

$$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger}} \times \text{pris} = \text{Rationel Farmakoterapi}$$

Seponering af epilepsimedicin

Af Noémi Becser Andersen *

Epilepsi er en kronisk tilstand med gentagne epileptiske anfald, som ofte kræver langtidsbehandling med et eller flere antiepileptika (AED). Hos ca. 60-70 % af patienterne opnås fuld anfaldskontrol med medicin. Mindst 50 % får bivirkninger af AED både somatiske symptomer og kognitive vanskeligheder. Træthed, reduceret psykomotorisk tempo, koncentrations- og hukommelsesproblemer er de hyppigste klager, som påvirker patienternes daglige funktion med tilhørende psykosociale konsekvenser. Efter seponering af AED ses betydelig bedring i både adfærdsrelaterede og kognitive funktioner. Selvom patienterne bliver kognitivt bedre, er der ikke evidens for en væsentlig bedre livskvalitet, viser et randomiseret kontrolleret studie hos voksne (N=150).

Epilepsibehandling vil være mest optimal, hvis der opnås anfaldsremission ved brug af udvalgte AED, og at seponering af disse ikke fremprovokerer recidivanfald.

Selv om der er mange fordele ved at komme ud af antiepileptisk behandling som at slippe for ubehagelige bivirkninger eller at slippe for epilepsidiagnosen, vil mange patienter hellere fortsætte med en livslang medicinsk behandling end at risikere recidivanfald, hvilket kan medføre alvorlige medicinske og psykosociale kon-

sekvenser. Patienterne kan nemlig risikere at miste deres job, tilladelse til at køre bil eller at få mindre (frakturer, tandskade) eller en mere alvorlige skade (biluheld, arbejdsskade).

Risk-benefit vurdering er derfor en væsentlig del af beslutningsprocessen før seponering af antiepileptisk behandling. Dette bør ske individuelt med hensyntagen til alle faktorer, som kan have betydning for øget anfaldsrisiko. Desuden skal der tages hensyn til de medicinske, juridiske og psykosociale konsekvenser. Patienterne og/eller de pårørende bør aktivt involveres i beslutningen efter fyldestgørende information.

Der findes ikke en evidensbaseret vejledning om seponering af behandling, men der foreligger en række undersøgelser af diverse aspekter af emnet, som vil guide os til en fagligt

forsvarlig anbefaling. Her vil kun de medicinske forhold blive gennemgået.

Seponering eller ej?

Efter længerevarende anfaldsfrihed er det altid relevant at vurdere, om epileptisk behandling kan seponeres. Dette er dels for at mindske risikoen for langtidsvirkning af AED, men også for at revurdere, om der fortsat er behov for medicinsk behandling i det hele taget.

I praksis bør man gøre overvejelser over, hvornår og hvordan det er forsvarligt at seponere epileptisk behandling, hvilke risici for anfaldsrecidiv der er, og hvad konsekvenserne er for patienterne (Tabel 1). Desuden er der modstridende data, om der kan opnås tilfredsstillende anfaldskontrol ved genoptagelse af antiepileptisk behandling efter recidivanfald, eller om

Tabel 1. Praktiske overvejelser ved seponering af antiepileptisk behandling.

1. Hvornår bør seponering af AED overvejes?
2. Hvor stor er risikoen for anfaldsrecidiv?
3. Hvor hurtigt kan seponeringen gennemføres?
4. Kan man opnå lige så god anfaldskontrol efter recidivanfald ved genoptagelse af antiepileptisk behandling som før seponeringen?
5. Hvor lang tid efter genetableret medicinsk behandling tager det at opnå anfaldskontrol igen efter recidivanfald?
6. Er der risikofaktorer for dårlig prognose efter genoptagelse af medicinsk behandling?
7. Hvilke psykosociale konsekvenser skal man tage hensyn til ved seponering af AED?

* Epilepsihospitalet i Dianalund

man risikerer, at epilepsien bliver svær at behandle.

Hvor stor er risikoen for anfaldsrecidiv? Hvornår kan epilepsimedicin seponeres?

Af de $\frac{2}{3}$ af patienterne, som opnår fuld anfaldskontrol ved behandling med AED, vil en mindre del få spontan remission efter nogle år, hvor seponering af AED vil kunne gennemføres uproblematisk.

