

Epilepsibehandling: Interaksjoner og bivirkninger

Arne Reimers



1

Antiepileptika i Norge: 21

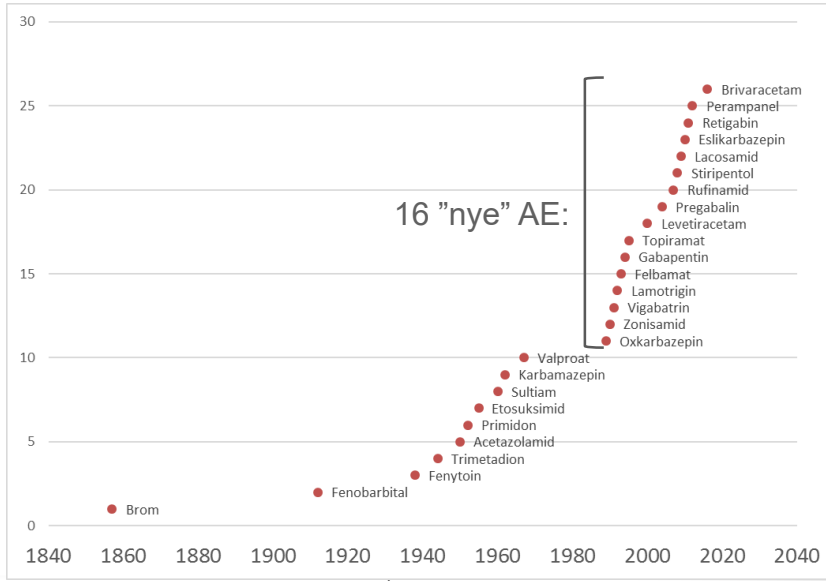
- | | | | |
|------------|----------------|------------|---------------|
| ▪ N03A A02 | Fenobarbital | ▪ N03A X10 | Felbamat |
| ▪ N03A B02 | Fenytoin | ▪ N03A X11 | Topiramat |
| ▪ N03A B05 | Fosfenytoin | ▪ N03A X12 | Gabapentin |
| ▪ N03A E01 | Klonazepam | ▪ N03A X14 | Levetiracetam |
| ▪ N03A F01 | Karbamazepin | ▪ N03A X15 | Zonisamid |
| ▪ N03A F02 | Okskarbazepin | ▪ N03A X16 | Pregabalin |
| ▪ N03A F03 | Rufinamid | ▪ N03A X17 | Stiripentol |
| ▪ N03A F04 | Eslikarbazepin | ▪ N03A X18 | Lakosamid |
| ▪ N03A G01 | Valproinsyre | ▪ N03A X22 | Perampanel |
| ▪ N03A G04 | Vigabatrin | ▪ N03A X23 | Brivaracetam |
| ▪ N03A X09 | Lamotrigin | | |

