
Bivirkninger av nyere antiepileptika

LEGEMIDLER I PRAKSIS

KARL O. NAKKEN

Email: karl.otto.nakken@epilepsy.no

SVEIN I. JOHANNESSEN

ELISIF RYTTER

Statens senter for epilepsi
G.F. Henriksens vei 23
1337 Sandvika

I løpet av 1990-årene har vi fått en rekke nye antiepileptika som har gitt oss flere valgmuligheter i behandling av epilepsi. Noen av de nye medikamentene har en enklere farmakokinetikk, færre interaksjoner og en gunstigere bivirkningsprofil enn de gamle, så langt vi vet til nå. Ulempen er at de er vesentlig dyrere og at det foreløpig ikke er dokumentert at de har bedre effekt enn f.eks. karbamazepin, fenytoin og valproat. For mange pasienter med intraktable epilepsi har de nye antiepileptika vært en skuffelse idet svært få av pasientene (<5 %) er blitt helt anfallsfrie.

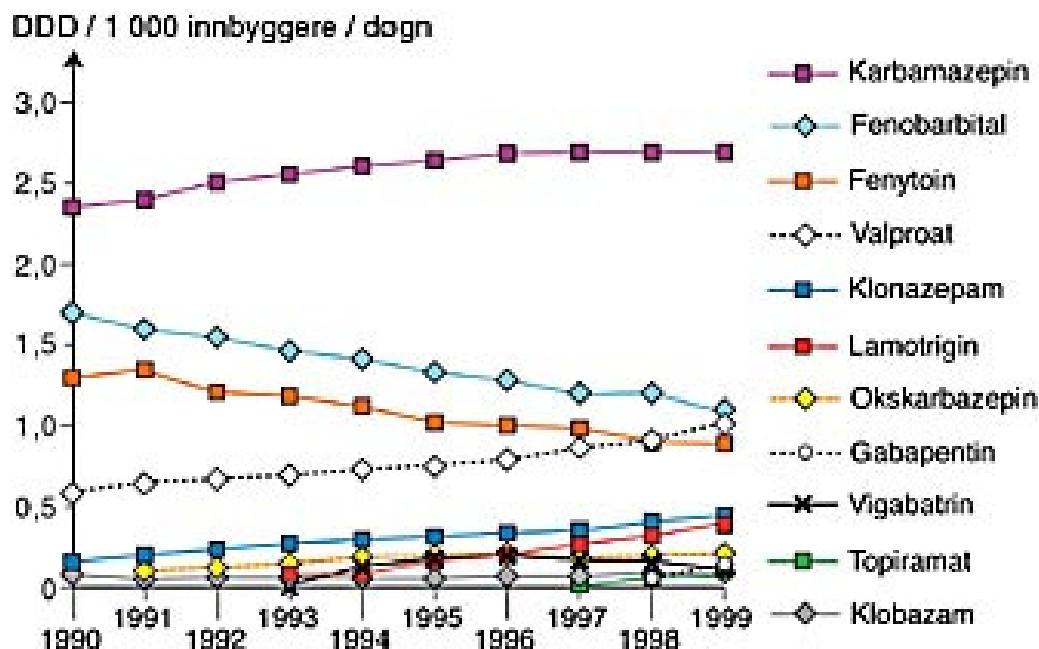
Mens farmakoterapi ved epilepsi i mange tiår var ensbetydende med fenobarbital og/eller fenytoin, har bruken av disse medikamentene gradvis avtatt, mens forbruket av karbamazepin og valproat har økt (fig 1) (1). I de senere år er det kommet en rekke nye antiepileptika, alle med noe forskjellige indikasjoner og virkningsmekanismer (tab 1, 2) (2 – 5). Selv om flere av de nye medikamentene har klare fordeler sammenliknet med de gamle, er deres plass i epilepsibehandlingen fortsatt uavklart. Dette skyldes at vi ikke kjenner mulige langstidsbivirkninger, og at vi fortsatt savner studier med henblikk på ulike subpopulasjoner hvor de nye medikamentene sammenliknes innbyrdes og med de gamle. Ikke i noen undersøkelser har de nye antiepileptika vist seg å være mer effektive enn de etablerte. Nye antiepileptika er bare unntaksvis førstehandsvalg, og er også mange ganger så dyre som de eldre medikamentene. Karbamazepin er førstvalg ved partielle anfall med eller uten sekundær generalisering og valproat ved

generaliserte anfall. Valproat, klobazam, lamotrigin og topiramat har effekt ved både partielle og generaliserte anfall. Her gis en kort presentasjon av de nye antiepileptika, med hovedvekt på bivirkninger.

