

Hanna Lande Linge

Erfaringer med et nytt antiepileptikum, brivaracetam, i behandling av pasienter med refraktær epilepsi

- En ett års åpen oppfølgingsstudie med fokus på effekt, tolerabilitet og sammenheng med farmakokinetisk variasjon

Masteroppgave i farmasi
Veileder: Cecilie Johannessen Landmark
Trondheim, desember 2018

Norges teknisk - naturvitenskapelige universitet
Fakultetet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Forord

Denne oppgaven er skrevet som et avsluttende arbeid ved fakultet for medisin og helsevitenskap, institutt for klinisk og molekylær medisin ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Arbeidet er en del av min mastergrad i farmasi, og er utført i samarbeid med St. Olavs hospital og Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i perioden august 2017 - desember 2018. Hovedveileder for oppgaven var førsteamanuensis Cecilie Johannessen Landmark, og medveileder Arton Baftiu, Ph.D. begge ved OsloMet – storbyuniversitetet og SSE.

Jeg vil gjerne takke alle involverte i brivaracetamstudien ved SSE og St.Olavs hospital, særlig vil jeg takke medisinsk ansvarlig Torleiv Svendsen og Eylert Brodtkorb som har hatt tett oppfølging med pasientene.

Jeg vil også rette en spesiell takk til hovedveileder Cecilie Johannessen Landmark, som har vært en engasjert og viktig støttespiller gjennom hele prosessen. Jeg har hatt stort utbytte av din ekspertise og erfaring, takk for god veiledning og motivasjon.

Jeg vil også takke alle som jobber på laboratoriet ved SSE, som har stått på for å få analysemetodene på plass i tide. Videre vil jeg rette en takk til Arton Baftiu som har bidratt med statistiske utregninger og faglige diskusjoner.

Til slutt vil jeg takke min kjære, lille datter som har vært så tålmodig og sovet nesten hver natt når jeg har måttet jobbe lange og sene dager. Videre vil jeg takke min samboer, uten deg hadde ikke dette vært mulig.

Sammendrag

Bakgrunn Epilepsi er en belastende tilstand som medfører dårlig livskvalitet for pasienten og en stor belastning for samfunnet. Omtrent 30 % av pasientene med epilepsi er behandlingsresistente, og det tilstrebes å finne nye og bedre behandlingsmuligheter. Brivaracetam kom på det norske markedet i 2016 og er videreutviklet fra levetiracetam for å være mer selektivt og redusere tendens til psykiske bivirkninger. Hensikten med denne studien var å evaluere effekt og tolerabilitet av brivaracetam i sammenheng med farmakokinetisk variasjon som en ett års åpen oppfølgingsstudie hos pasienter med refraktær epilepsi.

Metode Pasientene ble inkludert både prospektivt og retrospektivt. Kliniske data omhandlende effekt og tolerabilitet av brivaracetam ble innhentet av behandlende nevrolog. Et spørreskjema ble benyttet for å avdekke bivirkningsbelastning og forekomst av symptomer på depresjon. Serumkonsentrasjonsmålinger ble brukt for å studere farmakokinetisk variasjon. Studien var godkjent av regional forskningsetisk komité (REK) og personvernombudet.

Resultater Totalt 70 pasienter, 35/35 kvinner/menn, i alderen 18 til 90 år med refraktær epilepsi ble inkludert fra Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus og St.Olavs hospital. Det var 69 % av pasientene som hadde høy bivirkningsbelastning, og 50 % hadde symptomer på depresjon før oppstart med brivaracetam. Responsraten under behandlingen var 41 % og retensjonsraten 56 %. Pasientene som fikk effekt brukte en signifikant høyere gjennomsnittsdose, 190 mg, sammenlignet med pasientene som ikke fikk effekt, 146 mg. Det var ingen signifikant forskjell i serumkonsentrasjon for pasientene med og uten effekt. Halvparten av pasientene brukte to eller flere antiepileptika i tillegg til brivaracetam. Bruk av okskarbazepin i kombinasjon med brivaracetam var assosiert med bedre effekt ($p < 0,05$) enn andre kombinasjoner av antiepileptika. Tretti prosent av pasientene hadde moderate til betydelige bivirkninger etter 6-12 måneder. Psykiske bivirkninger ble rapportert hos 33 %.

Konklusjon Effekten av brivaracetam var moderat, og forekomsten av psykiske bivirkninger var høy. Majoriteten hadde serumkonsentrasjoner innenfor referanseområdet uten forskjeller mellom respondere eller forekomst av bivirkninger. To tredjedeler av pasientene hadde en bivirknings-overbelastning, og halvparten hadde symptomer på depresjon ved oppstart. Dette viser at denne pasientgruppen har mange utfordringer når det kommer til å evaluere effekt og bivirkninger av enda et nytt antiepileptikum, brivaracetam.

Innholdsfortegnelse

Forord	3
Sammendrag	5
Liste over forkortelser	8
1 Bakgrunn	9
1.1 Behandling.....	9
1.2 Epidemiologi.....	9
1.3 Den globale belastningen av epilepsi.....	9
1.4 Hensikt	10
2 Teoretisk bakgrunn.....	11
2.1 Brivaracetam	11
<i>Farmakologi.....</i>	<i>11</i>
<i>Effekt og tolerabilitet.....</i>	<i>12</i>
2.2 Epilepsi.....	12
<i>Etiologi.....</i>	<i>12</i>
<i>Klassifisering.....</i>	<i>13</i>
2.3 Behandling.....	14
<i>Klassifisering av antiepileptika.....</i>	<i>14</i>
<i>Virkningsmekanisme.....</i>	<i>14</i>
<i>Bruk av antiepileptika.....</i>	<i>15</i>
2.4 Farmakoresistent epilepsi	15
2.5 Terapeutisk legemiddelmonitorering	16
2.6 Variabilitet og individualisering	17
3. Metode	19
3.1 Studiedesign.....	19
3.2 Pasienter.....	19
3.3 Datainnsamling.....	19
<i>Kliniske data.....</i>	<i>19</i>
<i>Spørreskjema utfyllt av pasienten.....</i>	<i>19</i>
<i>Benyttede verktøy i spørreskjemaet</i>	<i>20</i>
<i>The Adverse Event Profile.....</i>	<i>20</i>
<i>The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy.....</i>	<i>20</i>
<i>Visuell analog skala</i>	<i>20</i>
3.4 Legemiddelanalyser	20
3.5 Datahåndtering.....	21
3.6 Reseptregisteret.....	22
3.7 Statistiske metoder og beregninger	22
3.8 Ethiske vurderinger	22
4 Resultater.....	24
4.1 Klinisk observasjonsstudie av brivaracetam.....	24
<i>Pasientkarakteristika.....</i>	<i>24</i>
<i>Aldersfordeling.....</i>	<i>25</i>
<i>Bruk av antiepileptika</i>	<i>25</i>
<i>Psykisk utviklingshemming</i>	<i>26</i>
<i>Bruk av brivaracetam</i>	<i>26</i>
<i>Effekt og tolerabilitet.....</i>	<i>27</i>
<i>Psykiske bivirkninger</i>	<i>30</i>
<i>Psykisk utviklingshemming</i>	<i>31</i>
<i>Andre rapporterte bivirkninger.....</i>	<i>31</i>
<i>Bytte fra levetiracetam.....</i>	<i>31</i>

<i>Spørreskjema</i>	32
4.2 Farmakokinetisk variasjon.....	34
<i>Observasjonsstudie</i>	34
<i>Serumkonsentrasjonsmålinger av brivaracetam og levetiracetam</i>	36
<i>Brivaracetam</i>	37
<i>Levetiracetam</i>	37
4.3 Reseptregisteret.....	39
4.4 Oppsummering.....	41
5 Diskusjon	42
5.1 Resultatdiskusjon	42
<i>klinisk observasjonsstudie</i>	42
<i>Pasienter og pasientkarakteristika: Alder, kjønn og anfallstyper</i>	42
<i>Effekt og tolerabilitet</i>	43
<i>Psykiske bivirkninger</i>	45
<i>Psykisk utviklingshemming</i>	46
<i>Levetiracetambytte</i>	46
<i>AEP, NDDI-E og VAS i spørreskjema</i>	47
<i>Farmakokinetisk variasjon</i>	48
<i>Observasjonsstudie</i>	48
<i>Brivaracetam- og levetiracetamprøver</i>	48
<i>Reseptregisteret</i>	49
5.2 Metodediskusjon.....	50
<i>Prospektiv og retrospektiv innhenting av kliniske data</i>	50
<i>Spørreskjema</i>	51
<i>Terapeutisk legemiddelmonitorering</i>	51
<i>Veien videre</i>	52
6 Konklusjon	54
Referanser	55
vedlegg	61

Liste over forkortelser

AED	Antiepileptika
AEP	The Adverse Event Profile in Epilepsy
AMPA-reseptor	Ligandstyrt glutamatreseptor
ATC	Anatomisk, terapeutisk, kjemisk klassifiseringssystem
C/D-ratio	Forholdet mellom konsentrasjon og dose
C_{max}	Maksimal serumkonsentrasjon
CYP	Cytocrom p-450 systemet
DDD	Definerte døgndoser
GABA	γ -aminosmørsyre
GABA-T	GABA transaminase
GABA _A	Reseptor for γ -aminosmørsyre
ILAE	The International League Against Epilepsy
NDDI-E	The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy
OUS	Oslo universitetssykehus
REK	Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
SPC	Summary of Product Characteristics
SSA	Suksinat semialdehyd
SSE	Spesialsykehuset for epilepsi
SV2A	Synaptisk vesikkelprotein 2A
TDM	Terapeutisk legemiddelmonitorering
UHPLC-MS/MS	Ultra-High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometer
VAS	Visuell analog skala

1 Bakgrunn

1.1 Behandling

Antiepileptika er grunnsteinen i behandling av epilepsi. Det foregår mye forskning på området og det blir stadig gjort fremskritt. Trettifem prosent av antiepileptika på det norske markedet har blitt lansert etter år 2000, hvor brivaracetam (Briviact®) er legemiddelet som ble lansert sist i 2016(1). Behandling av epilepsi tar sikte på å redusere anfallsfrekvens med et minimum av bivirkninger(2). Det er dessverre sett at pasienter med epilepsi ofte har dårligere livskvalitet sammenlignet med friske mennesker(3). Å finne nye behandlingsalternativer er derfor stadig aktuelt for at flere kan oppnå god anfallskontroll uten for mange bivirkninger og dermed få en optimal behandling.

1.2 Epidemiologi

Insidensen av epilepsi i er høyest i de første leveårene, tidlig barndom og hos eldre etter fylte 60 år(4). Prevalensen av forskjellige anfallstyper er lite studert og ikke godt dokumentert, men fokale anfall er allikevel akseptert som den mest vanlige formen for epilepsi både hos barn og voksne.(5). En studie som ble foretatt i Norge fant en total prevalens på 0,7 – 1 % i befolkningen og en høyere prevalens av pasienter med fokal epilepsi i sammenlignet med generalisert epilepsi. (6)

1.3 Den globale belastningen av epilepsi

Mellom 1990 og 2010 økte den globale belastningen av epilepsi med 30 %, regnet etter antall livsår med nedsatt funksjonalitet. Dette gjorde at den globale belastningen av epilepsi var høyere enn for Alzheimers sykdom og andre demenslidelser, multippel sklerose og Parkinsons sykdom til sammen(7, 8). Prevalensen av mentale lidelser er dobbelt så høy hos pasienter med epilepsi sammenlignet med den generelle befolkningen. Dette inkluderer angstlidelser (14, 1 % vs. 10,7%), alvorlige depressive episoder (17, 4% vs. 10,7 %) og suicidaltanker (25 % vs. 13,3 %)(9). Det er også sett at pasienter som lider av epilepsi har høyere forekomst av migrene, dårlig hukommelse og oftere lider av seksuell dysfunksjon(10). Generelt har pasienter med epilepsi høyere forekomst av skader og har en kortere forventet levealder, dette gjelder særlig pasienter

med refraktær epilepsi, dvs. Behandlingsresistent epilepsi hvor man har forsøkt minst to antiepileptika optimalt uten å oppnå god anfallskontroll(11). De fleste dødsfall som forekommer hos pasienter med behandlingsresistent epilepsi skjer i forbindelse med epileptiske anfall. (12). Man tror derfor at effektiv behandling av tidlige anfall kan redusere antall dødsfall hos pasienter, og redusere den globale belastningen av epilepsi. Det tilstrebes derfor å finne nye behandlingsmetoder som gir tilfredsstillende anfallskontroll hos pasienter med epilepsi og særlig behandlingsresistent epilepsi(8, 12, 13). Pasienter med refraktær epilepsi i Norge henvises til det nasjonale epilepsisenteret, Spesialsykehuset for epilepsi (SSE), Oslo universitetssykehus, for tverrfaglig utredning, oppfølging og behandling.

1.4 Hensikt

Fordi brivaracetam nylig kom på markedet er studier for langtidsbruk blant heterogene pasientgrupper i virkeligheten mangelfulle. Dokumentasjon og evaluering av farmakokinetisk variasjon, effekt, bivirkninger og bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM) er viktig når et nytt legemiddel blir tatt i bruk, særlig i en pasientgruppe med ulik alder og sykdomsbakgrunn. Hensikten med oppgaven var å evaluere effekt og tolerabilitet av brivaracetam i sammenheng med farmakokinetisk variasjon som en ett års åpen oppfølgingsstudie hos pasienter med refraktær epilepsi.

2 Teoretisk bakgrunn

2.1 Brivaracetam

Farmakologi

Brivaracetam er et nytt antiepileptikum som ble godkjent på det europeiske og norske markedet i 2016 som tilleggsbehandling for fokal epilepsi med eller uten bevissthetstap (14). Brivaracetam er et resultat av et stort screeningprogram som hadde til hensikt å optimalisere farmakodynamisk effekt ved å finne ligander for originale farmakologiske mål(15). Utviklingen ble gjort med bakgrunn i de atypiske egenskapene til levetiracetam, nemlig evnen til å binde synaptisk vesikkeprotein 2A (SV2A)(15). Levetiracetam har i de senere år vært ett av de mest brukte antiepileptika i Norge og er et av legemidlene med høyest evidensgrad i behandling av fokal epilepsi(16, 17). Selv om levetiracetam er et legemiddel med god effekt, har det flere virkningsmekanismer, og det spekuleres derfor i om at et mer selektivt legemiddel kan optimalisere effekten og redusere bivirkninger (15). Brivaracetam har vist seg å ha 15 – 30 ganger høyere affinitet for SV2A sammenlignet med levetiracetam. Legemiddelet er også svært selektivt og har ikke vist affinitet for natrium-, kalium- og kalsiumkanaler eller AMPA, GABA_A eller glycinreseptorer, selv i supratherapeutiske konsentrasjoner(15, 18).

SV2A uttrykkes over alt i hjernen, med en særlig høy tetthet i hjernestrukturer som hippocampus, cortex og cerebellum(15, 19). Selv om det er kjent at SV2A spiller en rolle i vesikkelfrigjøring av neurotransmittere som glutamat, er den nøyaktige virkningsmekanismen til proteinet fortsatt ukjent (18). Brivaracetam har vist seg å ha en høy lipofilitet og passerer blod-hjernebarrieren raskt, noe som medfører at maksimal farmakologisk aktivitet korrelerer med C_{max} . Etter intravenøs administrasjon av brivaracetam forventes derfor effekt i løpet av et par minutter. Dette gjelder ikke for levetiracetam, hvor den maksimale farmakologiske aktiviteten ikke inntreffer før ca. en time etter C_{max} . Dette skyldes blant annet lavere lipofilitet og dermed også tregere overgang over blod- hjernebarrieren(15, 18, 19). Den raskt inntreffende effekten til brivaracetam kan vise seg å ha klinisk betydning i behandling av blant annet status epilepticus og andre anfall som krever rask behandling, men har liten klinisk betydning i vedlikeholdsbehandling, hvor konsentrasjonen ved steady state er avgjørende(15, 18-22).

Effekt og tolerabilitet

Kliniske studier med brivaracetam som tilleggsbehandling har vist reduksjon i fokale anfall, og en randomisert dobbeltkontrollert fase III studie fant en statistisk signifikant reduksjon i fokale anfall ved dose på 50 mg/døgn hos 13 % av pasientene(23). Tre samlede kliniske studier fant en doseavhengig reduksjon i fokale anfall, hvor en dose på 100 mg/døgn hadde størst effekt med en reduksjon i anfallsfrekvens på over 50 % hos 40 % av pasientene(24) . Legemiddelet har også vist seg effektivt som tilleggsbehandling mot bilaterale tonisk kloniske anfall. Hvor den høyeste studerte dosen (200 mg/døgn) hadde størst effekt med ≥ 50 % reduksjon i anfallsfrekvens hos 64%(24, 25). Brivaracetam har derimot ikke vist god effekt som monoterapi, og to randomiserte studier med brivaracetam som monoterapi i behandling av fokal epilepsi måtte avsluttes grunnet manglende effekt (NCT00698581 og NCT00699283)(26). For pasienter som tidligere har fått adferdsrelaterte bivirkninger ved bruk av levetiracetam, har det blitt sett en reduksjon i bivirkningene ved bytte til brivaracetam, og det spekuleres derfor i om pasienter som sliter med slike bivirkninger kan ha utbytte av å bytte legemiddel(20). Brivaracetam var generelt godt tolerert i alle doseringer (50 - 200 mg/døgn) og i ulike studier. De vanligste bivirkningene med høyere forekomst (>3 %) enn placebo og som var rapportert av over 5 % av pasientene, var somnolens, svimmelhet, fatigue og insomni (14, 24, 25, 27).

2.2 Epilepsi

Etiologi

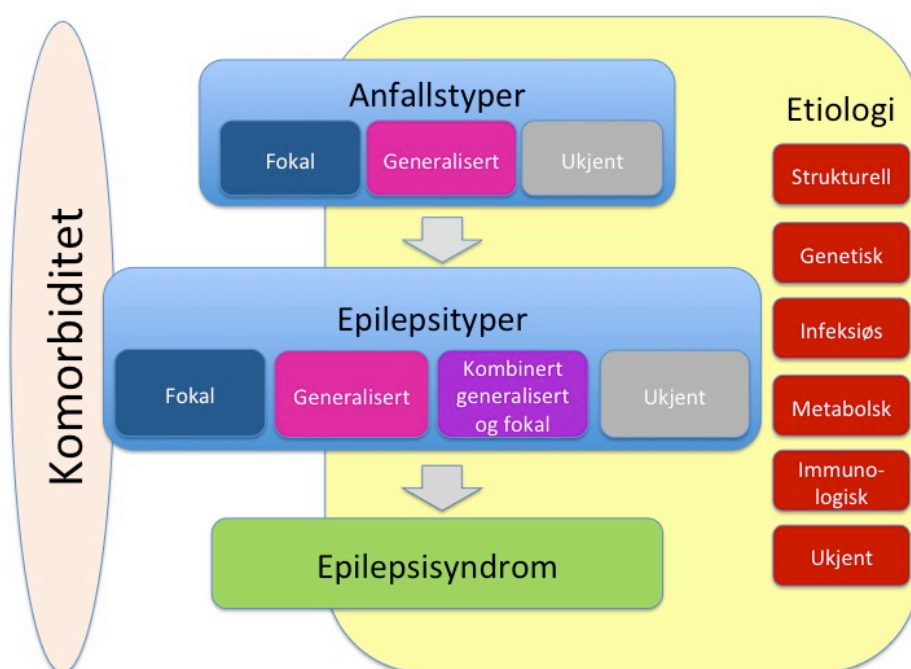
Epilepsi er en av de vanligste nevrologiske lidelsene, med en forekomst på 0,7-1 %. Årsakene til sykdommen kan være mange og forskjellige, og anfallene arte seg svært ulikt. Cirka tre prosent av befolkningen vil få epilepsi i løpet av livet (8, 9). Epilepsi er en samlebetegnelse på en rekke tilstander som medfører tilbakevendende, anfallsvise funksjonsforstyrrelser i hjernen, og er en konsekvens av ubalanse i de kortikale nervenetverkene som genererer oscillasjon i nevronal kommunikasjon(9). Overgangen fra normaltilstand til et epileptisk anfall kan forårsakes av en rekke faktorer slik som økt konnektivet, økt eksitatorisk transmisjon, nedsatt evne i inhibitoriske nettverk, og forandring i intrinsiske nevronale egenskaper (28, 29). Epilepsi blir av The International League Against Epilepsy (ILAE) definert som to uprovoserte anfall som inntreffer med mer enn 24 timers mellomrom, eller ett anfall og en sannsynlighet for et

sekundært anfall tilsvarende 60 % over de neste ti årene, eller ved diagnose av et epilepsisyndrom (30, 31).

