

Best mulig behandling med anti-epileptika for den enkelte pasient!

Cecillie Johannessen Landmark^{1, 2, 3}, Arton Baftiu¹, Margrete L. Burns³, Morten A. Mevåg^{1, 4, 5}, Silje Andrea Feet^{1, 6}, Lillian Reiter^{2, 7} og Svein I. Johannessen^{2, 3}
E-post: cecillie.landmark@hioa.no

1. Institutt for naturvitenskapelige helsefag, program for farmasi, Høgskolen i Oslo og Akershus
2. Spesialsykehuset for epilepsi, SSE, Oslo universitetssykehus
3. Avdeling for klinisk farmakologi, Oslo universitetssykehus
4. Ullevål sykehusapotek, Oslo
5. Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
6. Apotek 1, Lærdal
7. RELIS Sør-Øst, Oslo universitetssykehus

SAMMENDRAG

Hensikt

«Best mulig behandling med anti-epileptika for den enkelte pasient!» er et avgjørende mål for behandling av pasienter med epilepsi, men også for stadig nye pasientgrupper som bruker antiepileptika. Hensikten med artikkelen er å gi en oppdatert oversikt over metoder og anvendelse av klinisk farmakologi for antiepileptika, med fokus på populasjons- og pasientaspekter.

Materiale og metoder

Artikkelen er basert på erfaring og et utvalg av litteratur fra forfatterens forskningsbakgrunn.

Resultater

Det er fokusert på to tilnærminger for å studere klinisk farmakologi av antiepileptika. Endring i bruk av antiepileptika ved epilepsi og andre indikasjoner (smerte og psykiatri), polyterapi og psykiatrisk komorbiditet kan undersøkes ved farmakoepidemiologiske studier, for eksempel ved bruk av Reseptregisteret. Slike studier kan være til hjelp også i behandling av den enkelte pasient. Farmakokinetisk variabilitet hos enkelt-pasienter og i spesielle pasientgrupper som barn, gravide og eldre kan studeres ved bruk av data fra terapeutisk legemiddelmonitorering. Dermed kan dosen bedre tilpasses individuelt for optimalisering av behandlingen. Utfordringer inkluderer aldersrelaterte endringer i farmakokinetikk, interaksjoner, farmakogenetisk variasjon, stor bivirkningsbelastning og varierende etterlevelse.

Konklusjon

Kunnskap om bruk og oppfølging av antiepileptika i hele populasjonen og i spesielle pasientgrupper er viktig for å oppnå en best mulig behandling for den enkelte pasient.

HOVEDBUDSKAP

Bruk av antiepileptika kan studeres på populasjonsnivå ved hjelp av Reseptregisteret.

Individuelle variasjoner i farmakokinetikk kan studeres ved bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering i ulike pasientgrupper.

Resultater fra slike studier er avgjørende for best mulig behandling av den enkelte pasient; for å oppnå en god balanse mellom effekt og tolerabilitet.

BAKGRUNN OG HENSIKT

I løpet av de siste 20 årene har 14 nye antiepileptika blitt registrert i Norge, og legemiddelgruppen benyttes i økende grad i behandling av andre lidelser enn epilepsi. Det er derfor behov for ny og oppdatert kunnskap om antiepileptika og bruken av disse. Epilepsi er beskrevet av Verdens helseorganisasjon (WHO) som et viktig innsatsfelt for å bedre behandlingsmulighetene blant pasienter (1). Antiepileptika er en heterogen gruppe legemidler med forskjellige virkningsmekanismer. Alle reduserer nevronal eksitabilitet ved å påvirke balansen mellom glutamat og GABA og bidrar dermed til klinisk effekt ved epilepsi og andre nevrologiske/psykiske lidelser (2). Typiske virkningsmekanismer inkluderer hemming av spenningsstyrte natrium- og kalsiumkanaler og påvirkning av frigjøring og reseptoraktivering (2). Nyere antiepileptika har relativt lik klinisk effekt, men med noe bedre tolerabilitet og gunstigere farmakokinetisk profil i forhold til eldre legemidler (3). Det er likevel utstrakt variasjon mellom pasientene for

alle antiepileptika, og klinisk farmakologi omfatter aspekter knyttet til anvendelse, effekt og tolerabilitet. Kunnskap om bruk av antiepileptika er viktig for farmasøyter med pasientkontakt og i samhandling med annet helsepersonell for å bidra til effektiv og trygg legemiddelbruk.

