



Interaksjoner med antiepileptika

Antiepileptika brukes ofte som ledd i kombinasjonsbehandling, både sammen med andre antiepileptika og sammen med legemidler fra andre grupper. Særlig blant antikoagulantia, antidiabetika, immunsuppressiver, perorale antikonsepsjonsmidler og psykofarmaka, men også i andre legemiddelgrupper som kombineres med antiepileptika, finnes en rekke medikamenter som har liten terapeutisk bredde. Dette krever en finjustert individuell dosering til enhver tid og medfører at interaksjoner kan få store konsekvenser. Mange nye antiepileptika har de senere år kommet på markedet. Samtidig har kunnskapen om interaksjoner økt betraktelig. I denne artikkelen presenteres viktige interaksjoner der antiepileptika er involvert.

Antiepileptika er uten tvil den legemiddelgruppen der det forekommer flest interaksjoner. Legemidlene interagerer i stor utstrekning innbyrdes i tillegg til at de både påvirker og påvirkes av en rekke andre legemidler. De fleste pasienter som får epilepsi oppnår anfallskontroll med kun ett legemiddel, men 20–30 % utvikler vanskelig kontrollert epilepsi. Mange i denne gruppen har behov for kombinasjonsbehandling. Epilepsi kan ofte opptre som en komplikasjon til andre sykdommer som affiserer hjernen, særlig hos eldre og multihandikappede individer. Flere antiepileptika brukes dessuten ved andre tilstander, som ulike smertetyper og bipolar sykdom. Det er således vanlig at antiepileptika kombineres med andre legemidler.

Interaksjoner med antiepileptika kan være både farmakodynamiske og farmakokinetiske. Inndelingen i farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner er nyttig ikke bare fra et teoretisk perspektiv, men også fordi mekanismen bak interaksjonen sier noe om hvordan man kan håndtere den i praksis (1).

Farmakodynamiske interaksjoner

Når antiepileptika kombineres, er ønsket en forsterket anfallsprofylaktisk virkning; aller helst en «supraadditiv» effekt der medikamentene potenserer hverandre. Det er holdpunkter for at flere antiepileptika kan ha en slik farmakodynamisk gunstig interaksjon, for eksempel valproat og lamotrigin (2).

Også bivirkninger kan opptre som følge

Eylert Brodtkorb

eylert.brodtkorb@medisin.ntnu.no

Avdeling for nevrologi og klinisk neurofysiologi

Olav Spigset

Avdeling for legemidler

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Hovedbudskap

- Undersøk alltid om det kan oppstå en interaksjon når et antiepileptikum kombineres med et annet legemiddel
- Interaksjoner kan manifestere seg både ved start og seponering av et legemiddel
- Farmakokinetiske interaksjoner kan håndteres ved klinisk overvåking, bruk av serumkonsentrasjonsmålinger, og eventuell dosejustering

Farmakodynamisk interaksjon

En farmakodynamisk interaksjon er en interaksjon som oppstår uten at plasmakonsentrasjonen av noen av legemidlene forandres. Ugunstige farmakodynamiske interaksjoner skyldes vanligvis at begge legemidlene virker inn på ett og samme målorgan, enten slik at bivirkningsrisikoen øker og bivirkningene blir kraftigere, eller slik at den terapeutiske effekten av det ene legemidlet motvirkes av det andre.

Farmakokinetisk interaksjon

En farmakokinetisk interaksjon er en interaksjon som oppstår ved at et legemiddel påvirker plasmakonsentrasjonen av et annet legemiddel. De effektene som man kan få skyldes dermed enten en økt konsentrasjon av det legemidlet som påvirkes, med risiko for bivirkninger/toksiske effekter, eller en nedsatt konsentrasjon av det legemidlet som påvirkes, med risiko for terapivikt.

av farmakodynamiske interaksjoner. For eksempel gir lamotrigin alene lite sentralnervøse bivirkninger, men kan som tillegg til karbamazepin forsterke dette preparatets doseavhengige sentralnervøse bivirkninger (3). Som tillegg til valproat kan lamotrigin forsterke tendensen til tremor (2). Legemidler som senker krampeterskelen, som visse antipsykotika og antidepressiver, kan motvirke effekten av antiepileptika.