21



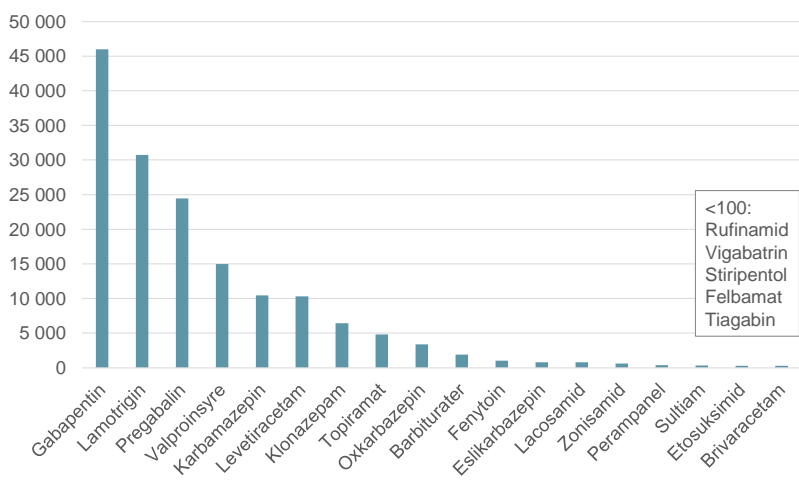
2

Antiepileptika i verden: 26+



3

Antall brukere i Norge, 2018



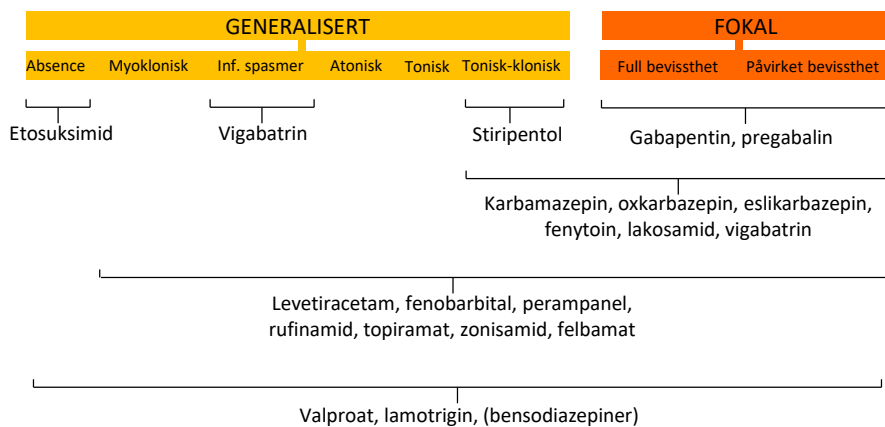
4

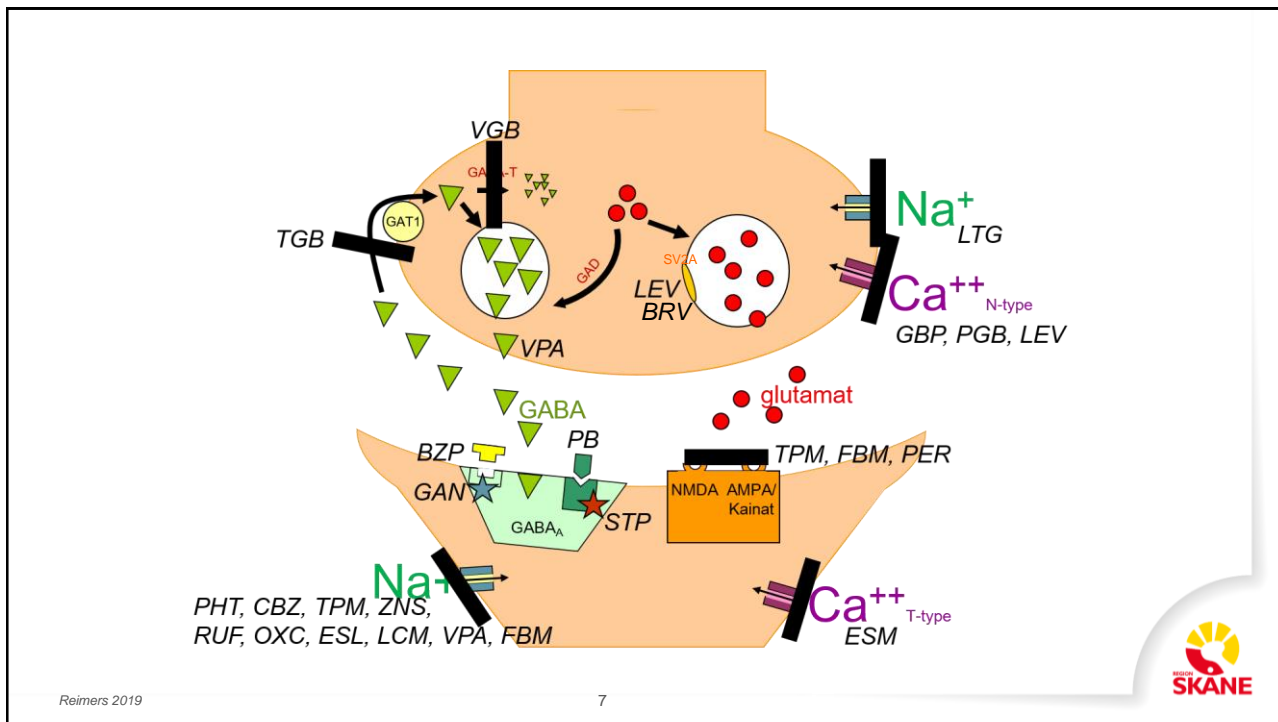
Hvorfor så mange?