En populationsbaseret prospektiv undersøgelse har vist, at omkring 90 % af patienterne opnåede 1 års anfaldsfrihed, 86 % opnåede 3 års anfaldsfrihed og 68 % af patienterne var i remission i 5 år. Halvdelen af patienterne var fortsat anfaldsfri efter 9 år.

Anfaldsrisikoen i diverse studier er rapporteret mellem 12 % og 63 % med minimum follow-up på 2 år efter seponering af AED. Metodologiske og designmæssige forskelle kan formentlig forklare den store variation i resultaterne. I et randomiseret studie er der fundet tilbagefald hos 41 % 2 år efter seponering i modsætning til 22 % hos patienter under fortsat behandling. I et nyere studie er der rapporteret en væsentligt lavere tilbagefaldsrate (19 %), hvor inklusionskriterierne var strammet til kun at inkludere patienter i monoterapi med minimum 2 års anfaldsfrihed, hvor det forrige studie repræsenterede en bredere epilepsipopulation uden sortering.

Det kom frem i en kritisk gennemgang af 28 studier (> 4.500 patienter), at børnene havde større chance

for 2 års anfaldsremission (61-91 %) efter medicinseponering end voksne (35-57 %). I en 5 års opfølgning af 89 børn med kryptogen fokal epilepsi fandtes der ikke signifikant forskel mellem seponering af AED efter 1 år og 2 års anfaldsfrihed. Flere randomiserede studier af i alt 924 børn viste, at risikoen for anfaldsrecidiv hos børn var signifikant lavere ved seponering af AED efter mindst 2 eller flere års remission.

Risiko for anfaldsrecidiv efter seponering af AED var højest i de første 12 måneder med en relativ risiko (RR) på 25 %, og derefter faldt risikoen med tiden, viste en meta-analyse af publicerede data fra 1992. Ligeledes viste en nyere undersøgelse, at anfaldsgenembrud skete hyppigst mellem 6-9 måneder efter medicinseponering, hvorefter risikoen var faldende med en halvering mellem 12 og 24 måneder.

Hvilke faktorer bør man tage hensyn til ved risikovurdering for recidivanfald?

Diverse faktorer som ætiologi, epilepsi og anfaldstype, alder ved epilepsidebut, sygdomsvarighed, anvendte AED og EEG-abnormiteter formodes at have indflydelse på anfaldsrisiko (Tabel 2).

Ved gennemgang af 28 studier har de fleste af dem vist, at børn (<10-12 år) har større chance for en vellykket medicinseponering både med en lavere risiko for recidivanfald og også med færre psykosociale komplikationer i forbindelse med anfaldet. Neurologisk udfald og mental retardering giver signifikant øget risiko for anfaldsrecidiv. Der er få studier, som har analyseret betydningen af epilepsi- og anfaldstype. Ved visse epilepsisyndromer som fx juvenil myoklon epilepsi er

risikoen for anfaldsrecidiv næsten 100 % efter medicinseponering, mens der ved benign børneepilepsi med centro-temporale spikes kan forventes spontan remission hos de fleste patienter.

EEG-abnormitet har begrænset prædiktiv værdi ved medicinseponering. Kun hos børn fandtes signifikant øget anfaldsrisiko ved abnormt EEG forud for seponering af AED. Der er dog modstridende data i litteraturen, om eksisterende EEG-forandringer har en prognostisk betydning hos voksne, selv om der er beskrevet øget risiko ved abnormt EEG. En oversigt af 14 studier viste, at EEG-forandringerne ingen indflydelse havde på prognosen (hos voksne?). Der mangler undersøgelser om betydningen af EEG-optagelsens længde og EEG-forandringeres karakter (epileptiform og lavfrekvent aktivitet).

Behandlingsophør kan normalt ikke anbefales ved symptomatisk epilepsi, juvenil myoklon epilepsi (trods normalisering af EEG under behandling), Lennox-Gastaut syndrom (generaliserede anfald med start i barndommen og oftest ledsaget af mental retardering), partiel epilepsi og ved abnormt EEG hos børn. Det samme gælder ved epilepsidebut i voksen alder og for epilepsi på baggrund af neurologisk sygdom med underliggende patologi (Tabel 3).

