

Rationel FARMAKOTERAPI

Antiepileptika



Epilepsi defineres som gentagne, dvs. mindst 2, spontant optrædende anfaldsfænomener forårsaget af neuronal hypersynkronisering i enten centrale hjernestrukturer eller i lokaliserede områder af hjernebarken.

Epileptiske anfaldstyper

The International League Against Epilepsy (ILAE) har i 1981 foreslået en systematisk inddeling af epileptiske anfald:

1. Partielle anfald udløst fra afgrænsede kortikale områder. Disse anfald kan være simple (normal bevidsthed), komplekse (påvirket bevidsthed) eller sekundært generaliserede.
2. Generaliserede anfald udløst fra centrale cerebrale strukturer. Disse inddeles i typiske og atypiske absencer, myoklonier, kloniske, toniske, tonisk-kloniske og atoniske anfald.
3. Uklassificerbare anfald, hvor det ikke er muligt at afgøre, hvorvidt anfaldet er partielt eller generaliseret.

Epileptiske syndromer/sygdomme

ILAE opstillede i 1989 en klassifikation af epilepsier og epilepsisyndromer, som fortsat er et brugbart arbejdsredskab for genetiske undersøgelser samt for præparatvalg:

1. Lokalisationsrelaterede epilepsier.
2. Generaliserede epilepsier.
3. Epilepsier, som ikke kan klassificeres som 1 eller 2.
4. Specielle syndromer.

Behandlingsstrategi

Målet med medikamentel antiepileptisk behandling er anfaldsfrihed uden bivirkninger. Det opnås lettest ved monoterapi. Flerstofsbehandling giver kun yderst begrænset ekstra effekt, hvorimod bivirkningerne kan øges markant. En del patienter må imidlertid prøve flere forskellige præparater, før der opnås anfaldskontrol med et minimum af bivirkninger.

For enkelte antiepileptika er der dokumentation for et terapeutisk interval, hvor de fleste patienter opnår anfaldskontrol og ikke har væsentlige bivirkninger. Disse intervaller gælder imidlertid for grupper af patienter og må kun betragtes som et initialt målområde for den enkelte patient. Når behandlingen er indstillet, kan enkelte patienter godt ligge over eller under det terapeutiske interval med god anfaldskontrol og uden bivirkninger. Indikation for institution af antiepileptisk behandling og valg af præparat bør vurderes af neurolog eller pædiater.

Ældre antiepileptika

Nogle af de ældre præparater som *fenobarbital*, *fenytoin* og *primidon* bruges i dag kun i beskeden udstrækning og er sjældent eller aldrig hverken 1. eller 2. valgspræparater. En del patienter er dog fortsat i behandling med disse stoffer, hvis de hidtil har haft god effekt og få eller ingen bivirkninger. Præparaterne er meget billige sammenlignet med nyere antiepileptika (Tabel 1). Etosuximid er i dag indi-

MAJ 2001

Antiepileptika 1

Hjemmeside 4

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
<http://www.irf.dk>

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

ceret som 3. valgspræparat ved epilepsier med absencer, og acetazolamid (ATZ) er et ultimum refugium ved i øvrigt intraktable epilepsier, specielt med myoklone anfald (juvenil myoklon epilepsi) og fx børneabsencer.

Nyere antiepileptika

Karbamazepin (CBZ) er prototypepræparat til behandling af partielle anfald med eller uden sekundær generalisering samt primært generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald. CBZ har en del CNS-relaterede bivirkninger, som sædvanligvis elimineres ved langsom optrapning. Begyndelsesdosis er 100 mg til sengetid, stigende med 100 mg hver 2. dag til en vedligeholdelsesdosis på 600-800 mg dgl. fordelt på 2 (-3) doser. Der bør kun benyttes retard-præparater. Terapeutisk in-

terval er 20-40 µmol/l. Atrio-ventrikulært blok og behandling med MAO-hæmmere inden for de sidste 2 uger er absolutte kontraindikationer. Leverinsufficiens er en relativ kontraindikation.