1. Bare 60 – 70 % blir anfallsfrie med antiepileptika
2. Mange ulike anfallstyper/syndromer



Antiepileptiske virkespektre





7

Ulik mekanisme – samme effekt

Fokale anfall

- Karbamazepin: Na⁺-blokker
- Levetiracetam: SV2A-modulator
- Perampanel: GLU- (AMPA-) antagonist
- Gabapentin: Ca⁺⁺-modulator

Reimers 2019

8

8

Samme mekanisme – ulik effekt

Na⁺-blokkere

- LTG: indisert ved absencer
- CBZ: kontraindisert ved absencer

GABAerge

- VPA: indisert ved absencer
- VGB, TGB: kontraindisert ved absencer



Samme mekanisme – ulik bivirkning

Eks. Na⁺-blokkere

- CBZ: leukocytopeni
- TPM: vikttnap/anorexi

Eks. GABAerg

- VPA: trombocytopeni
- VGB: irreversible synsfeltdefekter (skotom)



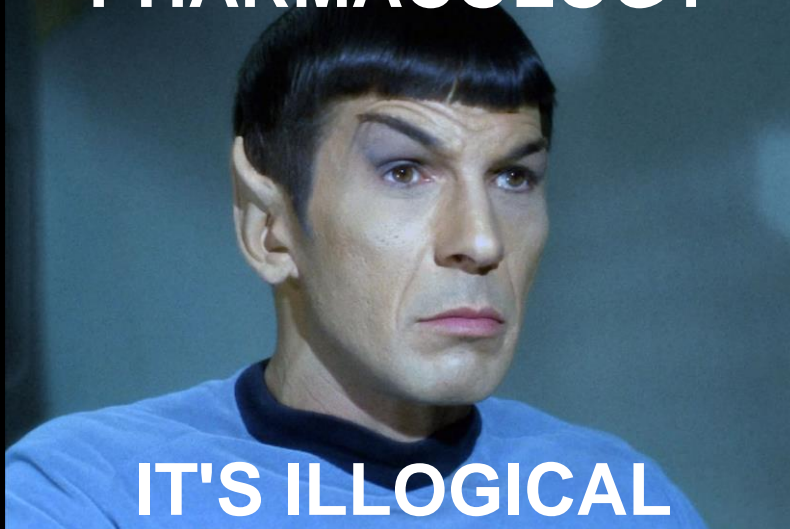
Ulik mekanisme – samme bivirkning

Irritabilitet & aggressiv oppførsel

- Levetiracetam: SV2A-modulator
- Topiramate: GABA-agonist
- Perampanel: GLU- (AMPA-) antagonist



PHARMACOLOGY



IT'S ILLOGICAL



Dirty drug

From Wikipedia, the free encyclopedia

In pharmacology, a **dirty drug** is an informal term for drugs that may bind to many different molecular targets or receptors in the body, and so tend to have a wide range of effects and possibly adverse drug reactions.



13

		Na ⁺	Ca ⁺⁺	K ⁺	GABA _A	SV2A	GLU NMDA	GLU AMPA	GLU Kainat	Annet
Eslikarbazepin	<i>Zebinix</i>	++					+			
Etosuximid	<i>Suxinutin</i>	(+)	++	(+)						
Felbamat	<i>Taloxa</i>	+	+		+		++			
Gabapentin	<i>Neurontin</i>	(+)	++		(+)		(+)			
Karbamazepin	<i>Tegretol</i>	++	+		+		+			Adenosin, dopamin, serotonin
Lacosamid	<i>Vimpat</i>	++					+			Slow Na ⁺ -inact.; karboanhydrase
Lamotrigin	<i>Lamictal</i>	++	+	(+)	(+)					Serotonin
Levetiracetam	<i>Keppra</i>		+	(+)	+	++	+			
Oxkarbazepin	<i>Trileptal</i>	++	+	+			+			
Perampanel	<i>Fycopma</i>							++		
Pregabalin	<i>Lyrica</i>		++		+					
Rufinamid	<i>Inovelon</i>	++								
Topiramamat	<i>Topimax</i>	++	+	+	++			+	+	Karboanhydrase
Valproaat	<i>Orfiril</i>	+	+	+	++					Aspartat, HDAC
Zonisamid	<i>Zonegran</i>	+	+	+	+		(+)			Karboanhydrase



