

NYA MEDEL ÄNNU EJ FÖRSTAHANDSVAL

Flera nya antiepileptika har introducerats under de senaste åren. Några erbjuder farmakokinetiska fördelar jämfört med äldre farmaka. Andra har färre biverkningar. En mindre andel av tidigare terapieresistenta patienter erfar också en förbättrad anfallskontroll när ett nytt läkemedel läggs till den gamla terapin. Fortfarande saknas emellertid mycket kunskap kring de nya läkemedlen. Detta gäller såväl jämförelser mellan olika antiepileptika och långtidsbiverkningar av de nya.

Sedan 1990 har fem nya läkemedel mot epilepsi registrerats i Sverige och ytterligare preparat som befinner sig i sena faser av klinisk prövning kan förväntas godkännas under de närmaste åren. Situationen är radikalt förändrad för ett terapiområde som länge dominerats av äldre farmaka. Visserligen har effektiva läkemedel mot epilepsi funnits ända sedan mitten av 1800-talet, då bromid introducerades, men sedan har utvecklingen gått långsamt. De fyra i Sverige mest använda läkemedlen, valproat, karbamazepin, fenytoin och fenobarbital, introducerades för 25 till 75 år sedan. Tillsammans står dessa antiepileptika fortfarande för nästan 90 procent av alla förskrivna definierade dygnsdoser (DDD).

Framsteg i behandling av epilepsi har under 1970- och 80-talet huvudsakligen baserats på ett förbättrat utnyttjande av de läkemedel som stått till buds, t ex genom individualiserad dosering med hjälp av läkemedelsanalys och genom att valet av läkemedel bättre anpas-

Tabell I. Önskvärda egenskaper hos nya antiepileptika.

Farmakodynamiska	Farmakokinetiska	Farmaceutiska
Mer potent och bättre terapeutisk bredd Brett spektrum Ingen toleransutveckling för effekt Mindre dosberoende biverkningar Mindre idiosynkratiska biverkningar Inga teratogena effekter	God biotillgänglighet Försumbar proteinbindning Liten variation kinetik (särskilt clearance) Halveringstid som medger dosering 1–2 ggr/dag Ej verka enzyminducerande eller -hämmande Ej påverkas av andra farmaka	Beredningar för oral rektal och parenteral administrering

sats efter patientens typ av anfall. Många hävdar att 1990-talets epilepsi-behandling istället kommer att vara de nya, rationellt utvecklade läkemedlens era.

Behövs nya läkemedel?

I Sverige insjuknar årligen 2 000–3 000 personer i epilepsi [1]. De allra flesta får profylaktisk behandling och hittills har valet av läkemedel varit enkelt. Vid partiella anfall har karbamazepin varit förstahandsval och vid primärt generaliserade anfall valproat. Om dessa etablerade läkemedel utnyttjas optimalt blir drygt 70 procent av alla patienter med nydiagnostiserad epilepsi anfallsfria, de flesta utan besvärande biverkningar. En betydande andel kan också efter några års anfallsfrihet avsluta behandlingen utan att anfällen återkommer.

Patienter med nydebuterad epilepsi är som regel relativt lättbehandlade men i populationen ansamlas mer svårbehandlade patienter. Därför är det bara ca 40 procent av landets drygt 60 000 personer med epilepsi som idag är anfallsfria. Åtminstone 35 000 personer har minst ett anfall per år, och 6 000 så svår epilepsi att de har anfall varje vecka [1]. Det finns alltså ett starkt behov av förbättrad läkemedelsbehandling både för dem som idag inte kan hållas anfallsfria och för de patienter som blir anfallsfria till priset av besvärande biverkningar.

Det ideala läkemedlet

Mest angeläget är att finna nya antiepileptika som har effekt där våra äldre läkemedel sviktar. Färre och mindre all-

varliga biverkningar innebär naturligtvis också fördelar. Tabell I sammanfattar önskvärda egenskaper hos nya antiepileptika och är i mycket en spegelbild av de problem som finns med dagens etablerade farmaka. Man kan till denna lista även foga önskemålet om en känd verkningsmekanism, något som borde göra det lättare att förutse t ex biverkningsmönster. Ett lågt pris tycks dessvärre vara ett fåfängt önskemål.