Farmakokinetiske interaksjoner

De fleste antiepileptika metaboliseres i større eller mindre grad av leverens cytokrom P-450 (CYP)-system (tab 1), som er en samlebetegnelse på en hel gruppe isoenzymer som nylig er beskrevet i denne spalten (4). Et unntak er valproat, som har en kompleks metabolisme der glukuroniderende enzymer og β -oksidasjon står sentralt. For lamotrigin er også glukuronidering den viktigste metabolismeveien (5–7). Aktiviteten til de aktuelle enzymer kan både hemmes og indueres av legemidler. De fleste, men ikke alle farmakokinetiske interaksjoner, kan forklares ved hjelp av disse mekanismene. Figur 1 viser hvordan ulike antiepileptika påvirker hverandre (2, 3, 5–8).

Enzymhemning

Effekten av enzymhemning opptrer umiddelbart, og en ny likevektskonsentrasjon i plasma opptrer etter et tidsrom som tilsvarer ca. fem ganger halveringstiden til det legemidlet som påvirkes. Hemningen er i regelen isoenzym-spesifikk, men substrat-uspesifikk (tab 1).

Legemidler og andre stoffer som hemmer aktiviteten til CYP3A4, som itraconazol, ketokonazol, erytromycin, verapamil, diltiazem og grapefruktjuice, vil øke nivåene av karbamazepin. For eksempel vil kombinasjonsbehandling med erytromycin øke plasmakonsentrasjonen av karbamazepin til det dobbelte til firedobbelte (3). Legemidler som hemmer aktiviteten til CYP2C9/CYP2C19, som fluvoksamin og fluoksetin, øker nivåene av fenytoin og muligens også av fenobarbital (9). At karbamazepin og fenytoin kan øke konsentrasjonen av henholdsvis fenytoin og fenobarbital, har sannsynligvis også sammenheng med enzymhemmende egenskaper, selv om en induksjon av aktiviteten til CYP2C9 ofte vil dominere (3, 5). Valproat vil øke lamotriginnivået i plasma til anslagsvis det firedobbelte på grunn av en hemning av glukuroniderende enzymer (2, 10).

Tabell 1 Sentrale antiepileptika med de viktigste leverenzymene som de metaboliseres av, inducerer og hemmer (5–7). Legemidlene er listet opp kronologisk etter årstall for introduksjon i Norge. CYP = cytokrom P-450, UGT = uridindifosfat-glukuronyltransferase (glukuroniderende enzymfamilie)

Legemiddel	Metaboliseres av ¹	Induserer ²	Hemmer ³
Fenobarbital	CYP2C9, CYP2C19	CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, UGT	–
Fenytoin	CYP2C9, CYP2C19	CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, UGT	CYP2C9 ⁴
Karbamazepin	CYP3A4, epoksid hydrolase	CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, UGT	CYP2C9 ⁴
Valproat	UGT, β -oksidasjon, CYP	–	UGT, epoksid hydrolase
Vigabatrin	– ⁵	–	–
Lamotrigin	UGT	–	–
Felbamat	CYP3A4, CYP2E1	CYP3A4 ⁶	CYP2C19, β -oksidasjon
Gabapentin	– ⁵	–	–
Topiramamat	UGT, andre enzymer	CYP3A4 ⁶	CYP2C19 ⁶
Oxkarbazepin	UGT, andre enzymer	CYP3A4 ⁶ , UGT ⁶	CYP2C19 ⁶
Levetiracetam	– ⁵	–	–

