



Tidsskriftet  
DEN NORSKE LEGEFORENING

# Slump, tilfeldigheter og antiepileptika

## MEDISINSK HISTORIE

### KARL O. NAKKEN

E-post: karln@ous-hf.no

Karl O. Nakken (f. 1945) er pensjonert nevrolog. Han var i mange år medisinsk sjef ved Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i Sandvika.

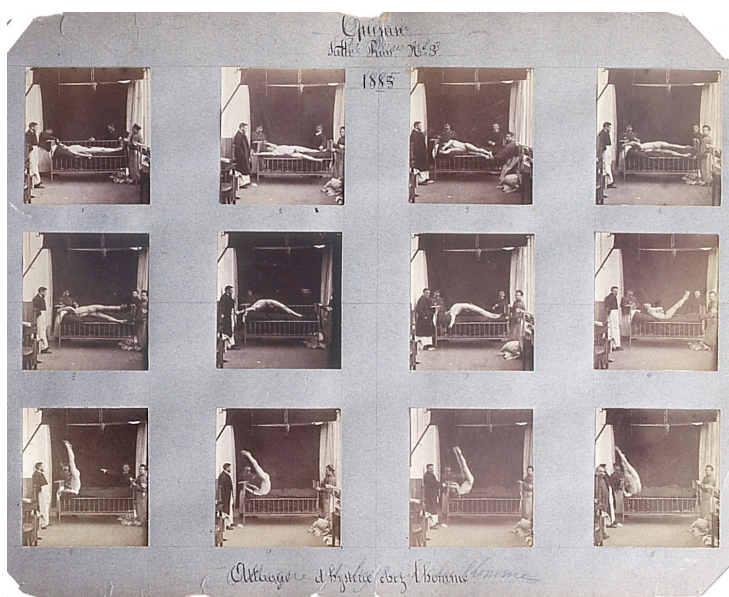
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Eisai.

### EYLERT BRODTKORB

Eylert Brodtkorb er overlege ved Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi, St. Olavs hospital, og professor ved Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt støtte til deltagelse på kongresser og/eller honorar for foredrag/møtedeltagelse fra GlaxoSmithKline, UCB, Eisai og Novartis.

Vi liker å tro at medisinske fremskritt er fremkommet på en rasjonell og vitenskapelig måte. Så er ikke alltid tilfellet. Mange av våre mest brukte legemidler er blitt oppdaget ved ren slump. Det gjelder blant annet flere midler mot epilepsi.



«Attaque d'hysterie chez l'homme» – fotoserie fra 1885 av en pasient ved La Salpêtrière-sykehuset i Paris. Foto: Albert Londe

Mange store fremskritt i medisinen har berodd på rene tilfeldigheter, det gjelder for

eksempel Alexander Flemings oppdagelse av penicillin i 1928. Dette er bare ett av mange eksempler på legemidler som er blitt oppdaget ved ren slump, slik som når man finner uventede effekter av et middel som var ment å virke på noe helt annet (1-3). Slik er det også innenfor epileptologien.

## Bromid som antiafrodisiakum

På 1800-tallet ble seksuell aktivitet, spesielt overdreven onani, ansett som en av de viktigste årsakene til epilepsi. I 1857 rapporterte sir Charles Locock, som var dronning Victorias livlege, om dramatisk anfallsbedring hos 18 kvinner med «hysterisk epilepsi» (mest sannsynlig menstruasjonsrelatert epilepsi) som hadde fått kaliumbromid for å dempe seksuallysten.

På slutten av 1800-tallet brukte man ved National Hospital i London nesten 2 tonn bromider årlig (4). Bromsalter ble ofte tilsatt i brøddeigen. I Norge ble brombrød gitt til pasienter ved Spesialsykehuset for epilepsi helt frem til rundt 1960 (5).

Dessverre hadde bromsaltene betydelige bivirkninger, ofte kalt bromisme, i form av sedasjon, mental treghet, sikling, ataksi og akne («bromodermi»). At pasientene ved siden av en bedret anfallssituasjon fikk redusert seksuell lyst, ble tatt til inntekt for at sexhypotesen var riktig.

