

Epileptiske anfall utløst av psykofarmaka

Blant pasienter med epilepsi finnes en betydelig psykiatrisk komorbiditet. Vanligst er affektive lidelser. Er de psykiatriske tilleggspåstandene alvorlige, bør psykofarmakologisk behandling overveies. Man bør imidlertid være oppmerksom på at psykotrope medikamenter, kanskje særlig fenotiaziner og klorazepin, kan senke anfallsterskelen og interagere farmakokinetisk med antiepileptika. Av den grunn bør dosene være lave, doseopptappingen langsam, og man bør jevnlig måle serumkonsentrasjonen av både det psykotrope og det antiepileptiske midlet.

Epilepsy lies in the borderland between what is understood conventionally as a province of psychiatry and a province of neurology

T.A. Betts (1)

Karl Otto Nakken

Karl.otto.nakken@epilepsy.no
Spesialsykehuset for epilepsi
G.F. Henriksens vei 23
1337 Sandvika

Ved nevrologiske lidelser generelt, og ved epilepsi spesielt, er det en betydelig psykiatrisk komorbiditet. Forekomsten av psykiatriske symptomer hos personer med epilepsi varierer noe, avhengig av definisjonen av slike symptomer og populasjonen som er studert. Psykiatriske symptomer er funnet hos 25–58 % (2). Vanligst er affektive lidelser (angst, depresjon), men også personlighetsforstyrrelser og psykoser forekommer. Mulige årsaker til økt forekomst av psykiatriske symptomer ved epilepsi er vist i ramme 1. Som oftest foreligger det en kompleks blanding av biologisk sårbarhet, særlig uttalt ved affeksjon av mesolimbiske strukturer og psykososiale belastninger.

De psykiatriske tilleggspåstandene kan av og til kreve medikamentell behandling. Psykofarmakologisk behandling av pasienter med epilepsi kan imidlertid være vanskelig, dels fordi psykotrope medikamenter kan senke anfallsterskelen (3) og dels fordi slike

medikamenter kan interagere med antiepileptika (4).

Vi har nylig hatt fire pasienter som illustrerer noen av de dilemmaer man står overfor ved behandling av epilepsipasienter med psykiatrisk tilleggspåstand.

Pasient 1. 53 år gammel mann. 21 år gammel var han utsatt for en trafikkulykke hvor han bl.a. fikk omfattende kontusjonsskader av begge frontallapper. Sju måneder etter ulykken fikk han symptomer på posttraumatisk epilepsi i form av et generalisert tonisk-klonisk anfall. Han fikk antiepileptika, først fenytoin, senere også fenobarbital. Likevel hadde han 7–8 krampeanfall de første fem årene etter hodeskaden. Senere var han anfallsfri i 25 år, hvorav han de siste ni ikke brukte antiepileptika. 51 år gammel ble han innlagt ved et psykiatrisk sykehus for en hypoman tilstand: redusert søvnbehov, oppskrudd tempo, høyt stemningsleie og assosiasjonsforstyrrelser. Han fikk olanzapin 5 mg, karbamazepin 500 mg og klonazepam 3 mg daglig. De maniske symptomene bedret seg gradvis i løpet av to måneder, hvorefter alle tre medikamenter ble seponert. Et halvt år senere fikk han residiv av de samme symptomene; men ble denne gang ikke innlagt i sykehus. Han fikk nå bare olanzapin 5 mg. Tre dager senere ble han funnet med et generalisert tonisk-klonisk anfall. Fordi man anså at han trengte olanzapin, valgte man å gi ham et antiepileptikum i tillegg, lamotrigin. Etter å ha kommet opp i 75 mg lamotrigin daglig fikk han imidlertid et allergisk hudutslett, hvorefter både lamotrigin og olanzapin gradvis ble seponert. Han har senere brukt 2 mg klonazepam og har verken hatt maniske symptomer eller epileptiske anfall.

Pasient 2. 53 år gammel kvinne. Hun fikk en fokal epilepsi av uklar årsak 15 år gammel. Anfallene var av generalisert tonisk-klonisk type med innledende versivbevegelser av hode og øyne mot høyre. Hun hadde gjennom mange år 5–15 anfall per år, til tross for behandling med flere antiepileptika, alene eller i kombinasjon: fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, primidon, acetazolamid, valproat og okskarbazepin. I 1993 valgte man å gi henne tilbake fenytoin, som hun selv mente gav best anfallsbeskyttelse. Med en liten fenytoindose, 150 mg daglig, som gav subterapeutiske serumkonsentrasjoner (20–30 µmol/l), ble hun gradvis bedre, og etter 1997 var hun anfallsfri.