Klassifisering

Epileptiske anfall blir klassifisert ut i fra et system som skiller mellom fokale og generaliserte anfall etter hvordan anfallet arter seg i hjernen. Videre deles de fokale anfallene inn etter bevissthetsstatus, og de generaliserte anfallene etter om de er motoriske eller ikke motoriske, som oppsummert i figur 2.1 (9, 30, 31).

Figur 2.1 Klassifisering av epileptiske anfall



ILAE klassifisering av anfallstyper innført i 2017(9, 30, 31). Figuren er lånt med godkjenning fra SSE.

Generaliserte epilepsier er ofte idiopatiske. Årsakene er mange og ikke helt forstått, men kan skyldes blant annet mutasjoner i spenningsstyrte kalsiumkanaler, natriumkanaler, kloridkanaler, acetylcholin - og GABA_A-reseptorer. Eksempler på slike anfall er absencer, tonisk – klonisk anfall og myoklone anfall (9, 11, 28, 29). Fokale anfall er ofte forårsaket av patofysiologiske endringer, og er sjeldnere idiopatiske. Fokale epilepsier kjennetegnes ved at de starter lokalt, og videre kan spres til andre deler av hjernen via ulike nervecellenettverk. Stedet hvor anfallet oppstod, spredning og hastighet på spredningen er avgjørende for fenotypen av

anfallet(9, 11, 28). De fleste nye antiepileptika på markedet i dag registreres som tilleggshandling for fokal epilepsi.

2.3 Behandling

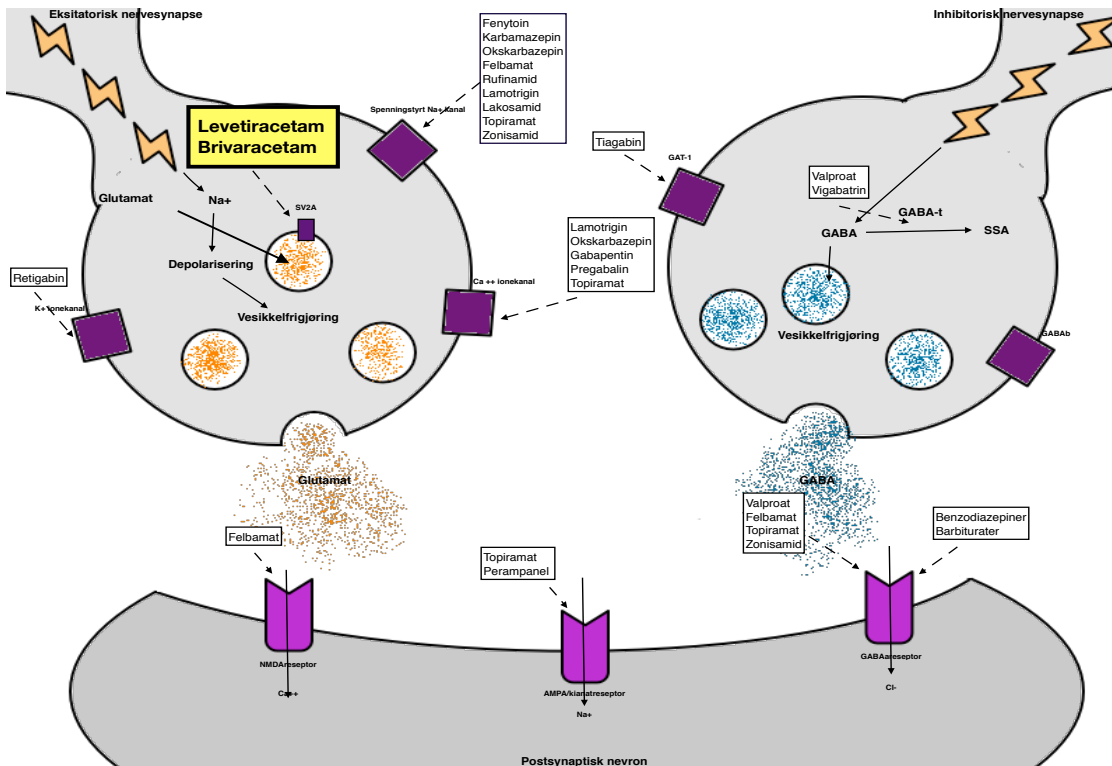
Klassifisering av antiepileptika

Antiepileptika kan bli delt inn i tre grupper eldre, nyere og nyeste antiepileptika som vist i vedlegg 1. De eldste antiepileptiske legemidlene er godt studert, og har effekt hos over 65 % av pasientene. Men disse har en uheldig farmakokinetikk med blant annet utstrakt CYP-metabolisme, lang halveringstid og et stort interaksjonspotensial. Noen følger også metningskinetikk og dette, i tillegg til smalt terapeutisk vindu og lang halveringstid, gjør at også toksisitet er et problem. Nyere antiepileptika har en mer gunstig farmakokinetisk profil, og vil i mindre grad forårsake interaksjoner(32-35).

Virkningsmekanisme

Angrepspunktene og virkningsmekanismen til antiepileptika kan grovt deles inn i fire kategorier. De kan øke GABAerg inhibitorisk nevronal transmisjon, senke glutamaterg eksitatorisk nevronal transmisjon, blokkere spenningsstyrte natrium eller kalsiumkanaler eller påvirke intracellulære signalveier. Felles for legemidlene er at de senker nevronal eksitabilitet, og på den måten reduserer risikoen for epileptiske anfall. Figur 2.2 viser ulike angrepspunkter for antiepileptika. De fleste antiepileptika har flere virkningsmekanismer, og hos noen av disse vil det være tvil om hvilken av mekanismene som har størst klinisk betydning (36, 37)

Figur 2.2. Angrepspunkter for antiepileptika i synapsen



Oversikt over den eksitatoriske og inhibitoriske nervesynapsen og angrepspunktene for ulike antiepileptika(19, 32, 38)

Bruk av antiepileptika

Pasientene som bruker antiepileptika er ofte avhengig av langvarig eller livslang behandling. Videre er det også vanlig med polyterapi, 20 % bruker flere antiepileptika og ca 30 % bruker andre psykofarmaka(39). Antiepileptika er kjent for å gi bivirkninger og interagere med andre legemidler, noe som kan bidra til den dårlige etterlevelsen som oppleves i behandlingen av epileptiske anfall(40). Legemidlene virker kun symptomatisk, og vil ikke ha en kurerende eller reverserende effekt på den bakenforliggende årsaken til anfallene. Antiepileptika vil derfor ikke kunne forhindre epilepsi hos høyrisikopasienter, ha sykdomsmodifiserende effekter eller eliminere kognitiv og somatisk komorbiditet som er forbundet med epilepsi(2, 12, 17).

2. 4 Farmakoresistent epilepsi

Mellom 20 – 30 % av pasientene med epilepsi blir regnet som farmakoresistente/refraktære, og dette er en av de største utfordringene i forbindelse med behandling av epilepsi.

Farmakoresistent epilepsi defineres som enhver pasient som ikke har fått effekt av minst to antiepileptika i rett dose til riktig anfallstype, og som har benyttet maksimalt tolererbar dose

med tilfredstillende serumkonsentrasjonsnivå, og som ikke avslutter behandlingen grunnet bivirkninger(8, 13, 41). Disse pasientene vil ha anfall, oppleve bivirkninger fra legemidlene, ha økt mortalitet og økt forekomst av psykiatrisk og somatisk komorbiditet(13). Mekanismene bak farmakoresistent epilepsi er mange, komplekse og ikke helt forstått. Dette kan blant annet dreie seg om overekspressjon av efflukstransportører eller endring i cellulære mål for legemiddelet, men ingen mekanisme har kunnet bevise årsaken til farmakoresistent epilepsi(42-44).

Polyterapi er vanlig ved refraktære epilepsi, men dette gir ikke nødvendigvis en bedre effekt. En metaanalyse som tok for seg 54 randomiserte kontrollerte studer som omhandlet tilleggshandling av antiepileptika sammenlignet med placebo hos 11 106 pasienter, fant kun total anfallsfrihet hos seks prosent og en 50 % reduksjon i anfallsfrekvens hos 21 %(45, 46). Nyere antiepileptika har gitt flere behandlingsmuligheter, men har ikke redusert forekomsten av farmakoresistent epilepsi(8, 10, 13, 35). Dette driver forskningen videre for å finne nye behandlinger som kan vise seg å ha en god effekt og gi pasientene bedre livskvalitet(24, 27, 45, 47).

2. 5 Terapeutisk legemiddelmonitorering

Farmakokinetiske studier har vist at det er stor variasjon i serumkonsentrasjoner mellom pasienter som benytter samme dose legemiddel(48). Derfor brukes ofte serumkonsentrasjonsmålinger i behandling av pasienter med epilepsi. TDM benyttes for å optimalisere behandlingen av den enkelte pasient, og for å bestemme en individuell serumkonsentrasjon som er assosiert med best effekt for den enkelte, altså et individuelt terapeutisk område. Det er viktig å merke seg at det individuelle terapeutiske området ikke nødvendigvis samsvarer med referanseområdet(49). Eldre antiepileptika har godt dokumenterte og etablerte referanseområder, dette gjelder til en viss grad også for nyere antiepileptika. Referanseområdene for alle antiepileptika er nylig oppdatert og harmonisert. For nye antiepileptika som til da ikke hadde noe referanseområde ble dette foreslått (brivaracetam) (1, 50). Det kan være vanskelig å finne den optimale dosen som gir best klinisk effekt for den enkelte pasient, blant annet fordi behandling av epilepsi er profylaktisk og anfall forekommer uregelmessig, noe som gjør det vanskelig å raskt finne ut om dosen er effektiv(34). Det er også viktig å merke seg at det kan forekomme variasjoner i farmakokinetikk hos den enkelte pasient, og det er da særlig viktig med oppfølging av serumkonsentrasjonsmålinger. Et

godt eksempel på dette er ending i serumkonsentrasjonen av lamotrigin som under graviditet i gjennomsnitt synker med 50 – 60 % (49, 51). Videre kan også TDM benyttes for å avsløre dårlig etterlevelse, toksisitet, legemiddelinteraksjoner og for å studere farmakokinetisk variasjon mellom pasienter og pasientgrupper(34, 52). Indikasjon for bruk av TDM er oppsummert i tabell 2.1.

Tabell 2.1 Oversikt over indikasjon for bruk av TDM

Indikasjon for bruk av TDM
<ul style="list-style-type: none">• Etter legemiddelinitiering og når vurdering av effekt er mulig, for å etablere en individuell terapeutisk konsentrasjon• Etter doseendring, særlig for legemidler med ikke lineær farmakokinetikk• I spesielle pasientpopulasjoner (barn, gravide, eldre, komorbiditet)• Ved bivirkninger / intoksikasjoner• Ved terapeutisk svikt• Ved mistenkte farmakokinetiske interaksjoner• ved ulike sykdomstilstander som nyresvikt, leversvikt osv.• Ved mistanke om dårlig etterlevelse• Ved bytte av legemiddelformulering• I krisesituasjoner ved status epilepticus

Skjematisk oversikt over indikasjoner for bruk av TDM (34,54)

2. 6 Variabilitet og individualisering

Variabilitet i dose-respons avhenger av en rekke faktorer og inkluderer pasientens alder, kjønn, vekt, komorbiditet, komedikasjon, miljø, adferd og genetikk. Disse faktorene vil påvirke kroppssammensetning, blodgjennomstrømming, enzymaktivitet, transportaktivitet, det gastrointestinale systemet og nyre-, galle- og leverfunksjon, som igjen kan påvirke den kinetiske og dynamiske responsen til et legemiddel(55, 56). I behandlingen av pasienter med epilepsi er det for eksempel viktig å merke seg at små barn ofte trenger høyere og hyppigere doseringer i forhold til kroppsvekt sammenlignet med et voksent menneske, grunnet en relativt høyere clearance. At enzyminduserende antiepileptika har vist seg å påvirke kjønnshormonstatus som kan bidra til menstruasjonsforstyrrelser, seksuell dysfunksjon og nedsatt fertilitet og at ulike antiepileptika kan være fosterskadelige, som for eksempel valproat (33, 34, 39, 57-59). Fordi pasientgruppen er svært heterogen, slik som sykdomstilstanden, er det viktig at behandlingen blir skreddersydd pasienten slik at hvert enkelt individ oppnår best mulig behandling(33, 56, 59-61). Tabell 2.2 viser farmakokinetiske parametere for brivaracetam og levetiracetam.

Tabell 2.2 Oversikt over farmakokinetiske parametere for brivaracetam og levetiracetam

Farmakokinetiske parametere	Brivaracetam	Levetiracetam
Biotilgjengelighet	100 %	100 %
Distribusjonsvolum	0,6 L/kg	0,5 - 0,7 L/kg
Proteinbinding	< 20 %	< 10 %
Tmax	1 time	1,3 time
Halveringstid	ca 9 timer	ca 7 timer
Metabolisme	Hydrolyse, hydroksylering Cyp 2C19	Hydrolyse

Farmakokinetiske parametere for brivaracetam og levetiracetam(21, 62)

Oppdagelsen og utviklingen av brivaracetam har gitt håp om bedre farmakoterapi for pasienter med epilepsi, særlig for de med farmakoresistent epilepsi, ved å redusere anfallsfrekvensen, minimere forekomsten av bivirkninger og på den måten bedre livskvaliteten til pasientene.

3. Metode

3.1 Studiedesign

Studien ble startet som en åpen, prospektiv observasjonsstudie for å evaluere klinisk bruk av brivaracetam. Pasientene ble inkludert ettersom de startet med legemiddelet og videre fulgt opp. I tillegg ble retrospektive data innhentet for pasienter som hadde begynt med brivaracetam forskrevet av andre nevrologer, uten å være inkludert i studien fra oppstarten, for å kunne evaluere effekt og bivirkninger for et større antall pasienter. Det ble også lagt vekt på å studere farmakokinetisk variasjon ved analyse av blodprøver fra pasienter som begynte på brivaracetam.

3.2 Pasienter

Kliniske data ble samlet inn for inkluderte pasienter via behandlende nevrolog ved SSE, Oslo universitetssykehus og St. Olavs hospital, Trondheim. Oppfølgingen ble gjort ved innhenting av kliniske opplysninger ved oppstart og etter 12 mnd. Innsamlede data omhandlet pasientinformasjon, medikamentbruk og sykdomstilstand, se vedlegg 2 og 3. I tillegg ble internasjonalt anerkjente verktøy for bivirkninger, symptomer på depresjon og livskvalitet benyttet (vedlegg 4), se avsnitt 3.3.

3.3 Datainnsamling

Kliniske data

Kliniske opplysninger ble innsamlet av nevrologen og inneholdt opplysninger om pasientens alder, kjønn, epilepsiklassifisering og etiologi, bruk av andre antiepileptika, annen komedikasjon, opptrappingsplan og dose av brivaracetam. Det ble også i samarbeid med SSE utarbeidet et skriv med pasientinformasjon som omhandlet bruk av brivaracetam basert på kliniske studier og SPC for brivaracetam, vedlegg 5.

Spørreskjema utfyllt av pasienten

Ved oppstart fikk pasientene utdelt et spørreskjema dette omhandlet pasientens nåværende oppfattelse av bivirkninger, symptomer på depresjon og livskvalitet.

Benyttede verktøy i spørreskjemaet

The Adverse Event Profile in Epilepsy

The adverse event profile in Epilepsy (AEP) er et systematisk mål for å kvantifisere bivirkninger tilknyttet behandling med antiepileptika. AEP er et spørreskjema bestående av 19 validerte spørsmål rangert etter en Likert skala fra fire til en. Fire representerer alltid/ofte, tre representerer av og til, to representerer sjelden og en representerer aldri. Høy skår assosieres med høy forekomst av bivirkninger, en skårverdi på ≥ 44 regnes som en bivirkningsoverbelastning (63-68).

The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy

NDDI-E er et spørreskjema bestående av seks spørsmål validert for å vurdere om en pasient med epilepsi også har symptomer på depresjon. Hvert spørsmål er rangert etter en Likert skala med verdi fra fire til en, hvor fire representerer alltid eller ofte og en representerer aldri. En sammenlagt verdi ≥ 15 regnes som et positivt resultat for symptomer på depresjon(69).

Visuell analog skala

Visuell analog skala (VAS) er et skåringsverktøy som er hyppig brukt i helseundersøkelser for å måle graden av subjektive plager eller symptomer. Skalaen består av en 10 cm lang linje, hvor linjens ytterpunkter representerer henholdsvis verst mulig og best mulig utfall (70, 71). I denne undersøkelsen var det benyttet to VAS-skalaer, den ene omhandlet pasientens oppfattelse av egen sykdomstilstand, fra ikke kontrollert til godt kontrollert. Den andre VAS skalaen omhandlet pasientens oppfattelse av egen livskvalitet fra svært dårlig til svært god. Det ble benyttet linjal som måleverktøy for nøyaktig avlesing av VAS-skalane. For utforming av spørreskjema og de ulike verktøyene, se vedlegg 4.

3. 4 Legemiddelanalyser

For å få et mer helhetlig bilde av behandlingen med brivaracetam, i forhold til farmakokinetisk variasjon, ble også serumkonsentrasjonsmålinger analysert. Fordi legemiddelet var nytt på det norske markedet i 2016, var det nødvendig å etablere en analysemetode. Analysemetoden ble utviklet i perioden 2017 – 2018 ved laboratoriet på SSE og validert i november 2018.

Serumkonsentrasjonsmålinger for brivaracetam tatt i perioden 2016-18, ble lagret i fryser ved -40 grader og analysert etter overgang til ny analyseplattform og godkjent analysemetode høst

2018. Kvantitative data ble deretter hentet fra TDM-databasen for pasienter i alderen 5- 90 år ved klinisk farmakologisk laboratorium, SSE, Oslo universitetssykehus og samlet inn i et datainnsamlings skjema utformet i Excel. Fordi brivaracetam er et legemiddel som ble utviklet med bakgrunn i egenskapene til levetiracetam ble også retrospektive kvantitative data fra TDM-databasen hentet ut for dette legemiddelet. Dermed kunne farmakokinetisk variasjon sammenlignes. Data innsamlet i perioden, 2016 – 2018, ble analysert ved UHPLC-MS/MS fra Thermo, Prelude MD HPLC/Endura MD massespektrometer, og ved bruk av Antiepileptic Drug ClinMass® TDM kit system (MS9000, MS0200) fra Recipé . En liste fra laboratedatabasen (Uni-Lab700) over alle pasienter som hadde fått rekvirert serumkonsentrasjonsmålinger av brivaracetam i perioden 2016-2018 med navn, rekvisisjonsnummer og fødselsdato ble innhentet. Videre ble denne listen brukt til å studere hver enkelt pasient og registrere serumkonsentrasjon og døgndose. Perioden tilsvarende tidspunktet hvor brivaracetam kom på markedet i Norge og frem til i dag. Alle målinger av brivaracetam ble brukt for å illustrere variasjon, men kun en måling ble brukt fra hver pasient i videre beregninger

En tilsvarende liste ble innhentet for alle pasienter som hadde fått rekvirert serumkonsentrasjonsmålinger av levetiracetam i perioden 2012 – 2017 med navn, rekvisisjonsnummer og fødselsdato. Videre ble denne listen brukt til å studere hver enkelt pasient og registrere serumkonsentrasjon, dose, komedikasjon, alder og vekt der dette var registrert. Det ble brukt en periode på fem år får å få tilstrekkelig mange pasienter, dette var inneliggende pasienter, pasienter fra poliklinikken og tilsendte prøver. Det var kun den siste gjeldende målingen som ble brukt for hver enkelt pasient.

3. 5 Datahåndtering

Dataene som ble hentet ut via spørreskjema ble anonymisert ved å tildele hver pasient et nummer. Pasientnummeret fulgte pasienten videre i oppfølgingssamtalene og ved registrering av spørreskjemaene etter 12 måneder. Nummeret gjorde det mulig å sammenligne resultatet fra de ulike spørreskjemaene ved å vurdere anfallsfrekvens, AEP-skår, VAS -skår og NDDI-E-skår. Dataene fra spørreskjemaet ble overført til et datainnsamlings skjema utformet i Excel.