Andre faktorer som fx sygdomsvarighed, de anvendte AED i mono- eller polyterapi, alder på seponeringstidspunktet, køn og anfaldstype har ikke signifikant betydning for prognosen efter medicinseponering.

Hvordan skal epilepsimedicin seponeres?

Der findes ikke klare retningslinjer for seponeringsmetode. Et enkelt rando-

Tabel 2. Risikofaktorer, som kan have indflydelse på anfaldsrecidiv.

1. Epilepsidebut
2. Ætiologiske faktorer
3. Neurologisk deficit
4. Epilepsi syndrom og anfaldstype
5. EEG-abnormiteter
6. Sygdomsvarighed
7. Antal og type af AED
8. Alder ved medicinseponering
9. Køn
10. Familiære dispositioner
11. Kombination af risikofaktorer

Tabel 3. Højrisikogruppe for anfaldsrecidiv ved seponering af behandling.

1. Epilepsidebut i voksen alder
2. Symptomatisk epilepsi
3. Partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering
4. Neurologisk lidelse, underliggende patologi
5. Visse epilepsisyndromer (juvenil myoklon epilepsi, Lennox-Gastaut syndrom)
6. Abnormt EEG hos børn

miseret studie hos børn har ikke vist evidens for, at anfaldsrisikoen kan reduceres væsentligt ved at vælge at seponere medicin langsomt over 9 måneder frem for en hurtigere seponering over 6 uger. Ved litteraturgen- nemgang er der ikke fundet data an- gående seponeringsmetode hos voksne. Der findes heller ikke data om mulige komplikationer ved seponering, som fx status epilepticus, mortalitet og morbiditet. Der er ikke fundet evi- dens for, at visse AED fx barbiturater og benzodiazepiner er vanskeligere at seponere end andre AED-typer. Fenobarbital er undersøgt i et randomiseret studie hos over 1.000 patienter med seponering efter 2 års anfaldsfrihed; der fandtes ikke signifikant forskel i anfaldsrisikoen i forhold til andre AED.

I praksis foretages medicinsepone- ring langsomt over 6 måneder, også for seponering af fenobarbital og ben- zodiazepiner. Det danske reference- program for epilepsi anbefaler også seponering over op til 6 måneder, men foreslår at forlænge aftrapnings- perioden ved seponering af barbitura- ter især ved længerevarende forbrug. Frem for AED-typen bør man tage særlig hensyn til lægemidlernes hal- veringstid, når man planlægger sepo- nering. På denne baggrund anbefales det at strække aftrapning af benzodia- zepiner (BZD) over måneder, afhæn- gigt af hvor længe patienten har væ- ret i BZD-behandling (ca. 1 måned per år, patienten har brugt BZD).

Dilemmaer vedrørende anfaldsrecidiv og prognose

Udover at vurdere anfaldsrisikoen bør man også vægte både medicinske og psykosociale konsekvenser af »genop- stået« epilepsi. Det er et stort di- lemma, om reetablering af antiepilep- tisk behandling pga. anfaldsrecidiv ef- ter flere års ro i epilepsien vil kunne give sufficient anfaldskontrol. Selvom tidligere rapporter har givet anledning til at tro på succes, er der fortsat ikke evidens for dette.

Patienterne spørger ofte i forbin- delse med drøftelse af en evt. medi- cinseponering, om der er risiko for, at deres epilepsi bliver svært behandle- lig, hvis de får behov for medicin igen.

Der er argumenter i litteraturen både for og imod dette, og risikoen for, at epilepsien bliver medicinsk intrakta- bel, skal også tages i betragtning ved beslutningen.

En gennemgang af 14 udvalgte studier (1980-2003) har vist, at 80 % af patienterne, som blev trappet ud af behandlingen efter mindst 2 års an- faldsfrihed, opnåede fuld anfaldskon- trol ved genoptagelse af behandling efter anfaldsrecidiv. Det skete inden for 1 år hos halvdelen af dem, mens det tog op til 5-12 år hos enkelte pa- tienter. Hos de resterende 20 % var epilepsien svær at behandle, og der kunne ikke opnås anfaldskontrol inden for 12 års opfølgning trods intensive- ret behandling.