14

	Søvnhøhet	Svimmel	Kvalme	Forvirring	Hodepine	Ataksi	Dobbeltsyn/ nystagmus
Fenobarbital	+			+		+	+
Fenytoin	+	+	+	+		+	+
Etosuksimid	+	+	+		+	+	
Karbamazepin		+	+		+	+	+
Valproat	+		+	+	+	+	+
Lamotrigin	+	+	+	+	+	+	+
Gabapentin	+	+	+	+	+	+	+
Felbamat	+	+	+		+	+	+
Topiramat	+	+	+	+		+	+
Tiagabin	+	+	+	+		+	
Levetiracetam	+	+	+	+	+	+	+
Oxkarbazepin	+	+	+	+	+	+	+
Pregabalin	+	+	+	+	+	+	+
Zonisamid	+	+	+	+		+	+



Reimers 2019

15

15

"Alle antiepileptika er dirty drugs"

A. Reimers, 2005



Reimers 2019

16

16

"Rasjonell" polyfarmasi?

- Kombinere 2 (flere?) legemidler med samme effekt men ulik mekanisme
- Synergistisk effekt (?)
- Økt risiko for bivirkninger (?)



Kombinasjonsterapi – mer effektiv?

- "*Rasjonell polyterapi*" = 2 AED med **ulik** virkemekanisme
(vanskelig når alle AED har flere mekanismer)
- Eneste evidens: LTG + VPA
- Andre kombinasjoner: **INGEN EVIDENS!**
- 3 eller flere AED: ikke bedre enn 2 AED



Epilepsia, 51(1):7-26, 2010
doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02299.x

CRITICAL REVIEW AND INVITED COMMENTARY

Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis

*Stefan Beyenburg, †‡Knut Stavem, and §Dieter Schmidt

*Department of Neurology, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; †HØKH, Research Centre, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway; ‡Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway;

"We conclude that the placebo-corrected efficacy of adjunctive treatment with modern AEDs is disappointingly small."

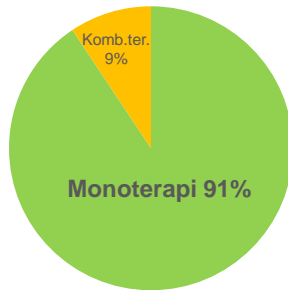
market for refractory epilepsy. Of 317 potentially eligible articles reviewed in full text, 124 (39%) fulfilled eligibility criteria. After excluding 69 publications, 55 publications of 54 studies in 11,106 adults and children with refractory epilepsy

pointing small and suggest that better strategies of finding drugs are needed for refractory epilepsy, which is a major public health problem.
KEY WORDS: Refractory epilepsy, Antiepileptic drugs, Placebo, Placebo-corrected seizure outcome.



Kombinasjonsterapi

750 av 1098 pasienter (68 %) ble anfallsfrie. Av disse:



Data fra: Brodie et al. Epilepsia, 2009;50(Suppl.11):411-12



Bivirkninger

- Nevrologiske
- Kognitive
- Psykiatriske
- Endokrinologiske
- Hematologiske
- Dermatologiske
- Hepatologiske
- Bizarre



Nevrologiske bivirkninger

- Oftest doseavhengig = forutsigbar & reversibel
- Svimmel, nystagmus, ataksi
- Tremor
- Sedasjon
- Encefalopati
- mm.



Kognitive bivirkninger

- Veldig vanlig, ofte doseavhengig
- Feiltolkes ofte som grunnsykdom, depresjon eller demens
- Økt risiko ved polyterapi og rask doseøkning
 - Eksekutive funksjoner (feks. mental fart, simultankapasitet)
 - Oppmerksomhetsfunksjoner (t.ex. korttidsminne)
 - Språk (ordmobilisering/benevning, verbal fløde)
 - Langtidsminne (både innlæring og retention)
- Visse antiepileptika verre enn andre (feks. topiramet mm.)