Utveckling av nya antiepileptika

Screening av nya substanser, ofta lätt modifierade varianter av kända antiepileptika, har varit den traditionella metoden att finna nya läkemedel. Principen är fortfarande betydelsefull. I slutet av 1970-talet inrättades vid National institutes of health ett prekliniskt screeningprogram för potentiella antiepileptika. 1993 hade mer än 15 000 substanser värderats i detta program och ett par av våra nya farmaka är resultatet av denna medvetna satsning [2].

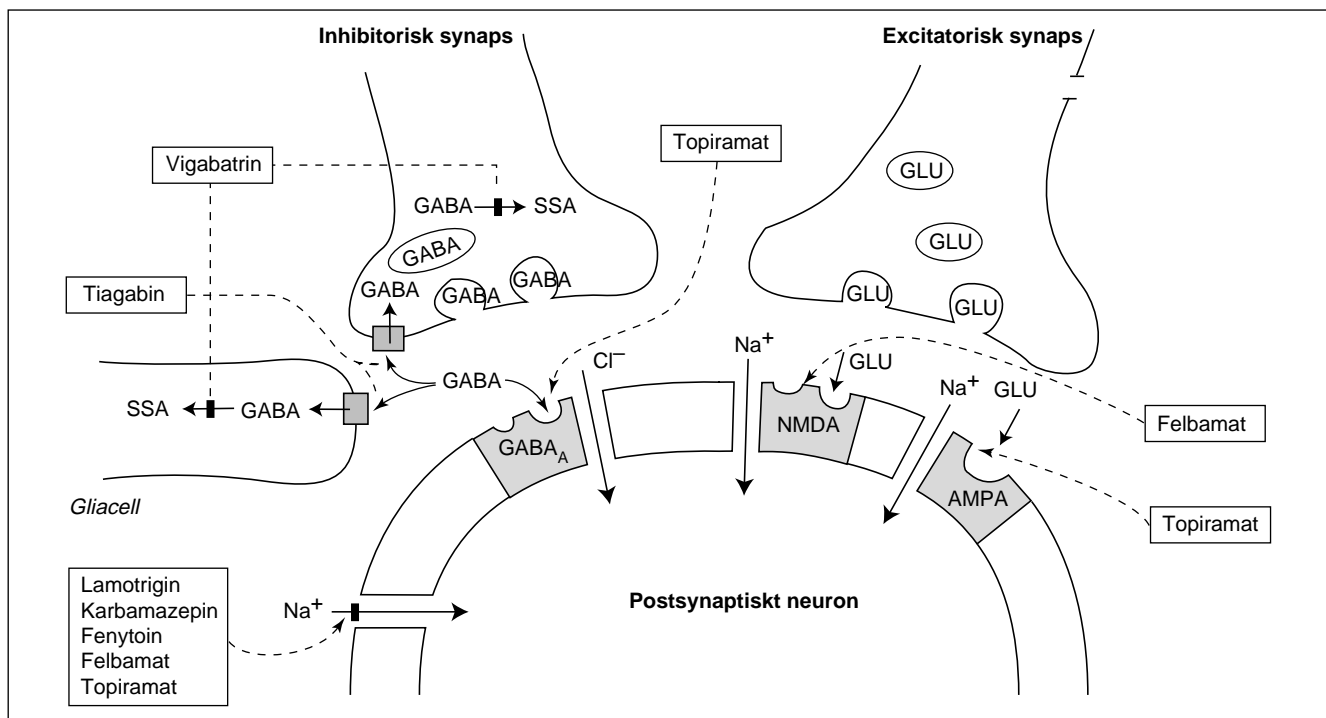
Under de senaste 10–15 åren har stora förhoppningar knutits till möjligheten att finna nya antiepileptika genom att utveckla substanser utifrån en växande kunskap om basala epilepsimekanismer. Läkemedel skulle kunna skräddarsys för att interferera med patofysiologiska mekanismer för uppkomst eller spridning av epileptiska anfall.