Under registrering av serumkonsentrasjonsmålinger av brivaracetam og levetiracetam ble dataene også anonymisert ved å tildele hver pasient et pasientnummer. Dataene ble videre

registrert i et eget datainnsamlingskjema for henholdsvis brivaracetam og levetiracetam. Resultatene ble nøye gjennomgått, og ved ekstrempunkter i resultatet ble serumkonsentrasjonsmålingen dobbeltkontrollert.

3.6 Reseptregisteret

For å få oversikt over bruk av brivaracetam i Norge etter lanseringen i 2016 ble det hentet ut data på bakgrunn av ATC-koden N03A X23, brivaracetam, fra Reseptregisteret for alle pasienter mellom 0 og 90 + år i hele landet i perioden 2016 til 2017. Dette ble gjort for å studere utviklingen i bruk av legemiddelet og forskjell i alder - og kjønnsfordeling, utbredelse og bruk i definerte døgndoser per 1000 innbyggere (DDD/1000 innbyggere/døgn). Skjermdump av reseptregisteret med valg for søket ligger som vedlegg 6.

3.7 Statistiske metoder og beregninger

Alle beregninger og utforming av figurer ble utført i Microsoft, Excel® for mac 2011, versjon 14.7.7 og IBM, SPSS® statistics versjon 25. Et signifikansnivå på 0,05 ble brukt. Det ble brukt en Pearsons chi-square test for å teste sammenhenger mellom ulike variabler i forhold til effekt, dose, komedikasjon, AEP verdier (cut off ≥ 44) og NDDI-E verdier (cut off ≥ 15). Det ble brukt lineær regresjonsanalyse for å se etter en lineær sammenheng mellom AEP, NDDI-E og VASverdier og en to-halet uparet t-test for å beregne forskjeller mellom to grupper.

3.8 Etske vurderinger

I følge Helsepersonelloven § 21 skal helsepersonell forhindre at uvedkommende får adgang eller kjennskap til opplysninger som omhandler folks sykdomsforhold eller andre personlige forhold. For å ivareta taushetsplikten ble dataen bestandig hentet på SSE, og opplysninger om pasienten og spørreskjemaene forlot aldri arbeidsrommet under datainnsamlingen. Opplysninger om serumkonsentrasjonsmålingene ble låst inne hos hovedveileder og spørreskjemaene ble innelåst på kontoret til medisinsk ansvarlig nevrolog for studien. For å gjøre innsamlet data sporbar ble hvert pasientnummer ført opp på listen med pasientnavn og fødselsnummer som ble brukt for å innhente opplysninger om serumkonsentrasjonsmålinger.

Det ble også utformet et eget skjema for å registrere pasientnummer knyttet til de ulike pasientene i spørreskjemaundersøkelsen. Skjemaene blir oppbevart på SSE.

Det ble undertegnet en taushetserklæring, vedlegg 7, av studenten og hovedveileder. Studien er en del av et større forskningsprosjekt og er godkjent av personvernombudet på Oslo universitetssykehus og regional forskningsetisk komité (REK), en godkjenning for den prospektive observasjonsstudien med brivaracetam og en annen godkjenning som dekker farmakologiske studier av antiepileptika basert på legemiddelanalyser og supplerende kliniske opplysninger, hvor alle pasienter med serumkonsentrasjonsmålinger av brivaracetam og levetiracetam ble inkludert.

4 Resultater

Under vil resultatene fra den kliniske observasjonsstudien og analyseundersøkelsen bli presentert. Først vil observasjonsstudien bli presentert, deretter vil analysedelen bli presentert, inkludert sammenligning av brivaracetam og levetiracetam. Til slutt vil det bli presentert resultat fra reseptregisteret om bruk og fordeling av brivaracetam fra introduksjon på markedet i Norge i 2016 og frem til i dag.

4. 1 Klinisk observasjonsstudie av brivaracetam

Pasientkarakteristika

Totalt var det 53 pasienter som startet med brivaracetam i perioden 2016-2017 ved SSE og 17 pasienter ved St. Olavs hospital Trondheim, i alderen 18 – 90 år med en gjennomsnittsalder på 40. Det var til sammen 35 kvinner og 35 menn i studien, og flertallet hadde fokal epilepsi. Ukontrollert epilepsi var den mest rapporterte årsaken til oppstart med brivaracetam, 42 %, 13 % pasienter ble satt på brivaracetam kun fordi de hadde bivirkninger av eksisterende behandling, de resterende 87 % pasientene hadde anfall eller anfall og bivirkninger. Tabell 4.1 viser oversikt over pasientkarakteristika og bruk av antiepileptika før oppstart.

Tabell 4. 1**a) Pasientkarakteristika**

Pasientkarakteristika	Pasienter (n = 70)
Kjønn, antall	
Menn	35
Kvinner	35
Alder (år)	
Gjennomsnitt	40 ± 15
Median	39
Spredning	18 - 90
Psykisk utviklingshemming, antall	
Lett til moderat	12
Moderat til alvorlig	3
Anfallsklassifisering, antall (%)	
Generalisert	14 (20)
Fokal	50 (71)
Ukjent	6 (9)
Anfallsdebut, alder	
Gjennomsnitt	12 ± 11
median	11
spredning	11 - 61
Antall år med epilepsi	
Gjennomsnitt	27 ± 15
Median	25
Spredning	4 - 64

b) Antiepileptika i bruk før oppstart

Antiepileptika i bruk før oppstart, antall (%)	
1 AED	15 (21)
2 AED	33 (47)
3 AED	19 (27)
4 AED	2 (3)
Ikke oppgitt	1 (2)
Tidligere prøvde antiepileptika, ant.	
Gjennomsnitt	8 ± 3,9
Median	8
Spredning	2 - 22
Mest brukte antiepileptika i bruk før oppstart, antall (%)	
Lamotrigin	24 (34)
Valproat	23 (33)
Levetiracetam	17 (24)
Lakosamid	15 (21)
Okskarbazepin	11 (16)

Tabellen viser a) oversikt over pasientkarakteristika for de inkluderte pasientene i studien og b) bruk av antiepileptika før oppstart. AED: antiepileptika.

Aldersfordeling

Av de inkluderte pasientene var det flest pasienter (77%) i alderen 18 – 47 år, det var kun fire pasienter som var eldre enn 67 år. Gjennomsnittsalderen på 40 år var lik for menn og kvinner, men pasientene med generalisert epilepsi hadde lavere gjennomsnittsalder sammenlignet med pasientene med fokal epilepsi (34 ± 12 vs. 42 ± 16 år). Gjennomsnittsalderen for anfallsdebut var 12 år, og 81 % hadde anfallsdebut før 20 år.

Bruk av antiepileptika

Det ble tilsammen brukt 15 ulike antiepileptika under studien, 77 % prosent av pasientene brukte polyterapi. Det ble i gjennomsnitt brukt to antiepileptika, som halvparten av pasientene

brukte, før oppstart med brivaracetam. De mest benyttede legemidlene var lamotrigin, valproat og levetiracetam, som ble brukt av 64 pasienter (Tab 4.1).

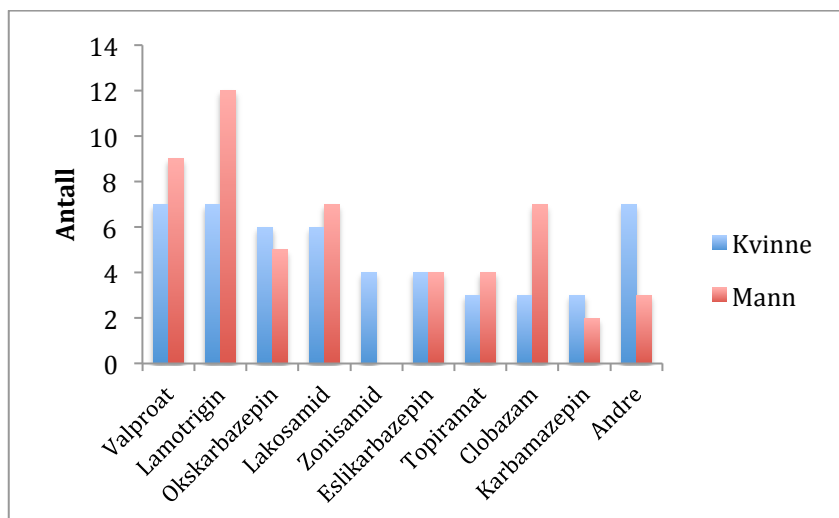
Psykisk utviklingshemming

Det var 15 av de inkluderte pasientene som hadde lett til alvorlig psykisk utviklingshemming, åtte av disse var menn og syv kvinner med en gjennomsnittsalder på $35 \pm 13,5$ år. Av de inkluderte pasientene med psykisk utviklingshemming hadde 13 % av pasientene generalisert epilepsi og 73 % fokal epilepsi, de resterende pasientene hadde ukjent epilepsitype. Det var størst andel av psykisk utviklingshemming i gruppen med fokal epilepsi, hvor 22 % av pasientene hadde lett til alvorlig psykisk utviklingshemming. I gruppen for generalisert epilepsi hadde 14 % psykisk utviklingshemming. Sekstisyv prosent av pasientene brukte komedikasjon før oppstart, med et snitt på $2,3 \pm 1$ (1 – 4), de mest vanlige antiepileptika i bruk var lamotrigin og valproat (fem pasienter), mens eslikarbazepin, lakosamid, levetiracetam, okskarbazepin og perampanel ble brukt av tre pasienter.

Bruk av brivaracetam

Startdosen for pasientene varierte mellom 25 og 50 mg, det var flest pasienter som startet på den lave dosen (71 %), dosen ble gradvis titret opp. Gjennomsnittsdosen som ble benyttet i studien var på 164 mg og ble fordelt likt på morgen og kveld. Gjennomsnittsdosen var 173 ± 65 mg for pasientene med generalisert, og 163 ± 87 mg for pasientene med fokal epilepsi. Syttifire prosent av pasientene brukte en dose på mellom 100 og 200 mg, 11 % brukte doser over 200 mg og 7 % brukte en dose under 100 mg, ingen brukte en dose på under 50 mg. Til sammen brukte 89 % komedikasjon under studien, fordelt på 15 ulike antiepileptika. I snitt ble det brukt $1,5 \pm 0,8$ antiepileptika i tillegg til brivaracetam, 48 % brukte to eller flere antiepileptika i tillegg. Figur 4.1 viser fordeling av komedikasjon fordelt etter kjønn.

Figur 4.1 komedikasjon fordelt etter kjønn



Figuren viser antall brukere av ulike antiepileptika i tillegg til brivaracetam. Andre: antiepileptika som ble brukt av ≤ 2 pasienter. Kvinner: pregabalin, perampanel, sultiam, tiagabin, diazepam. Menn: perampanel, fenytoin, primidon

Effekt og tolerabilitet

Responsraten var 41 %, hvor 24 av pasientene hadde sikker effekt med > 50 % reduksjon i anfallsfrekvens og fem ble anfallsfrie etter 6-12 måneder. Tjue prosent av pasientene hadde noe effekt, mens 34 % ikke hadde effekt av legemiddelet. Det ble sett at pasientene som hadde effekt, også hadde mindre bivirkninger ($p < 0,05$). I gjennomsnitt brukte pasientene som hadde > 50 % reduksjon anfallsfrekvens signifikant høyere døgndose sammenlignet med pasientene som ikke hadde effekt (190 mg vs. 146mg) ($p < 0,05$). Det var ingen signifikant sammenheng mellom anfallstype og effekt. Av de åtte pasientene som brukte brivaracetam som monoterapi fikk fire pasienter sikker effekt med > 50 % anfallsreduksjon, en pasient fikk ikke effekt, for de to resterende pasientene var ikke responsen oppgitt. Av pasientene som brukte komedikasjon hadde pasientene som brukte okskarbazepin signifikant bedre effekt ($p < 0,05$) sammenlignet med andre antiepileptika som ble brukt i kombinasjon med brivaracetam. Pasientene som brukte lamotrigin hadde mindre bivirkningsbelastning enn pasientene som brukte andre kombinasjoner ($p < 0,05$), se figur 4.2. Pasientene som brukte lakosamid og eslikarbazepin som komedikasjon hadde til sammenligning mindre effekt ($p < 0,05$). Pasientene som fikk effekt av legemiddelet hadde i snitt prøvd færre antiepileptika tidligere og brukte færre legemidler til sammen før oppstart av studien ($p < 0,05$). Det var ingen forskjell i alder eller kjønn blant pasientene med og uten effekt, se tabell 4.2

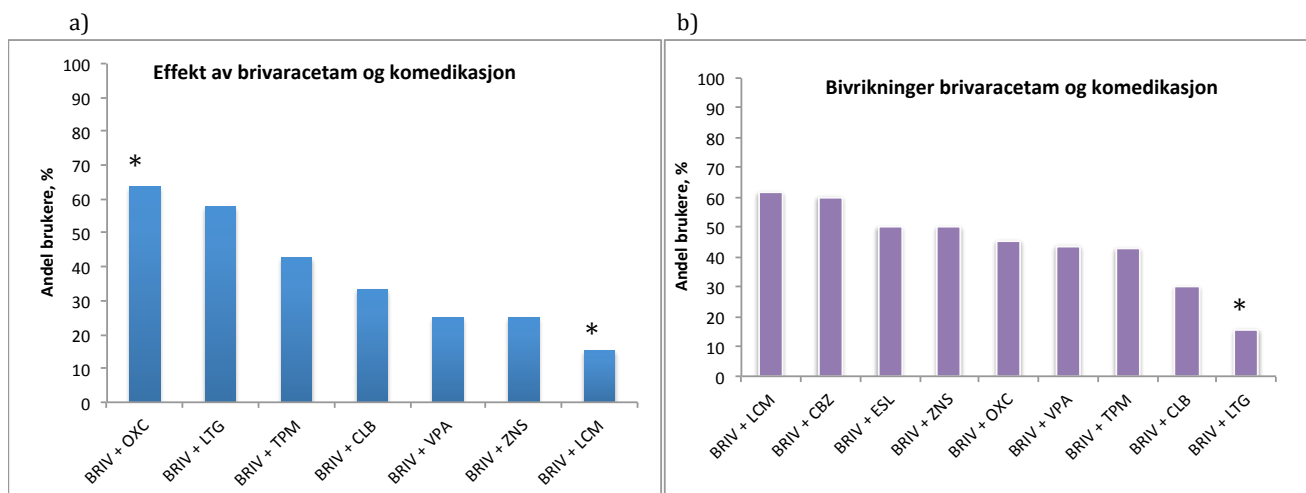
Tabell 4. 2 Karakteristika for pasienter med og uten effekt.

	Effekt	Ikke effekt
Kjønn, antall (%)		
Mann	18 (51)	13 (27)
Kvinne	11 (31)	6 (17)
Alder, år		
Gjennomsnitt	40 ± 18	39 ± 13
Spredning	18 - 90	18 - 66
Type anfall, antall (%)		
Fokal	21 (42)	15 (30)
Generalisert	7 (50)	4 (29)
Ukjent	1 (17)	3 (50)
Dose brivaracetam, mg		
Gjennomsnitt	190 ± 100	146 ± 64
Spredning	50 - 500	50 - 300
Komedikasjon, antall AED		
Gjennomsnitt	1,2 ± 0,8	1,8 ± 0,8
Spredning	0 - 3	0 - 3
Antall AED før oppstart		
Gjennomsnitt	1,7	2,3
spredning	1 - 3	1 - 4
Antall tidligere prøvd AED		
Gjennomsnitt	6,8 ± 3,1	10 ± 4,8
Spredning	3 - 15	2 - 22
Mest brukte AED før oppstart		
Type AED: Antall (%)		
Lamotrigin : 13 (54)	Valproat : 8 (35)	
Valproat : 11 (47)	Eslikarbazepin : 6 (67)	
Levetiracetam : 9 (53)	Lakosamid : 6 (40)	

Tabellen viser en oversikt over karakteristika for pasientene med og uten effekt. AED: antiepileptika

Av de 42 pasientene som rapporterte bivirkninger hadde 13 % pasienter moderate bivirkninger og 27 % alvorlige bivirkninger som medførte at behandlingen ble avsluttet, oversikt over bivirkningsfordeling finnes i figur 4.3. Pasientene som startet på den høye døgndosen hadde mindre bivirkninger enn pasientene som startet på lav døgndose ($p < 0.05$). Det ble ikke funnet noen statistisk signifikante sammenhenger mellom anfallstype, dose, antall tidligere brukte antiepileptika, antall antiepileptika i bruk, kjønn eller alder og forekomst av bivirkninger.

Figur 4. 2 Effekt og bivirkninger av brivaracetam i kombinasjon med andre antiepileptika



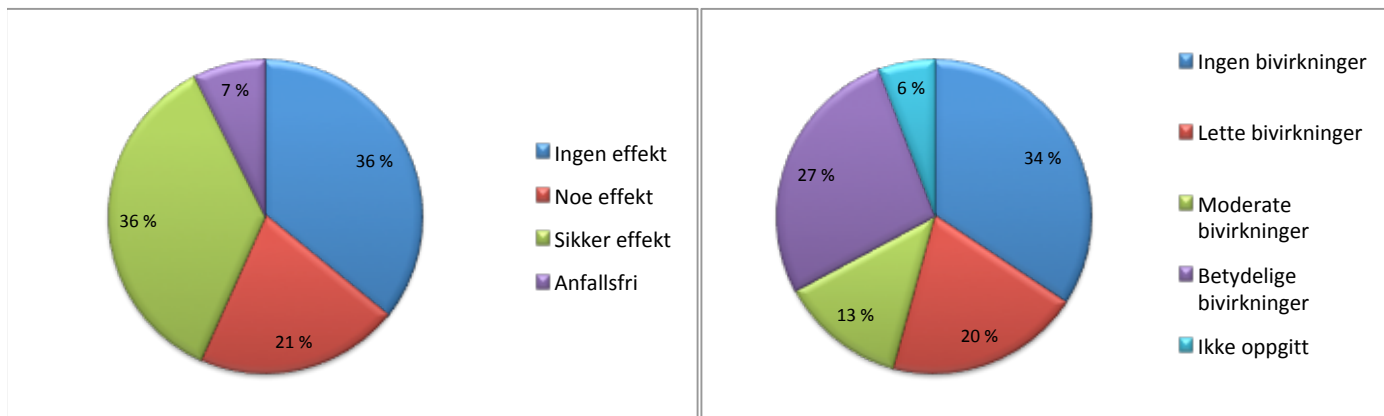
Figuren viser andel pasienter som fikk a) sikker effekt og b) moderate til betydelige bivirkninger av brivaracetam i kombinasjon med andre antiepileptika. BRIV: brivaracetam, OXC: okskarbazepin, LTG: lamotrigin, TPM: topiramat, CLB: klobazam, VPA: valproat, ZNS: zonisamid LCM: lakosamid. CBZ: karbamazepin, ESL : eslikarbazepin, Tabellen har ikke tatt for seg legemidlene som ble brukt av ≤ 3 pasienter a) : n = 29, b) : n = 28.. * det var en statistisk sammenheng mellom bruk og effekt. Okskarbazepin, $p < 0,05$, Lakosamid, $p < 0,05$, Lamotrigin $p < 0,05$.

Retensjonsraten etter ett år var 56 %, av disse hadde 67 % sikker effekt med anfallsreduksjon på > 50 %, fem pasienter ble anfallsfrie. Femtinen prosent av pasientene hadde ingen, 23 % hadde lette, mens 18 % hadde moderate bivirkninger, det ble ikke rapportert om noen alvorlige bivirkninger, se figur 4.3. Førtifire pasienter avsluttet behandlingen innen et år, 39 % av disse var kvinner og 61 % menn. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom anfallsfordeling og alder i gruppen som avsluttet behandlingen og gruppen som ikke avsluttet behandlingen. Ingen av pasientene som avsluttet behandlingen ble anfallsfrie og kun 10 % hadde sikker effekt, samtidig som det ble rapportert at 68 % hadde moderate til betydelige bivirkninger. Den mest rapporterte årsaken til seponering var bivirkninger, se figur 4.3.