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oppdatert oversikt over metoder og anvendelse av klinisk farmakologi for antiepileptika, med fokus på populasjons- og pasientaspekter.

MATERIALE OG METODER

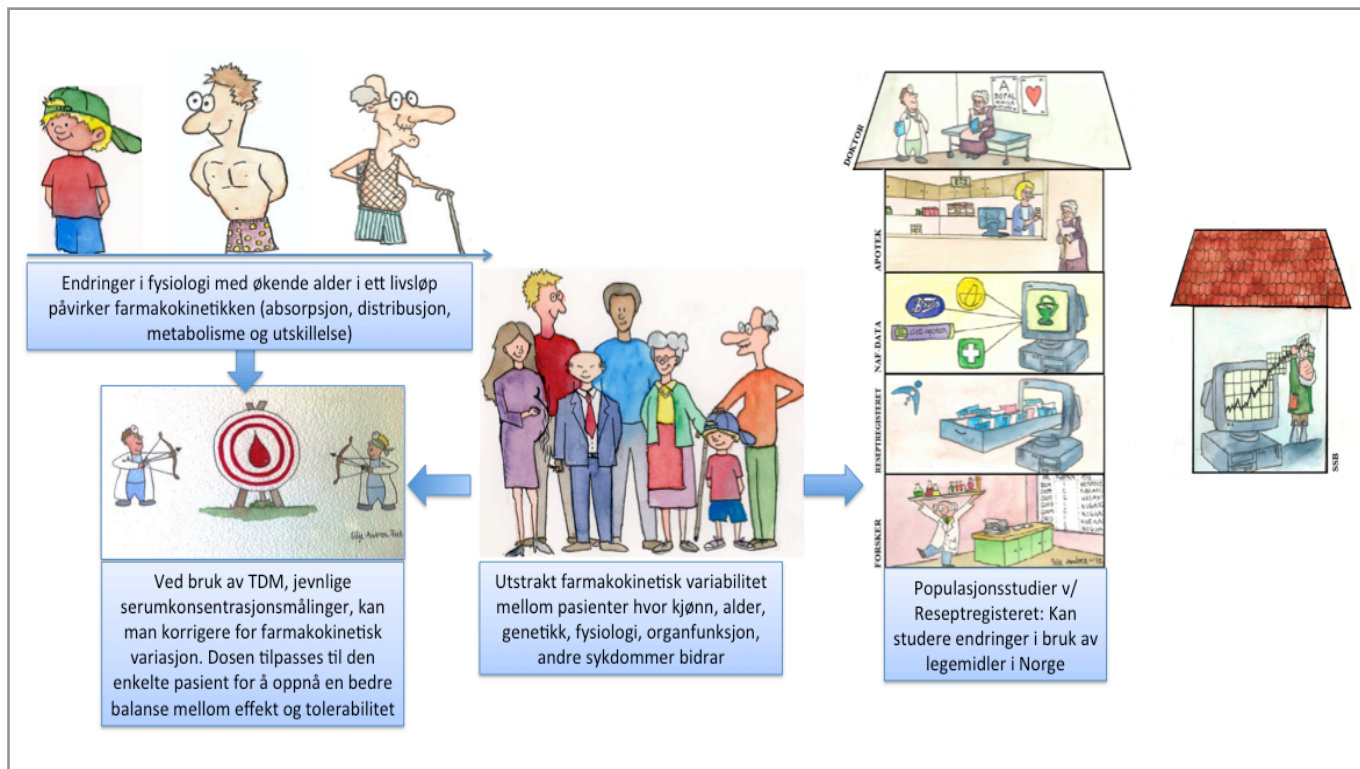
Artikkelen er basert på erfaring og et utvalg av litteratur fra forfatterens forskningsbakgrunn. Den gir ikke en fullstendig oversikt over hele feltet antiepileptika, men fokuserer på hensikten med artikkelen. PubMed og Google Scholar-søk med søkeordene «antiepileptic drugs, clinical pharmacology, drug safety, pharmacokinetics, serum concentrations, therapeutic drug monitoring, interactions, non-epilepsy indications, population-based studies, prescription patterns, psychiatric comorbidity» ble benyttet med ubegrenset tidsrom i perioden mai–desember 2014. Artikler fra de fem siste årene ble prioritert.