1990 registrerades vigabatrin, som är det första kliniskt användbara antiepileptikum som utvecklats utifrån en formulerad hypotes om GABAs anfallshämmande effekt i centrala nervsystemet. Vigabatrin är en irreversibel hämmare av gabatransaminas, det enzym som bryter ned GABA. Dess anti-

Författare

TORBJÖRN TOMSON

docent, överläkare, neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1. Schematisk framställning av anti epileptikas verkningsmekanismer. Tre principiellt olika angreppspunkter kan urskiljas.

1. Äldre anti epileptika som fenytoin och karbamazepin samt några nya som lamotrigin, felbamat och topiramater verkar genom att blockera spänningsberoende natriumkanaler i nervcellers membran.
2. Flera anti epileptika verkar genom att förstärka gamma-aminosmörsyra-(GABA)medierad inhibition. Vigabatrin åstadkommer detta genom att irreversibelt hämma det enzym som bryter ner GABA. Tiagabin blockerar återupptag av frisatt GABA till presynaptiska neuron eller gliaceller. Topiramater förstärker GABAs effekt medan bensodiazepiner och barbiturat genom särskilda bindningsställen påverkar det postsynaptiska GABA-A/kloridkanal-komplexet.
3. Anti epileptika kan också utöva sin effekt genom att minska glutamat(GLU)-medierad excitation. Topiramater och felbamat påverkar olika postsynaptiska glutamatreceptorer.

epileptiska effekt har visats vara relaterad till en ökning av GABA-nivåer i hjärnan [3]. Tiagabin, ett ännu ej registrerat anti epileptikum i sen klinisk prövningsfas, verkar i stället genom att hämma det presynaptiska återupptaget av GABA och ökar därmed tillgången på GABA i synapsen [4].

Sedan vigabatrin registrerades har ytterligare fyra nya anti epileptika blivit tillgängliga i Sverige: lamotrigin, gabapentin, felbamat och topiramater. Utvecklingen av dessa läkemedel har emellertid varit mindre logisk. Lamotrigin togs fram baserat på hypotesen att folsyraantagonister har en anti epileptisk effekt. Kliniska prövningar visade att lamotrigin var ett effektivt anti epileptikum, men däremot hade det ringa effekt på folsyra. Effekten tycks i stället, liksom för fenytoin och karbamazepin, huvudsakligen bero på en blockering av spänningsberoende natriumkanaler [5], även om intresset i marknadsföringen fokuserat på att lamotriginbehandling därigenom medför en minskad frisättning av glutamat.

Gabapentin utvecklades först som en GABA-analog mot spasticitet. Gabapentin visades ha effekt mot epilepsi, men fungerar inte som GABA-analog [5]. Verkningsmekanismen är fortfarande till stora delar okänd men tycks skilja sig från tidigare kända anti epileptika.

Felbamat har liksom topiramater utvecklats efter att ha visat en gynnsam profil i prekliniska screeningprogram för potentiella anti epileptika. Felbamats verkningsmekanism är ofullständigt känd men effekten liknar delvis karbamazepins och fenytoins, dvs fel-

bamat påverkar spänningsberoende natriumkanaler [5]. Därutöver tycks felbamat interagera med NMDA-receptorn.

Topiramater verkar på flera sätt: genom natriumkanalblockad och genom förstärkning av GABA-medierad inhibition. Topiramater förefaller också ha effekt på excitatoriska system genom att påverka glutamatreceptorer av kainat- och AMPA-typ. Topiramater är därutöver en svag karbanhydras-hämmare i likhet med acetazolamid, ett äldre läkemedel som ibland använts som anti epileptikum [6]. I Figur 1 beskrivs schematiskt anti epileptikas angreppspunkter.

Det är alltså något av en myt att alla nya anti epileptika, till skillnad från de äldre, skulle ha utvecklats som formgivna läkemedel med i förväg bestämda, renodlade verkningsätt för att på ett mer rationellt vis ingripa i epileptogenesen.