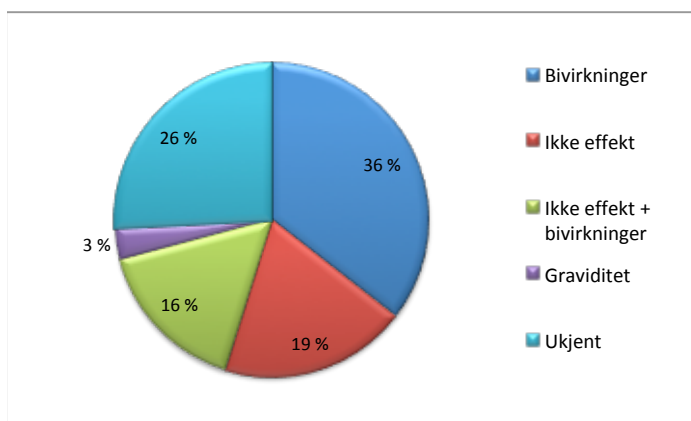
Figur 4.3

a) Andel pasienter, effekt

b) Andel pasienter, bivirkninger



c) Årsak til seponering, andel



- a) Andelen av pasienter som ikke fikk effekt til andelen pasienter som ble anfallsfrie n = 70
b) Andelen av pasienter som ikke fikk bivirkninger til andelen som hadde betydelige bivirkninger n = 70
c) Årsak til seponering av brivaracetam n = 44

Psykiske bivirkninger

I løpet av studien ble det rapportert at 33 % fikk psykiske bivirkninger med økt irritabilitet og / eller aggresjon, fem av disse pasientene hadde tidligere brukt levetiracetam. Av disse pasientene var det 11 menn og 12 kvinner med en gjennomsnittsalder på 36 år ± 13,9, gjennomsnittsdosen som ble benyttet var 148 mg ± 64,9. I snitt brukte disse pasientene 1,5 ± 0,73 antiepileptika i tillegg til brivaracetam, som samsvarer med resten av datasettet. Legemidlene som flest benyttet var valproat (n = 5), eslikarbazepin (n = 4), lakosamid (n = 3) og okskarbazepin (n = 3). Trettifem prosent av pasientene hadde en anfallsreduksjon på > 50 %, ingen ble anfallsfrie, og 65 % av pasientene opplevde moderate til betydelige bivirkninger. I 61 % av tilfellene ble behandlingen seponert grunnet bivirkninger eller bivirkning og

manglende effekt. Det ble ikke sett en statistisk sammenheng mellom dose, effekt, eller tidligere bruk av levetiracetam og utvikling av psykiske bivirkninger.

Psykisk utviklingshemming

I snitt brukte pasientene med psykisk utviklingshemming 1.8 antiepileptika i tillegg til brivaracetam, de mest brukte var valproat (27 %), lamotrigin (27 %) og lakosamid (27 %). Fem av pasientene fikk en anfallsreduksjon på > 50 %, ingen ble anfallsfrie og ni av pasientene fikk moderate til alvorlige bivirkninger. Seks av pasientene (40%) fikk psykiske bivirkninger i form av irritabilitet og / eller aggressivitet. Det var ingen statistisk sammenheng mellom pasientene med og uten psykisk utviklingshemming som fikk effekt eller bivirkninger av legemiddelet. Seks av pasientene avsluttet studien innen ett år.

Andre rapporterte bivirkninger

Seksten (23 %) av pasientene rapporterte søvnproblemer, hvorav syv rapporterte at de led av insomni og syv rapporterte at det led av tretthet, for de to resterende pasientene var det ikke spesifisert hva søvnproblemene gikk ut på. Det var en statistisk sammenheng mellom pasientene som rapporterte søvnproblemer og de som avsluttet behandlingen ($p < 0,05$). Det var ingen sammenheng mellom søvnproblemer, dose og effekt. Videre ble det rapportert at tre av pasientene fikk språkproblemer som rapporteres videre til Relis som ny og uventet bivirkning. Fire av pasienter hadde økt anfallsfrekvens under behandlingen.

Bytte fra levetiracetam

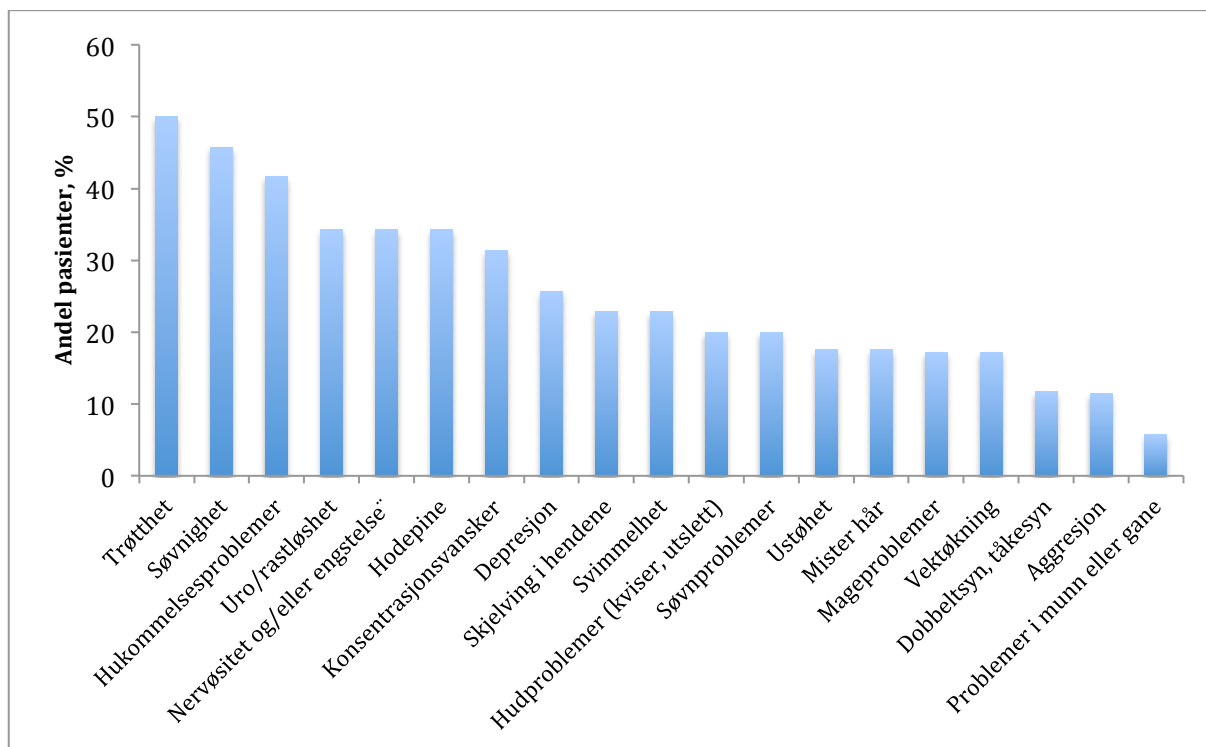
Av pasientene som begynte på brivaracetam stod 17 (24 %) pasienter på levetiracetam før oppstart. For fire av disse pasientene var det rapportert at de fikk psykiske bivirkninger i form av irritasjon og / eller aggressivitet på levetiracetam, to av pasientene rapporterte ikke psykiske bivirkninger på brivaracetam, mens to fikk psykiske bivirkninger i løpet av behandlingen. Levetiracetam ble oftest brukt i kombinasjon med andre antiepileptika, men type antiepileptika som ble brukt i tillegg varierte mye og ingen ble brukt av mer enn tre pasienter. Det var noen flere kvinner enn menn som tidligere har brukt levetiracetam, men det var ingen forskjell på gjennomsnittsalder sammenlignet med resten av pasientgruppen. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i døgndose for pasientene som tidligere hadde prøvd levetiracetam i forhold til pasientene som ikke hadde brukt levetiracetam. Ved behandling ble det i gjennomsnitt brukt 1, 4 antiepileptika i tillegg til brivaracetam. Retensjonsraten for pasientene etter ett behandlingsår var 59 %, som var noe høyere sammenlignet med retensjonsraten for resten av datasettet, men forskjellen var ikke signifikant. Av pasientene som

tidligere hadde brukt levetiracetam hadde 53 % > 50 % anfallsreduksjon, 18 % av disse ble anfallsfrie. Responsraten var ikke statistisk forskjellig for pasientene som tidligere hadde brukt levetiracetam og resten av datasettet. Trettifem prosent opplevde moderate til alvorlige bivirkninger. Av pasientene som fikk sikker effekt, avsluttet tre pasienter behandlingen innen ett år, tre av pasientene som avsluttet behandlingen rapporterte moderate til alvorlige bivirkninger. Til sammen var det syv pasienter (41 %) som avsluttet behandlingen innen ett år, for tre av pasientene ble behandlingen avsluttet grunnet manglende effekt, for en av pasientene var årsaken bivirkninger, for de resterende tre var årsaken ikke oppgitt

Spørreskjema

Av 70 inkluderte pasienter besvarte 51 % spørreskjemaet før oppstart med brivaracetam. Av pasientene som besvarte spørreskjemaet avsluttet 44 % pasienter behandlingen innen ett år. Før oppstart var gjennomsnittsskåren for AEP 49 ± 8 (35 – 65), 69 % av pasientene hadde en bivirkningsbelastning på ≥ 44 poeng, noe som regnes som en bivirkningsoverbelastning. Syv pasienter ble ikke tatt med grunnet manglende utfylling av skjemaet. Nittifire prosent av pasientene rapporterte at de alltid eller ofte hadde bivirkninger, de mest rapporterte var trøtthet, søvnighet og hukommelsesproblemer (figur 4.4). For NDDI-E skjemaet var gjennomsnittsskåren $14 \pm 4,5$ (7 – 23), 50 % av pasientene hadde en skår ≥ 15 . Fire som fikk utdelt spørreskjemaet ble ikke tatt med grunnet manglende utfylling. VAS skåren for hhv. epilepsibehandling og livskvalitet var i gjennomsnitt 4,5 og 5. ($\pm 2,8$ og $\pm 2,3$), for tre av pasientene manglet utfylling for epilepsibehandlingen og tilsvarende for fire av pasientene for livskvalitet. Det ble sett en sammenheng mellom legemiddelbelastning og AEPskår, høy legemiddelbelastning var assosiert med høy AEP skår ($p < 0,05$). Det var en lineær sammenheng mellom AEP og NDDI-E skår, pasientene som hadde høy AEP skår hadde også høy NDDI-E skår ($p < 0,05$). Det ble også sett en lineær sammenheng mellom AEP skår og VAS skalaene for hhv. Epilepsibehandling ($p < 0,05$) og livskvalitet ($p < 0,05$), høy AEP skår var assosiert med lav VAS-skår. Det var ingen signifikante kjønnsforskjeller.

Figur 4.4 Bivirkning som ble rapportert alltid eller ofte av pasientene som fylte ut AED spørreskjemaet



Figuren viser andelen av pasienter i % som alltid eller ofte opplevde de ulike bivirkningene i AEP skjemaet (n=36).

Det var kun fem pasientene som besvarte spørreskjema ved ettårskontroll, og disse hadde en gjennomsnitt AEP-skår på 52. En av pasientene hadde mangelfull besvarelse av NDDI-E skjemaet, men for de andre pasientene var gjennomsnittsskåren 16,5. av disse pasientene hadde alle en skår ≥ 15 . Fire av fem pasienter hadde besvart VAS skalaen for epilepsibehandling, her var gjennomsnittet $7 \pm 1, 7 (5 - 9)$, kun to av pasientene hadde besvart VASskalaen for livskvalitet.

Tabell 4.3 Oversikt over spørreskjema før oppstart og etter ett år.

Pas.nummer	AEP, før	AEP, 1 årskontr.	Differanse	NDDI-E, før	NDDI-E, 1 årskontr.	Differanse	VAS epilepsi, før	VAS epilepsi, 1 årskontr.	Differanse	VAS livskvalitet, før	VAS livskvalitet, 1 årskontr.	Differanse
1	56	48	-8	19	15	-4	0,5	mangler		0,5	mangler	
5	37	56	19	15	15	0	mangler	6		5	5	0
16	mangler	51		mangler	mangler		9	7	-2	mangler	mangler	
19	48	53	5	15	17	2	1,5	9	7,5	3,5	5,5	2
33	mangler	54		11	19	8	7	5	-2	5	mangler	

Tabellen viser en oversikt over de fem pasientene som har besvart spørreskjema før oppstart og ved ettårskontroll. Alle pasientene som har fylt ut spørreskjema ble behandlet ved SSE. Mangler: manglende utfylling av skjema

Ved sammenligning av pasientene som har besvart spørreskjemaene før oppstart og etter ett år var det positiv utvikling hos en pasient i AEP skår (- åtte poeng). For to av pasientene kunne ikke skåren sammenlignes grunnet mangelfull utfylling av skjema, de to resterende pasientene hadde ikke positiv utvikling. Den samme pasienten med positiv utvikling i AEP skår hadde også positiv utvikling i NDDI-E skår, en pasient hadde ingen differanse før og etter. To av pasientene hadde økt NDDI-E skår, en av pasientene hadde mangelfull utfylling av skjema og skåren kunne dermed ikke sammenlignes. VAS-skåren for epilepsibehandling hadde positiv utvikling for en pasient, men var negativ for to, de to resterende pasientene hadde mangelfull utfylling av skjemaet. Det var kun mulig å sammenligne VAS-skår for livskvalitet for to av pasientene, den ene hadde ingen endring, den andre en liten økning (tabell 4.3).

4. 2 Farmakokinetisk variasjon

Observasjonsstudie

Brivaracetamprøver ble analysert for 41 av pasientene som deltok i studien, tre av disse ble ekskludert grunnet manglende opplysning om dose ved prøvetidspunktet. Det var 19 kvinner og 19 menn, med en gjennomsnittsalder på 41 ± 14 år (22 – 90 år).Pasientene brukte en gjennomsnittsdose på 156 ± 74 mg og hadde en gjennomsnitt serumkonsentrasjon på $5,24 \pm 3,94$ $\mu\text{mol/L}$, gjennomsnitt C/D-ratio var $0,032 \pm 0,020$. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell i serumkonsentrasjon for pasientene med og uten effekt, eller for pasientene som ikke opplevde og som opplevde bivirkninger. Det ble funnet en signifikant lavere C/D-ratio (45 %) for pasientene som brukte karbamazepin i kombinasjon med brivaracetam ($p < 0,05$). Det ble ikke funnet forskjeller i C/D-ratio for pasientene som brukte valproat eller eslikarbazepin/ okskarbazepin (tabell 4.4).

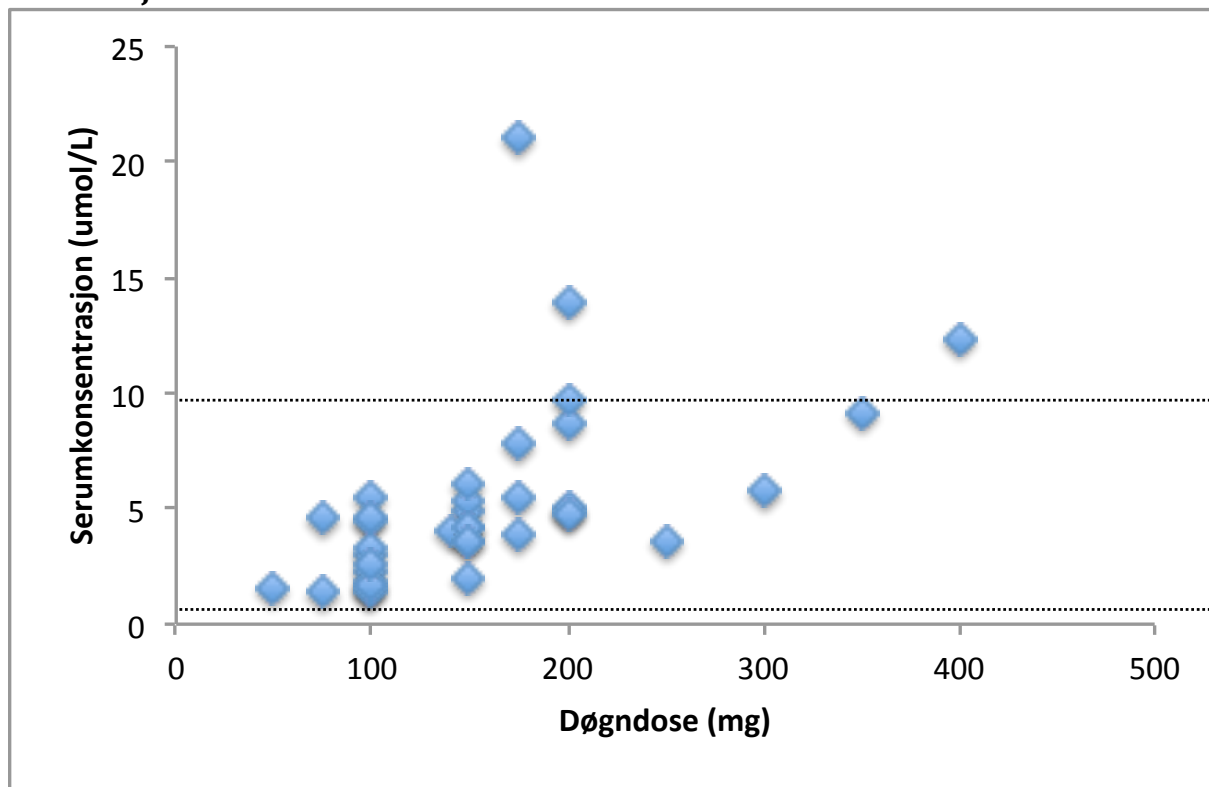
Tabell 4.4 Serumkonsentrasjon for pasienter som deltok i observasjonsstudien.

Serumkonsentrasjon (umol/L)	Effekt	Ikke effekt	Bivirkninger	Ikke bivirkninger
Gjennomsnitt	5,59	5,24	5,99	5,18
Standardavvik	5,21	2,99	6,40	2,76
Median	4,17	4,64	3,57	4,78
Maksimum	21,06	13,89	21,06	12,27
Minimum	1,47	1,37	1,37	1,47
Komedikasjon, antiepileptika	Antall brukere	C/D-ratio	Standardavvik	p-verdi
Brivaracetam og karbamazepin	3	0,018	0,005	0,011
Brivaracetam og valproat	7	0,037	0,017	0,648
Brivaracetam esli- og okskarbazepin	8	0,043	0,035	0,35

Serumkonsentrasjoner for pasientene som deltok i observasjonsstudien (n=38). Viser gjennomsnittsdose for pasienter med og uten effekt (> 50 % responsrate) og bivirkninger (moderate til alvorlige), og C/D-ratio i kombinasjon med enzyminduserende eller hemmende antiepileptika.

Det var en ni ganger variasjon i C/D-ratio og 15 ganger variasjon i serumkonsentrasjon for pasientene. Åttini prosent lå innenfor det foreslåtte referanseområdet på 1 – 10 µmol/L, ingen pasienter lå under og tre pasienter lå over. Åttisyv prosent brukte en dose på mellom 50 og 200 mg, ingen brukte under 50 mg og fire pasienter brukte over 400 mg. Det var flest pasienter som brukte en dose på 100 mg (30%), for disse var det en variasjon i serumkonsentrasjon på fire (figur 4.5).

Figur 4.5 dose og serumkonsentrasjoner for brivaracetampasienter i observasjonsstudien.



Viser forholdet mellom doser og konsentrasjoner for pasientene som deltok i studien (n=38). Referanseområdet (1 – 10 µmol/L) er markert med stiplede linjer

Serumkonsentrasjonsmålinger av brivaracetam og levetiracetam

Brivaracetam og levetiracetam ble sammenlignet basert på TDM data, resultatene er oppsummert i tabellen nedenfor (tab. 4.5)

Tabell 4.5 Døgn dose, serumkonsentrasjonsmålinger og C/D-ratio for brivaracetam og levetiracetam

	Brivaracetam			Levetiracetam		
	Antall n = 120	Ekkludert n = 35		Antall n =276	Ekkludert n = 17	
	Døgn dose (mg)	Serumkons. (µmol/L)	C/D-ratio	Døgn dose (mg)	Serumkons. (µmol/L)	C/D-ratio
Gjennomsnitt	148	4,63	0,033	1641	78,98	0,060
Standardavvik	71	3,52	0,020	954	44,56	0,065
Median	150	3,90	0,026	1500	71,50	0,047
Maksimum	400	25,64	0,128	4500	254,00	0,925
Minimum	50	0,74	0,007	130	12,00	0,013
R ²	0,26			0,45		
Variasjon i C/D ratio	17			72		

Farmakokinetisk variasjon for brivaracetam og levetiracetam.