## Sovemedisin med antiepileptisk effekt

I 1912 var fenobarbital nylig kommet på markedet, som sovemiddel under varemerket Luminal. En ung tysk psykiater fra Freiburg, Alfred Hauptmann, bodde på den tiden i etasjen over pasienter med epilepsi og psykiatriske problemer. De laget mye støy om nettene, og han valgte derfor å gi dem fenobarbital for selv å få sove. Til sin store overraskelse registrerte han at de ikke bare sov bedre – mange ble helt kvitt sine epileptiske anfall (6).

Selv om han publiserte sine funn, ble ikke fenobarbital et førstevalgsmiddel mot epilepsi før rundt 1920, kanskje fordi artikkelen ble publisert på tysk (7). Først 70 år senere, i 1979, fant man den viktigste molekylære mekanismen bak stoffets anfallsdempende effekt – det forlenger åpningen av kloridkanalen i GABA<sub>A</sub>-reseptoren.

Selv om fenobarbital utvilsomt har god effekt ved generaliserte tonisk-kloniske anfall, har bruken gradvis avtatt de siste årene, hovedsakelig på grunn av en ugunstig bivirkningsprofil. Midlet er imidlertid billig, og den lange halveringstiden gjør at det kan tas kun én gang daglig. I globalt perspektiv er fenobarbital stadig et viktig antiepileptikum, særlig i utviklingsland (8), og det står på Verdens helseorganisasjons liste over essensielle legemidler (9).

## Videreutvikling av antipsykotika

Etter introduksjonen av det antipsykotiske midlet klorpromazin i begynnelsen av 1950-årene ble det gjort iherdige forsøk på å finne flere psykoaktive stoffer med en gunstigere bivirkningsprofil. Ved å beholde den trisykliske strukturen og gjøre noen små endringer i molekylet fant man frem til både trisykliske antidepressiver og karbamazepin.

Karbamazepin ble syntetisert i 1953, men viste skuffende liten effekt ved psykose og depresjon. Derimot fant man – noe overraskende – at det hadde god effekt ved trigeminusneuralgi. Stoffets antiepileptiske egenskaper ble noen år senere oppdaget ved en tilfeldighet (7). Mens klorpromazin og trisykliske antidepressiver senker anfallsterskelen, har altså karbamazepin motsatt effekt. Strukturlike substanser kan således ha helt motsatte effekter i sentralnervesystemet.

Karbamazepin er etablert som et av de mest brukte antiepileptika, spesielt ved fokale epilepsier. Ingen av de nyere antiepileptiske midlene har på en overbevisende måte vist å ha bedre anfallsdempende effekt enn karbamazepin. Ulempene er enkelte sjeldne

idiosynkratiske bivirkninger og stoffets enzyminduserende egenskaper, som gir opphav til hyppige farmakokinetiske interaksjoner.

## Løsemiddel som antiepileptikum

De antiepileptiske egenskapene til stoffet valproinsyre kom som en stor overraskelse. Denne enkle, kortkjedede fettsyren hadde vært i bruk som løsemiddel i mer enn 80 år da et lite farmasøytisk firma i Grenoble i 1962 brukte det som sådant under testing av flere stoffer på smågnagere i jakten på nye antiepileptiske legemidler. Da alle stoffene viste seg å være farmakologisk aktive, valgte brødrene Meunier å teste løsemidlet alene. De fant da at det hadde bemerkelsesverdig gode antiepileptiske egenskaper (10).

Valproat kom på markedet for første gang i 1967 og fikk snart stor utbredelse, særlig i Europa. Pussig nok tok det flere år før det ble lisensiert i USA – ifølge onde tunges fordi det ikke var utviklet i Statene (NIH, forkortelsen for den store amerikanske forskningsinstitusjonen National Institutes of Health, ble sarkastisk lest som «not invented here»)(7).



*Epilepsi i første stadium – paralyse og krampe. Etsning etter en tegning av Paul Richer i hans «Etudes cliniques sur la grande hystérie ou hystéro-épilepsie» fra 1885. Foto: Science Photo Library*

I dag er valproat et førstehåndsmiddel ved generaliserte epilepsiformer. Det har en rekke farmakodynamiske effekter og brukes også ved bipolar lidelse og migræne. Det kan modulere energi- og hormonstoffskiftet, og med sin enzymhemmende effekt har det sannsynligvis også en rekke andre metabolske effekter (10, 11). Ulempene med stoffet er bivirkningene, særlig vektøkning, tremor og endokrine forstyrrelser. Fosterskadelige effekter gjør at stoffet nødvendigvis gis til kvinner som ønsker barn (12).