Tabell 1

Nyere antiepileptika. (Indikasjoner og aldersgrupper iflg. Felleskatalogen 2000)

Medikament	Registrert	Indikasjon	Aldersgruppe
Vigabatrin (Sabrillex)	1993	Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall hvor andre antiepileptika ikke har gitt tilfredsstillende effekt.	Voksne
		Monoterapi ved infantile spasmer	Barn
Lamotrigin (Lamictal)	1994	Partielle anfall	Voksne og barn over 12 år
		Tilleggsmedikasjon ved partielle og/eller generaliserte anfall	Barn over 12 år
Felbamat (Taloxa)	1996	Tilleggsmedikasjon ved Lennox-Gastauts syndrom	Voksne og barn over 4 år
		Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall hvor andre antiepileptika ikke har gitt tilfredsstillende effekt	Voksne og barn over 14 år
Gabapentin (Neurontin)	1996	Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall	Voksne og barn over 12 år
Topiramat (Topimax) -	1997	Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall, generaliserte tonisk kloniske anfall, Lennox-Gastauts syndrom	Voksne og barn
Okskarbazepin (Trileptal, Apydan)	Registreringsfritak	Partielle anfall, generaliserte tonisk-kloniske anfall	Voksne og barn
Klobazam (Frisium)	Registreringsfritak	Generaliserte og partielle anfall	Voksne og barn
Tiagabin (Gabitril)	Registreringsfritak	Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall	Voksne
Levetiracetam (Keppra)	Registreringsfritak	Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall	Voksne
Zonisamid (Zonegran)	Registreringsfritak	Tilleggsmedikasjon ved partielle anfall	Voksne



Figur 1 Forbruk av antiepileptika i Norge i perioden 1990 – 99. Forbruket av felbamat og tiagabin er per 1999 £ 0,008 DDD/1 000 innbyggere/døgn. DDD = definerte døgndoser

Vigabatrin (Sabrilex)

Vigabatrin er en irreversibel hemmer av GABA-transferase, og ved å hemme nedbrytningen av GABA økes den GABAerge inhibisjon. Vigabatrin har i motsetning til de fleste andre antiepileptika ingen klinisk relevante interaksjoner som kan gi opphav til bivirkninger. Døsighet, hodepine og ataksi kan sees som doserelaterte bivirkninger, mens vektøkning og økt forekomst av alvorlige depresjoner og psykoser (2 – 4 %) kan være et problem ved langtidsbruk. Vigabatrin kan også gi en økning av enkelte generaliserte anfallsformer, særlig absenser. De siste par år er det rapportert synsfeltsutfall hos 20 – 40 % av pasienter som bruker vigabatrin. Synsfeltsutfallene er oftest asymptomatiske, utvikles over måneder eller år og er sannsynligvis irreversible. Muligens dreier det seg om en toksisk virkning av GABA på retinale celler (6). Pga. synsfeltsproblemene brukes vigabatrin nå bare som siste alternative tilleggsmedisasjon unntatt ved infantile spasmer, der det fortsatt er førstehåndsmiddel. Pasientene bør vurderes ved perimetri før behandlingsstart og hver 6. måned under behandlingen. Hvis synsfeltsutfall oppdages, bør seponering av vigabatrin vurderes.

Lamotrigin (Lamictal)

Lamotrigin er et bredspektret antiepileptikum med effekt både ved partielle og generaliserte anfall. De vanligste doserelaterte bivirkningene er tretthet, slapphet, diplopi, hodepine, ataksi, svimmelhet, nystagmus og insomni. Allergiske reaksjoner kan opptre hos 5 – 10 %, hyppigst hos barn. Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse eller hypersensitivitetssyndrom er rapportert hos opptil én av 100 barn og én av 1 000 voksne, vanligvis innen åtte uker etter behandlingsstart. Allergiske reaksjoner sees oftere når lamotrigin gis i tillegg til valproat, som hemmer

metabolismen av lamotrigin, eller ved for høy startdose og for rask doseopptrapping. Ny kunnskap om disse forhold, som gradvis har bidratt til en lavere startdose og en langsommere opptrapping, har gitt en betydelig redusert forekomst av slike alvorlige bivirkninger (7).