Årsagen til, at epilepsien bliver medicinsk refraktær efter anfaldsreci- div, er ikke kendt. Teoretisk set kunne et recidivanfald repræsentere tilbage- fald af den originale epilepsi efter en længerevarende remission, men det er fortsat uklart, hvorfor det er svært at få kontrol over anfaldene igen. Man kunne forestille sig, at den originale epilepsi har været medicinsk refrak- tær, og en tilfældig lang remission har givet et falsk grundlag for medicinse- ponering.

Blandt patienter med behandlings- refraktær epilepsi, som er kandidater for kirurgisk behandling, har 8,5 % oplevet over 5 års anfaldsremission. Medicinseponering kan fremkalde en- keltstående rebound anfald, som ikke vil indicere langtidsbehandling. Kriteri- erne for denne anfaldstype er dog, at de opstår inden for 6 uger efter medi- cinseponering, og således er der kun en lille procent af alle recidivanfald, som falder i denne gruppe. Farmaka- resistens kan teoretisk relateres til medicinseponering, og det kan være induceret af seponeringsprocessen, hvis epilepsien først bliver refraktær efter udtrapning af AED. Disse teoreti- ske overvejelser kræver yderligere be- lysning, før spørgsmålet kan besvares.

Konklusion

Medicinseponering bør tilbydes efter omhyggelig og individuel risk-benefit vurdering af anfaldsrecidiv og konse- kvenser heraf inklusiv forventet effekt

af genoptaget AED-behandling. Lang- tidsbivirkninger af AED især hos børn, fertile kvinder og interaktioner mellem diverse lægemidler hos ældre med andre sygdomme vil støtte beslutning om medicinseponering efter mindst 2 års anfaldsfrihed. Det er dog ikke hensigtsmæssigt at seponere behand- lingen fx under graviditet. Hvis man vælger at seponere epilepsibehandling hos en kvinde i fertil alder, bør gravi- diteten planlægges sådan, at kvinden er medicin- og anfaldsfri i de forudgå- ende 6 måneder.

Et enkelt recidivanfald virker nor- malt ikke traumatiserende for patien- ter. De kommer sjældent til skade, og 80 % af dem bliver anfaldsfri efter genoptaget medicinsk behandling. Der er dog fortsat 20 %, som risikerer dår- lig epilepsikontrol trods livslang be- handling. Desuden kan patienterne få alvorlige psykosociale konsekvenser af et anfaldsgennembrud, som kan virke stigmatiserende, holde patienterne til- bage fra fritidsaktiviteter, hæmme de- res sociale samvær, men ikke mindst kan de risikere at miste deres køre- kort. Kørekortproblematik spiller en central rolle i beslutningsprocessen hos patienterne og har indirekte indfly- delse på, hvilket job de kan vælge og acceptere. Den nye kørekortvejledning ved neurologiske sygdomme blandt andet epilepsi vil desværre holde endnu flere patienter tilbage fra et for- søg på at seponere behandlingen.

Vi mangler fortsat en evidensbase- ret vejledning for seponering af an- tiepileptisk behandling, men sammen- fattende støtter de eksisterende data følgende anbefalinger:

1. Der er evidens for at vente i mindst 2 år efter anfaldsremission hos børn før seponering af AED, især hos dem med partiel epilepsi og hos dem, som har EEG-abnor- miteter.
2. Der er ingen evidens for klare ret- ningslinjer hos børn med generali- seret epilepsi, men hos dem med idiopatisk, generaliseret epilepsi kan seponering overvejes efter 1 års anfaldsfrihed.
3. Hos voksne anbefales at vente til 3-5 års anfaldsfrihed før man

overvejer medicinseponering pga. væsentligt højere anfaldsrisk end hos børn. Anbefalingen er baseret på en svag evidens (III/C), men voksne patienter har flere risikofaktorer blandt andet risiko for alvorlige psykosociale konsekvenser, som støtter en omhyggelig vurdering.