Sommeren 2001 utviklet hun en paranoid psykose. Av psykiater ble hun behandlet med olanzapin 10 mg daglig. To dager senere ble hun innlagt ved lokalsykehuset på grunn av fem generaliserte tonisk-kloniske anfall. Fordi hun fortsatt hadde uttalte psykiatriske symptomer, valgte man å fortsette olanzapinbehandlingen, men omtrent en måned senere fikk hun et nytt krampeanfall. Hun ble på nytt innlagt ved lokalsykehuset. Serumkonsentrasjonen av fenytoin var ved innkomst 27 mmol/l. Hun var nå bedre av sine psykiatriske symptomer, og olanzapin ble seponert. Samtidig ble fenytoindosen økt til 250 mg daglig. Dette gav serumkonsentrasjoner på rundt 50 µmol/l. Hun har senere vært anfallsfri.

Pasient 3. 44 år gammel kvinne. Hun fikk en fokal epilepsi av ukjent årsak i 11-årsalderen. Til tross for optimale doser av flere antiepileptika, alene eller i kombinasjon, hadde hun i en årrekke flere ukentlige komplekse partielle anfall hvor hun kunne vandre rundt i ørske. Etter preoperativ utredning ved Statens senter for epilepsi fikk hun i 1990 utført en venstresidig temporallappreseksjon ved Rikshospitalet. Dessverre ble hun ikke anfallsfri. I 1997 ble det foretatt en utvidelse av reseksjonen i venstre temporallapp, og etter dette inngrepet ble hun helt anfallsfri. Etter vel to års anfallsfrihet ble antiepileptika gradvis trappet ned, først lamotrigin, senere karbamazepin. I februar 2001 var hun uten antiepileptika. Ved poliklinisk kontroll i mars 2001 var hun klinisk kjekk. EEG viste ingen epileptisk aktivitet. Dessverre var hun etter en skilsmisse kommet i en vanskelig psykososial situasjon og fikk psykologbehandling for en depresjon. Medio mars 2001 fikk hun dessuten citalopram, først 20 mg daglig, noe senere ble dosen økt til 40 mg daglig. Ca. to uker etter denne doseøkningen, og etter to dager med symptomer på gastroenteritt, fikk hun to generaliserte tonisk-kloniske anfall. Hun ble innlagt ved lokalsykehuset, hvor det ble påvist kompresjonsfrakturer av Th9 og Th11. Standard-EEG viste fortsatt ingen epileptisk aktivitet. Karbamazepin ble re-instituert, og citalopram ble byttet ut med oksazepam. Hun har senere vært anfallsfri.

Pasient 4. 50 år gammel kvinne. 42 år gammel fikk hun meningitt av tuberkuløs art. Den sentralnervøse infeksjonen ble komplisert med et høyresidig sentralt hjerneinfarkt med affeksjon av basalgangliene, en hydro-

cephalus som fordret ventrikuloperitoneal shunt og epileptiske anfall av kompleks partiell type med og uten generalisering til tonisk-kloniske anfall. Til tross for langvarig opptrening er hun fortsatt pleietrengende og har siden 2000 vært innlagt ved et habiliteringssenter. Som sekvele etter den sentralnervøse infeksjonen har hun en sentral venstresidig hemiparese og sviktende kognitive funksjoner, dessuten uttalt tretthet, initiativløshet og depressive trekk med nedstemthet og spisevegring. Etter noen spredte epileptiske anfall de to første årene etter infeksjonen ble hun anfallsfri med klonazepam 2 mg daglig. Etter vel fem års anfallsfrihet ble klonazepam gradvis seponert. På grunn av nedstemthet fikk hun fluoksetin 20 mg daglig fra høsten 2001. Da dette forsterket spisevegringen, ble det skiftet ut med mianserin 30 mg daglig. Vel tre uker etter seponering av klonazepam og fem dager etter start av behandling med mianserin fikk hun et generalisert tonisk-klonisk anfall. Fordi mianserin hadde effekt både på depresjonen og appetitten, har hun fortsatt med dette medikamentet, men fått tilbake klonazepam 2 mg daglig. Hun har senere vært anfallsfri.

Utløser psykofarmaka anfallene?