¹ Legemidler som øker aktiviteten av disse enzymene, vil redusere konsentrasjonen av det aktuelle antiepileptikum. Legemidler som hemmer aktiviteten av disse enzymene, vil øke konsentrasjonen av det aktuelle antiepileptikum. For en liste over hemmere og induktorer av de forskjellige CYP-enzymene vises det til (1, 4)

² Andre legemidler som brytes ned av disse enzymene, vil få sin metabolisme økt slik at plasmakonsentrasjonen synker. For en liste over slike legemidler vises det til (1, 4)

³ Andre legemidler som brytes ned av disse enzymene, vil få sin metabolisme hemmet slik at plasmakonsentrasjonen øker. For en liste over slike legemidler vises det til (1, 4)

⁴ Kan både hemme og inducere CYP2C9, eventuelt med økte nivåer av fenytoin og fenobarbital som resultat

⁵ Utskilles hovedsakelig umetabolisert via nyrene

⁶ I lett grad

Enzyminduksjon

Karakteristisk for enzyminduksjon er at effekten opptrer gradvis i løpet av noen dager til et par uker. Effekten er doseavhengig og er ofte kraftigere når flere induktorer brukes samtidig. Effekten av enzyminduksjon er ofte mer spesifikk enn av enzymhemming (tab 1).

De viktigste induktorene er karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, primidon (som brytes ned til fenobarbital), rifampicin og naturmidlet johannesurt. Disse øker særlig aktiviteten til CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 og glukuroniderende enzymer (tab 1). Hvis man kombinerer et av disse midlene med et medikament som brytes ned av et av de aktuelle enzymene, vil plasmakonsentrasjonen av dette medikamentet synke. Det vil dermed kunne oppstå gjensidige interaksjoner for eksempel mellom karbamazepin, fenytoin og fenobarbital/primidon. Valproat, lamotrigin, felbamat, topiramamat og til en viss grad oxkarbazepin er også eksempler på legemidler hvis metabolisme er utsatt for induksjon (fig 1). Plasmakonsentrasjonen av lamotrigin kan for eksempel synke til rundt det halve ved samtidig karbamazepinbehandling (3, 10). Nylig er det vist at konsentrasjonen av lamotrigin også kan synke ved kombinasjon med p-pille, sannsynligvis også med bakgrunn i stimulering av glukuroniderende enzymer (11).

De viktigste ikke-antiepileptika som påvirkes av enzyminduksjon er kalsiumantagonister, anti-HIV-midler, statiner, ciklosporin, p-piller, glukokortikoider, teofyllin og warfarin (for en mer omfattende liste, se (4)). For de legemidlene som påvirkes kraftigst, som felodipin, nifedipin, lovastatin og simvastatin, kan konsentrasjonen synke til mindre enn en tiendedel av utgangskonsentrasjonen. Dette betyr at den terapeutiske

effekten av disse midlene i så fall helt vil opphøre.