RESULTATER OG DISKUSJON

Denne delen inneholder ulike aspekter ved praktisk anvendelse av klinisk farmakologi for antiepileptika og belyser metoder for å studere dette på pasient- og populasjonsnivå.

Farmakoepidemiologiske studier ved bruk av Reseptregisteret

Epilepsi har en prevalens på cirka 1 % på verdensbasis. De fleste pasientene får farmakologisk behandling med



Figur 1. Pasient- og populasjonsaspekter. Farmakokinetisk variabilitet hos en pasient i løpet av et livsløp og mellom en gruppe pasienter er vist i personfigurene på venstre side. Optimalisering av behandlingen ved bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) er vist ved at serumkonsentrasjonsmålinger kan bidra til en mer målrettet behandling ved å bidra til et bedre vurderingsgrunnlag for den enkelte pasient. Farmakokinetisk variabilitet mellom pasientene og hos den enkelte over tid kan korrigeres for ved bruk av TDM. Høyre del viser populasjonsstudier basert på Reseptregisteret med reseptdataflyten fra legen skriver ut en resept til pasienten, resepten ekspederes på apotek, resept-data samles via NAF-Data og krypteres via Statistisk sentralbyrå (SSB), og forskere får tilgang til data for farmakoepidemiologiske studier etter godkjent søknad (høyre). Illustrasjon: Silje Andrea Feet

antiepileptika. Reseptregisteret gir en mulighet til å studere bruken av antiepileptika i detalj basert på resepter fra alle landets apotek (figur 1). Ved hjelp av refusjonspunkter og diagnoserelaterte refusjonskoder kan bruk ved ulike indiksjoner studeres på en mer detaljert måte enn i databaser fra de fleste andre land. Det er flere pågående studier for å belyse dette. Metoden muliggjør studier av endringer i legemiddelbruk generelt i befolkningen (4, 5). Man kan også trekke ut spesielle pasientgrupper som barn, kvinner, eldre og pasienter med psykiatrisk komorbiditet. Disse kan studeres når det gjelder preparatvalg, endringer i forbruk, bruk av generika og komedikasjon (4–6). Bruk av Reseptregisteret er validert som en god metode til bruk i farmakoepidemiologiske studier. En av begrensningene er at legemidler brukt ved sykehus og institusjoner som sykehjem ikke er inkludert (7).

Praktiske implikasjoner av slike studier kan være å se i hvilken grad Legemiddelverkets bestemmelse om «begrenset generisk bytte» av antiepileptika ved epilepsi overholdes (5). Resultatene kan brukes i preparatvalg for forskrivere,

som innspill til legemiddelmyndigheter angående bruk og restriksjoner for enkelte legemidler eller pasientgrupper, og til oppdatering av behandlingsretningslinjer. I Norge er behandlingsretningslinjene for epilepsi ikke oppdatert siden 1998, og det er mest relevant å forholde seg til de nye svenske retningslinjene (8).

Farmakoepidemiologiske studier basert på resept- og legemiddelregistre fra Norge og andre europeiske land har vist en omfattende endring i forskrivningsmønster av antiepileptika de siste årene (4–6, 9–11). Nyere antiepileptika velges stadig oftere istedenfor de eldre legemidlene (5). Flere antiepileptika brukes dessuten i økende grad ved andre indikasjoner enn epilepsi; lamotrigin ved bipolar lidelse, pregabalin og gabapentin ved nevroatiske smerter og topiramid i forebyggende migrenebehandling (4, 5). Stadig nye forskrivere og pasienter forholder seg dermed til antiepileptika. Det er derfor viktig å ha kunnskap om disse legemidlene når det gjelder farmakokinetisk variasjon og hvor utsatt de er for interaksjoner med andre legemidler.

Oppfølging av pasienter på individ- og gruppenivå

Antiepileptika har utstrakt farmakologisk variasjon både med hensyn til farmakodynamikk og farmakokinetikk. Pasientene trenger ofte langvarig eller livslang behandling. Mange pasienter bruker flere legemidler og opplever bivirkninger og uheldige interaksjoner. Videre er dårlig etterlevelse ofte et problem. Individualisering av behandlingen er derfor viktig for å få best mulig effekt og minst mulige bivirkninger (3, 12, 13).

