter som ikke oppnår anfallskontroll etter to-tre medikamentelle behandlingsforsøk, bør henvises til Epilepsisenteret – SSE for en tverrfaglig diagnostisk og terapeutisk gjennomgang. Spesielt viktig er det å bekrefte eller avkrefte epilepsidiagnosen og å subklassifisere epilepsiformen korrekt. Eksempelvis får ca. 50 % av pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi gal behandling (29).

Hvis pasienten viser seg å ha genuine farmakoresistente anfall, finnes flere behandlingsalternativer (ramme 4). Hos pasienter med et lokaliserbart og tilgjengelig epileptisk fokus, er resektiv kirurgi et godt alternativ. Hos 60–70 % av pasienter med temporale foci oppnås anfallsfrihet (30). Vi tror det i Norge er et underforbruk av denne behandlingsformen. Vagusnervestimulering er et godt behandlingsalternativ til pasienter med farmakoresistente anfall og som ikke

egner seg for epilepsikirurgi. Opptil 50 % får en bedret anfallssituasjon, men dessverre er det få som blir helt anfallsfrie (31). Dyp hjernestimulering er en ny teknikk som for tiden er under utprøving ved epilepsi (32) og som planlegges gitt som et tilbud til noen utvalgte farmakoresistente pasienter også i Norge.

En bedre forståelse av hvilke mekanismer som ligger til grunn for utvikling av farmakoresistens kan åpne for nye medikamentelle behandlingstilbud. Eksempelvis er det hos slike pasienter foreslått bruk av verapamil og probenecid, begge P-glykoproteinhekkere. Begge disse stoffene øker fenobarbital-, lamotrigin- og felbamatkonsentrasjonen i hjernen (33). Hos rotter har en annen P-glykoproteinhekkere, tariquidar (XR9576), gitt en økt konsentrasjon av okskarbazepin og fenytoin i det epileptiske fokus, med en derav følgende bedret anfallskontroll. Preparatet har nylig vært forsøkt på mennesker som ser ut til å tåle stoffet (34).

Fordi mange pasienter i tillegg til anfallet har omfattende fysiske, psykiske, kognitive og sosiale problemer, er det hos mange behov for en tverrfaglig utredning og behandling, inkludert habilitering og rehabilitering. I Norge er Epilepsisenteret – SSE opprettet for å yte service nettopp til den farmakoresistente pasientgruppen, og senterets grunnidé er å gi pasientene multiprofesjonell hjelp. Det er nylig opprettet en rehabiliteringsenhet ved SSE, kalt Solbergtoppen, som sammen med Røysumtunet Habiliteringssenter på Hadeland tar imot pasienter med vanskelig kontrollerbar epilepsi for kompleks epilepsirehabilitering.

Konklusjon

Hvis det hos pasienter med nydiagnostisert epilepsi ikke er oppnådd anfallskontroll etter to-tre medikamentforsøk, bør pasientene henvises til Epilepsisenteret – SSE for en revurdering av diagnosen, en subklassifisering av anfall og epilepsisyndrom, en optimalisering av den farmakologiske behandlingen, og ev. en vurdering av ikke-farmakologisk behandling, spesielt epilepsikirurgi. De farmakoresistente pasientene utgjør i dag den største utfordringen innen epileptologien. Det bør legges mye arbeid i å forsøke å forstå den biologiske basis for utvikling av farmakoresistens. En slik forståelse kan åpne helt nye muligheter for en mer rasjonell behandling, kanskje også redusere risikofaktorer, og aller helst forebygge tilstanden.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne har mottatt honorar for foredrag holdt på møter arrangert av GlaxoSmithKline og UCB Pharma.

Litteratur

1. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1261–73.
2. Sisodiya SM. Genetics of drug resistance in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2005; 5: 307–11.

3. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277–82.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–9.
5. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186–90.
6. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46: 858–77.
7. Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 397–406.
8. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1000–15.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.
10. Perucca E. Pharmacoresistance in epilepsy: how should it be defined? *CNS Drugs* 1998; 10: 171–9.
11. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31–46.
12. Berg AT, Shinnar S, Levy SR et al. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
13. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715–22.
14. Semah F, Picot MC, Adam C et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–62.
15. Callaghan BC, French JA, Anand K et al. Treatment changes associated with remission in a refractory adult epilepsy population. *Epilepsia* 2005; 5 (suppl): 594.
16. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 9): 15–20.
17. Ceulemans BP. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004; 30: 236–43.
18. Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 280–7.
19. Krebs PP. Psychogenic nonepileptic seizures. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2007; 47: 20–8.
20. Bodde NM, Brooks JL, Baker GA et al. Psychogenic non-epileptic seizures – diagnostic issues: a critical review. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 1–9.
21. Van Vliet EA, van Schaik R, Edelbroek PM et al. Region-specific overexpression of P-glycoprotein at the blood-brain barrier affects brain uptake of phenytoin in epileptic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 141–7.
22. Marchi N, Guiso G, Rizzi M et al. A pilot study on brain-to-plasma partition of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzol(f)azepine-5-carboxamide and MDR1 brain expression in epilepsy patients not responding to oxcarbazepine. *Epilepsia* 2005; 46: 1613–9.
23. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006; 129: 18–35.
24. Löscher W, Sills GJ. Drug resistance in epilepsy: why is a simple explanation not enough? *Epilepsia* 2007; 48: 2370–2.
25. Tan NC, Heron SE, Scheffer IE et al. Failure to confirm association of a polymorphism in ABCB1 with multidrug-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1090–2.
26. Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7–14.
27. Luna-Tortos C, Fedorowicz M, Löscher W. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1364–75.

>>>

28. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Curr* 2008; 8: 127–30.
29. Benbadis SR, Tatum WO, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003; 61: 1793–5.
30. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al. Effectiveness and Efficacy of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311–8.
31. Nakken KO, Henriksen O, Røste GK et al. Vagal nerve stimulation – the Norwegian experience. *Seizure* 2003; 12: 37–41.
32. Boon P, Vonck K, De Herdt V et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1551–60.
33. Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: Evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 2000; 327: 173–6.
34. Hughes JR. One of the hottest topics in epileptology: ABC proteins. Their inhibition may be the future for patients with intractable seizures. *Neurol Res* 2008; 30: 920–5.

Manuskriptet ble mottatt 19.12. 2008 og godkjent 18.6. 2009. Medisinsk redaktør Odd Terje Brustugun.