Kognitive bivirkninger

- Pasientens subjektive opplevelse korrelerer dårlig med virkeligheten → mer med psykisk befinthet
- Risiko for å avbryte en virksom behandling på feil grunnlag
- Objektiv monitorering før/under behandling (nevropsykologisk testing)
- Spes. ved høyrisiko-legemidler:
Topiramet, perampanel, zonisamid, (valproat)



Psykiatriske bivirkninger

- Depresjon
- Aggression ("Keppra-troll")
- Psykose
- Misbruk (pregabalin, gabapentin, klonazepam)
- Økt risiko ved preeksisterende psykiatrisk komorbiditet



Endokrinologiske bivirkninger

- Redusert testosteron, østradiol
- Økt SHBG (sexuallhormonbindende globulin)
- PCOS inkl. insulinresistens/hyperinsulinemi
- Redusert T3, T4 och FT4 (patienter oftest eutyreat)



Hematologiske bivirkninger

- Fall i trombocytter (vanligvis stabilt)
- Fall i leukocytter (vanligvis stabilt)
- Hyponatriemi
- Agranulocytos (ekstremt sjelden)
- Pancytopeni (ekstremt sjelden)



Dermatologiske bivirkninger

- Allergisk utslett (rash) - kryssreaktivitet forekommer
- Spes. ved AED med aromatisk ringstruktur
- Akne-liknende utslett
- Andre utslett, feks. psoriasisliknende
- Livsfarlig men sjelden: TEN, SJS
- Opptil 50 % av alle utslett er **IKKE** LM-utløst!



Hepatologiske

- Enzyminduktion → interaksjoner, laborverdier: økte leverenzzymer
- Enzymhemming → interaksjoner, hyperammoniemi
- Svært sjeldent: leverskade/leversvikt



Bisarre bivirkninger

- Hårfall
- Parotitt
- Blå negler
- Interstitiell nefritt
- mm.



"Total drug load"

- Jo høyere "total drug load", desto større risk for bivirkninger

NB! Total drug load:

Ikke bare *antall* antiepileptika, men summen av alle førskrevne døgndoser



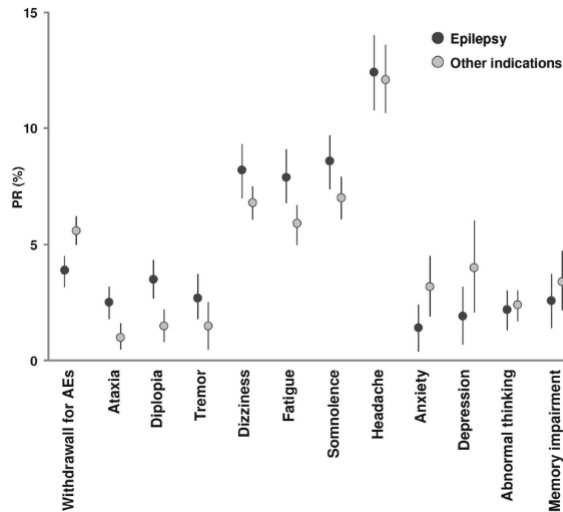
Retensjonsrate ("*retention rate*")

- Effektivitet + tolerabilitet = hovedvirkning + biverkninger
- Engelsk: "*effectiveness*" (*efficacy* + *tolerability*)
- Kan måles som **retentionsrate**
- Store forskjeller i 12-måneders retentionsrate for AEDs (40 - 80 %)
- Jo høyere "total drug load", desto større risk for bivirkninger

NB! Total drug load \neq *antall* antiepileptika, men summen av alle førskrevne *døgn*doser



Nocebo-effekt



Reimers 2019

Zaccara et al. *Journal of Neurology* 2016;263(7):1-6

33

Interaksjonstyper

- Farmakokinetisk
 - Absorpsjon
 - Distribusjon
 - Metabolisme
 - Ekskresjon
- Farmakodynamisk
 - Additiv/synergistisk eller antagonistisk/motvirkende
 - Økt risiko for bivirkninger
- Legemiddel ↔ naturmidler
- Legemiddel ↔ mat
- Kjemiske inkompatibiliteter (infusjoner, injeksjoner mm.) !