Legemiddelmonitorering for oppfølging av den enkelte pasient

I Norge er det lang erfaring med implementering av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) i behandlingen av pasienter med epilepsi. TDM brukes som verktøy i behandlingen for å justere for farmakokinetisk variasjon og kontrollere etterlevelse (3, 12, 13). Serumkonsentrasjonen er et bedre mål på effekten enn dosen som er gitt på grunn av store variasjoner i farmakokinetikk mellom pasienter (12, 13). Individuell dosering kan dermed tilpasses ved å vurdere målt serumkonsentrasjon

i forhold til gitte referanseområder og dermed ha et bedre vurderingsgrunnlag for effekt og tolerabilitet. Ved konsentrasjoner under referanseområdet er sannsynligheten for terapivikt stor, og ved høyere konsentrasjoner er det større fare for bivirkninger eller toksisitet. For eldre antiepileptika som fenytoin, fenobarbital, valproat og karbamazepin (12) finnes etablerte terapiområder som er knyttet til klinisk effekt (13). Et prinsipp som også gjelder for nyere antiepileptika, uavhengig av om man har etablert et terapiområde eller ikke, er at hver pasient fungerer som sin egen kontroll over tid (12, 13). Da har man en individuell konsentrasjon som referanse ved endring i behandlingen hvor best mulig grad av effekt og tolerabilitet er oppnådd, og doseringen kan justeres deretter. Jevnlig måling av serumkonsentrasjonen av antiepileptika kan derfor bidra til optimal behandling av den enkelte pasient.

Norske og internasjonale studier har bidratt til detaljert kunnskap om faktorer som bidrar til farmakokinetisk variasjon av antiepileptika ved bruk av TDM-databaser (14–17). Serumkonsentrasjonen bør måles medikamentfastende om morgenen, ved oppstart av behandling, opp-/nedtrapping, polyterapi, endret fysiologisk status, generisk bytte og som generell kvalitets-sikring av behandlingen (12, 13).

Farmakokinetisk variasjon

Fokus på farmakokinetisk variabilitet hos pasienter bidrar til bedre forståelse av variasjon innen og mellom pasienter og synliggjør behov for tilpasset behandling for en best mulig balanse mellom effekt og tolerabilitet. Faktorer som bidrar til variasjon er kjønn, etnisitet, genetik, miljøfaktorer, alder, vekt, organfunksjon, andre sykdommer, andre legemidler og graviditet (3, 12, 13) (figur 1). Barn, kvinner i fertil alder, gravide og eldre regnes som spesielle pasientgrupper fordi de trenger særlig god oppfølging. I et livsløp endres fysiologien i stor grad og påvirker alle farmakokinetiske prosesser; absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse, og mange pasienter med epilepsi følges opp gjennom hele livet (3, 17) (figur 1). Hos små barn (2–6 år) er det for eksempel høy blodgjennomstrømningsgrad til lever og nyrer og dermed stor metabolisme- og utskillelseskapasitet mens disse prosessene reduseres hos eldre pasienter (3, 17). Barn bør alltid doseres i forhold til vekt, men i aldersgruppen 2–6 år trenger de derfor ofte en høyere dose/kg kroppsvekt enn eldre barn. Eldre pasienter trenger ofte en lavere dosering på grunn av utstrakt variasjon i

eliminerasjonsorganer, flere sykdommer og stor grad av polyterapi. Et annet eksempel er de store endringene som skjer i kroppen i løpet av kort tid ved graviditet, hvor dosen av for eksempel lamotrigin må dobles eller tredobles på grunn av økt metabolisme og utskillelse (16). Dette gjelder i mindre grad også for levetiracetam, okskarbazepin, valproat og topiramet (16).