Oxcarbazepin (OXC) er kemisk nært beslægtet med og har samme indikationsområde som karbamazepin. OXC er et prodrug, som hurtigt og fuldstændigt i leveren omdannes til det aktive mono-hydroxyderivat. Metaboliseringen af OXC foregår ved en reaktiv proces, modsat karbamazepin, som epoxideres via P450-enzymet i leveren. Dette er formentlig årsagen til, at OXC har færre bivirkninger end karbamazepin, idet man regner med, at CBZ-10,11-epoxidet, som er hovedmetabolitten ved karbamazepinmetaboliseringen, er hovedansvarlig for bivirkningerne

ved karbamazepin. Begyndelsesdosis er 300 mg ved sengetid stigende hver eller hver 2. dag med 300 mg til slutdosis på sædvanligvis 450-600 mg 2×dgl.

Valproat (VPA) er et bredspektret antiepileptikum med virkning på alle anfaldstyper. Førstevalgspræparat ved generaliserede idiopatiske (fx genetisk betingede) epilepsiformer. Ved børneabsenceepilepsi beskytter VPA, modsat etosuximid, mod de generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald. VPA kan indtages som éngangsdosis (aften/nat) og behøver ikke optrapning. Begyndelsesdosis er 1,0-1,2 g dgl. VPA har en række specielle bivirkninger som vægtøgning, tremor, hårtab, lever- og pancreaspåvirkning. Levertal skal fortsat kontrolleres hos alle, der er i VPA-behandling, før behandlingsstart og efter 1, 3, 6, og 12 måneder, omend leverpåvirkningen i praksis kun ses hos børn i polyterapi og inden for de første 6 måneder efter behandlingsstart.

Lamotrigin (LTG) er som VPA et bredspektret antiepileptikum. Førstevalgspræparat ved primært generaliserede anfald og epilepsier. LTG's halveringstid er i monoterapi ca. 30 timer. Kombinationsbehandling med leverenzyminducerende antiepileptika, fx karbamazepin, nedsætter halveringstiden til ca. 15 timer. Ved kombinationsbehandling med VPA stiger den til ca. 60 timer, og kombinationsbehandling med VPA kunne kaldes »økonomisk« farmakoterapi, idet LTG-plasmakoncentrationen flerdobles. LTG skal trappes langsomt op med 25 mg hver 14. dag for at undgå CNS-relaterede bivirkninger som hovedpine og indsovningsbesvær. Hos patienter i VPA behandling begyndes med 25 mg LTG hver 2. dag i 14 dage. LTG kan give hududslæt,

Tabel 1. Antiepileptika.

Generisk navn	Handelsnavn	Forkortelse	DDD	Pris per DDD
Ældre antiepileptika				
Fenobarbital	Fenemal »DAK«	PB	100 mg	0,70 kr.
Fenytoin	Fenytoin »DAK«	PHT	300 mg	1,05 kr.
Primidon	Mysoline	PRM	1.250 mg	2,75 kr.
Etosuximid	Zarondan	ESM	1.250 mg	5,25 kr.
Nyere antiepileptika				
Karbamazepin	Tegretol Retard	CBZ	1.000 mg	6,15 kr.
	Trimonil Retard		1.000 mg	4,40 kr.
Oxcarbazepin	Apydan	OXC	1.000 mg	8,95 kr.
Valproat	Deprakine Retard	VPA	1.500 mg	8,85 kr.
	Orfiril Retard		1.500 mg	11,30 kr.
	Delepsine Retard		1.500 mg	7,65 kr.
Lamotrigin	Lamictal	LTG	300 mg	38,55 kr.
Klonazepam	Rivotril	CZP	8 mg	5,35 kr.
Klobazam	Frisium	CLB	20 mg	2,85 kr.
Nyeste antiepileptika				
Gabapentin	Gabapentin »Parke-Davis«	GBP	1.800 mg	36,55 kr.
Vigabatrin	Sabrillex	VGB	2.000 mg	20,30 kr.
Tiagabin	Gabitril	TIA	30 mg	35,70 kr.
Topiramat	Topimax	TPM	300 mg	42,20 kr.
Fosfenytoin	Pro-Epanutin	FOS	450 mg	408,80 kr.
Levetiracetam	Keppra	LEV	2.000 mg	63,15 kr.

Pris per 30.04.2001. Tilskudsberettiget, undtagen Frisium og Pro-Epanutin.

som kan udvikles til et Stevens-Johnsons syndrom. Paracetamol kan reducere LTG-plasmakonzentrationen med 15-20%, hvorfor anden analgetisk behandling bør anvendes under LTG-behandling.