Reimers 2019

34



34

Enzymhemming

- Hemmer = *kan* også være substrat av samme enzym
- Mer eller mindre spesifikk
- Mekanisme: oftest kompetitiv
→ ofte en klasse-effekt (azoler, makrolider, etc.)
- Kommer i prinsipp momentant, dvs. fra første dose
- Konsekvenser avhengige av
 - Dose av substrat og inhibitor
 - Habituell enzymaktivitet (farmakogenetik, epigenetik)
 - Graden av **alternative metabolismeveier** (kan andre enzymer ta over?)
 - Terapeutisk vindu



Enzyminduksjon

- Induserer = kan også være substrat av samme enzym (autoinduksjon)
- Ofte relativt uspesifikk (flere enzymer induisert)
- Tar tid for induksjonen oppstår, ofte 2 – 4 uker
- Tar tid for induksjonen forsvinner, ofte 2 – 4 uker
- Varierende grad av induksjon



Antiepileptika og kontrasepsjon

	AED redus. av p-piller	P-pille redus. av AED	Minipille redus. av AED
Eslikarbazepin	?	ja	ja
Gabapentin	?	nei	nei
Karbamazepin	?	ja	ja
Lakosamid	nei	nei	nei
Lamotrigin	ja	nei	ja
Levetiracetam	nei	nei	nei
Oxkarbazepin	?	ja	ja
Perampanel	?	nei	ja
Pregabalin	?	?	?
Rufinamid	nei	ja	ja
Stiripentol	?	?	?
Topiramet	?	ja	nei
Valproat	(ja?)	nei	nei
Zonisamid	nei	nei	nei

P-pille = etinyløstradiol + gestagen
(Loette, Yasmin etc.)

Minipille, p-stav, p-sprøyte = kun gestagen
(Cerazette etc.)



Karbamazepin

- Metaboliseres av CYP3A4
- Kraftig enzyminduktor
- Reduserer serumkonc. til andre AED og andre LM inkl. p-piller
- Selv kraftig påvirket av CYP3A4-hemmere:
 - Azol-antimykotika
 - Makrolider (feks. erytromycin)
 - Diltiazem, verapamil
 - Fluoxetin
 - Ritonavir
 - etc.



Valproinsyre

- Kompleks metabolisme
 - hemmer diverse CYP og UGT
 - hemmer glukuronidering av lamotrigin (→ dobling av serumkonc.)
 - kan øke CBZ-epoxid, andre AED og andre LM, men bare moderat
- Farmakodynamisk synergisme med lamotrigin (dokumentert)



Lamotrigin

- Metabolisme via UGT1A4
 - Hemmes av valproat →dobbel serumkoncentration
 - Induseres av etinylestradiol, karbamazepin, fenytoin etc. → halvert serumkonc.
- Farmakodynamisk synergisme med valproat (dokumentert)



Levetiracetam

- Ingen CYP eller UGT metabolisme, isteden: plasma-esteraser
- Serumkonc. reduseres moderat av karbamazepin, fenytoin etc.
- (teoretisk: LM som påvirker renal blodfløde)



Gabapentin

- Ingen metabolisme → ingen farmakokinetiske interaksjoner (teoretisk: LM som påvirker renal blodfløde, feks. NSAIDS)
- Ingen dokumenterte farmakodynamiske



Pregabalin

- Ingen metabolisme → ingen farmakokinetiske interaksjoner (teoretisk: LM som påvirker renal blodfløde, feks. NSAIDS)
- Ingen dokumenterte farmakodynamiske



Hvordan handtere interaksjoner?

1. Kunne litt om de LM man skriver ut resept på
 2. Se på pasienten (klinisk monitorering)
 3. Serumkonsentrasjonsmåling (TDM)
 4. Om klinisk nødvendig: dosetillpassning etter serumkonsentrasjon
- Sjeldent nødvendig å bytte preparat!



Ikke glem:

1. Vanligste årsak for lav serumkonsentrasjon!
Non-compliance (50 %)
2. Vanligste årsak for høy serumkonsentrasjon!
Medikamentinntak rett før prøvetaking