Kliniska prövningar av nya anti epileptika

Registrering av nya anti epileptika har ofta baserats på s k add on-studier. Prövningarna genomförs på terapiresistenta patienter, som har anfall trots optimalt given konventionell behandling. Under studien ges försöksläkemedlet eller placebo som tillägg till pågående anti epileptisk behandling. Effekten har ofta uttryckts som den andel patienter som får en minst 50-procentig minskning av antalet anfall, vilket uppfattats som en kliniskt relevant effekt, patienten betecknas som en »responder». Motivet till denna försöksuppläggning är att försöksläkemedlet av etiska skäl inte kan jämföras med placebo i monoterapi.

pi. Detta är ett problem, då ju dokumentationen baseras på studier av tilläggsbehandling/polyterapi medan man i princip eftersträvar monoterapi vid epilepsi.

Det finns ytterligare metodologiska problem med add on-studier. Effektvärderingen kan försvåras av läkemedelsinteraktioner och av att den studerade populationen oftast är starkt selekterad och utgörs av patienter med terapiresistenta partiella anfall. Av dessa skäl har nya anti epileptika först registreras med en begränsad indikation: tilläggsbehandling hos patienter med terapiresistent epilepsi.

De nya läkemedlen

Farmakokinetiken för de fem nya anti epileptika som registrerats sedan

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Tabell II. Farmakokinetiska egenskaper hos nya antiepileptika.

	felbammat	gabapentin	lamotrigin	topirammat	vigabatrin
Biotillgänglighet	hög	dosberoende	hög	hög	hög
Bindning till plasmaproteiner	25–30 procent	0	50–60 procent	15 procent	0
Elimination	1:a ordningen hydroxylering och glukuronidering	1:a ordningen oförändrat genom njurar	1:a ordningen glukuronidering	1:a ordningen huvudsakligen oförändrat genom njurar	1:a ordningen oförändrat genom njurar
Halveringstid, timmar	14–20	5–7	12–48	15–25	5–8
Dosering	3–4 gånger/dag	3 gånger/dag	2 gånger/dag	2 gånger/dag	1–2 gånger/dag
Interaktion påverkar	fenytoin, valproat, karbamazepin				fenytoin
påverkas av andra antiepileptika			fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, valproat	fenytoin, karbamazepin	

1990 redovisas kortfattat i Tabell II. I det följande ges en sammanfattning av de olika preparatens profil.

Felbammat

Felbammat har en relativt komplicerad kinetik med omfattande läkemedelsinteraktioner. Försöksuppläggningsstudier som legat till grund för registrering av felbammat skiljer sig delvis från den konventionella, men felbammat har visats ha effekt som tillägg till annan antiepileptisk behandling hos patienter med terapiresistenta partiella anfall [7]. Särskilt intressant är emellertid den goda effekten vid det mycket svårbehandlade epilepsisyndromet Lennox–Gastaut [8]. I olika studier har upp emot hälften av dessa patienter upplevt en anfallsreduktion med minst 50 procent. Efter introduktionen av felbammat på den amerikanska marknaden har 32 fall av aplastisk anemi rapporterats, flera med dödlig utgång. Felbammat har därför i Sverige registrerats på en mycket begränsad indikation och bör förbehållas en starkt selekterad grupp svårbehandlade patienter. Varje enskilt fall följs upp enligt särskilt provtagnings-schema och registreras centralt av tillverkaren.

Gabapentin

Gabapentins absorption är dosberoende och mättnadsbar men i övrigt är kinetiken mycket enkel [9]. Gabapentin metaboliseras inte utan utsöndras oförändrat via njurarna med en kapacitet som är proportionell mot njurfunktionen. Betydelsefulla interaktioner saknas. En nackdel är den korta halveringstiden som troligen gör att man behöver dosera gabapentin tre gånger dagligen. I tre dubbelblinda, placebokontrollerade add on-studier har 25–28 procent av patienter med partiella anfall som behandlats med gabapentin rapporterat en minst 50-procentig anfallsreduktion [10]. Dokumentationen av effekt vid andra anfallstyper och vid monoterapi

är ännu bristfällig. Biverkningar har varit få och inte av allvarlig natur.