4. Der er evidens for, at kognitivt deficit forårsaget af antiepileptika forbedres efter ophør af medicinsk behandling, men det giver ikke signifikant løft i livskvaliteten.
5. Der er ingen evidens for, at langsom seponering af AED over 9 måneder vil mindske risikoen for anfaldsrecidiv hos børn, og det er slet ikke undersøgt hos voksne. Erfaring fra international klinisk

praksis taler for seponering over op til 6 måneder, hvor antal og halveringstid af AED frem for AED-type bør tages i betragtning.

6. Individuel seponeringsplan bør lægges efter omhyggelig risk-benefit prognosevurdering og grundig information til patienten samt pårørende, hvor patientens ønske ikke må negligeres.
7. Visse patientgrupper, som fx ældre, kvinder i fertile alder, og mentalt retarderede kræver særbehandling, hvor belysning af mere omfattende risk-benefit data er nødvendigt.

Seponering af epilepsibehandling er ikke en hastesag. Der skal regnes med god tid til at tage alle relevante

overvejelser, tid til information og tid til, at patienten vænner sig til tanken.

Efter beslutningen er taget, og patienten er både fysisk og mentalt parat, skal man vælge en tidsperiode, hvor et evt. gennembrudsanfald ikke hæmmer patientens normale livsførelse. Der anbefales fortsat opfølgning op til 2 år efter medicinseponering for at give patienten støtte samt mulighed for hurtig kontakt til faglig rådgivning og behandling, hvis nødvendigt.

Fremtidige prospektiv undersøgelser burde belyse de omtalte kontroversielle aspekter af seponeringsprocessen for at samle data til en evidensbaseret klinisk vejledning.

Referencer

Se artikel med referencer på www.irf.dk.

Benzodiazepiner igen igen

Af Birgit Toft, IRF

Sundhedsstyrelsen har i juni måned 2008 udgivet en ny vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler.

Den nye vejledning sigter bl.a. på at skærpe lægernes opmærksomhed på patienternes trafikikkerhed, når patienterne indtager afhængighedsskabende lægemidler.

Baggrunden er en lang række undersøgelser, der viser, at personer, der indtager benzodiazepiner og kører bil, har øget risiko for at blive involveret i trafikuheld. Risikoen er øget med en faktor 2-3. Tager man derudover stærkt smertestillende lægemidler eller drikker alkohol, stiger risikoen stærkt.

I vejledningen om ordination af afhængighedsskabende lægemidler er der sket en væsentlig stramning af lægens ansvar i forbindelse med udstedelse, fornyelse og bevarelse af kørekortet. Det er især benzodiazepinerne, der har fået opmærksomhed, idet det

nu er fastsat, at personer, der får ordineret visse benzodiazepiner med lang halveringstid, ikke kan anbefales at få kørekort. Disse benzodiazepiner er nævnt i et bilag til vejledningen, og der er også angivet værdier for andre benzodiazepiner, som ikke må overskrides, hvis man skal anbefale kørekort.

IRF har i foråret 2008 lagt vejledningsmateriale om nedtrapning ud på IRF's hjemmeside.

Kongevejen til en vellykket nedtrapning er en langsom nedtrapning med 10-20 % reduktion med 1-2 ugers interval – tilpasset de praktiske forhold med pakningsstørrelser og styrker for de enkelte benzodiazepiner. Reduktionen kan foregå med halve og kvarte tabletter. En tabletdeler kan købes på apoteket.

I nogle tilfælde kan man gradvist skifte den aktuelle benzodiazepindosis ud med diazepam, der har en lang halveringstid og små styrker og derfor er

egnet til en nedtrapning med kun én dosis i døgnet. Det er især benzodiazepiner med kort halveringstid, det vil være aktuelt at omlægge til diazepam.

Patienterne kan selv

IRF har fået flere henvendelser fra personer, som har henvendt sig om nedtrapning, og som selv vil forvalte nedtrapningen. Det vidner om, at nogen personer i befolkningen er motiveret for nedtrapning.

Patienterne kan henvises til www.medicinmedfornuft.dk, hvor de kan blive oplyst om afhængighed og nedtrapning.

Udsendelse af materialet

Det ovennævnte informationsmateriale til læger, lægens personale og borgere, som indtil nu kun findes på IRF's hjemmeside, bliver i efteråret i papirudgave udsendt til alle læger, der modtager Ugeskrift for Læger.