Klonazepam (CZP) og klobazam (CLB) er benzodiazepiner med effekt over for en række anfaldstyper. Ved CZP-behandling udvikler 10-15% af patienterne tolerance over for den antiepileptiske effekt. Præparaterne bruges kun i beskedent omfang.

Diazepam (DZP) bruges kun til intravenøs/rektal behandling af krampeanfald/ophobede krampeanfald og som infusionsbehandling ved status epilepticus.

Nitrazepam (NZP) benyttes ved enkelte epilepsiformer hos børn.

Nyeste antiepileptika

Gabapentin (GBP) er et relativt svagt antiepileptikum, der ligesom karbamazepin og oxcarbazepin er et analgetikum til neurogene smerter som postherpetisk neuropati og smertefuld diabetisk neuropati. Biotilgængeligheden reduceres ved stigende dosering. GBP er indiceret ved partielle anfald, og stoffet har kun få bivirkninger. Velegnet til behandling af ældre, fx ved postapoplektisk epilepsi. GBP udskilles uomdannet via nyrerne, hvorfor dosis skal være lavere hos ældre og hos patienter med reduceret nyrefunktion. Behandlingen kan initieres med 300-400 mg 1×dgl. stigende med 300-400 mg dagligt til en døgndosis på 900-3600 mg fordelt på 3 daglige doser.

Vigabatrin (VGB) er designet til irreversibelt at hæmme GABA-transaminase, hvorved GABA-konzentrationen og dermed den inhibitoriske neurotransmission i hjernen øges. VGB er særdeles effektivt til

symptomatiske anfald, fx pga. hjernetumor. Desværre viste det sig for et par år siden, at en del af patienterne udviklede irreversibel koncentrisk synsfeltsindskrænkning, hvorfor det er specialistbehandling. Mange patienter vil trappes ud af behandlingen, når de bliver oplyst om denne risiko. VGB bruges i dag kun til infantile spasmer, hvor det er særdeles effektivt, specielt når dette epilepsisyndrom er led i tuberøs sklerose.

Tiagabin (TIA) hæmmer GABA-genoptagelsen til neuroner og glia-væv fra den synaptiske kløft og øger dermed den inhibitoriske GABA-transmission. TIA er effektivt over for partielle anfald, men har en del CNS-relaterede bivirkninger.

Topiramat (TPM) virker specielt på partielle anfald i kombination med andet antiepileptikum. TPM skal trappes langsomt op med 25 mg hver 2. uge til en initial maldosis på 100-150 mg 2×dgl. Udover CNS-bivirkninger kan TPM give akroparæstesier og øget tilbøjelighed til at danne nyresten. Der skal derfor indtages meget væske under behandlingen. TPM kan også give voldsom appetitløshed og dermed

vægttab. Metaboliseringen af TPM øges af andre leverenzyminducerende antiepileptika. Der er ikke indikation for plasmamonitorering, ud over compliancekontrol, da der endnu ikke er dokumenteret et terapeutisk interval.

Felbamat (FBM) er særdeles effektivt, specielt hos patienter med multiple anfaldstyper, inkl. atoniske anfald som fx ved Lennox-Gastauts syndrom, som ikke kan behandles med ret mange andre stoffer. Kort efter markedsføringen blev det klart, at stoffet relativt hyppigt gav letal leverskade og aplastisk anæmi. FBM anvendes nu kun efter særlig tilladelse til patienter, som er vanskelige at behandle.

Fosfenytoin (FOS) er et prodrug, som hurtigt i organismen omdannes til fenytoin. FOS kan gives intravenøst eller intramuskulært uden problemer, hvorimod ekstravenøst injiceret fenytoin giver svære hudnekroser pga. den høje pH-værdi. FOS anvendes til initiering af profylaktisk fenytoinbehandling af status epilepticus eller hvor peroral fenytoinbehandling p.t. ikke kan gennemføres.

Tabel 2. Behandlingsforslag ved forskellige epileptiske anfaldstyper.