Epileptiske anfall er en sjelden, men alvorlig bivirkning av psykofarmaka. Når en pasient med epilepsi får en markert anfallsøkning eller det hos en anfallsfri pasient kommer et gjennombryddsanfall under psykofarmakologisk behandling, vil det alltid være vanskelig å vise at det er en kausal sammenheng mellom medikamentet og den økte anfallstendensen. Som ved mistanke om bivirkninger av legemidler generelt, vil det være alle grader av sannsynlighet for en årsakssam-

menheng (5). Denne øker hvis anfallet, eller anfallsøkningen, kommer i løpet av de ti første døgnene etter introduksjon av medikamentet eller etter en doseøkning og hvis det på ny oppnås anfallsfrihet eller habituell anfallsfrekvens etter seponering av medikamentet (6).

Som det fremgår av tabell 1 hadde de fire pasientene vært anfallsfrie i flere år (3,5–25 år) da de alle fikk et psykotropt medikament pga. psykiatiske symptomer. På dette tidspunktet ble tre ikke medisineret med antiepileptika, mens den fjerde ble behandlet med en subterapeutisk fenytoindose. Alle pasientene fikk generaliserte tonisk-kloniske anfall i løpet av kort tid (2–14 dager) etter å ha startet med medikamentet (tre pasienter) eller etter en doseøkning (én pasient). Alle pasientene er nå igjen anfallsfrie, tre etter å ha seponert det psykotrope medikamentet. En pasient blir fortsatt behandlet med mianserin, men har i tillegg fått et antiepileptikum.

Hos alle pasientene må det psykotrope medikament antas å ha utløst anfallene, selv om også andre anfallsutløsende faktorer kan ha vært medvirkende, slik som søvmangel og stress (pasient 1 og pasient 2), stress kombinert med en infeksjon (pasient 3) og nylig seponering av et antiepileptikum (pasient 4). Hvis seponeringen av klonazepam skulle forårsaket anfallsresidivet hos pasient 4, ville man forventet at anfallet hadde kommet under nedtrappingen eller nærmere seponeringstidspunktet.

Hvor ofte?

Det er svært få gode kliniske studier som belyser forekomsten av psykofarmakautløste epileptiske anfall (4). Mange publikasjoner er kasuistiske meddelelser (7). De få kliniske

Ramme 1

Faktorer som kan disponere for psykiatrisk komorbiditet ved epilepsi

- Den underliggende cerebrale sykdom/skade, særlig uttalt ved lesjoner i mesolimbiske strukturer
- De epileptiske anfall
 - Preiktalt. Prodromale dysforier
 - Iktalt. Affektive, kognitive, psyko-sensoriske og psykomotoriske symptomer
 - Postiktalt. Forvirring, utagering, kortvarige psykoser
 - Interiktalt. Schizofreniforme psykoser (sjelden)
- Hyppig opptredende, subklinisk, epileptogen aktivitet
- Epilepsibehandlingen
 - Antiepileptika. Kan påvirke sinnsstemning, atferd, kognisjon. Ev. psykoser
 - Epilepsikirurgi. De novopsykiatriske symptomer etter temporallappsreseksjoner
- Psykososiale faktorer
 - Stress knyttet til anfallenes uforutsigbarhet
 - Problemer i familie, skole, arbeid
 - Fordommer i befolkningen

ke og dyreeksperimentelle studiene som er gjort på dette feltet, har dessuten store metodiske begrensninger. Kliniske studier er hovedsakelig foretatt på psykiatiske populasjoner, og svært få på epilepsipopulasjoner.

Tabell 1 Pasientkarakteristika og kliniske data

	Pasient 1	Pasient 2	Pasient 3	Pasient 4
Epilepsitype	Symptomatisk lokalisasjonsrelatert epilepsi	Kryptogen lokalisasjonsrelatert epilepsi	Kryptogen lokalisasjonsrelatert epilepsi	Symptomatisk lokalisasjonsrelatert epilepsi
Epilepsidebut	21 år	15 år	11 år	42 år
Alder ved anfallsresidiv	51 år	53 år	44 år	49 år
Anfallsfri periode før anfallsresidiv	25 år	3,5 år	4 år	5 år
Bruk av antiepileptika før anfallsresidiv	Uten antiepileptika i 9 år	Fenytoin 150 mg	Uten antiepileptika i 3 måneder	Uten antiepileptika i 3 uker
Anfallstype ved anfallsresidiv	Generalisert tonisk-klonisk anfall	Generalisert tonisk-klonisk anfall	Generalisert tonisk-klonisk anfall	Generalisert tonisk-klonisk anfall
Psykotropt medikament (dose)	Olanzapin (5 mg)	Olanzapin (10 mg)	Citalopram (40 mg)	Mianserin (30 mg)
Tid mellom start av det psykotrope medikament og anfallsresidiv	3 dager	2 dager	14 dager (etter doseøkning)	6 dager
Mulige medvirkende faktorer til anfallsresidiv	Maniske symptomer med søvmangel og stress	Subterapeutiske serumkonsentrasjoner av fenytoin. Stress	Mage-tarm-infeksjon. Stress	?
Utfall	Olanzapin er seponert. Fikk klonazepam. Anfallsfri i 15 måneder	Anfallsfri i 12 måneder. Olanzapin er seponert. Fenytoindosen økt	Anfallsfri i 16 måneder. Citalopram erstattet med oksazepam. Karbamazepin er rekonstituert	Anfallsfri i 9 måneder. Har fortsatt mianserin. Klonazepam er rekonstituert