## Antifolater

I 1960- og 70-årene hadde man en teori om at den anfallsdempende effekten av de to mest brukte antiepileptika på den tiden, fenobarbital og fenytoin, skyldtes at disse midlene senket folatnivået. Lamotrigin kom som et resultat av jakten på et nytt antiepileptikum med antifolategenskaper. Både dyrestudier og senere kliniske studier viste at stoffet hadde svært gode antiepileptiske egenskaper – til tross for at effekten på folat var svært beskjeden (13). Først flere år senere fant man at stoffet utøvde sin antiepileptiske effekt hovedsakelig ved å blokkere natriumkanaler.

I dag er lamotrigin ansett som et bredspektret antiepileptikum med en relativt gunstig bivirkningsprofil. På grunn av positive psykotrope egenskaper blir stoffet også benyttet ved lette depresjoner.

## Antidiabetikum eller antiepileptikum?

Topiramamat, som er helt forskjellig fra andre antiepileptika, ble også oppdaget ved en tilfældighet. I søken etter et nytt antidiabetikum håpet man å finne et stoff som blokkerte glukoneogenesisen ved å hemme enzymet fruktose-1,6-difosfatase.

Det var en stor skuffelse at topiramamat kun hadde en beskjeden hypoglykemisk effekt.

Imidlertid viste det seg at stoffet hadde svært gode antiepileptiske egenskaper i dyremodeller. Det er senere vist at stoffet påvirker flere proteinkomplekser, noe som trolig kan forklare dets antiepileptiske effekt. Dette gjelder blant annet proteiner som inngår i natriumkanaler, GABA<sub>A</sub>-reseptoren og AMPA-/kainatreseptoren.

Det er i dag ingen tvil om stoffet har en god anfallsreducerende effekt (14), men bruken begrenses noe av bivirkninger, særlig nevropsykiatriske bivirkninger. Ved en annen tilfeldighet ble det også oppdaget at det kan være nyttig som forebyggende middel mot migrene (7).

## Antispastikum, antiepiletikum eller analgetikum?

Både gabapentin og pregabalin ble utviklet som GABA-analoger. Den kjemiske bakgrunnen var at man forsøkte å henge GABA på lipofile komponenter, noe som skulle gjøre at molekylene slapp lettere gjennom blod-hjerne-barrieren. Tanken var at de skulle virke anfallsdempende ved å forsterke den GABAerge inhibisjonen.

Imidlertid viste det seg at de ikke påvirket GABA-nivået i det hele tatt. De hadde en strukturell, men ikke funksjonell likhet med GABA (15). Men de hadde antiepileptiske egenskaper, trolig ved en binding til en subenhet ( $\alpha 2\delta$ ) i spenningsstyrte kalsiumkanaler. Bindingen påvirker den presynaptiske frigjøringen av transmittere, blant annet glutamat (16).

Gabapentin ble først antatt å ha antispastisk effekt på grunn av strukturell likhet med baklofen, men den antispastiske effekten viste seg å være beskjeden (17). Derimot rapporterte pasienter som brukte gabapentin eller pregabalin om mindre smerter, og siden har disse stoffene vært mye mer brukt mot nevropatiske smerter enn mot epilepsi. Det er også vist at pregabalin har god effekt ved generalisert angst (18).

## Middel mot demens eller epilepsi?

Piracetam hører til de nootropiske legemidlene og har i høye doser en viss effekt mot kortikale myoklonier. Fordi stoffet hadde ord på seg for å gi bedre kognitive funksjoner, har det vært brukt av studenter før eksamen. Men studier viste at stoffet ikke bedrer kognisjonen utover en ren placeboeffekt. Dette var en stor skuffelse for UCB Pharma, som eier produktet. Firmaet startet derfor med å modifisere piracetammolekylet i håp om å finne et nytt antidemensmiddel. Slik fremkom levetiracetam.



