

# Nytt AED med ny virkningsmekanisme

Brodie M et al.

Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy  
*Neurology* 2010;75:1-8.



**Bakgrunn:** Retigabin (RTG) er det første antiepileptikum som påvirker K<sup>+</sup>-kanaler. Det øker K<sup>+</sup>-strømmen gjennom cellemembranen, motvirker depolarisering og nedsetter nevronal eksitabilitet

**Hensikt:** Å undersøke effekt og tolerabilitet av tilleggsbehandling med RTG hos pasienter med refraktær fokal epilepsi.

**Metode:** Multisenter, randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie hos voksne med  $\geq 4$  fokale anfall/ mnd. RTG ble trappet opp i 4 uker til 12 ukers vedlikeholdsbehandling med enten 600 eller 900 mg daglig fordelt på 3 inntak.

**Resultater:** Til sammen 538 pasienter fordelt på de to måldosene og placebo kunne evalueres. 50 % anfallsreduksjon ble oppnådd hos 39 % med 600 mg ( $p < 0.001$ ), hos 47 % med 900 mg ( $p < 0.001$ ) og med placebo 19 %. Bivirkninger førte til seponering hos 8 % med placebo mot 17 og 26 % med henholdsvis 600 og 900 mg RTG. De vanligste bivirkninger var svimmelhet, somnolens, hodepine og fatigue.

**Konklusjon:** RTG var effektivt og ble tålt bra av de fleste pasientene.

**Egne kommentarer:** RTG har en unik virkningsmekanisme ved å forsterke K<sup>+</sup>-fluxen gjennom cellemembranen. Stoffet stabiliserer K<sup>+</sup>-kanalene i åpen posisjon ved å binde seg til områder på innsiden av kanalen. Det er også holdepunkter for en viss direkte GABAerg effekt.

RTG metaboliseres først og fremst ved glucuronidering, vesentlig via UGT1A4, det samme enzymet som omsetter lamotrigin. Acetylering spiller også en rolle. CYP 450 er ikke involvert og enzyminduserende egenskaper er ikke påvist. Det er ikke holdepunkter for at RTG påvirker effekten av p-piller. Metabolismen kan øke ved samtidig bruk av enzyminduserende legemidler som karbamazepin og fenytoin. Østrogener, slik som etinyløstradiol i p-piller og svangerskapshormoner, kan indusere UGT1A4-enzymet. Dette er kjent for lamotrigin, men foreløpig ikke undersøkt for RTG (så vidt jeg vet).

Halveringstiden er ca. 8 timer og medfører dessverre at RTG skal tas 3 ganger daglig.

Man kan tenke seg både gunstige og ugunstige farmakodynamiske interaksjoner mellom RTG og Na<sup>+</sup>-kanal-blokkere som karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin og fenytoin. Vi kan håpe at kombinasjonen av Na<sup>+</sup>-kanal-blokkering og K<sup>+</sup>-kanal-åpning fører til økt stabilisering av den nevronale cellemembranen uten at bruken blir begrenset av sentralnervøse bivirkninger. Vi venter på studier av effekt/ bivirkninger i forhold til komedikasjon.

Det er nå kjent at flere generaliserte idiopatiske epilepsisyndromer har sin årsak i mutasjoner i gener som koder for K<sup>+</sup>-kanaler. Ved autosomal dominant lateral temporallappsepilepsi synes LGI1-mutasjoner sekundært å påvirke K<sup>+</sup>-kanaler. Limbisk encefalitt har vært assosiert med K<sup>+</sup>-kanal antistoffer, sannsynligvis delvis mediert via LGI1-proteinet. Det skal bli spennende å se om RTG viser seg å kunne være spesifikk behandling ved noen av disse tilstandene eller om det viser seg ikke å ha effekt når K<sup>+</sup>-kanalene er mutert eller destruert av autoimmunitet.

RTG forventes å komme på det europeiske markedet i løpet av 2011, men den kliniske profilen av dette stoffet er foreløpig for en stor del ukjent. Det skal bli spennende å få erfaring med RTG i klinikken.