Ramme 2**Risikofaktorer med hensyn til psykofarmakainduerte epileptiske anfall***Medikamentrelaterte faktorer*

- Medikamenter av typen klorpromazin eller klorpromazin
- Rask doseopptapping
- Høye doser
- Polyterapi

Pasientrelaterte faktorer

- Epilepsi i sykehistorien
- Hjerneorganisk sykdom/skade
- Epileptiske forstyrrelse i EEG
- Gjennomgått elektrokonvulsiv terapi eller insulinsjokk
- Tidligere medikamentutløste anfall
- Langsom metabolisme
- Alkohol/medikamentabstinens
- Høy alder

Messing og medarbeidere fant at 1,7 % av epileptiske anfall registrert gjennom en ti-årsperiode var medikamentutløste (3). Den medikamentgruppen som hyppigst gav epileptiske anfall, var de psykotrope (35 %). Naturlig nok er det de eldste antipsykotika, som fentiazinene, som er best studert. Blant disse er det funnet en risiko for å kunne utløse epileptiske anfall på 0,3–5 % (6). Risikoen var høyest ved bruk av klorpromazin. Blant antidepressiver av typen imipramin har Peck og medarbeidere (8) gjennom en metaanalyse av 98 studier funnet en tilsvarende risiko på ca. 0,3 %. Risikoen ser ut til å være doseavhengig; jo høyere doser, desto høyere risiko. Blant de nye atypiske antipsykotika ser klorpromazin ut til å være medikamentet med høyest risiko for å kunne utløse epileptiske anfall. Studier foretatt før medikamentet kom på det amerikanske markedet, viste en anfallsrisiko på 2,9 %. Også her var risikoen doseavhengig (9). Et annet atypisk antipsykotikum, olanzapin, angis å ha et lavere potensial (ca. 0,9 %) enn klorpromazin for å kunne utløse epileptiske anfall (4). Anfallsrisikoen ansees å være lavere ved bruk av antidepressive midler av typen selektive serotoninreopptakshemmere i forhold til de trisykliske antidepressivene (10).

Hvilke anfallstyper blir fremkalt?

De aller fleste epileptiske anfall utløst av psykofarmaka er av generalisert tonisk-klonisk type (11). Det er mulig at mange krampeanfall har vært av sekundær generalisert type, idet den partielle anfallsstarten lett blir oversett (12). Ved klorpromazinbehandling er det også rapportert myoklonier (13). Både klor-

promazin og haloperidol har vært assosiert med kompleks partiell status epilepticus (14, 15).

Hvorfor utløses epileptiske anfall?

Ikke alle psykofarmaka har epileptogene egenskaper. Noen virker tvert imot antiepileptisk. Eksempelvis brukes anxiolytika av typen benzodiazepiner som anfallskuperende midler. De hever anfallsterskelen ved å øke den GABAerge inhibisjon gjennom å påvirke GABA-A-reseptorkomplekset (16). Det har også vært rapportert bedret anfallskontroll hos epilepsipasienter som fikk psykotrope medikamenter, særlig antidepressiver. Forklaringen kan være at enkelte slike medikamenter kan ha direkte antiepileptiske egenskaper. Hos noen pasienter kan medikamentet gi et lavere emosjonelt stressnivå, og farmakokinetiske interaksjoner kan hos noen medføre en høyere serumkonsentrasjon av samtidig brukte antiepileptika (4). Nefazodon kan eksempelvis øke serumkonsentrasjonen av karbamazepin med 50–150 %.

De fleste psykotrope medikamenter senker imidlertid anfallsterskelen. Mekanismene bak en slik prokonvulsiv effekt er ikke fullt ut kartlagt. Dopaminagonister er i dyreforsøk vist å virke antiepileptisk, og den epileptogene effekten av antipsykotika antas å være knyttet til medikamentenes evne til å blokkere dopaminerge reseptorer (17). Klorpromazin har en selektiv affinitet til mesolimbiske dopaminreseptorer, og dette kan kanskje forklare hvorfor medikamentet virker særlig epileptogent (12). Den epileptogene effekten av antidepressive midler er muligens en følge av disse preparatenes påvirkning av noradrenerge funksjoner (17).