Polyterapi med antiepileptika er utbredt. I Norge bruker 20 % av pasientene med epilepsi 2–5 antiepileptika samtidig og over halvparten av de med behandlingsresistent epilepsi må bruke flere antiepileptika samtidig for å oppnå tilfredsstillende klinisk effekt (5, 18). En tredjedel av epilepsipasientene bruker også legemidler mot psykiske lidelser (6, 19). Interaksjoner er derfor hyppig forekommende, og faren for farmakokinetiske/-dynamiske interaksjoner kan øke med antall legemidler (3, 20, 21). En vanlig farmakodynamisk interaksjon vil være økt grad av sedasjon og nedsatte kognitive evner ved samtidig bruk av flere dempende legemidler (21). Antiepileptika som har enzyminduserende egenskaper, øker metabolismen og reduserer serumkonsentrasjonen av en rekke andre legemidler. Eksempel på indusere er eldre antiepileptika som fenytoin, fenobarbital og karbamazepin, og i noe mindre grad nyere antiepileptika som okskarbazepin, rufinamid og topiramet (21) (tabell 1). Antiepileptika med induserende egenskaper kan gi nedsatt effekt av for eksempel warfarin, p-piller og immunosuppressiva (20, 21). Kjente enzymhemmere er valproat, felbamet og stiripentol, og disse vil gi økt serumkonsentrasjon av ulike andre legemidler (20, 21). Gabapentin, lakosamid, levetiracetam, pregabalin og vigabatrin er lite involvert i farmakokinetiske interaksjoner (21). Lamotrigin brukes utstrakt mot epilepsi og bipolar lidelse, og særlig hos kvinner (4, 5, 16). Lamotrigin er utsatt for interaksjoner av både enzymindusere og -hemmere. Lamotrigin i kombinasjon med valproat fører til 50–100 % økning i serumkonsentrasjonen av lamotrigin, mens den i kombinasjon med østrogenholdige p-piller reduseres med opptil 50 % (20, 21). Dosen bør derfor tilpasses for den enkelte pasient basert på serumkonsentrasjonsmålinger og vurdering av annen behandling pasienten får.

Andre legemiddelgrupper med enzyminduserende/-hemmende egenskaper som ulike psykofarmaka og visse makrolid-antibiotika, kan også i varierende grad endre konsentrasjonen av flere antiepileptika (20, 21). Det er vanskelig å forutsi effekten av en interaksjon i en enkelt pasient, men man bør alltid være

observant på faren for farmakokinetiske interaksjoner med antiepileptika. Felleskatalogen er ikke alltid fullstendig og oppdatert på dette området, og selv om mange interaksjoner varsles i FarmaPro, bør man vurdere hvilken betydning det kan ha hos den enkelte pasient. Kunnskap om farmakokinetisk variasjon og betydningen av interaksjoner er derfor avgjørende for farmasøyter i hverdagen.

Farmakogenetisk variasjon bidrar til variasjon mellom pasienter for enkelte antiepileptika og oppdages ofte ved uventede resultater fra TDM-data med hensyn til serumkonsentrasjons/dose-ratio. For klobazam er det vist at mutasjoner i CYP2C19 gir redusert omdanning av den aktive metabolitten desmetylklobazam. Disse pasientene får en opphopning av metabolitten og dermed ofte bivirkninger (22). For lamotrigin er det også påvist at mutasjoner i UGT-enzym kan påvirke metabolismen (3, 20). Genotyping kan i disse tilfellene bidra til bedre individualisering av behandlingen og redusere bivirkningsrisiko eller fare for terapivikt. Genotyping kan supplere TDM ved å gi et bedre vurderingsgrunnlag for å «skreddersy» behandlingen til den enkelte pasienten (3, 14, 20).

Vurdering av effekt og tolerabilitet

Anfallsfrihet uten bivirkninger er behandlingsmålet for pasienter med epilepsi (23). I en studie med pasienter med nydiagnostisert epilepsi var det 37 % som fikk god effekt av første antiepileptikum, det vi si anfallsfri med en gang eller innen seks måneder etter behandlingsstart (23). Selv om det har kommet mange nye antiepileptika på markedet, er det fortsatt rundt en tredjedel av pasientene som ikke får tilfredsstillende anfallskontroll (24). Det er en fin balanse for å finne frem til best mulig effekt og minst mulig bivirkninger hos den enkelte pasient. Mange pasienter opplever bivirkninger av behandlingen som en utfordring, og samtaler med pasientene kan gi bedre kunnskap om deres opplevelse av bivirkninger. Dette kan bidra til å endre fokus i behandlingen og øke oppmerksomheten på dette hos helsepersonell. Typiske bivirkninger av antiepileptika er tretthet, hodepine, svimmelhet, konsentrasjonsvansker og gastrointestinale problemer (kvalme, magesmerter, diaré, forstoppelse). Vekt-tap kan ses ved bruk av topiramet og vektøkning, hårtap og hormonelle forstyrrelser ses ofte ved bruk av valproat (14, 25). Kognitive og psykiske bivirkninger ses også med flere av medikamentene. Mange bivirkninger er doseavhengige og avtar over tid. Enkelte antiepileptika (for

Tabell 1. Oversikt over inndeling av antiepileptika, deres indikasjoner og klinisk bruk.