Felbamat (Taloxa)

De vanligste doserelaterte bivirkningene for felbamat er kvalme og oppkast, hodepine, anoreksi, vekttap, uklart syn, ataksi og insomni. Hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert hos opptil 4 % av pasientene. Felbamat har i dag en svært begrenset plass i epilepsibehandlingen, fordi det i løpet av relativt kort tid etter introduksjonen av medikamentet ble rapportert om flere tilfeller av aplastisk anemi og leversvikt. På verdensbasis er det per i dag registrert hhv. 27 og 14 pasienter med slike potensielt fatale komplikasjoner. Felbamat brukes derfor bare hos pasienter med spesielt refraktære anfall, f.eks. hos dem med Lennox-Gastauts syndrom, og disse må følges med blodprøver hver 2. uke under hele behandlingen (8).

Gabapentin (Neurontin)

Gabapentin ble lansert som et antiepileptikum, men brukes også i smertebehandling. I likhet med vigabatrin har heller ikke gabapentin klinisk relevante interaksjoner som kan gi opphav til bivirkninger. Gabapentin tåles godt av de fleste, selv om mange trenger relativt høye doser (opptil 3 600 mg/dag). De vanligste bivirkningene er døsighet, svimmelhet, koordinasjonsforstyrrelser, synsforstyrrelser og dyspepsi. Enkelte pasienter kan få moderat vektøkning. Barn og mentalt retarderte kan få atferdsproblemer. Det er ikke sett alvorlige allergiske reaksjoner, og langsom doseopptrapping er ikke nødvendig.

Topiramat (Topimax)

Topiramat er et nytt bredspektret antiepileptikum med veldokumentert effekt ved både partielle og generaliserte anfall. Tretthet, hodepine, svimmelhet, ustøhet og parestesier kan sees som doserelaterte bivirkninger. Ved langtidsbruk kan vekttap (hos 10 – 20 %) og nyrestein (hos 1 – 2 %) være seponeringsgrunn. Redusert effekt av p-piller kan forekomme. Det viktigste kliniske problemet ved bruk av topiramat har hittil vært bivirkninger av kognitiv og psykiatrisk art. Slike problemer, som kan sees hos 20 – 30 % av pasientene, kan arte seg som nedstemthet, irritabilitet og mental treghet. Enkelte klager over vansker med å finne ord, og hos utviklingshemmede kan det oppstå atferdsproblemer. Forekomsten av slike bivirkninger, som kan opptre ved relativt lave doser, reduseres ved langsom doseopptrapping (25 mg som startdose, og deretter økning av dosen med 25 mg hver 2. uke), og ved bruk av topiramat som monoterapi (9).

Okskarbazepin (Trileptal, Apydan)

Okskarbazepin er nært beslektet med karbamazepin. Det er mindre enzyminduserende og gir dermed færre interaksjoner, men redusert effekt av p-piller kan likevel forekomme. Det har færre alvorlige bivirkninger enn karbamazepin. Doserelaterte bivirkninger omfatter tretthet, svimmelhet og hodepine. Alvorlige allergiske hudreaksjoner kan forekomme. Kryssallergi mellom karbamazepin og okskarbazepin sees hos 25 %. Hyponatremi forekommer oftere og kan være mer uttalt ved bruk av okskarbazepin enn ved karbamazepin. Subnormale natriumverdier er rapportert hos 23 % og verdier under 125 mmol/l hos 2,5 % (10). Verdier mellom 135 og 125 mmol/l er som regel uten klinisk betydning hvis konsentrasjonen faller langsomt. Seponering pga. hyponatremi er sjelden nødvendig.