Anfald	1. valg	2. valg (prioriteret)
Partielle anfald Simple, komplekse og sekundært generaliserede anfald	OXC/CBZ	TPM, LTG, LEV, GBP, VGB, TIA, CZP/CLB (PHT, PB/PRM)
Generaliserede anfald		
Typiske absencer	VPA/LTG	ESM
Atypiske absencer	VPA/LTG	CZP, CLB, ESM
Myoklonier	VPA	LTG ¹ , PB, PRM, CZP
Tonisk/kloniske	VPA/LTG	TPM, OXC/CBZ, CZP/CLB (PHT, PB/PRM)
Atoniske	VPA/LTG	CLB, PB/PRM, CZP, FBM
Status epilepticus ²	DZP	CZP, VPA

1. Initialt i kombination med andet antiepileptikum. 2. Anfaldsbehandlingen skal umiddelbart kombineres med profylaktisk antiepileptisk behandling.

Tabel 3. Behandlingsforslag ved forskellige epilepsisygdomme/syndromer.

Epilepsisygdom/syndrom (listet efter debutalder)	1. valg	2. valg (prioriteret)
Neonatale anfald ^{1,2}	PB, CZP, DZP, NZP	OXC, CBZ
Infantile spasmer ² (West syndrom)	VGB eller ACTH/prednisolon	VPA, LTG, CZP, NZP
Lennox-Gastaut syndrom ²	VPA/LTG/CZP	TPM, OXC/CBZ, VGB CZP/NZP, TIA
Pyknoleptisk petit mal ² (børneabsencer/epilepsi)	VPA/LTG	ESM, CZP
Benign partiel epilepsi ¹ (fx Rolandisk epilepsi)	OXC/CBZ	GBP, LTG, VPA, PHT
Juvenil myoklon epilepsi ²	VPA/LTG	TPM/PRM, CZP/CLB, ATZ

1. Lokalisationsrelateret. 2. Generaliseret.

Levetiracetam (LEV) er et nyt anti-epileptikum med høj effektivitet som tillægsbehandling ved partielle epileptiske anfald. LEV har kun haft få bivirkninger i de hidtil publicerede klinisk kontrollerede undersøgelser. Hyppigste bivirkninger er asteni, svimmelhed og somno-

lens. Virkningsmekanismen er ukendt, og da stoffet ikke har andre kendte biologiske effekter, er virkningsmekanismen formentlig helt ny i anti-epileptisk sammenhæng. LEV er nemt at dosere og kræver ingen optrapning eller monitorering.

Valg af antiepileptikum

Præparatvalg til en epilepsipatient bør være evidensbaseret. Der er dog et subjektivt element i valget af antiepileptikum til den enkelte. Dels spiller lægens erfaringer med de enkelte præparater en rolle, og dels har patientens holdninger og forventninger til behandlingen indflydelse. Nogle patienter vil tolerere flere bivirkninger for at opnå rimelig stor sikkerhed for anfaldsfrihed, hvorimod andre vil prioritere lav bivirkningsrisiko og behagelighed, fx engangsdosering, højere. Nogle lægger stor vægt på lav behandlingspris, og der må så tages socio-økonomiske hensyn. Tabel 2 og 3 er mine forslag til behandling af epileptiske anfald og epilepsisyndromer.

Mogens Laue Friis
Neurologisk afdeling N
Odense Universitetshospital

Nyt på www.irf.dk

Institut for Rationel Farmakoterapi's hjemmeside bliver løbende udbygget. Følgende faciliteter tilbydes nu:

Månedssbladet Rationel Farmakoterapi

Alle tidligere numre er tilgængelige online, inklusiv referencelister til de faglige artikler

Kurser for praktiserende læger

Online information om
Institutts kurser samt
muligheder for tilmelding

Information om Instituttet

Værdigrundlag, strategier
og handlingsplan for Institut for
Rationel Farmakoterapi

Information om nye lægemidler

Instituttet udarbejder korte
»anmeldelser« af alle nye præparater,
der forventes at få en vis betydning
på det danske lægemiddelmarked

Personlige efteruddannelsesbesøg til praktiserende læger – og andre metoder til

kvalitetsudvikling af lægemiddelordinationer.
Se referat af seminar afholdt af Institut for
Rationel Farmakoterapi og Dansk Selskab for
Almen Medicin samt rapport af Aase Nissen,
cand.pharm. og MPH

Rygeafvænning

Referat af Institutts konference
om lægemidler til rygeafvænning på
Christiansborg, januar 2001

Behandlingsvejledninger

Instituttets retningslinier for anvendelse
af TNF-alfa hæmmende lægemidler