Brivaracetam

Totalt ble 155 brivaracetamprøver analysert ved laboratoriet på SSE, det var 88 kvinner og 67 menn med gjennomsnittsalder på 43 ± 16 år og spredning på fem til nitti år. Trettitre prøver ble ekskludert grunnet manglende opplysninger om dose, og to ble ekskludert fordi pasienten ikke var medikamentfastende ved prøvetidspunktet, disse to prøvene er tatt med i figur 4.6, men ikke i videre beregninger. Det var en 17 ganger variasjon i C/D-ratio for pasientene.

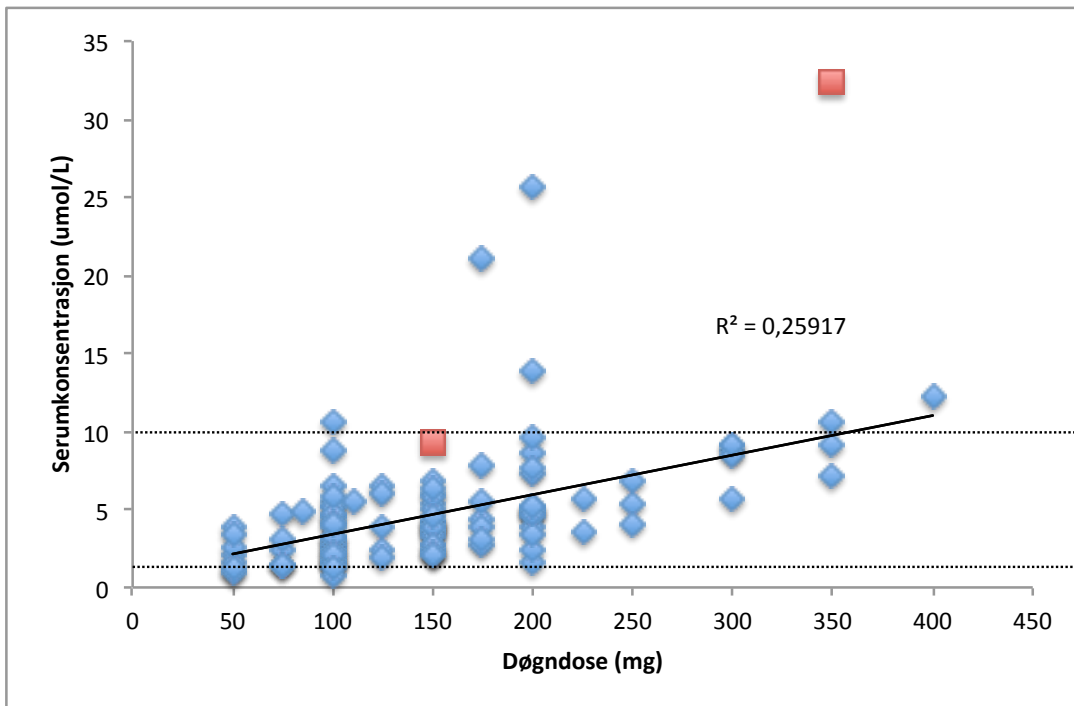
Linearitetskoeffesienten (R^2) viste liten lineær sammenheng grunnet stor variasjon mellom pasientene. Det var størst variasjon i serumkonsentrasjon for pasientene som brukte 200 mg, hvor den høyeste konsentrasjonen ($25,6 \mu\text{mol/L}$) var over 15 ganger høyere enn den laveste ($1,65 \mu\text{mol/L}$). Åttiåtte prosent av pasientene brukte en dose på 50 - 200 mg, og flest brukte en dose på 100 mg (30 %), for disse prøvene var det 14 ganger variasjon serumkonsentrasjon. Nittiåtte prosent av prøvene lå innenfor det foreslåtte referanseområdet på 1 – $10 \mu\text{mol/L}$, to prøver lå under og seks lå over referanseområdet. Figur 4.6 viser variasjon i serumkonsentrasjon i forhold til dose.

Levetiracetam

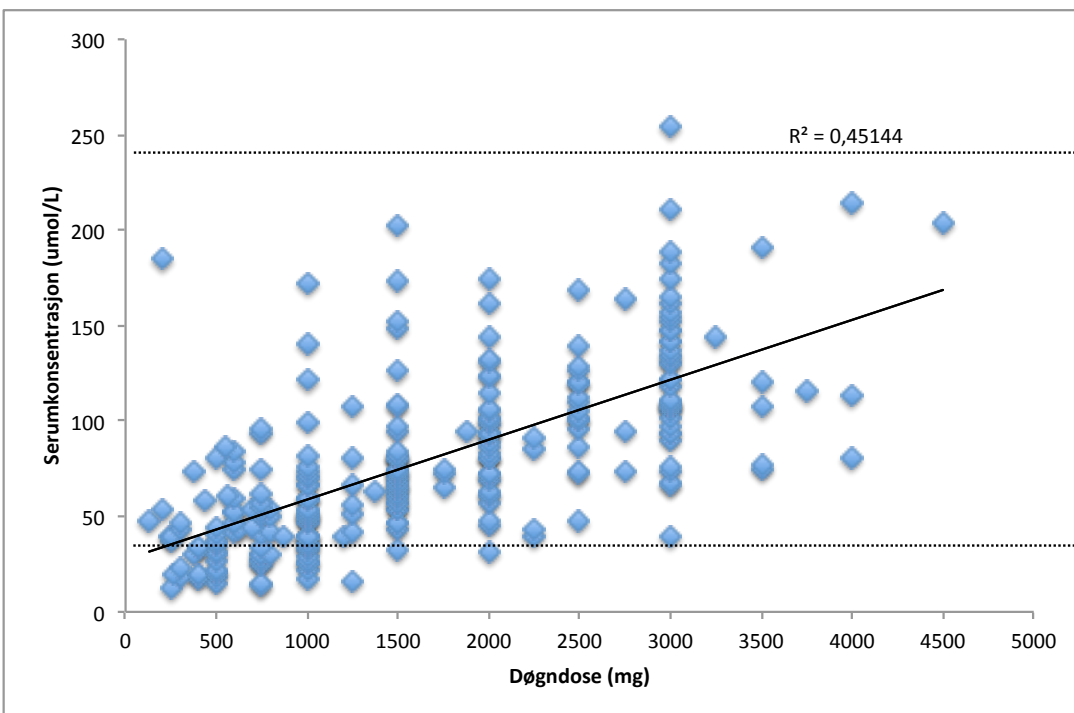
Totalt ble det hentet ut 293 individuelle serumkonsentrasjonsmålinger av levetiracetam, av de inkluderte pasientene var det 139 kvinner og 137 menn, med en gjennomsnittsalder på 30 ± 14 år og en spredning på 0 – 86 år. Åtte pasienter ble ekskludert grunnet manglende opplysning om dose, fire var ikke medikamentfastende ved prøvetidspunktet og fem hadde for lav serumkonsentrasjon til å detekteres. Det var 72 ganger variasjon i C/D-ratio, og den lineære sammenhengen mellom dose og konsentrasjon var lav. Nittiseks prosent av pasientene brukte en dose på ≤ 3000 mg. Det var størst variasjon i serumkonsentrasjon for pasientene som brukte 1000 mg, hvor den høyeste konsentrasjonen ($172 \mu\text{mol/L}$) var over 10 ganger høyere enn den laveste konsentrasjonen ($17 \mu\text{mol/L}$). Det var flest pasienter som brukte doser på 1000 og 1500 mg (15 %), for pasientene som brukte 1500 mg var det seks ganger variasjon i serumkonsentrasjon. Nitti prosent lå innenfor referanseområdet på mellom 30 – $240 \mu\text{mol/L}$, 26 pasienter lå under og en pasienter lå over referanseområdet. Figur 4. 6 viser variasjon i serumkonsentrasjon i forhold til dose for levetiracetam.

Figur 4.6 Serumkonsentrasjon og døgndose for pasienter som brukte a) brivaracetam og b) levetiracetam

a)



b)



Figuren viser a) forholdet mellom døgndose og serumkonsentrasjon for pasientene som brukte brivaracetam ($n = 122$), prøvene markert i rødt ble tatt for pasienter som ikke var medikamentfastende. Referanseområdet er markert med stiplede linjer (1- 10 $\mu\text{mol/L}$). b) Forholdet mellom døgndose og serumkonsentrasjon for levetiracetam ($n=276$). Referanseområdet (30 – 240 $\mu\text{mol/L}$) er markert med stiplede linjer.

4. 3 Reseptregisteret

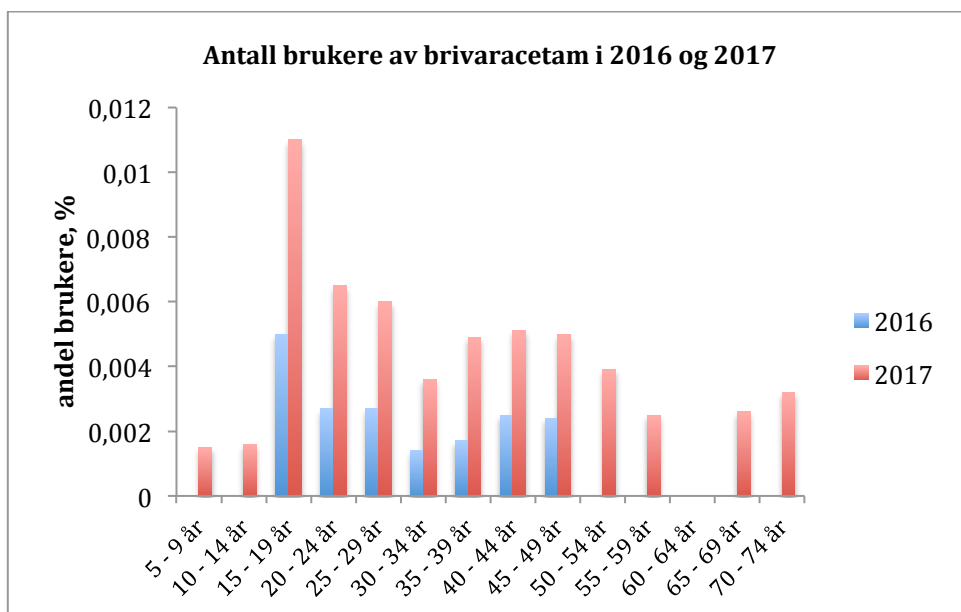
Det var en kraftig økning i bruk av brivaracetam fra 2016 til 2017. Antall brukere økte med 225 % og antall DDD/1000 innbyggere/døgn økte med 360 %, se figur 4.7. Både i 2016 og i 2017 var det størst andel kvinner, den relative økningen var omtrent lik for kjønnene. Både i 2016 og 2017 var det flest brukere i aldersgruppen 15 til 19 år (18 % i 2016, 17 % i 2017), samtidig var det ingen eller færre enn fem brukere i aldersgruppene over 49 år i 2016. I 2017 hadde antall brukere av brivaracetam en minst fordobling i alle årsgrupperinger fra 5 til og med 74 år, med unntak av aldersgruppen 60 – 64 år hvor det var ≤ 5 pasienter, dette gjaldt også for pasientene over 75 år. Tabell 4.6 Viser en oversikt over bruk av brivaracetam i Norge.

Tabell 4.6 Oversikt over forbruk av brivaracetam i Norge fra Reseptregisteret

	2016	2017
Antall brukere	89	201
DDD/1000/døgn	0,010	0,036
Kjønn		
Menn, antall	37	76
DDD/1000/døgn	0,009	0,028
Kvinner, antall	52	125
DDD/1000/døgn	0,011	0,045
Helseregioner		
Midt-Norge, antall	12	32
DDD/1000/døgn	0,010	0,038
Nord-Norge, antall	8	19
DDD/1000/døgn	0,009	0,044
Sør-Øst, antall	50	114
DDD/1000/døgn	0,011	0,036
Vest, antall	19	36
DDD/1000/døgn	0,007	0,032

Tabellen viser en oversikt over data hentet fra reseptregisteret vist i antall og DDD/1000 innbyggere/døgn.

Figur 4.7 Andel brukere av brivaracetam (%) i 2016 og 2017 fordelt etter alder

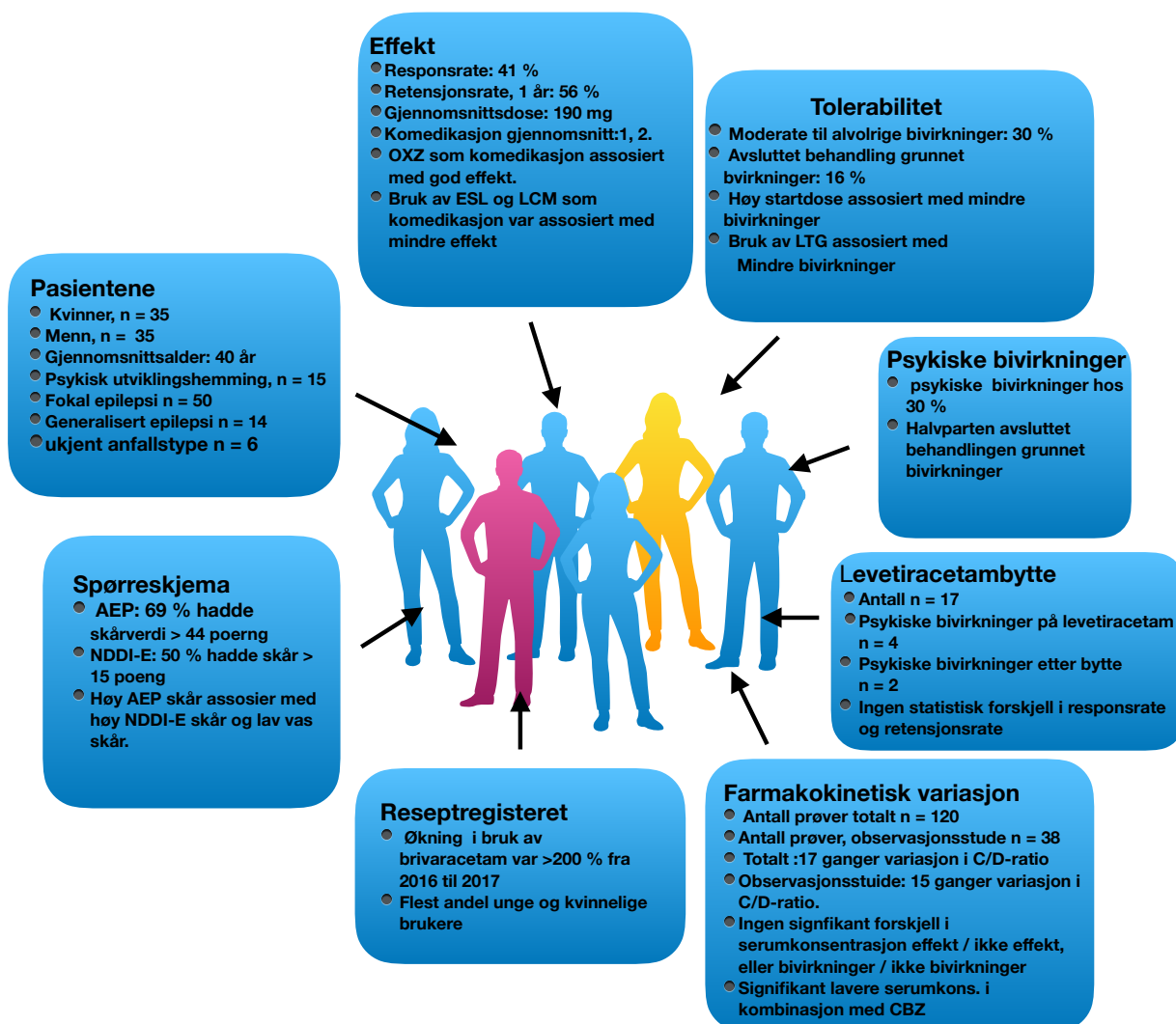


Andel av befolkningen som brukte brivaracetam (%) i 2016 og 2017 fordelt etter alder

4. 4 Oppsummering

I figuren under (figur 4.8) er de viktigste funnene i forhold til effekt, tolerabilitet, psykiske bivirkninger, levetiracetambytte , farmakokinetisk variasjon og spørreskjemaet oppsummert. Hver boks representerer en kategori

Figur 4.8 oppsummering av de viktigste funnene



OXZ: okskarbazepin, CBZ: karbamazepin, LCM: lakosamid, ESL: eslikarbazepin, LTG: lamotrigin

5 Diskusjon

Effekten av brivaracetam var moderat i denne pasientgruppen med refraktær epilepsi. Det ble i denne studien funnet at pasientene som brukte brivaracetam hadde bedre effekt ved høye doser, det ble også sett at kombinasjonen av brivaracetam og okskarbazepin ga bedre effekt. Psykiske bivirkninger var vanlig og forekomsten var størst for pasientene med psykisk utviklingshemming. Bivirkningsbelastningen var høy ved oppstart av behandlingen og halvparten av pasientene hadde symptomer på depresjon. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom pasientene som byttet fra levetiracetam og pasientene som ikke brukte levetiracetam før oppstart. Det var stor farmakokinetisk variasjon, men det var ingen signifikant forskjell i serumkonsentrasjon og doseforhold for pasientene med og uten effekt. Det ble også funnet at brivaracetam påvirkes av enzyminduserende antiepileptika som karbamazepin. Forbruket av brivaracetam har økt betydelig fra markedsføring i 2016.

5. 1 Resultatdiskusjon

klinisk observasjonsstudie

Pasienter og pasientkarakteristika: Alder, kjønn og anfallstyper.

Refraktær epilepsi er en belastende tilstand som er vanskelig å behandle. Mange pasienter har prøvd en rekke ulike antiepileptika for å bedre anfallssituasjonen og livskvaliteten (72). Sannsynligheten for å bli anfallsfri er størst med det første og andre antiepileptikumet som blir prøvd, videre synker sannsynligheten for å bli anfallsfri til 5 % fra tre forsøkte legemidler. Antall tidligere prøvde antiepileptika kan være et mål på refraktær epilepsi, dersom en pasient har prøvd mer enn tre ulike uten effekt, har denne pasienten økt risiko for å ha behandlingsresistent epilepsi. (73-75) I denne studien hadde pasientene i snitt prøvd åtte antiepileptika før oppstart.

Studien hadde en lik fordeling av menn og kvinner med en gjennomsnittsalder på 40 år-aldersgjennomsnittet var tilsvarende som for andre studier med pasienter med refraktær epilepsi (76, 77). Bruk av antiepileptika før oppstart med brivaracetam samsvarte med tidligere undersøkelser av bruk av antiepileptika i en refraktær pasientgruppe, og for forskrivningen og terapianbefalingene generelt i Norge.(11, 76-79). Bruken av lamotrigin og levetiracetam har

hatt en kraftig økning de senere årene i alle aldersgrupper, og det er en tendens til at nyere og mer farmakokinetisk gunstige antiepileptika blir tatt i bruk i behandlingen av epilepsi(73, 77, 78). De fleste pasientene brukte polyterapi før oppstart med brivaracetam, 30 % brukte tre eller fire antiepileptika i kombinasjon. Det er betenkelig at så mange bruker flere enn to antiepileptika når polyterapi med tre eller flere ikke har vist seg å ha nevneverdig effekt, og at flere antiepileptika i bruk samtidig er assosiert med en høyere bivirkningsbelastning og dårligere livskvalitet(80, 81). I de norske retningslinjene er det heller ikke anbefalt å bruke flere enn to antiepileptika i kombinasjon, og det skal i størst mulig grad tilstrebes behandling med kun ett antiepileptikum (11). Allikevel er det sett at 20 % bruker to til fem antiepileptika i Norge (82). Bruk av mange antiepileptika i kombinasjon utover terapianbefalingene kan beskrive en vanskelig anfallssituasjon for pasienter med refraktær epilepsi.