Klobazam (Frisium)

Klobazam er vårt eneste 1,5-substituerte benzodiazepin og har en noe gunstigere bivirkningsprofil enn de øvrige benzodiazepinene. Klobazam brukes som tilleggspreparat både ved partielle og generaliserte anfall. Hovedproblemet med klobazam er at inntil 50 % av pasientene etter uker eller måneders forbruk utvikler toleranse. Medikamentet tåles vanligvis godt, men som doserelaterte bivirkninger kan sees tretthet, irritabilitet, ataksi, depresjon, impotens og hypersalivasjon. Sedasjon kan være et problem ved langtidsbruk. En økning av enkle partielle anfall kan forekomme. Preparatet må seponeres langsomt pga. fare for seponeringsanfall.

Tabell 2

Virkningsmekanismer for nyere antiepileptika

Medikament	Na ⁺ -kanal blokker/modulator	Ca ²⁺ -kanal blokker/modulator	GABA ¹ potensiering	Glutamat reseptor blokker/modulator
Vigabatrin	-	-	+	-
Lamotrigin	+	+	-	-
Felbamat	+	-	+	+ (NMDA ²)
Gabapentin	-	-	+	-
Topiramat	+	+	+	+ (AMPA ³)
Okskarbazepin	+	-	-	-
Klobazam	+	-	+	-
Tiagabin	-	-	+	-
Levetiracetam	-	-	-	-
Zonisamid	+	+	-	-

- ¹ Gammaaminosmørsyre
- ² N-metyl-D-aspartat
- ³ Aminometylisoksazol

Tiagabin (Gabitril)

De vanligste bivirkningene for tiagabin er doserelaterte og omfatter svimmelhet, tretthet, hodepine og nervøsitet. Sjeldnere sees tremor, depresjon, diaré og kvalme. Det er ikke sett alvorlige allergiske reaksjoner. Langsom doseopptrapping anbefales, hovedsakelig for å unngå svimmelhet. Som vigabatrinn øker også tiagabin den GABAerge inhibisjonen, men det er foreløpig ikke holdepunkter for at tiagabin kan gi synsfeltsutfall.

Levetiracetam (Keppra)

Levetiracetam er en etylnalog av piracetam, et syklisk GABA-derivat. Virkningsmekanismen er ukjent. De vanligste bivirkningene er søvnighet og tretthet, koordinasjonsforstyrrelser og atferdsproblemer.

Zonisamid (Zonegran)

Zonisamid er et sulfonamid. De vanligste bivirkningene er søvnighet, svimmelhet, anoreksi, hodepine, kvalme og agitasjon/irritabilitet. Disse opptrer som oftest i løpet av de første fire uker av behandlingen. Siden zonisamid er et sulfonamid, kan hypersensitivitet eller andre allergiske reaksjoner forekomme. Alvorlige, livstruende allergiske reaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) er rapportert hos et fåtall pasienter. Det er noe forøket risiko for nyrestein.

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge

Hovedbudskap

- Av de nye antiepileptika er bruken av vigabatrinn og felbamat blitt sterkt begrenset pga. risiko for alvorlige bivirkninger i form av hhv. permanente synsfeltsutfall og aplastisk anemi/levertoksisitet

- For å unngå allergiske hudreaksjoner ved bruk av lamotrigin, må startdosen være lav og doseopptrappingen langsom, særlig hvis preparatet kombineres med valproat
- For å redusere forekomsten av nevropsykiatriske og kognitive bivirkninger ved bruk av topiramate, må startdosen være lav og doseopptrappingen langsom

LITTERATUR

1. Legemiddelforbruket i Norge 1990 – 1999. Oslo: Norsk Medisinaldepot, 1999.
2. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fourth Eilat conference (EILAT IV). *Epilepsy Res* 1999; 34: 1 – 41.
3. Ben-Menachem E. New antiepileptic drugs and non-pharmacological treatments. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 165 – 70.
4. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G, Perucca E. The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects. *Curr Pharm Des* 2000; 6: 839 – 60.
5. Workshop. Treatment of epilepsy. Medical Product Agency, Sweden and the Norwegian Medicines Control Authority. Uppsala: Läkemedelsverket, 1998.
6. Kälviäinen R, Nousiainen I, Mäntyjärvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53: 922 – 6.
7. Matsuo F. Lamotrigine. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 5): 30 – 6.
8. Pellock JM. Felbamate. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 5): 57 – 62.
9. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 5): 71 – 80.
10. Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224 – 7. _

Publisert: 30. oktober 2000. Tidsskr Nor Lægeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 8. september 2026.