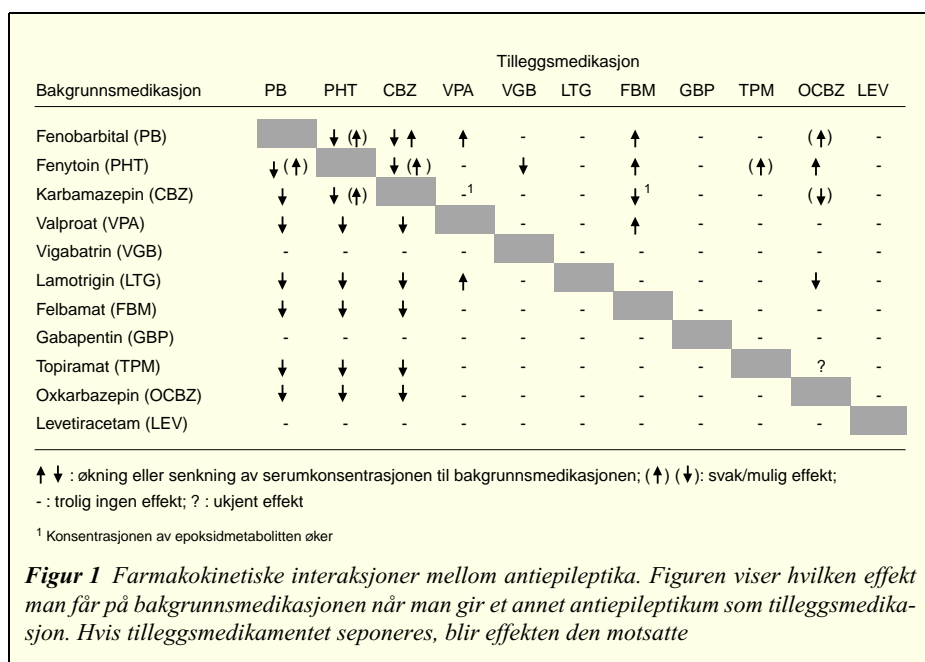
Kvinner som bruker p-piller av kombinasjonstype sammen med klassisk enzyminduserende antiepileptika, vil vanligvis ha behov for preparater som inneholder minst 50 μ g etinyløstradiol (kan fås på registreringsfritak) for at graviditetsbeskyttelsen skal opprettholdes. Effekten av p-piller synes også å kunne bli redusert av felbamat, topiramamat og oxkarbazepin (5, 12).

Konklusjon

Dersom man må ty til kombinasjonsbehandling ved vanskelig kontrollert epilepsi, bør man forsøke å utnytte gunstige og unngå ugunstige farmakodynamiske interaksjoner

samtidig som det tas hensyn til farmakokinetiske interaksjoner.

Den nye kunnskapen om ulike CYP-enzymers spesifisitet har gitt en dypere forståelse av mange farmakokinetiske interaksjoner. Som et alternativ til å gå gjennom lange interaksjonslister, kan man få en rask oversikt over potensielt problematiske interaksjoner ved å forholde seg til tabeller som viser hvordan ulike stoffer påvirker ett eller et fåtall isoenzymer som katalyserer legemidlenes omsetning. De viktigste isoenzymene i denne sammenheng er CYP3A4, CYP2C19 og CYP2C9. Med bakgrunn i kunnskap om legemidlers metabolisme og deres evne til å påvirke spesifikke isoenzymer i form av hemning eller induksjon, kan



Figur 1 Farmakokinetiske interaksjoner mellom antiepileptika. Figuren viser hvilken effekt man får på bakgrunnsmedikasjonen når man gir et annet antiepileptikum som tilleggsmiddel. Hvis tilleggsmiddelkategorien seponeres, blir effekten den motsatte

man dermed også forutsi hittil udokumenterte interaksjoner.

Grundig oppfølging med klinisk overvåking, bruk av serumkonsentrasjonsmålinger hvis mulig, og eventuell dosejustering ut fra dette er nødvendig når det foreligger en risiko for farmakokinetiske interaksjoner. I noen tilfeller er interaksjonen så kraftig eller uforutsigbar at legemidlene ikke bør kombineres. Flere av de nyere antiepileptika synes imidlertid å ha liten eller ingen tendens til å forårsake farmakokinetiske interaksjoner (fig 1).

Eylert Brodtkorb har mottatt honorar eller reise-tilskudd fra GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer og UCB; Olav Spigset fra GlaxoSmithKline og Schering-Plough.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved St. Olavs Hospital og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge.