Effekt og tolerabilitet

Responsraten på 41 % er lavere enn gullstandarden på 50 %, effekten var moderat, men fordi pasientene som ble behandlet hadde refraktær epilepsi kan ikke optimal respons forventes. Til sammenligning har levetiracetam vist en responsrate på 39 % i en tilsvarende pasientgruppe(83, 84). Tidligere fase III studier med brivaracetam har vist en doseavhengig (50 – 200 mg) responsrate på 34 – 38 % (21). Pasientene som fikk effekt hadde i snitt prøvd færre antiepileptika tidligere enn pasientene som ikke fikk effekt. Brivaracetam ble brukt off label i 11 % av tilfellene, som monoterapi, og i 20 % av tilfellene mot generalisert epilepsi. Tidligere har to studier måttet avsluttes grunnet manglende effekt som monoterapi (26). I denne studien ble det ikke sett noen statistisk sammenheng mellom monoterapi og effekt, men dette kan skyldes at datagrunnlaget var for lite. Brivaracetam har derimot vist seg effektivt som tilleggsbehandling for generalisert epilepsi (25). Levetiracetam er effektivt mot både fokal og generalisert epilepsi, og grunnet brivaracetams virkningsprofil kunne det også forventes at brivaracetam var effektivt mot generaliserte anfall (85). Brivaracetam viste seg også i denne studien å ha effekt både mot generalisert og fokal epilepsi, det var ingen statistisk forskjell i responsrate mellom de to anfallsgruppene. Pasientene med god effekt brukte i snitt høyere døgndose sammenlignet med pasientene uten effekt, dette har også blitt vist i tidligere studier med brivaracetam (24, 47, 86). Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom serumkonsentrasjon og effekt, se avsnitt om farmakokinetisk variasjon. Pasientene som hadde god effekt av brivaracetam hadde også mindre forekomst av bivirkninger.

De fleste brukte polyterapi i studien, 48 % brukte mer enn ett antiepileptikum i tillegg til brivaracetam, type antiepileptika som ble brukt i kombinasjon med brivaracetam samsvarte med behandlingen før brivaracetam, med unntak av levetiracetam som ble seponert hos alle pasienter som stod på dette. Av pasientene som brukte komedikasjon hadde pasientene som brukte okskarbazepin bedre effekt sammenlignet med pasientene som brukte andre legemiddelkombinasjoner, samtidig som pasientene som brukte eslikarbazepin og lakosamid hadde mindre effekt. Resultatene kan lett misforstås ved at brivaracetam i kombinasjon med okskarbazepin gir en bedre effekt. Dette kan heller være en konsekvens av rasjonelt legemiddelvalg, og at pasientene som bruker de nyeste antiepileptika, slik som eslikarbazepin og lakosamid, allerede er forsøkt og ikke hatt effekt av behandling med andre nyere antiepileptika, slik som okskarbazepin (11). Det ble også sett at pasientene som fikk god effekt i snitt hadde prøvd færre antiepileptika før behandlingen, noe som understreker dette. Eslikarbazepin er den farmakologisk aktive metabolitten til okskarbazepin, og det er derfor ikke sannsynlig at forskjell i effekt skal skyldes ulik farmakologisk profil (87). Det er derfor heller sannsynlig at forskjell i effekt kan knyttes til at pasienter som bruker eslikarbazepin og lakosamid kan ha en mer alvorlig anfallsituasjon enn pasientene som bruker okskarbazepin.

De fleste pasientene startet på en lav døgndose om gradvis ble titrert opp, kanskje for å unngå utvikling av bivirkninger som man ofte kunne se med for rask dosejustering med levetiracetam og andre antiepileptika som lamotrigin (88-90) Det viste seg derimot at pasientene som startet på høy døgndose hadde mindre bivirkninger sammenlignet med pasientene som startet på lav døgndose. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom døgndose og forekomst av bivirkninger eller startdose og effekt. Disse resultatene kan tyde på at prinsippet med "start low, go slow" ikke nødvendigvis er det mest effektive ved bruk av brivaracetam. Det har tidligere blitt antatt at doseopptrapping med brivaracetam ikke trenger å være like forsiktig som for andre antiepileptika(21). Men dette resultatet kan også forklares ved at enkelte pasienter er mer utsatt for å få bivirkninger og at behandlende nevrolog, som kjenner pasienten, tar hensyn til dette og starter forsiktig hos pasienter som har en stor sannsynlighet for å få bivirkninger under behandlingen. Det kan tenkes at disse pasientene vil oppleve bivirkninger, selv når startdosen er lav.

Førti prosent av pasientene opplevde moderate til betydelige bivirkninger under behandling, som er omtrent det samme som for en tilsvarende studie med levetiracetam, hvor 44 % opplevde bivirkninger (83). Det kan være vanskelig å sammenligne resultatene mellom

brivaracetam og levetiracetam og forekomst av bivirkninger fordi det er mange år siden levetiracetamstudien ble publisert og at man ikke hadde innarbeidet systematiske dokumentasjon av bivirkninger. Verktøy for å dokumentere bivirkninger, slik som AEP in epilepsy ble først publisert i 2004 (63, 67). Pasientene som brukte lamotrigin hadde mindre bivirkninger enn pasientene som brukte andre legemiddelkombinasjoner. Lamotrigin og brivaracetam har forskjellig virkningsmekanisme og forsterker ikke bivirkningene av hverandre. Rasjonelt legemiddelvalg kan bedre effekt og gi mindre bivirkninger uten at dette har blitt dokumentert i andre studier. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom kjønn, alder, anfallstype eller dose og forekomst av bivirkninger. Retensjonsraten etter ett år var 56 %, som var lavere enn det som er sett med levetiracetam hvor retensjonsraten var 70 % (83). Den mest rapporterte årsaken til seponering var bivirkninger, dette bekrefter at bivirkningsbelastning er et stort problem i forbindelse med epilepsibehandling. Det ble funnet en signifikant sammenheng mellom pasientene som avsluttet behandlingen og de som rapporterte at de hadde søvnproblemer, søvnproblemer, både insomni og tretthet, forekommer også i den generelle befolkningen, men er ofte rapportert hos pasienter med epilepsi (91). Fire av pasientene fikk språkproblemer under behandlingen, dette er ikke sett tidligere og blir rapportert til Relis slik at det kan vurderes å inkluderes i SPC. Det viser den praktiske nytten ved systematisk oppfølging med nye antiepileptika. I tillegg vil den nye pasientinformasjonen som er utarbeidet kunne hjelpe pasientene med å være forberedt på vanlige bivirkninger ved oppstart av behandlingen. En nylig publisert studie viste at det er et stort informasjonsbehov hos pasienter med epilepsi, og dermed er informasjon fra helsepersonell av betydning (92).

Psykiske bivirkninger

Levetiracetam har vist god effekt mot både fokale og generaliserte anfall, men har også vist seg å kunne gi psykiske bivirkninger i form av aggresjon og irritabilitet (85, 89, 93, 94). Utviklingen av brivaracetam, som er et mer selektivt legemiddel, ga håp om å redusere forekomsten av bivirkninger og samtidig gi god anfallskontroll. Det ble under denne studien vist at 33 % utviklet psykiske bivirkninger, dette er en større andel enn hva som er vist i tidligere studier med levetiracetam, hvor forekomsten av psykiske bivirkninger har vært rundt 10 % (94, 95). Det er foreslått at psykiske bivirkninger skyldes at levetiracetam i tillegg til SV2A også binder seg til og hemmer AMPA-reseptorer som kan gi psykiske effekter, mens brivaracetam som har 10-30 ganger høyere affinitet til SV2A-proteinet ikke har denne virkningsmekanismen(96). Resultatet samsvarer ikke med denne studien, eller tidligere funn i en metaanalyse som studerte effekt og tolerabilitet av brivaracetam, og som ikke fant en statistisk sammenheng

mellom bruk av brivaracetam og utviklingen av psykiske bivirkninger (96, 97). I dag er et nytt legemiddel som også binder SV2A under utvikling, padsevonil. Legemiddelet har i kliniske studier vist lovende resultater (22) Det er interessant om videre studier også finner en assosiasjon mellom brivaracetam og utvikling av psykiske bivirkninger, og om padsevonil vil ha lignende resultater.

Psykisk utviklingshemming

Mange pasienter med psykisk utviklingshemming har refraktær epilepsi. Levetiracetam har tidligere vist seg å minske anfallsfrekvens hos pasienter med psykisk utviklingshemming og refraktær epilepsi, men de psykiske bivirkningene har vært mer uttalte hos denne pasientgruppen (83, 98). Det var derfor interessant å se om pasienter med psykisk utviklingshemming hadde god effekt av brivaracetam, og lavere forekomst av psykiske bivirkninger. Responsraten til pasientene med psykisk utviklingshemming var noe lavere, men ikke statistisk forskjellig fra resten av datasettet. Responsraten var lavere enn for andre studier som har sett på effekt av levetiracetam i tilsvarende pasientgrupper. Retensjonsraten var høyere, men ikke statistisk forskjellig fra resten av datasettet, og lavere enn for andre, tilsvarende studier med levetiracetam. Psykiske bivirkninger ble også rapportert i denne studien, hvor 40 % rapporterte at de fikk psykiske bivirkninger i form av irritabilitet og / eller aggressivitet av brivaracetam. Dette er langt høyere enn i en tilsvarende studie for levetiracetam hvor psykiske bivirkninger ble rapportert hos 23 % (98) . Pasienter med psykisk utviklingshemming har ofte høyere forekomst av psykiske bivirkninger som irritabilitet og / eller aggressivitet, det har blitt spekulert i om dette kan skyldes manglende evne til å uttrykke annet ubehag, og at dette derfor arter seg slik(83, 98). Det ble ikke funnet noen statistiske sammenhenger eller forskjeller blant pasientene med og uten psykisk utviklingshemming i forhold til effekt og tolerabilitet.

Levetiracetambytte

Brivaracetam er et legemiddel som ble laget med utgangspunkt i levetiracetam, og det var derfor interessant å se på pasientene som byttet fra levetiracetam til brivaracetam. Det har tidligere blitt vist at pasienter som har opplevd psykiske bivirkninger på levetiracetam har hatt en reduksjon i forekomst av bivirkninger ved bytte til brivaracetam (20, 99) Omtrent en fjerdedel av pasientene byttet fra levetiracetam til brivaracetam, responsraten og retensjonsraten var noe høyere, men ikke statistisk forskjellig fra resten av datasettet. For fire av pasientene ble det rapportert psykiske bivirkninger på levetiracetam, to av disse fikk også

psykiske bivirkninger på brivaracetam. Det var for få pasienter til å se på statistiske forskjeller mellom disse pasientene og pasienter som fikk psykiske bivirkninger på brivaracetam, men som beskrevet tidligere ble det vist at en stor andel av pasientene på brivaracetam også fikk psykiske bivirkninger. Det ble heller ikke funnet noen statistiske forskjeller mellom dose, alder og kjønn i forhold til pasientene som ikke hadde benyttet levetiracetam tidligere.

AEP, NDDI-E og VAS i spørreskjema

Det var kun fem pasienter som fikk besvart spørreskjemaet etter ett år derfor er resultatene sprikende og mangelfulle. Det er heller ikke mulig å gjøre noen statistiske beregninger med utgangspunkt i dette datasettet, men resultatet illustrerer tanken med å dele ut spørreskjemaer ved kontroll etter ett år. Det ble derfor lagt vekt på spørreskjemaene som ble levert før oppstart med brivaracetam, for å få en oversikt over bivirkningsbelastning, forekomst av symptomer på depresjon og opplevelse av epilepsibehandling og livskvalitet i pasientgruppen. Korrelasjonen mellom høy AEP skår og forekomst av depresjon og opplevelse av dårlig livskvalitet er godt dokumentert, dette ble også vist i denne studien hvor det var en lineær sammenheng mellom AEP skår, NDDI-E skår og VAS skår (63, 66, 100). Halvparten av pasientene hadde positivt resultat for symptomer på depresjon og 69 % hadde en bivirkningsoverbelastning. Det har blitt sett at forekomsten av depresjon direkte kan assosieres til AEP skår, dette kan komme av at noen av bivirkningene som er oppført i skjemaet, slik som søvnighet, konsentrasjonsvansker og nervøsitet, kan ha sammenheng med symptomer på depresjon og at pasienter som er deprimerte oftere rapporterer om bivirkninger (100). De mest rapporterte bivirkningene var søvnighet, tretthet og hukommelsesproblemer, tidligere undersøkelser med nyere antiepileptika har vist lignende bivirkningsrapportering, men det er viktig å merke seg at slike generelle bivirkninger kan overrapporteres (21, 91, 101, 102).

Disse resultatene samsvarer med tidligere resultater som tilsier at pasienter med dårlig behandlet epilepsi har dårligere livskvalitet enn den generelle befolkningen(66). Pasienter med refraktær epilepsi har ofte høy legemiddelbelastning som medfører økt forekomst av bivirkninger og dermed også nedsatt livskvalitet. Det ble i denne studien sett en sammenheng mellom høy legemiddelbelastning (> 3 antiepileptika) og høy AEP skår, dette samsvarer med tidligere funn(103). Dette er noe som behandlende nevrolog burde ta i betraktning i vurdering av behandlingen av pasienter med refraktær epilepsi, da pasientene ofte er overbehandlet og bruker et uhensiktsmessig antall legemidler, samtidig er det viktig å nøye vurdere "nytte – risiko" av behandlingen for hver enkelt pasient (11). Videre har systematisk bruk av disse

verktøyene blitt innført som systematisk screening for alle pasienter på SSE som et grunnlag for mer fokus på pasientenes opplevelse i samtale med behandlere.

Farmakokinetisk variasjon

Observasjonsstudie

Blodprøver ble analysert for 56 % av pasientene i studien, resultatet var lavere enn ønsket, men 20 av pasientene avsluttet behandlingen før steady state var oppnådd (48). Det ble ikke funnet noen statistisk sammenheng mellom serumkonsentrasjon, effekt og bivirkninger. Det var allikevel en tendens til at pasientene med mer bivirkninger hadde en noe høyere serumkonsentrasjon enn pasientene uten bivirkninger, og dette burde bli sett på videre i en større pasientgruppe. Det var stor variasjon i C/D-ratio og konsentrasjonsforhold, men de fleste pasientene lå innenfor referanseområdet. Fordi brivaracetam til dels blir metabolisert ved hydrolyse og hydroksylering via CYP 2C19 ble det også sett på brivaracetam i kombinasjon med antiepileptika med kjent enzyminduserende og / eller hemmende effekt (104). Valproat er en kjent enzymhemmer og påvirker enkelte CYP/UGT-enzymmer. Karbamazepin er en enzyminduser og påvirker også flere CYP-enzymmer, deriblant CYP 2C19, okskarbazepin og eslikarbazepin regnes som svake indukere av blant annet CYP 3A4 (105). Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller i serumkonsentrasjoner blant pasientene som brukte valproat eller eslikarbazepin og okskarbazepin i kombinasjon med brivaracetam. Men det ble funnet en signifikant lavere C/D-ratio for pasientene som brukte karbamazepin, dette har ikke blitt studert tidligere. Det var kun tre pasienter som brukte karbamazepin i kombinasjon med brivaracetam, dermed var det for få pasienter til å vurdere den kliniske betydningen av dette. Men da serumkonsentrasjonen i snitt var 45 % lavere for disse pasientene vil de ha behov for en høyere dose brivaracetam, og det er fare for dårligere effekt dersom dette ikke blir tatt hensyn til.

Brivaracetam- og levetiracetamprøver

Over halvparten av alle pasientene som bruker brivaracetam i Norge har tatt serumkonsentrasjonsmålinger som har blitt sendt til laboratoriet på SSE. Dette er et positivt resultat med tanke på å nå ut til ulike behandlere i landet og for å understreke viktigheten av individualisering av behandling. TDM blir brukt for å ta hensyn til individuelle variasjoner i serumkonsentrasjon og for å få mer kunnskap om farmakokinetisk variasjon, som er særlig viktig når et nytt legemiddel blir tatt i bruk. Det var flere kvinner enn menn som fikk analysert blodprøvene, dette stemmer overens med resultatet fra reseptregisteret som fant en høyere andel kvinnelige enn mannlige brukere, se avsnitt under om reseptregister. Det ble funnet at

pasientene hadde stor variasjon i serumkonsentrasjon i forhold til dose, og dette samsvarer med tidligere resultater som tilsier at alle antiepileptika har utstrakt farmakokinetisk variasjon (34). De fleste pasientene brukte en dose på mellom 50 og 200 mg som anbefalt, og 96 % lå innenfor det foreslåtte referanseområdet som nylig ble innført, på 1 – 10 µmol/L som ser ut til å være realistisk. Selv om det ikke ble funnet en god lineær korrelasjon mellom dose og konsentrasjon brukte de fleste pasientene en dose innenfor det anbefalte området og hadde en serumkonsentrasjon innenfor referanseområdet. (87). Tre av prøvene lå over referanseområdet, sett bort i fra prøven som ikke var medikamentfastende. Årsaken kan være at brivaracetam delvis metaboliseres via CYP 2C19, som er utsatt for genetisk variasjon, noen pasienter regnes som «poor metabolizers» og vil dermed ha høyere serumkonsentrasjoner i forhold til dose enn øvrige pasienter (104). Høye serumkonsentrasjoner i forhold til dose kan også skyldes at pasienten har tatt en høyere dose enn forskrevet, eller ikke var medikamentfastende ved prøvetidspunktet, dette er illustrert blant annet ved prøven som ikke var medikamentfastende ved prøvetidspunktet og har den høyeste serumkonsentrasjonen i forhold til dose. For pasientene som brukte levetiracetam ble det også sett en utstrakt farmakokinetisk variasjon. Referanseområdet til levetiracetam er godt etablert, men det er viktig å merke seg at disse resultatene ikke sier noe om effekten av legemiddelet, og at noen pasienter kan ha effekt selv ved konsentrasjoner under eller over referanseområdet. (87). Disse resultatene viser at brivaracetam, slik som levetiracetam og andre antiepileptika har utstrakt farmakokinetisk variasjon.

Reseptregisteret

Det ble sett at bruken av brivaracetam økte med over 200 % fra lanseringen i 2016 til 2017. Det var størst andel yngre og kvinnelige brukere både i 2016 og 2017. Dette kan komme av at det er en økende trend i forskrivningen av nyere antiepileptika i forhold til de eldre, grunnet en tilsvarende effekt, men bedre bivirknings og interaksjonsprofil (11, 73). Fordelingen av antall brukere i landet var også ganske likt i forhold til befolkningsgrunnlaget, som tilsier at forskrivningsmønsteret er likt, og at retningslinjene i stor grad blir fulgt over hele landet.

Pasienter med epilepsi prøver alltid medikamentell behandling først, dersom dette ikke virker blir de henvist til kirurgi dersom dette er mulig. Pasienter som blir henvist til kirurgi har gjerne hatt epilepsi i > 20 år, noe som kan forklare andelen av yngre pasienter som vises her (11). Det er også flere kvinnelige brukere, årsaken kan være at man i større grad prøver å unngå legemidler som kan være fosterskadelige slik som valproat som har god effekt mot både fokal

og generalisert epilepsi (106). Det kan derfor være at flere kvinner blir satt på annen farmakologisk behandling, også brivaracetam, selv om studier på bruk under graviditet mangler. Dette må nevrolog og pasient vurdere i fellesskap.

5.2 Metodediskusjon

I denne studien ble det hentet inn kliniske data for hver enkelt pasient av behandlende nevrolog, i tillegg til bruk av spørreskjemaer og innhenting laboratoriedata for å studere farmakokinetisk variasjon i en pasientpopulasjon. Kombinasjonen av klinisk data, bruk av spørreskjema og studier av serumkonsentrasjonsmålinger gir et unikt og viktig innblikk i effekt, tolerabilitet og pasientenes oppfatning av bivirkningsbelastning, livskvalitet, epilepsibehandling, forekomst av depresjon og den reelle legemiddeleksponeringen i kroppen. Det finnes ingen eller få kliniske studier som tar for seg legemiddeleksponering i kroppen, i virkeligheten er det også få farmakokinetiske studier som også ser på serumkonsentrasjonsmålinger i forhold til dose effekt og tolerabilitet. Studien belyser derfor effekt og tolerabilitet av brivaracetam fra pasientens, behandlerens og fra et farmakologisk perspektiv.