*Brom/bromid ble anvendt over en lang periode – fra 1800-tallet til helt opp i 1960-årene – etter at man oppdaget at det ikke bare dempet seksuallysten, men også hadde gunstig innvirkning ved epileptiske anfall. Apotekflaske fra Wehmann Collection (of medical antiques), Berlin. Foto: Akg-images /NTB scanpix*

Det viste seg imidlertid at levetiracetam ikke ga bedre kognitive funksjoner og heller ikke hadde noen særlig anfallsreducerende effekt på de tradisjonelle epilepsimodellene hos dyr. Firmaet viste derfor initialt liten interesse for stoffet. Men etter at Wolfgang Löscher i Hannover i 1992 prøvde det på dyr med anfall induisert av elektrisk stimulering (kindling), en mer krevende test enn de tradisjonelle, og fant svært gode antiepileptiske effekter, fattet firmaet ny interesse (7).

Siden har levetiracetam vært svært mye brukt mot epilepsi – og er blitt en stor inntektskilde for firmaet. Midlet anses i dag som et svært anvendelig og bredspektret antiepileptikum. Først i 2004 fant man den antatt molekylære mekanismen bak stoffets anfallsdempende effekt, det bandt seg til et synaptisk vesikkelprotein (SV2A). Hvordan denne bindingen reduserer den nevronale eksitabiliteten, er imidlertid fortsatt noe uklart (19). Flere acetamderivater er for tiden under utvikling, og brivaracetam er allerede på markedet i Norge.

## Moderne nevrovitenskap vokser frem

De senere tiårs enorme fremskritt innen nevrovitenskapene har ført til oppdagelsen av nye antiepileptika med nye virkningsmekanismer. Det har ofte skjedd ved ren slump.

I 1930-årene utviklet amerikanerne Merritt & Putnam dyremodeller for epilepsi. Fenytoin, som ble introdusert i 1938, var et resultat av systematiske utprøvinger av en rekke stoffer på disse modellene. Stoffene hadde en aromatisk ringstruktur som kjemisk var beslektet med fenobarbital (20). For mennesker med epilepsi var det et stort fremskritt da man

oppdaget at den antiepileptiske effekten ikke nødvendigvis var koblet til sedasjon. Det var en overraskelse at den molekylære mekanismen bak fenytoinets anfallsdempende effekt viste seg ikke å være knyttet opp til GABAerg inhibisjon, slik som ved bruk av fenobarbital, men til en blokkering av natriumkanaler i den nevronale cellemembranen (21).

Absensmidlet etosuksimid, med kalsiumblokkerende egenskaper, ble også oppdaget i denne fasen på grunn av sin strukturellighet med fenytoin (22). Det har vært sagt at etosuksimid kunne fremkalle generaliserte tonisk-kloniske anfall, mens fenytoin kan forsterke tendensen til absenser (23). At strukturlike stoff kan ha motsatte sentralnervøse effekter, illustreres også godt gjennom de to nevrotransmitterne GABA og glutamat, som til tross for sin strukturellighet virker henholdsvis inhiberende og fasiliterende på impulstrafikken i hjernen.

## Kjemisk design

Æraen med rasjonell kjemisk design åpnet seg da signalstoffene i sentralnervesystemet ble oppdaget i 1960- og 70-årene (24). Flere tiår med nitid translasjonell forskning la grunnlaget for denne utviklingen.

I 1990 kom vigabatrin som det første antiepileptikum konstruert med tanke på en spesifikk virkningsmekanisme, nemlig å hemme nedbrytingen av GABA ved å hemme enzymet GABA-aminotransferase. Stoffet er i dag lite brukt av voksne på grunn av retinal toksisitet med irreversible synsfeltsutfall (25). Vigabatrin hadde god anfallsdempende effekt ved fokal epilepsi, men det var overraskende at effekten ved generaliserte epilepsier ofte var motsatt (23).

Etter hvert er det godt kjent at mange nevromodulerende substanser kan ha mange og ulike effekter, både synergistiske og antagonistiske (26). Disse kan variere, avhengig av små endringer i molekylet.

## Fremtidens antiepileptika

Den største utfordringen innen farmakologisk epilepsibehandling i dag er å finne legemidler som ikke bare har en palliativ, anfallsdempende effekt, men som også har sykdomsmodifiserende og aller helst antiepileptogene egenskaper, det vil si at de kan hindre utvikling av epilepsi etter for eksempel en hodeskade. For at det skal skje, må vi få bedre innsikt i mekanismene bak epilepsiutvikling og farmakologisk resistens.

Vi har fortsatt ikke funnet valide biomarkører som karakteriserer og avgrenser det dysfunksjonelle cerebrale cellenettverket ved epilepsi. Sannsynligvis er epilepsi et resultat av en kaskade av endringer i dette nettverket, og kanskje må vi i fremtiden utvikle legemidler som virker på mange punkter i det (27).