Lamotrigin

Lamotrigin metaboliseras och det föreligger relativt stora skillnader i clearance mellan olika individer [11]. Lamotrigins metabolism påverkas av andra antiepileptika. Under polyterapi måste man därför ta hänsyn till flera interaktioner. I tre grundläggande dubbelblinda, placebokontrollerade add on-studier på terapiresistenta patienter med partiella anfall sågs en minst 50-procentig anfallsreduktion hos 20–34 procent av patienterna [12].

Lamotrigin har en effekt jämförbar med karbamazepin [13] och fenytoin som monoterapi till nydebuterade patienter med partiella anfall, eller primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. Något fler patienter i karbamazepin-gruppen avbröt studien på grund av biverkningar.

Lamotrigin förefaller alltså ha ett bredare spektrum med effekt inte bara vid partiella anfall utan även vid primärt generaliserade anfall. Lamotrigin har emellertid ännu ej jämförts i en kontrollerad studie med valproat, förstahandsmedlet vid primärt generaliserade anfall.

Exantem förekommer som biverkning. Risken för denna biverkning minskar om lamotrigin sätts in successivt under loppet av en månad. Exantemfrekvensen är då 3–4 procent. Nackdelen är att det med detta förfarande tar upp till en månad innan man kan förvänta sig nämnvärd antiepileptisk effekt.

Topirammat

Topirammat har en relativt enkel kinetik och utsöndras huvudsakligen oförändrat genom njurarna. Emellertid medför samtidig behandling med fenytoin eller karbamazepin sänkta topirammatnivåer [14]. I fem dubbelblinda, placebokontrollerade add on-studier omfattande terapiresistenta patienter med partiella anfall, rapporterade 35–47 procent en minst

50-procentig anfallsreduktion [14]. Effekten vid andra anfallsformer och vid monoterapi är ofullständigt utredd.

Centralnervösa biverkningar som yrsel, ataxi och huvudvärk är liksom gastrointestinala biverkningar relativt vanliga. För att motverka detta rekommenderas en långsam dosupptrappning.

Vigabatrin

Vigabatrin är ett racemat bestående av lika delar S(+)enantiomer och R(-)enantiomer, där den förra är den farmakologiskt aktiva komponenten. Vigabatrin binder sig irreversibelt till enzymet gabatransaminas. Effekten kvarstår tills gabatransaminas nybildats. Därför kvarstår effekten av vigabatrin längre än dess halveringstid i plasma ger intryck av [3]. Kinetik och dosering är enkel, och interaktioner få. I sex kliniska prövningar har 33–67 procent av tidigare terapiresistenta patienter med partiella anfall erfarit en minst 50-procentig minskning av antalet anfall vid tillägg av vigabatrin [15]. Vigabatrin har också effekt vid infantil spasm och Lennox–Gastauts syndrom. I övrigt är spektrum smalt.

Preparatet har ej effekt vid primärgeneraliserade anfall som absenser och myoklonier och kan möjligen förvärra dessa anfallstyper.

Vigabatrin har i en öppen studie jämförts med karbamazepin som monoterapi till patienter med nydiagnostiserade partiella anfall. Effekten av de två läkemedlen har varit jämförbar [16]. Biverkningar har till sin karaktär liknat vad som ses med andra antiepileptika. Dock har särskild uppmärksamhet riktats mot risken att framkalla psykotiska symtom hos därtill disponerade patienter. Det har rapporterats i 4–6 procent av behandlade patienter, men sambandet är omdiskuterat [17].

Jämförande studier saknas

Cirka 20–50 procent av tidigare terapiresistenta patienter med partiella an-

fall får sålunda en kliniskt relevant anfallsreduktion när de i kliniska prövningar får ett nytt antiepileptikum som tilläggsbehandling. I samma studier rapporteras emellertid att ca 10 procent av de patienter som i stället får placebo också erfar en minst 50-procentig anfallsreduktion. Det är alltså en mindre del av de studerade patienterna som fått en påtagligt gynnsam effekt av de nya läkemedlen. Anfallsfrihet, som är det verkliga målet för behandlingen, uppnås i högst 5 procent av tidigare terapiresistenta patienter vid tillägg av nytt antiepileptikum.