Eldre	Preparatnavn	Indikasjoner	Spesielle hensyn i forhold til klinisk bruk (interaksjoner, bivirkninger og annet)
Acetazolamid	Diamox	Tillegg ved typiske absenser	–
Etosuksimid	Penidan, Suxinutin, Zaronin	Ikke lenger registrert, registreringsfritak mot absenser	–
Fenobarbital	Fenemal, Fenobarbital	GTK, myoklonier og fokale anfall	Interaksjonsproblematikk er særlig uttalt, enzyminduser (CYP-enzym CYP3A4, 2C9)
Fenytoin	Epinat, Fenytoin, (Epanutin), (Phenydan)	Fokale anfall og GTK	Metningskinetikk. Interaksjonsproblematikk er særlig uttalt, enzyminduser (CYP3A4, 2C9 og UGT-enzym)
Fosfenytoin	Pro-Epanutin	Status epilepticus og anfallsprofylakse v/kirurgi	Prodrug, omdannes raskt til fenytoin etter parenteral tilførsel.
Karbamazepin	Tegretol, Tegretol retard, Trimonil retard	Fokale anfall, GTK og andre anfallstyper. Andre indikasjoner: nevropatisk smerte (trigemini nevralgi og diabetes nevropati), alkoholabstinens, bipolar affektiv lidelse, diabetes insipidus.	Interaksjonsproblematikk er særlig uttalt, enzyminduser (CYP3A4, 2C9/19 og UGT-enzym). Fare for Stevens-Johnson syndrom.
Klobazam	Frisium	Ikke registrert, registreringsfritak. Tillegg v/ukontrollerte fokale og GTK-anfall	Farmakogenetisk variasjon i CYP2C19 bidrar til variasjon, liten metabolismekapasitet (poor metaboliser) hos 20–25 % av asiater og < 5 % hos europeere
Klonazepam	Rivotril	Fokale og generaliserte anfall. Infantile spasmer, fokale og GTK-anfall	–
Primidon	Liskantin	Ikke registrert i Norge. Registreringsfritak. GTK, myoklonier og fokale anfall	Omdannes til fenobarbital
Sultiam	Ospolot	Ikke registrert, registreringsfritak. Tilleggsmedikasjon/alene ved godartet barneepilepsi og juvenil myoklonus epilepsi	–
Valproat	Orfiril, Orfiril long, Orfiril retard, (Depakote), (Deprakine), (Divalproex)	Generaliserte anfall, fokale anfall. Status epilepticus hos voksne. Andre indikasjoner: Bipolar lidelse (akutte manier og forebyggende).	Interaksjonsproblematikk er særlig uttalt, enzymhemmer (ulike CYP og UGT-enzym inkl. CYP2C9/19 og UGT1A4)
Nyere			
Felbamat	Taloxa	Tillegg ved Lennox-Gastaut syndrom, voksne og barn > 4 år. Behandlingsresistente fokale anfall voksne/barn > 14 år.	Begrenset bruk pga. alvorlige bivirkninger (lever/blod), enzymhemmer (ulike CYP-enzym)
Gabapentin	Neurontin	Tillegg ved fokale anfall fra 6 år dersom ikke effekt av andre. Monoterapi ved fokale, voksne/ungdom ≥ 12 år. Andre indikasjoner: perifer nevropatisk smerte	Variierende absorpsjonsgrad. Lite farmakokinetiske interaksjoner pga. renal utskillelse
Lamotrigin	Lamictal	Fokale og generaliserte anfall > 2 år. Tillegg 2–12 år, monoterapi ved typiske absenser for alle. Andre indikasjoner: Bipolar lidelse hos voksne	Utsatt for interaksjoner med enzyminduser og -hemmere av UGT. Fare for Stevens-Johnson syndrom.
Levetiracetam	Keppra, Levetiracetam	Monoterapi v/fokale anfall > 16 år. Tillegg v/fokale anfall til spebarn > 1 måned og av myoklone og GTK hos voksne/ungdom > 12 år med generalisert epilepsi.	Lite farmakokinetiske interaksjoner pga. stor grad av renal utskillelse
Okskarbazepin	Trileptal	Fokale anfall, monoterapi eller tillegg hos voksne/barn > 6 år.	Svakere enzyminduser CYP3A4, UGT
Pregabalin	Lyrica	Tillegg hos voksne med fokale anfall. Andre indikasjoner: Perifer nevropatisk smerte, generalisert angst	Lite farmakokinetiske interaksjoner pga. renal utskillelse. Fare for misbruk/toleranse
(Tiagabin)	Gabitril	Ikke registrert i Norge. Registreringsfritak. Fokale anfall > 12 år	–
Topiramat	Topimax, Topiramat	Monoterapi hos voksne, barn > 6 år med fokale anfall og GTK. Tillegg hos barn ≥ 2 år, ungdom/voksne med fokale anfall, GTK. Andre indikasjoner: Migreneprofylakse	–
Vigabatrin	Sabrillex	Tillegg v/fokale anfall, når annen behandling er forsøkt. Monoterapi, infantile spasmer inntil 6 mnd.	Fare for irreversible synsfeltinskrenkelser hos 30–40 % Lite farmakokinetiske interaksjoner pga. renal utskillelse
Zonisamid	Zonegran	Monoterapi v/fokale anfall, voksne. Tillegg v/fokale anfall hos voksne, barn ≥ 6 år.	–
Nyeste			
Eslikarbazepin acetat	Zebinix	Tillegg hos voksne med fokale anfall	Nylig registrert, derivat av okskarbazepin, mindre interaksjonsfare
Lakosamid	Vimpat	Tillegg v/fokale anfall > 16 år	Nylig registrert
Perampanel	Fycompa	Tillegg v/fokale anfall, >12 år	Nylig registrert
Retigabin	Trobalt	Tillegg v/fokale anfall, voksne når andre behandlingsmuligheter er forsøkt.	Nylig registrert, advarsel EMA/SLV, pigmentforandringer!
Rufinamid	Inovelon	Tillegg v/Lennox-Gastaut syndrom > 4 år	Nylig registrert, «orphan drug».
Stiripentol	Diacomit	Tillegg v/Dravet syndrom med klobazam + valproat	Nylig registrert, «orphan drug». Metningskinetikk. Uttalt interaksjonsproblematikk, sterk enzymhemmer (ulike CYP-enzym)