Muligheten må holdes åpen for at det fortsatt kan skje at vi oppdager effektive og sikre antiepileptika ved ren slump. Årvåkenhet og nysgjerrighet er viktig for å drive vitenskapen fremover i søken etter nye legemidler med hittil ukjente molekylære virkningsmekanismer. De antiepileptiske egenskapene ved valproat var neppe blitt funnet dersom man ikke hadde tenkt seg muligheten av at et enkelt løsemiddel kunne være virksomt.

---

### LITTERATUR:

1. Ban TA. The role of serendipity in drug discovery. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 335 - 44. [PubMed]
2. Meyers MA. *Happy accidents: Serendipity in modern medical breakthroughs*. New York: Arcade Publishing, 2007.
3. Baumeister AA, Hawkins MF, López-Muñoz F. Toward standardized usage of the word serendipity in the historiography of psychopharmacology. *J Hist Neurosci* 2010; 19: 253 - 70. [PubMed][CrossRef]
4. Friedlander WJ. *The history of modern epilepsy: The beginning, 1865-1914*. Westport, CT: Greenwood

Press, 2001.

5. Nakken KO, red. Fra epilepsikoloni til spesialisyrkehus. Glimt fra epilepsi-institusjonen ved Solberg gård i Bærum gjennom 100 år. Sandvika: Spesialsykehuset for epilepsi, 2006.
6. Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Munch Med Wochenschr* 1912; 59: 1907 - 12.
7. Schmidt D, Shorvon S. red. The end of epilepsy? A history of the modern era of epilepsy 1860-2010. Oxford: Oxford University Press, 2016.
8. Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia* 2012; 53: 26 - 39. [PubMed][CrossRef]
9. 2017; . WHO Model List of Essential Medicines. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (25.8.2017).
10. Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 417 - 21. [PubMed][CrossRef]
11. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 31 - 59. [PubMed][CrossRef]
12. Tomson T, Marson A, Boon P et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015; 56: 1006 - 19. [PubMed][CrossRef]
13. Peck AW. Lamotrigine: historical background. *Rev Contemp Pharmacother* 1994; 5: 95 - 105.
14. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL et al. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38: 859 - 80. [PubMed][CrossRef]
15. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108 - 13. [PubMed][CrossRef]
16. Cunningham MO, Woodhall GL, Thompson SE et al. Dual effects of gabapentin and pregabalin on glutamate release at rat entorhinal synapses in vitro. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1566 - 76. [PubMed][CrossRef]
17. Schmidt B, Gabapentin I, Levy R et al, red. Antiepileptic drugs. 3. utg. New York: Raven Press, 1989: 925-35.
18. Silverman RB. From basic science to blockbuster drug: the discovery of Lyrica. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008; 47: 3500 - 4. [PubMed][CrossRef]
19. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9861 - 6. [PubMed][CrossRef]
20. Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *J Am Med Soc* 1938; 111: 1068 - 73.
21. Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia* 2009; 50: 69 - 92. [PubMed][CrossRef]
22. Bialer M. How did phenobarbital's chemical structure affect the development of subsequent antiepileptic drugs (AEDs)? *Epilepsia* 2012; 53: 3 - 11. [PubMed][CrossRef]
23. Nakken KO, Johannessen SI. Anfallsforverring forårsaket av antiepileptika. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2052 - 5. [PubMed]
24. Bennett MR, Balcar VJ. Forty years of amino acid transmission in the brain. *Neurochem Int* 1999; 35: 269 - 80. [PubMed][CrossRef]
25. Heim MK, Gidal BE. Vigabatrin-associated retinal damage: potential biochemical mechanisms. *Acta Neurol Scand* 2012; 126: 219 - 28. [PubMed][CrossRef]
26. Nadim F, Bucher D. Neuromodulation of neurons and synapses. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 29: 48 - 56. [PubMed][CrossRef]
27. Schmidt D. Is antiepileptogenesis a realistic goal in clinical trials? Concerns and new horizons. *Epileptic Disord* 2012; 14: 105 - 13. [PubMed]

Publisert: 30. oktober 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0438

Mottatt 11.5.2017, første revisjon innsendt 23.8.2017, godkjent 25.8.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no