Se også kunnskapspørve på www.tidsskriftet.no/quiz

Litteratur

1. Spigset O. Interaksjoner. I: Vennerød AM. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2001. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok, 2001; 1205–316.
2. Kanner AM, Frey M. Adding valproate to lamotrigine: a study of their pharmacokinetic interaction. *Neurology* 2000; 55: 588–91.
3. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug reactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 198–214.
4. Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
5. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001; 42 (suppl 4): 19–23.
6. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 87–92.
7. Benedetti MS. Enzyme induction and inhibition by new antiepileptic drugs: a review of human studies. *Fundam Clin Pharmacol* 2000; 14: 301–19.
8. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS Drugs* 2001; 15: 137–63.
9. Mamiya K, Kojima K, Yukawa E, Higuchi S, Ieiri I, Ninomiya H et al. Phenytoin intoxication induced by fluvoxamine. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 75–7.
10. Böttiger Y, Svensson JO, Ståhle L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 171–4.
11. Sabers A, Bucholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001; 47: 151–4.
12. Wilbur K, Ensom MH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 355–65.

○

Onkologisk kirurgi – kunnskap og omsorg for lagspillere

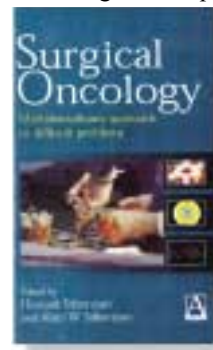
Silberman H, Silberman A, red

Surgical oncology

Multidisciplinary approach to difficult problems. 788 s, tab, ill. London: Arnold, 2002. Pris GBP 155

ISBN 0-340-76242-X

Kirurgbrødrene Howard og Allan Silberman (fra hver sin store institusjon i Los Angeles), har med denne boken gitt kirurger og andre leger som er involvert i kreftbehandling og -forskning en omfattende, men også overkommelig kunnskapskilde om et viktig tema.



Boken består av 32 kapitler. I flere av disse kapitlene blir moderne diagnostikk og primærbehandling av solide svulstsykdommer tatt opp. I tillegg blir også metastaseutredning og -behandling belyst. I egne kapitler blir også spesielle onkologisk kirurgiske problemstillinger behandlet; f.eks. molekularbiologiske prinsipper for onkologiske kirurger, laparoskopi innen onkologisk kirurgi, organtransplantasjon og kreftsykdom, kirurgiske konsekvenser av abdominal strålebehandling. Dette er nyttig, viktig og verdifullt for enhver som arbeider med kirurgiske kreftpasienter.

Forfatterne er hovedsakelig fra USA. Selv om oppgavefordeling og behandlingsfilosofi i USA i noen grad skiller seg fra vår norske/skandinaviske tradisjon, synes jeg at denne boken inneholder mye nyttig og relevant informasjon. Hvert kapittel er supplert med en relativt kort kommentar skrevet av andre forfattere enn dem som har skrevet selve kapitlet. Til slutt i hvert kapittel er det også tatt med noen få abstrakter, med abstrakter fra nyere vitenskapelige artikler. Denne måten å redigere stoffet på gjør boken levende; mindre dogmatisk og mer pedagogisk.

Referansene til faglitteraturen synes å være både oppdaterte og relevante. Enkelte norske arbeider er sitert.

Boken inneholder en rekke figurer, tabeller og svart-hvitt bilder. De fleste er av god kvalitet. Papirkvalitet og innbinding er solid. En god indeks på slutten av boken øker brukervennligheten.

For fullstendighetens skyld kunne gjerne en bok av denne typen hatt et eget kapittel om prinsipper for smertebehandling, og gjerne et kort kapittel om pasientkommunikasjon (how to break bad news). Kanskje også et lite introduksjonskapittel om evaluering/ forskning på livskvalitet/funksjonsvurdering burde ha vært vurdert.

Dette er en litt annerledes, men spennende bok om et viktig tema. Den som ønsker mer informasjon om boken kan finne det på nettstedet www.silberman-oncology.com Selv om boken ikke er direkte billig, er den verdt prisen for kirurger som er involvert i kirurgisk kreftbehandling.

Jon Arne Søreide

Kirurgisk avdeling

Sentralsjukehuset i Rogaland