Prospektiv og retrospektiv innhenting av kliniske data

Studien ble startet som en åpen prospektiv observasjonsstudie av pasienter over 18 år med refraktær epilepsi, men for å få et større datagrunnlag ble også pasienter inkludert retrospektivt. De kliniske dataene som ble innhentet var den samme for alle pasienter, uavhengig om de ble inkludert før eller etter at de begynte med brivaracetam. Pasientene som ble inkludert retrospektivt hadde ikke mulighet til å besvare spørreskjemaet som ble utdelt før oppstart og ved ettårskontrollen. Fordelen med denne observasjonsstudien er at den er uavhengig av et legemiddelfirma, og at alle aktuelle pasienter ble inkludert, slik som pasienter med psykisk utviklingshemming. Studien strakk seg over en lengre tidsperiode enn en vanlig klinisk studie som oftest varer inntil 2-3 måneder. Det ble også sett på pasienter som benytter ulike typer antiepileptika i tillegg til brivaracetam, i tillegg til at legemiddelets effekt i en behandlingsresistent gruppe ble studert og dokumentert. Studiedesignet var effektivt for å se på effekt og tolerabilitet av brivaracetam, men studien hadde ingen blinding, kontrollgruppe eller placebogruppe. Det er derfor ikke mulig å sammenligne effekten mellom pasienter som fikk brivaracetam som tilleggsmedikasjon og en kontrollgruppe som ikke fikk tillegg av brivaracetam.

Spørreskjema

Som en del av observasjonsstudien fikk pasientene som ble inkludert prospektivt utdelt et spørreskjema bestående av fire ulike deler, AEP, NDDI-E og to VAS-skalaer. Besvarelsen av spørreskjemaer er svært subjektive og sammenligning mellom pasienter og pasientgrupper er derfor vanskelig, da den individuelle oppfattelsen av bivirkninger og livskvalitet er stor. Derimot har det blitt vist at anerkjente verktøy i spørreundersøkelser slik som AEP og NDDI-E har god validitet og reliabilitet, og dermed også kan generaliseres (63, 70, 71). Tanken var i utgangspunktet at den individuelle pasienten og pasientgruppen i sin helhet skulle kunne sammenlignes før oppstart og etter ett år, men i en realistisk setting hvor tid og ressurser var en begrensning for å følge opp pasientene så tett som man ønsket, og at det i tillegg var færre nevrologer enn antatt som deltok i studien, var det dermed ikke gjennomførbart å gjennomføre alle ettårskontroller slik man ønsket. En del av disse kontrollene ble foretatt over telefon, og pasienten hadde da ikke mulighet til å fylle ut spørreskjemaet. SSE behandler pasienter fra hele landet, og for noen av disse var det vanskelig å skulle møte opp på SSE igjen etter ett år. Fordi det var få som svarte på spørreskjemaet etter ett år, og resultatene var sprikende kunne det ikke trekkes noen konklusjoner mellom pasientene som hadde besvart spørreskjemaet før og etter oppstart.

Terapeutisk legemiddelmonitorering

Bruk av serumkonsentrasjonsmålinger er en rutinemessig del av pasienter med refraktær epilepsi i Norge (1, 40). Standarden for prøvene er at de tas medikamentfastende om morgenen. I farmakokinetiske studier ser man som oftest på den siste gjeldende prøven for hver enkelt pasient, hvor dose også oppgis (48). For levetiracetam ble denne standarden brukt, men for brivaracetamprøvene ble alle målinger tatt med, selv om dette medførte at den samme pasienten kunne ha flere målinger. Dette ble gjort for å sette fokus på farmakokinetisk variasjon, selv om dette også kan medføre skjevhet i resultatet dersom en pasient for eksempel har dårlig etterlevelse, og i tillegg mange prøver som vil medføre et lavere dose - konsentrasjonsforhold. Dårlig etterlevelse kan også medføre terapivikt og dermed også rekvisisjon av flere serumkonsentrasjonsmålinger som ytterligere kan forskyve resultatet. Skjevheten kan derimot utlignes dersom pasientpopulasjonen er stor (107). For å kunne trekke konklusjoner om farmakokinetisk variasjon er det viktig at også dose er oppgitt på rekvisisjonsskjemaene fra legene slik at dose - konsentrasjonsforhold kan beregnes. Prøver som ikke inneholdt denne opplysningen ble ekskludert fra studien. Det er viktig å merke seg at det ikke alltid er samsvar mellom legens forskrivning og pasientens faktiske bruk, i en nylig

studie har det blitt satt fokus på dette, og studien fant at det i 32 % av tilfellene ikke var samsvar mellom legens forskrivning og pasientens faktiske bruk, pasientene bruker både høyere og lavere dosering enn det legen har forskrevet og dette fører til feil i beregnet dose - konsentrasjonsforhold. I et stort datasett er det også større risiko for at enkelte ekstreme verdier blir inkludert, og disse kan gi store utslag på C/D ratioen. Manglende utfylling av rekvisisjonsskjemaene kan også bidra til at den beregnede variasjonen blir stor, som for eksempel dersom ikke pasienten er medikamentfastende eller at medikamentet har blitt brukt i akutte tilfeller ved status epilepticus, eller dersom prøven ikke er tatt ved steady state. Dette kan være noen av årsakene til den store farmakokinetiske variasjonen som ble funnet for levetiracetampasientene. (108). I dag er det kun laboratoriet på SSE som har en validert analysemetode for brivaracetam i Norge, og alle prøver blir derfor sendt dit, noe som minimerer den analytiske forskjellen som kan sees når prøver analyseres på ulike laboratorier, samtidig kan analytiske forskjeller (10 – 20 %) forekomme selv ved analyse ved samme laboratorium (109).

Gjennomgående for hele studien var overføring av data fra ett system til et annet, dette dreide seg om overføring av data fra behandlende nevrologer, systematisering og kvantifisering av spørreskjemabesvarelsene, avlesing og føring av serumkonsentrasjoner og doser både for levetiracetam og brivaracetam, fordi overføring av data i all hovedsak ble gjort av en person er det en viss fare for overføringsfeil, det var derfor stort fokus på nøyaktighet, presisjon og dobbelkontroll av resultater.

Veien videre

Det er få studier som tar for seg TDM-målinger og studerer effekt og tolerabilitet i forhold til serumkonsentrasjon, dette gir et viktig bilde på effekt og bivirkninger i forhold til den reelle legemiddeleksponeringen i kroppen. Det hadde vært interessant å følge disse pasientene videre, for å få et innblikk i langtidsbehandlingen og med større fokus på bruk av AEP, NDDI-E og VAS. Da kan også effekten av behandlingen vurderes på bakgrunn av bivirkningsbelastning, symptomer på depresjon og pasientens subjektive oppfattelse av behandling og livskvalitet. Det kunne også vært interessant å inkludere et større antall pasienter slik at farmakokinetisk variasjon kunne bli studert i mer detalj, og på gruppenivå. TDM-målinger og bruk av enzyminduserende antiepileptika som karbamazepin i en større pasientgruppe ville være interessant for å studere påvirkningen av serumkonsentrasjonen av brivaracetam nærmere. Videre ville det vært interessant å se på effekt, tolerabilitet og forekomst av psykiske

bivirkninger med brivaracetambehandling i forhold til behandling med det nyeste antiepileptikumet, padsevoniil.

6 Konklusjon

- Studien viser moderat effekt av brivaracetam i denne pasientgruppen med refraktær epilepsi. Effekten er tilsvarende som, men ikke bedre enn vist i tidligere publiserte studier med levetriacetam i lignende pasientgrupper.
- Halvparten av pasientene hadde symptomer på depresjon og 69 % hadde en bivirkningsoverbelastning før oppstart. Alle pasientene hadde tidligere prøvd annen farmakologisk behandling. Dette viser at denne pasientgruppen med refraktær epilepsi har mange utfordringer når det kommer til å evaluere effekt og tolerabilitet av et nytt antiepileptikum.
- En tredjedel av pasientene opplevde psykiske bivirkninger i form av irritabilitet og / eller aggresjon under behandlingen. Forekomsten var størst blant pasientene med psykisk utviklingshemming. Forekomsten av psykiske bivirkninger var høyere enn tidligere funn, og høyere enn i tilsvarende studier med levetiracetam.
- Tre pasienter opplevde å få språkproblemer under behandlingen, dette er ny og uventet bivirkning som vil bli rapportert til Relis og viser viktigheten av observasjonsstudier i klinisk praksis når et nytt antiepileptikum blir tatt i bruk i en heterogen pasientgruppe.
- Alle antiepileptika har utstrakt farmakokinetisk variasjon, dette ble også vist for brivaracetam. Brivaracetam påvirkes av enzyminduserende komedikasjon (karbamazepin). De fleste pasientene var innenfor det foreslåtte referanseområdet og brukte en anbefalt døgndose. Det understreker viktigheten av TDM-målinger for individualisert behandling, og at dosen ikke er et godt mål på legemiddeleksponering.

Referanser

1. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Landmark CJ. Felles referanseområder for antiepileptika. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2017;137(12-13):864-5.
2. Oslo universitetssykehus H, Norsk epilepsiforbund,. Generelt om medikamentell behandling 2017,juni 12 [Available from: <https://www.epilepsibehandling.no/index.php?action=showtopic&topic=vwDu6Yc8>.
3. Mahrer-Imhof R, Jaggi S, Bonomo A, Hediger H, Eggenschwiler P, Krämer G, et al. Quality of life in adult patients with epilepsy and their family members. *Seizure*. 2013;22(2):128-35.
4. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy research*. 2009;85(1):31-45.
5. 2018 BPG. Focal Seizures 2018, juni 6 [Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/544/pdf/544.pdf>.
6. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—A population based study. *Epilepsia*. 2015;56(5):699-706.
7. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2197-223.
8. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ : British Medical Journal*. 2014;348(feb28 2).
9. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy and Behavior*. 2008;12(4):501-39.
10. Svendsen T, Alfstad KÅ, Lossius MI, Nakken KO. Langtidsbivirkninger av antiepileptika. Tidsskrift for Den norske legeforening. 2016;136(4):324-7.
11. Oslo universitetssykehus H, Norsk epilepsiforbund, . Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi 2017, november 1 [Available from: <https://www.epilepsibehandling.no/index.php?action=showtopic&topic=SgEgbKat>.
12. Kerr MP, Mensah S, Besag F, De Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(11):2133-8.
13. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-Resistant Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):919-26.
14. Markham A. Brivaracetam: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(4):517-22.
15. Klitgaard H, Matagne A, Nicolas JM, Gillard M, Lamberty Y, De Ryck M, et al. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. 2016. p. 538-48.
16. Baftiu A, Johannessen Landmark C, Rusten IR, Feet SA, Johannessen SI, Larsson PG. Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders-a pharmacoepidemiological study and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(10):1245-54.
17. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
18. Mumoli L, Palleria C, Gasparini S, Citraro R, Labate A, Ferlazzo E, et al. Brivaracetam: review of its pharmacology and potential use as adjunctive therapy in patients with partial onset seizures [Corrigendum]. *Drug Design*. 2015;2015:6509-10.

19. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: Relationship to anti-convulsant properties. *European Journal of Pharmacology*. 2011;664(1):36-44.
20. Yates SL, Fakhoury T, Liang W, Eckhardt K, Borghs S, D'Souza J. An open-label, prospective, exploratory study of patients with epilepsy switching from levetiracetam to brivaracetam. *Epilepsy Behav*. 2015;52(Pt A):165-8.
21. Klein P, Diaz A, Gasalla T, Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. *Clinical Pharmacology : Advances and Applications*. 2018:1-22.
22. Bialer M, Johannessen SI, Koepp MJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T, et al. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Fourteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIV). II. Drugs in more advanced clinical development. *Epilepsia*. 2018;59(10):1842-66.
23. Biton V, Berkovic SF, Abou - Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: A phase III randomized, double - blind, placebo - controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(1):57-66.
24. Ben-Menachem E, Mameniškienė R, Quarato PP, Klein P, Gamage J, Schiemann J, et al. Efficacy and safety of brivaracetam for partial-onset seizures in 3 pooled clinical studies. *Neurology*. 2016;87(3):314.
25. Kwan P, Trinka E, Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a phase III, double - blind, randomized, placebo - controlled, flexible - dose trial. *Epilepsia*. 2014;55(1):38-46.
26. Arnold S, Badalamenti V, Diaz A, Gasalla T, McShea C, Whitesides J, et al. Conversion to brivaracetam monotherapy for the treatment of patients with focal seizures: Two double-blind, randomized, multicenter, historical control, Phase III studies. *Epilepsy Res*. 2018;141:73-82.
27. Yacubian EM, Guzmán Reyes F, Schiemann J, Liang W, Whitesides J. Efficacy, safety and tolerability of adjunctive Brivaracetam for treatment of partial-onset seizures: post-hoc analysis of results from Latin American patients. 2015. p. e160-e.
28. Miller JW, Goodkin HP, Dickinson S, Abou-Khalil BW. *Epilepsy*: Wiley; 2014.
29. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:815-46.
30. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
31. E. SI, Samuel B, Giuseppe C, B. CM, Jacqueline F, Laura G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
32. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit*. 2007;13(1):Ra1-7.
33. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery-pharmacokinetic variability. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(10):896-910.
34. Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):367-83.
35. Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurologia medico-chirurgica*. 2016;56(5):205-20.
36. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs*. 2008;22(1):27-47.
37. Nakken KO, Heuser K, Alfstad K, Taubøll E. Hvordan virker antiepileptika? *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2014;134(1):42-6.
38. Felleskatalogen. Atc-register 2018, august 8 [Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/atc-register/N03A>].

39. Baftiu A, Feet SA, Larsson PG, Burns ML, Henning O, Sætre E, et al. Utilisation and polypharmacy aspects of antiepileptic drugs in elderly versus younger patients with epilepsy: A pharmacoepidemiological study of CNS-active drugs in Norway, 2004-2015. *Epilepsy Research*. 2018;139:35-42.
40. Landmark CJ, Baftiu A, Burns ML, Mevåg MA, Feet SA, Reiter L, et al. Best mulig behandling med antiepileptika for den enkelte pasient! *Norsk farmaceutisk tidsskrift*. 2015;123(2):15-20.
41. Mitchell JW, Seri S, Cavanna AE. *Pharmacotherapeutic and Non-Pharmacological Options for Refractory and Difficult-to-Treat Seizures*. London, England 2012.
42. Sharma AK, Rani E, Waheed A, Rajput SK. Pharmacoresistant Epilepsy: A Current Update on Non-Conventional Pharmacological and Non-Pharmacological Interventions. *Journal of epilepsy research*. 2015;5(1):1.
43. Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRX*. 2005;2(1):86-98.
44. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*. 2006;129(1):18-35.
45. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo - corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta - analysis. Oxford, UK 2010. p. 7-26.
46. Kwan P, Brodie MJ. Early Identification of Refractory Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2000;342(5):314-9.
47. Moseley BD, Sperling MR, Asadi-Pooya AA, Diaz A, Elmouft S, Schiemann J, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam for secondarily generalized tonic-clonic seizures: Pooled results from three Phase III studies. *Epilepsy Research*. 2016;127:179-85.
48. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, 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(7):1239-76.
49. Perucca E. Is There a Role for Therapeutic Drug Monitoring of New Anticonvulsants? *Clinical Pharmacokinetics*. 2000;38(3):191-204.
50. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Landmark CJ. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. 2018.
51. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54(3):405-14.
52. Wilder - Smith E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(2):320-
implementation of therapeutic drug monitoring).(Report). *Obesity, Fitness & Wellness Week*. 2017:1174.
53. Johannessen SI, Johannesse CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008;6(8): 929-39.
54. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526-48.
55. Bernard JP, Opdal MS, Khiabani H. General pharmacodynamic principles. *Generelle farmakodynamiske prinsipper*. 2006;126(16).
56. Rowland M, Tozer TN, Derendorf H, Hochhaus G. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications*. 4th ed. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
57. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiology of Disease*. 2014;72:217-23.

58. Johannessen Landmark C, I Johannessen S. Pharmacotherapy in epilepsy – does gender affect safety? *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(1):1-4.
59. Pisani LR, Nikanorova M, Landmark CJ, Johannessen SI, Pisani F. Specific Patient Features Affect Antiepileptic Drug Therapy Decisions: Focus on Gender, Age, and Psychiatric Comorbidities. *Curr Pharm Des*. 2017;23(37):5639-48.
60. van Dijkman SC, Alvarez-Jimenez R, Danhof M, Della Pasqua O. Pharmacotherapy in pediatric epilepsy: from trial and error to rational drug and dose selection – a long way to go. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2016;12(10):1143-56.
61. Mangoni AA, Jackson S. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004. p. 6-14.
62. Patsalos P. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clinical Pharmacokinetics*. 2004;43(11):707-24.
63. Panelli RJ, Kilpatrick C, Moore SM, Matkovic Z, D'Souza WJ, O'Brien TJ. The Liverpool Adverse Events Profile: relation to AED use and mood. *Epilepsia*. 2007;48(3):456-63.
64. Blume WT. Adverse Antiepileptic Drug Effects. *Epilepsy Currents*. 2010;10(1):11-2.
65. Robson C, McCartan K. Real world research : a resource for users of social research methods in applied settings. 4th ed. ed. Chichester: Wiley; 2016.
66. Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*. 2009;72(14):1223-9.
67. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*. 2004;62(1):23-7.
68. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, Baker GA, Lane S, Benn EK, et al. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology*. 2011;76(3):273-9.
69. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure*. 2009;18(6):429-33.
70. Kersten P, Kucukdeveci AA, Tennant A. The use of the Visual Analogue Scale (VAS) in rehabilitation outcomes. *J Rehabil Med*. 2012;44(7):609-10.
71. Rampling J, Mitchell AJ, Von Oertzen T, Docker J, Jackson J, Cock H, et al. Screening for depression in epilepsy clinics. A comparison of conventional and visual-analog methods. *Epilepsia*. 2012;53(10):1713-21.
72. Ben-Menachem E, Gilland E. Efficacy and tolerability of levetiracetam during 1-year follow-up in patients with refractory epilepsy. *Seizure*. 2003;12(3):131-5.
73. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
74. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016;22(1 Epilepsy):157-72.
75. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365(10):919-26.
76. Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):273-82.
77. Landmark CJ, Rytter E, Johannessen SI. Clinical use of antiepileptic drugs at a referral centre for epilepsy. *Seizure*. 2007;16(4):356-64.
78. Baftiu A, Feet SA, Larsson PG, Burns ML, Henning O, Saetre E, et al. Utilisation and polypharmacy aspects of antiepileptic drugs in elderly versus younger patients with epilepsy: A pharmacoepidemiological study of CNS-active drugs in Norway, 2004-2015. *Epilepsy Res*. 2018;139:35-42.

79. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):82-90.
80. Perucca E. Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res*. 2002;52(1):25-33.
81. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
82. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res*. 2011;95(1-2):51-9.
83. Brodtkorb E, Klees TM, Nakken KO, Lossius R, Johannessen SI. Levetiracetam in adult patients with and without learning disability: focus on behavioral adverse effects. *Epilepsy Behav*. 2004;5(2):231-5.
84. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):Cd001901.
85. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68(6):402-8.
86. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014;55(1):47-56.
87. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:271-80.
88. Nakken KO, Johannessen SI, Rytter E. Bivirkninger av nyere antiepileptika. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2000;120(26):3163-5.
89. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev*. 2007;13(1):57-78.
90. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):792-802.
91. Wiesmann UC, Baker G. Efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs-an internet study. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):533-9.
92. Henning O, Nakken KO, Lossius MI. People with epilepsy and their relatives want more information about risks of injuries and premature death. *Epilepsy Behav*. 2018;82:6-10.
93. Klees TM, Brodtkorb E, Nakken KO, Lossius R, Johannessen SI. Levetiracetam i behandlingen av epilepsi. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2003;123(11):1539-41.
94. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology*. 2003;61(5):704-6.
95. Mula M. Treatment-emergent psychiatric adverse events of antiepileptic drugs in epilepsy: how can we avoid them? *Neuropsychiatry*. 2011;1(4):371-6.
96. Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:643-57.
97. Zhu LN, Chen D, Chen T, Xu D, Chen SH, Liu L. The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Seizure*. 2017;45:7-16.
98. Kelly K, Stephen LJ, Brodie MJ. Levetiracetam for people with mental retardation and refractory epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5(6):878-83.