Forkortelser og forklaringer: GTK: generalisert tonisk-klonisk anfall, SLV: Statens legemiddelverk, EMA: European Medicines Agency. Orphan drug = legemiddel registrert på begrenset indikasjon. Kilder: SPC'er og Norsk legemiddehandbok. For detaljer, se referansene 14, 25, 27.

eksempel lamotrigin og karbamazepin) er imidlertid forbundet med økt risiko for mer alvorlige bivirkninger som alvorlig utslett og påvirkning av slimhinner (Stevens-Johnson syndrom) (14). Ved bruk av vigabatrin kan irreversibelt tunnelsyn ramme 30–40 % av pasientene, og for retigabin er pigmentforandringer og misfarging i øyne, hud og negler en bivirkning som begrenser klinisk bruk (26, 27). Spesifikke og alvorlige bivirkninger er vist i tabell 1. Alt helsepersonell oppfordres til å melde mistenkte bivirkninger til RELIS og Legemiddelverket (28). Farmasøyter oppfordres spesielt til å melde fra om bivirkninger knyttet til reseptfrie legemidler, generika, natur(lege)midler og homeopatiske midler. Rapportering av bivirkninger bidrar til legemiddelovervåking og bedre pasient-sikkerhet (14).

Etterlevelse kan ofte være et problem fordi det er lett å glemme å ta medisiner jevnlig eller fordi bivirkningene er plagsomme. Studier har vist dårlig etterlevelse hos nesten 40 % av pasienter med epilepsi. Dette medfører økte utgifter og akuttinnleggelse på sykehus på grunn av gjennombruddsanfall (29, 30). Nyttige praktiske hjelpemidler som pasientene kan oppfordres til å bruke er dosett og alarm på telefonen.