Andelen responders tycks vara större för vigabatrin och topiramamat jämfört med lamotrigin och gabapentin. Detta antyder att dessa preparat skulle vara mer potenta. Det är dock svårt att dra säkra slutsatser i detta avseende då direkt jämförande studier av nya antiepileptika saknas och då försöksuppläggning och patientmaterial varierar.

En annan följd av att jämförande studier saknas är att vi idag inte vet om det är samma typ av patienter som svarar på alla nya antiepileptika, eller om de olika preparaten hjälper i olika subgrupper av den tidigare terapiresistenta populationen.

Det finns en rad ytterligare områden avseende såväl effekt som biverkningar där dokumentationen för de nya läkemedlen är bristfällig, de viktigaste av dessa anges i Tabell III. Detta bör beaktas när man diskuterar de nya läkemedlens plats i terapin. Nya antiepileptika har i första hand prövats på de mest angelägna patientgrupperna, de med terapiresistenta, partiella anfall. Preparatens effekt vid andra anfallstyper, särskilt primärt generaliserade anfall, är i allmänhet ännu inte tillräckligt studerad. Dokumentationen av effekt vid monoterapi är också begränsad. Detta är naturligtvis besvärande eftersom man i allmänhet rekommenderar monoterapi vid epilepsi.

Av de nya läkemedlen har lamotrigin godkänts på indikationen monoterapi. Resultaten av de studier som ligger till grund för detta talar för att lamotrigin som monoterapi till patienter med nydebuterad epilepsi har en effekt jämförbar med etablerade standardläkemedel [13].

Resultat av en öppen studie talar för att samma förhållande kan gälla för vigabatrin avseende partiella anfall [16]. En jämförbar effekt och kanske till och med lägre frekvens dosberoende biverkningar innebär dock inte att det är rimligt att de nya läkemedlen ersätter etablerade antiepileptika som förstahandsval vid nydebuterad epilepsi. Vid den värderingen måste hänsyn tas till epilepsibehandlingens speciella karaktär. Läkemedel ges i allmänhet för flera

Tabell III. Områden där kunskap om nya antiepileptika är ofullständig.

Effekt	Biverkningar	Farmakokinetik
Antiepileptiskt spektrum	Ovanliga idiosynkratiska biverkningar	Kinetik i speciella populationer som äldre, lever- och njursjuka
Effekt i den allmänna epilepsipopulationen	Långtidsbiverkningar	
Effekt som monoterapi	Teratogena effekter	
Effekt jämfört med etablerade antiepileptika		
Effekt jämfört med andra nya antiepileptika		
Dos-effekt-samband		
Koncentration-effekt-samband		

år och inte sällan för livslångt bruk. Av uppenbara skäl är kunskaperna om eventuella långtidsbiverkningar av de nya läkemedlen starkt begränsad. Tidigare erfarenheter talar för att det kan ta mycket lång tid innan nya antiepileptikas potential i detta avseende klarläggs. Erfarenheterna från felbamat är också en tydlig påminnelse om att oväntade och allvarliga biverkningar kan dyka upp efter det att ett nytt läkemedel introducerats.

De nya läkemedlens profil

Om man trots avsaknad av jämförande studier skulle sammanfatta de nya läkemedlens profil i förhållande till varandra och i förhållande till önskvärda egenskaper kan följande konstateras.

Felbamat bör ha ett mycket begränsat användningsområde på grund av toxiciteten och delvis även till följd av den komplicerade farmakokinetiken.