Hvilke grupper er særlig utsatt?

Som det fremgår av ramme 2 er det risikofaktorer knyttet både til pasienten og til medikamentet. Det er innlysende at pasienter med hjerneorganisk sykdom eller skade, epilepsidiagnose og/eller epileptiske forstyrrelser i EEG er anfallsutsatte. Mange antiepileptika og psykofarmaka blir metabolisert av cytokrom P-450-systemet i leveren. Mens mange antiepileptika er enzyminduserende, er flere psykotrope medikamenter, særlig antidepressiver, enzyminhiberende (4). Dette gir økt risiko for farmakokinetiske interaksjoner. Tillegg av et enzyminduserende antiepileptikum kan gi et fall i serumkonsentrasjonen og dermed redusert effekt av et antipsykotikum. Karbamazepin reduserer eksempelvis serumkonsentrasjonen av klorpromazin og av risperidon med rundt 50 %. Tillegg av et antidepressiv kan tilsvarende gi økt serumkonsentrasjon av antiepileptika, med fare for intoksikasjon (6). Eksempelvis kan sertralin gi økte serumkonsentrasjoner av fenytoin og lamotrigin, mens fluvoksamin kan gi økte serumkonsentrasjoner av karbamazepin og fenytoin.

På grunn av genetisk polymorfisme er det en betydelig variasjon av isoenzymenes ka-

pasitet. For eksempel er det funnet at cytokrom P-450 (CYP) 2D6, som metaboliserer de sykliske antidepressivene, finnes i en relativt inaktiv form hos 3–10 % av den hvite befolkningen. Hos slike pasienter vil små doser antidepressiver kunne gi høye serumkonsentrasjoner (18). Det kan også forekomme farmakodynamiske interaksjoner mellom antiepileptika og psykotrope medikamenter. Eksempelvis er det rapportert nevrotoksiske symptomer hos pasienter som får en kombinasjon av litium og karbamazepin i doser som gir terapeutiske serumkonsentrasjoner (19).

Praktiske råd

Noen psykotrope medikamenter har epileptogene egenskaper. Likevel viser lang klinisk erfaring at slike medikamenter kan benyttes hos epilepsipasienter med psykiatrisk komorbiditet. Det bør imidlertid utvises forsiktighet, spesielt hos pasienter som ansees som særlig anfallsutsatte. Indikasjonen for det psykotrope medikamentet bør være god, doseopptappingen bør være langsom, og som ellers bør man tilstrebe den lavest mulig effektive dosen. Man bør søke å unngå medikamenter av typen klorpromazin og klorpromazin. På grunn av betydelig potensial for farmakokinetiske interaksjoner anbefales regelmessige målinger av serumkonsentrasjonen av både det psykotrope og det antiepileptiske medikamentet.

Ved et gjennombruddsanfall eller en anfallsøkning bør man vurdere å trappe ned det psykotrope medikament eller gi tillegg av et antiepileptikum, eventuelt optimalisere den pågående antiepileptiske behandlingen.

Jeg takker Svein I. Johannessen for verdifulle råd og kommentarer.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Messing RO, Closson RG, Simon RP. Drug-induced seizures: a 10-year experience. *Neurology* 1984; 34: 1582–6.
- Aldredge BK. Seizure risk associated with psychotropic drugs: clinical and pharmacokinetic considerations. *Neurology* 1999; 53 (suppl 2): 68–75.
- Cold JA, Wells BG, Froemming JH. Seizure activity associated with antipsychotic therapy. *DICP* 1990; 24: 601–6.
- Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 1323–9.
- Duncan D, Taylor D. Which is the safest antidepressant to use in epilepsy? *Psychopharmacol Bull* 1995; 19: 355–7.
- Devinsky O, Pacia SV. Seizures during clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 153–6.
- Sajatovic M, Meltzer HY. Clozapine-induced myoclonus and generalized seizures. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 367–70.
- Brodtkorb E, Sand T, Strandjord RE. Neuroleptic and antiepileptic treatment in the mentally retarded. *Seizure* 1993; 2: 205–11.
- Meldrum BS. The effect of psychotropic drugs on seizure threshold: animal studies. I: Trumble MR, red. *The psychopharmacology of epilepsy*. Chichester: John Wiley, 1985: 107–17.
- Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentrations. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 160–2.