KONKLUSJON

Fokus på anvendelse av antiepileptika er viktig, og det er stadig flere pasienter som bruker disse legemidlene. Temaet er aktuelt og kan studeres mer detaljert i fire emner fra Apokus kursportefølje (31). Metoder for undersøkelser og bruk av klinisk farmakologi for antiepileptika er blitt belyst i denne artikkelen. Konklusjonen er at kunnskap om bruk og oppfølging av antiepileptika i hele populasjonen og i mindre pasientgrupper er viktig for å kunne tilpasse terapien, vurdere effekt og tolerabilitet og dermed oppnå en best mulig behandling for den enkelte pasient.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. WHO report. www.who.int/mental_health/management/globalpilepsycampaign/en/. 2014 (søkedato 09.10.2014).
2. Landmark CJ. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy of antiepileptic drugs in non-epilepsy conditions. *CNS Drugs* 2008; 22: 27–47.
3. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery-pharmacokinetic variability. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 896–910.

4. Landmark CJ, Larsson PG, Rytter E et al. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders: A population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009; 87: 31–9.
5. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG et al. Antiepileptic drug use in epilepsy – a population-based study. *Epilepsy Res* 2011; 95: 51–9.
6. Karouni M, Arulthas S, Larsson PG et al. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 1151–60.
7. Furu K. Establishment of the nationwide Norwegian Prescription Database (NorPD) – new opportunities for research in pharmacoepidemiology in Norway. *Norwegian J Epidemiol* 2008; 18: 129–36.
8. Svenske terapiretningslinjer: www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/2011_02_02_Rek%20Eilepsi-webb_bokm%C3%A4rken.pdf. (søkedato 15.08.2014).
9. Tsiropoulos B, Gichangi A, Andersen M et al. Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 405–11.
10. Savica R, Beghi E, Mazzaglia G et al. Prescribing patterns of antiepileptic drugs in Italy: a nationwide population-based study in the years 2000–2005. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1317–21.
11. de Groot MC, Schuerch M, de Vries F et al. Antiepileptic drug use in seven electronic health record databases in Europe: a methodologic comparison. *Epilepsia* 2014; 55: 666–73.
12. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–76.
13. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 929–39.
14. Landmark CJ, Johannessen SI. Safety aspects of antiepileptic drugs-focus on pharmacovigilance. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2012; 21: 11–20.
15. Landmark CJ, Baftiu A, Tysse I et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine and topiramate – a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 440–5.
16. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54: 405–14.
17. Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 627–45.
18. Landmark CJ, Rytter E, Johannessen SI. Clinical use of antiepileptic drugs at a referral center for epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 356–64.
19. Karouni M, Henning O, Larsson PG et al. Psychiatric comorbidity in patients with refractory epilepsy. *Epi Behav* 2013; 29: 77–81.
20. Landmark CJ, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 119–40.
21. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254–67.
22. de Leon J, Spina E, Diaz FJ. Clobazam therapeutic drug monitoring: a comprehensive review of the literature with proposals to improve future studies. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 30–47.
23. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548–54.
24. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014; 348: g254. Epub. Lastet ned 01.09.2014.
25. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792–802.
26. Conway M, Cubbridge RP, Hoskings SL. Visual field severity indices demonstrate dose-dependent visual loss from vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2008; 49: 108–16.
27. Legemiddelverket. www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Sider/Epilepsimidlet-retigabin-kan-gi-pigmentforandring.aspx
28. Melding av bivirkninger: www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/helsepersonellmelding/Sider/default.aspx, www.legemiddelverket.no/Bivirkninger/Meld_bivirkninger/pasientmelding/Sider/default.aspx, www.relis.no/Bivirkninger (søkedato 20.01.2015).
29. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008; 49: 446–54.
30. Samsonsen C, Reimers A, Brathen G et al. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: An observational, prospective study. *Epilepsia*. Epub September 2014.
31. Apotekenes utviklingscenter: Apokus-kurs om antiepileptika: <http://apokus.no/finnkurs/>. (søkedato 20.12.2014).

Manuskriptet ble mottatt 27. oktober 2014 og godkjent 20. januar 2015.

Engelsk sammendrag, se neste side. ▶