Vigabatrin, gabapentin och i viss mån topiramamat erbjuder farmakokinetiska fördelar jämfört med etablerade och övriga nya antiepileptika. Vigabatrin och topiramamat förefaller vara mest potenta. Lamotrigin har sannolikt ett bredare antiepileptiskt spektrum med effekt vid både partiella och primärt generaliserade anfallsformer. Gabapentin och lamotrigin kan ha fördelar från biverkningssynpunkt med färre och lindrigare dosberoende biverkningar. Graden av biverkningar är dock intressant bara om den ställs i relation till antiepileptisk effekt.

Kostnader för nya antiepileptika

Som framgår av Tabell IV är samtliga nya antiepileptika väsentligt dyrare än de äldre läkemedlen. Detta har under senare år slagit igenom i försäljningsstatistiken, se Figur 2. Trots att försäljningen uttryckt i definierade dygnsdoser (DDD) varit i stort sett oförändrad under de senaste åren, knappt 7 DDD/1 000 invånare/dag, och trots att de nya läkemedlen 1995 bara utgör 6,6 procent av alla förskrivna DDD, har kostnaden för antiepileptika nästan tredubblats sedan introduktionen av de nya läkemedlen 1990.

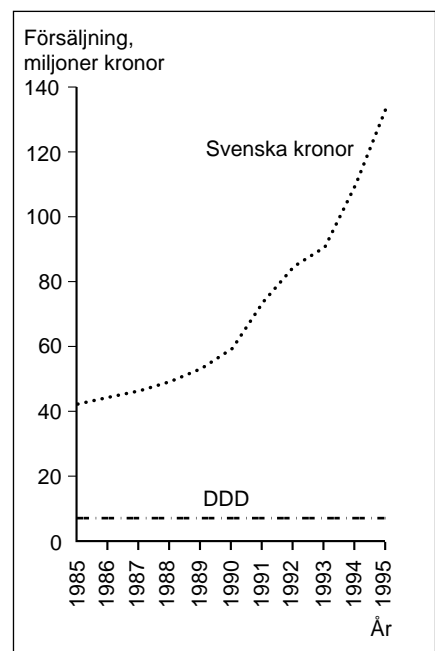
Årskostnad för behandling med kar-

bamazepin eller valproat är ca 2 000 kr, jämfört med 9–18 000 kr för behandling med ett nytt antiepileptikum. Man kan grovt uppskatta att det är minst 10 000 kr dyrare per patient och år att använda ett av de nya läkemedlen jämfört med äldre. En förändrad behand-

Tabell IV. Kostnader för behandling med gamla och nya antiepileptika baserade på apotekets utförsäljningspris, optimal förpackningsstorlek och definierad dygnsdos (DDD).

Läkemedel	DDD mg/dag	Behandlingskostnad SEK/patient/år
fenytoin	300	252
karbamazepin	1 000	1 747
valproat	1 500	2 230
vigabatrin	2 000	9 862
lamotrigin	300	14 411
gabapentin	1 800	14 388
topiramamat	400 ¹	17 724
felbamat	2 400	27 098

¹ Uppskattad genomsnittsdos, DDD är ännu ej fastställt.



Figur 2. Försäljning av antiepileptika i Sverige i definierade dygnsdoser (DDD) och i miljoner kronor per år.

lingsstrategi i riktning mot ökat utnyttjande av nya läkemedel slår därför igenom i form av kraftig kostnadsökning, vilket kan illustreras av följande räkneexempel.

Om 10 procent av epilepsipopulationen i Sverige byter ut ett gammalt anti-epileptikum mot ett av de nya stiger årskostnaden med 60 miljoner kr.

Om 30 procent av landets epilepsipatienter får ett nytt anti-epileptikum som tillägg till övrig behandling ökar kostnaderna med 216 miljoner kr per år.

Om de patienter som idag behandlas med förstahandsmedlen karbamazepin eller valproat samtliga byter ut den behandlingen mot ett nytt anti-epileptikum ökar kostnaden med 300 miljoner per år.

Dessa siffror skall ställas i relation till de totala kostnaderna för anti-epileptika i Sverige, före introduktionen av de nya läkemedlen 1990 på 53 miljoner – och dagens totala kostnad på drygt 130 miljoner om året. Summan kan också jämföras med att Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik, SBU, 1990 beräknade att den totala sjukvårdskostnaden inklusive läkemedel och slutet och öppen vård för epilepsi i Sverige var 325 miljoner kr [18].