99. Sanon NT, Gagne J, Wolf DC, Aboulamer S, Bosoi CM, Simard A, et al. Favorable adverse effect profile of brivaracetam vs levetiracetam in a preclinical model. *Epilepsy Behav.* 2018;79:117-25.
100. Gómez-Arias B, Crail-Meléndez D, López-Zapata R, Martínez-Juárez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure.* 2012;21(8):588-94.
101. Stockis A, Lu S, Tonner F, Otoul C. Clinical pharmacology of levetiracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009;2(4):339-50.
102. Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs--A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav.* 2016;54:150-7.
103. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *Indian J Med Res.* 2017;145(3):317-26.
104. Dean L. Brivaracetam Therapy and CYP2C19 Genotype. In: Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, editors. *Medical Genetics Summaries.* Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
105. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology.* 2003;2(6):347-56.
106. Sisodiya SM. Valproate and childbearing potential: new regulations. *Pract Neurol.* 2018;18(3):176-8.
107. Skovlund E. Antall pasienter eller antall målinger?2018.
108. Mevaag M, Henning O, Baftiu A, Granas AG, Johannessen SI, Nakken KO, et al. Discrepancies between physicians' prescriptions and patients' use of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(1):80-7.
109. Williams J, Bialer M, Johannessen SI, Kramer G, Levy R, Mattson RH, et al. Interlaboratory variability in the quantification of new generation antiepileptic drugs based on external quality assessment data. *Epilepsia.* 2003;44(1):40-5.

vedlegg

Vedlegg 1

Oversikt over elder, nyere og de nyeste antiepileprika og hvilke indikasjoner de er registrert for.

Eldre	Preparatnavn	Indikasjon	Registrert i Norge
Acetazolamid	Diamax	Tillegg ved typiske absenser	Ja
Etosuksimid	Petnidan, Suxinutin, Zarontin	Absenser	Nei, godkjenningfritak
Fenobarbital	Fenemal, Fenobarbital	GTK*, myoklonier, fokale anfall	Ja
Fenytoin	Epinat, Fenytoin	GTK*, fokale anfall	Ja
Fosfenytoin	Pro-Epanutin	SE**, Anfallsprofylakse v. Kirurgi	Ja
Karbamazepin	Tegretol, Trimonil Retard	GTK*, fokale anfall, andre anfall	Ja
Klobazam	Frisium	Tillegg ved ukontrollerte fokale anfall, GTK	Nei, godkjenningfritak
Klonazepam	Rivotril	Fokale og generaliserte anfall	Ja
Primidon	Liskantin	GTK*, myoklonier, fokale anfall	Nei, godkjenningfritak
Sultiam	Ospolot	Brukes som tilleggsmedikasjon, alene mot godartet barneepilepsi, juvenil myoklonus epilepsi	Nei, godkjenningfritak
Valproat	Orfiril, Orfiril long, Orfiril retard.	fokale og generaliserte anfall, SE**	Ja
Nyere	Preparatnavn	Indikasjon	Registrert i Norge
Felbamat	Taloxa	Tillegg ved Lennox-Gastaut syndrom Behandlingsresistente fokale anfall	Ja
Gabapentin	Neurontin	Tillegg ved fokale anfall	Ja
Lamotrigin	Lamictal	Fokale og generaliserte anfall, Absenser	Ja
Levetiracetam	Keppra, Levetiracetam	GTK*, Generaliserte og fokale anfall, myoklonier	Ja
Okskarbazepin	Trileptal	Fokale anfall	Ja
Pregabalin	Lyrica	Tillegg ved fokale anfall	Ja
Tiagabin	Gabitril	Fokale anfall	Nei, godkjenningfritak
Topiramat	Topimax, Topiramat	GTK*, fokale anfall	Ja
Vigabatrin	Sabrilix	Tillegg ved fokale anfall, infantile spasmer	Ja
Zonisamid	Zonegran	Fokale anfall	Ja
Nyeste	Preparatnavn	Indikasjon	Registrert i Norge
Lakosamid	Vimpat	Tillegg ved fokale anfall	Ja
Perampanel	Fycompa	Tillegg ved fokale anfall	Ja
Retigabin	Trobalt	Tillegg ved fokale anfall	Nei, godkjenningfritak
Rufinamid	Inovelon	Tillegg ved Lennox - Gastaut syndrom	Ja
Stripentol	Diacomit	Tillegg ved Dravet syndrom med klobazam og valproat	Ja
Brivaracetan	Briviact	Tillegg ved fokale anfall	Ja

- Generalisert tonisk klonisk anfall, **Status epileptikus. Indikasjon og klassifisering av antiepileptika (38, 40).

Vedlegg 2

Prospektiv studie av effekt/tolerabilitet og farmakokinetisk variasjon av brivaracetam som tilleggsmedisasjon ved epilepsi

Dato i dag:

1. Registrering, oppstart med brivaracetam

Pasient: (Merkes med navn hos behandlende lege, erstattes med nummer når utleveres til forskningsgruppe) _____ Kjønn: Fødselsår: Dato:

Etiologi: _____ Varighet: _____

Epilepsiklassifisering: _____

Oppfyller inklusjonskriteriene: 18 år eller eldre, refraktær epilepsi, bruker andre antiepileptika

Ja

(eksklusjonskriterier: ikke oppfylte inklusjonskriterier, utviklingshemming, graviditet)

Oppstart med brivaracetam:

Dosering-opptrappingsplan: (mg/dag) _____

Antiepileptika i bruk:

Medikamentnavn	Døgndosering: mg per dag

Anfallssituasjon:

Anfallstype	Anfallshyppighet per tidsenhet

Andre legemidler? (reseptpliktige legemidler, legemidler uten reespt, p-piller, naturlegemidler eller kosttilskudd)

Medikamentnavn	

Avvikende organfunksjon? (Nyre-, lever-, hjertesvikt): Nei / Ja: _____

Sjekkliste

- Rekvirert blodprøve for serumkonsentrasjonsmåling av brivaracetam og alle andre antiepileptika i bruk Ja
- Rekvirert blodprøve for serumkonsentrasjonsmåling av Hb, Leuc, trc, Na, K, Krea, Asat, ALP, g-GT, fettsyrenivåer og thyriodea hormoner Ja
- EEG-registrering Ja
- EKG -registrering Ja

Vedlegg 3

Prospektiv studie av effekt/tolerabilitet og farmakokinetisk variasjon av brivaracetam som tilleggsmedikasjon ved epilepsi

Dato i dag:

Protokollnummer:

Oppfølging etter oppstart med brivaracetam, 3, 6 og 12 måneder eller ved avslutning før 12mnd

Oppfølging med brivaracetam:

Dosering i dag: (mg/dag) _____

Dosering videre: (mg/dag) _____

Antiepileptika i bruk:

Medikamentnavn	Døgndosering: mg per dag

Anfallssituasjon:

Anfallstype	Anfallshyppighet per tidsenhet

Andre legemidler? (reseptpliktige legemidler, legemidler uten resept, p-piller, naturlegemidler eller kosttilskudd)

Medikamentnavn	

Sjekkliste

Etter 3 og 6 måneder

- Rekvirert blodprøve for serumkonsentrasjonsmåling av brivaracetam og alle andre antiepileptika i bruk Ja

Etter 12 måneder/eller ved seponering:

- Rekvirert blodprøve for serumkonsentrasjonsmåling av Hb, Leuc, trc, Na, K, Krea, Asat, ALP, g-GT, fettsyrenivåer og thyriodea hormoner Ja
- EEG-registrering Ja
- EKG -registrering Ja
- Spørreskjema til pasienten Ja

Vedlegg 4

Prospektiv studie av effekt/tolerabilitet og farmakokinetisk variasjon av brivaracetam som tilleggsmiddel ved epilepsi

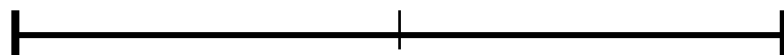
Dato i dag:

Navn:

Spørsmål til pasienten ved første kontroll og etter 12 mnd. eller ved avslutning

Hvor godt er din epilepsi regulert for tiden?

(sett et kryss på skalaen nedenfor)



Veldig
bra

Har du i de siste 4 uker vært plaget av noen av problemene eller bivirkningene som er listet
nedenfor? Vennligst kryss av

	Alltid/ofte	Av og til	Sjelden	Aldri
Ustøhet				
Trøtthet				
Uro, rastløshet				
Aggresjon				
Nervøsitet og/eller engstelse				
Hodepine				
Mistet hår				
Hudproblemer (kviser, utslett)				
Dobbeltsyn, tåkesyn				
Mageproblemer				
Konsentrasjonsvansker				
Problemer i munn eller gane				
Skjelving i hender				
Vektøkning				
Svimmelhet				
Søvnighet				
Depresjon				
Hukommelsesproblemer				
Søvnproblemer				
Andre bivirkninger				

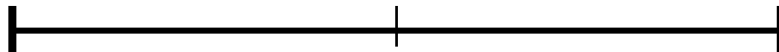
--	--	--	--	--

Vi vil spørre om ditt humør /stemningsleie: Du vil finne 6 setninger. Vennligst kryss av i hvilken grad setningen passer for deg:

	Alltid / ofte	Av og til	Sjelden	Aldri
Alt er en kamp				
Ingenting av det jeg gjør er riktig				
Jeg føler skyld				
Jeg vil heller være død				
Jeg er frustrert				
Jeg har problemer med å finne glede				

Totalt sett, hvordan vil du vurdere din livskvalitet for tiden? (sett et kryss på skalaen nedenfor)

Verst mulig livskvalitet



Best mulig livskvalitet

Vedlegg 5

PASIENTINFORMASJON OM BRIVARACETAM - et legemiddel mot epilepsi

Preparater

Briviact, *tabletter*: 10 mg, 25 mg, 75 mg og 100 mg, *mikstur*: 10 mg/ml.

Om brivaracetam

Brivaracetam (Briviact) brukes som tilleggsbehandling for å forebygge fokale anfall, med eller uten utvikling til generaliserte anfall, hos pasienter fra 16 år. Brivaracetam virker ved å hemme frigjøringen av stimulerende signalstoffer (glutamat) i hjernen, og reduserer sjansen for anfall.

Dosering

Startdose for pasienter fra 16 år er 50-100 mg daglig, fordelt på to doser. Dosen kan justeres opp til 200 mg i døgnet, etter vurdering av individuell respons. Noen pasienter trenger høyere doser.

Slik bruker du medisinen

Tabletten kan tas med eller uten mat, og skal svelges hel med et glass væske. Miksturen kan tas som den er eller fortynnes i f.eks. vann eller saft. Det er viktig å ta legemiddelet regelmessig og til samme tid hver dag for å få best mulig effekt. Behandling med brivaracetam må ikke avbrytes uten at dette er avtalt med legen.

Effekt

Det tar ca. to dager før mengden i blodet er stabil, dette gjelder også ved doseendringer. Det tar lenger tid før man får full effekt av behandlingen.

Forsiktighetsregler

Ved nedsatt leverfunksjon skal dosen tilpasses.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er tretthet, svimmelhet og mage- tarmplager som kvalme. Disse bivirkningene er ofte relatert til medisindosen og vil i de fleste tilfeller avta etter hvert. Infeksjoner kan oppstå. Psykiske bivirkninger som depresjon, irritabilitet og aggresjon kan forekomme.

Kombinasjon med andre medisiner

Oppgi alltid hvilke legemidler du bruker fast når andre legemidler (f.eks. antibiotika) blir forskrevet, siden noen legemidler og naturpreparater kan påvirke mengden brivaracetam i kroppen. Brivaracetam påvirker ikke konsentrasjonen av p-piller, og disse kan trygt kombineres.

Blodprøver

Metode for å måle mengden brivaracetam i blodet er etablert på laboratoriet på SSE. Mengden av brivaracetam i blodet bør følges nøye inntil effektiv konsentrasjon er nådd, deretter 1-2 ganger i året, også når anfallene er under kontroll. Referanseområdet er 1-10 µmol/L.

Graviditet og amming

Planer om graviditet skal alltid diskuteres med legen. Det er fremdeles usikkert om brivaracetam kan påvirke fosteret, og bruk under graviditet skal derfor nøye vurderes i hvert enkelt tilfelle. Det er ukjent om brivaracetam utskilles i morsmelk hos mennesker. Amming ved bruk av brivaracetam bør derfor vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Generell informasjon om epilepsimedisiner

Slik bruker du epilepsimedisiner

- Det er viktig å ta legemidler mot epilepsi regelmessig som avtalt med legen. Ta kontakt med behandlende lege eller med farmasøyt på apoteket dersom du er i tvil om noe som har med medisinene å gjøre.
- Legemidlet bør tas til omtrent samme tid hver dag for å få best mulig effekt. En dosett gjør kan gjøre det enklere å huske å ta medisinene regelmessig.
- Tabletter skal i utgangspunkt ikke deles eller knuses, med mindre det er angitt i pakningsvedlegget. Spør farmasøyten på apoteket dersom du er usikker.
- Hvis du glemmer å ta en dose, ta den så snart du oppdager det. Oppdager du det ikke før neste medisindose skal tas, vil det for de fleste være best å ta begge dosene samtidig. Hos barn er det vanlig praksis å gi morgendosen dersom det oppdages før lunsj at den er glemt. Om det oppdages senere på dagen at dosen er glemt gis vanlig dose om kvelden.
- Hvis bruken av epilepsimedisin skal avsluttes, er det viktig at dette gjøres i samarbeid med legen. Dosen må reduseres gradvis over tid (uker til måneder) for å unngå økt anfallsrisiko. I sjeldne tilfeller kan det være nødvendig å avslutte behandlingen raskere, for eksempel ved alvorlige bivirkninger, må det KUN gjøres etter avtale med lege.

Mat og drikke

Epilepsimedisiner bør tas i forbindelse med måltid. Da blir nivået av medisin i blodet jevnere og risiko for bivirkninger blir mindre. Dessuten kan det være lettere å huske å ta medisinen.

Alkohol

Legemidler mot epilepsi kan forsterke virkningen av alkohol og omvendt, med økt tretthet og redusert reaksjonsevne som følge. Alkohol bør derfor brukes med forsiktighet. De fleste som har epilepsi og bruker epilepsimedisiner, tåler å drikke noe alkohol. Noen vil kunne oppleve økning av anfall ved bruk av alkohol, uavhengig av hvilke medisiner de bruker.

Forsiktighetsregler

Reaksjonsevnen kan påvirkes, og bilkjøring og betjening av maskiner bør unngås inntil man vet hvordan man reagerer på legemidler mot epilepsi. Noen få personer som får behandling med legemidler mot epilepsi har hatt tanker om å skade seg selv eller begå selvmord. Kontakt lege dersom du får symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker.

Kombinasjon med andre medisiner

Noen legemidler mot epilepsi kan redusere eller øke effekten av andre legemidler. Dette gjelder både andre epilepsimedisiner og helt andre legemidler som for eksempel p-piller eller antikoagulasjonsmidler, men også enkelte antibiotika. Oppgi alltid hvilke legemidler du

bruker fast når andre legemidler (f.eks. antibiotika) blir forskrevet. Noen helsekostprodukter kan også påvirke epilepsimedisiner. Informer legen din om du bruker slike preparat.

Oppfølging av behandlingen

Det tas jevnlig blodprøver ved bruk av epilepsimedisiner for å måle mengden medisin i blodet. Disse målingene brukes for å tilpasse doseringen til den enkelte pasient. Nivået av medisin i blodet sammenlignes med et referanseområde. De fleste oppnår best balanse mellom effekt og bivirkninger med medisinnivå innenfor dette området. Snakk med legen din og annet helsepersonell om du opplever bivirkninger av behandlingen. Dette er viktig informasjon for å kunne tilpasse behandlingen best mulig.

Medisiner på utenlandsreise

Se informasjon på Legemiddelverket sine sider for informasjon om regler for å ta med legemidler på reise utenlands. Hvis du er i tvil om hva som gjelder for dine medisiner kan du spørre farmasøyten på apoteket.

[https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/rad-til-pasienter/10-medisintips-for-ferien#10\)-behov-for-å-ta-med-medisiner-inn-i-norge](https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/rad-til-pasienter/10-medisintips-for-ferien#10)-behov-for-å-ta-med-medisiner-inn-i-norge)

Graviditet og amming

Planer om graviditet skal alltid diskuteres med legen, slik at videre behandling og oppfølging kan planlegges i forhold til dette. Det anbefales at kvinner tar folsyretilskudd 4-5 mg per dag siste måned før planlagt graviditet og første trimester for å forebygge nevrالرrørdefekter. Man regner det som greit å amme samtidig med bruk av de fleste epilepsimedisiner på grunn av begrenset overgang til morsmelk. Likevel har man ofte begrenset erfaring, slik at det anbefales å være oppmerksom på unormal tretthet, dårlig sugeevne eller mistrivsel hos barnet. Ta i så fall kontakt med helsepersonell. Det kan bli nødvendig å redusere eller å avbryte ammingen. Ved bivirkninger hos barnet kan evt. konsentrasjonen i blodet hos barnet måles, og blandingsernæring (amming pluss tilskudd) vurderes. Da kan man gjerne amme rett før neste medisininntak (når konsentrasjonen hos mor er lavest). Fra barnet er 3 måneder er risikoen for bivirkninger mindre. Det er viktig at spørsmålet om amming tas opp med legen.

Andre opplysninger

Legemidler mot epilepsi er reseptbelagt. De fleste kan skrives på blå resept; refusjonskode G40/N88. For refusjonsberettiget bruk og eventuelle vilkår, se Legemiddelverket.no, Refusjonssøk (Refusjonslisten).

Vedlegg 6

Skjermdump av reseptregistersøk

folkehelseinstituttet

Startside Reseptregisteret

Statistikk fra Reseptregisteret

ATC/DDD-versjon: 2018

Merk alle Nullstill

Velg legemidler via Legemiddelgrupper

- ADHD-midler
- Allergimidler
- Antibiotika
- Antidepressiva
- Astma- og KOLS-midler

Velg legemidler via ATC-systemet Nullstill

- N03AX12 gabapentin
- N03AX14 levetiracetam
- N03AX15 zonisamid
- N03AX16 pregabalin
- N03AX17 stiripentol
- N03AX18 lacosamid
- N03AX21 retigabin
- N03AX22 perampanel
- N03AX23 brivaracetam
- N04 Antiparkinsonmidler
- N05 Psykoleptika
- N06 Psykoanaleptika
- Andre midler med virkning på N07 nervesystemet
- Antiparasitære midler, insekticider og P insektmidler

Velg legemidler via produktnavn og/eller virkestoff

Virkestoff Produktnavn

Måltall

- Antall brukere
- Brukere per 1000 innbyggere
- Befolkningsgrunnlag
- Omsetning i kroner
- Omsetning i doser (DDD)

Periode

- 2017
- 2016
- 2015
- 2014
- 2013
- 2012
- 2011
- 2010
- 2009
- 2008
- 2007
- 2006
- 2005
- 2004

Kjønn

- Begge kjønn
- Kvinne
- Mann

Alder

- Alle aldre
- 0 - 4
- 5 - 9
- 10 - 14
- 15 - 19

Bosted Merk regioner / fylker Nullstill

- Hele landet
- Helseregion Midt-Norge
- Helseregion Nord-Norge
- Helseregion Sør-Øst
- Helseregion Vest
- Akershus
- Aust-Agder
- Buskerud
- Finnmark
- Hedmark
- Hordaland
- Møre og Romsdal
- Nordland
- Nord-Trøndelag
- Oppland
- Oslo
- Rogaland
- Sogn og Fjordane
- Sør-Trøndelag

Velg format:

Vedlegg 7



Sandvika 10. august 2017

Taushetserklæring

Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo Universitetssykehus

Det bekreftes med dette at Hanna Lande Linge, masterstudent i farmasi fra NTNU, tilknyttet Program for farmasi, Institutt for naturvitenskapelige helsefag, OsloMet-storbyuniversitetet samler inn data til sitt masterprosjekt i farmakologi ved Seksjon for klinisk farmakologi, avdeling for farmakologi, og Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus (OUS) i løpet av studieåret 2017-18. Prosjektet omhandler bruk av det nye antiepileptikumet brivaracetam hos pasienter med refraktær epilepsi.

Datainnsamlingen inngår som del av et større forskningsprosjekt. Studenten har underskrevet taushetserklæring som helsefagstudenter. Hun vil ikke bruke data hun får tilgang til i oppgaven til annet formål enn det som er beskrevet, og alle data som benyttes i oppgaven er anonymisert og ikke identifiserbare.

Studien er godkjent av Regional etisk komité og personvernombud ved OUS.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Cecilie Johannessen Landmark'.

Cecilie Johannessen Landmark

Prosjektansvarlig, Seksjon for klinisk farmakologi, SSE, og

Veileder for masterprosjektet, OsloMet-storbyuniversitetet

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Hanna Lande Linge'.

Hanna Lande Linge

Masterstudent