Självfallet måste de ökade läkemedelskostnaderna ställas i relation till de fördelar som de nya läkemedlen erbjuder men också till vilka behov av andra insatser som finns i epilepsivården. Det är uppenbart att man inte kan bortse ifrån den stora prisskillnaden när man diskuterar de nya läkemedlens plats. Av såväl medicinska som ekonomiska skäl skall de nya läkemedlen reserveras för de patienter där dessa preparat erbjuder en klar fördel jämfört med äldre anti-epileptika.

De nya läkemedlens plats i terapi

Det ideala läkemedlet mot epilepsi är naturligtvis fortfarande avlägset, och inget av de nyregistrerade preparaten erbjuder mer än en del av de önskvärda egenskaperna hos nya anti-epileptika. Trots dessa begränsningar är introduktionen av de nya läkemedlen välkommen och innebär en positiv utveckling med förbättringar i kinetik, anti-epileptisk effekt eller biverkningar. För patienter med tidigare terapiresistent epilepsi är detta viktigt. Det är emellertid väsentligt att understryka att bara en liten del av dessa patienter har verklig nytta av ett nytt anti-epileptikum.

Kanske är de nya läkemedlen mer revolutionerande för forskrivarerna än för den genomsnittliga patienten. De drastiskt ökade valmöjligheterna ställer stora krav på rationell förskrivning, som bör handhas på specialistnivå. Det är väsentligt att utprovningen av ett nytt

anti-epileptikum görs systematiskt efter en i förväg uppgjord behandlingsplan. När utprovningen är genomförd bör man aktivt ta ställning till om den nya behandlingen varit till nytta. Om tveksamhet råder skall det nya preparatet trappas ut. Om detta tillämpas konsekvent kommer bara en mindre del av de terapiresistenta patienter, som får tilläggsbehandling med ett nytt anti-epileptikum, att stå kvar på detta. Denna systematik är inte bara viktig ur kostnadssynvinkel, utan framför allt för att undvika att den stora tillgången på nya farmaka leder till en okontrollerbar och oöverskådlig polyfarmaci och onödig långtidsexponering för ett verkningslöst läkemedel.

Det finns också en risk att patienter som är lämpade för kirurgisk behandling av sin epilepsi inte kommer till adekvat vård inom rimlig tid. Ett ökande antal nya anti-epileptika kan medföra att kirurgisk behandling på ett olyckligt sätt fördröjs. Systematik i utprovningen av de nya läkemedlen kan motverka även detta problem.

De nya läkemedlen har en given plats i behandlingen av patienter med terapiresistent epilepsi. Däremot har inget av de nya läkemedlen visat bättre effekt än etablerade anti-epileptika när det ges som monoterapi till patienter med nydebuterad epilepsi. Några avgörande skillnader i biverkningsspektrum mellan nya anti-epileptika och etablerade förstahandsmedel har inte heller dokumenterats för denna patientgrupp.

Om man därutöver beaktar de frågor kring nya anti-epileptika som fortfarande återstår att besvara, särskilt avseende långtidseffekter, är det uppenbart att inget av de nya läkemedlen är att betrakta som ett förstahandsmedel. Från denna huvudregel finns naturligtvis undantag som kan gälla ovanliga, specifika epilepsisyndrom.

Det är trots allt rimligt att anta att åtminstone något av de nya anti-epileptika som nu introduceras i en framtid kommer att bli förstahandsmedel. Den kunskap vi har idag om medlens förtjänster och brister talar dock för att det först krävs flera års behandlingserfarenhet av stora patientgrupper.

Referenser

1. Epilepsi – Förekomst, handläggning och vårdorganisation. Expertrapport. Stockholm: Socialstyrelsen, maj 1993.
2. Cereghino JJ, Kiffin Penry J. Introduction. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds, Antiepileptic Drugs, 4th ed. New York: Raven Press, 1995: 1-11.
3. Ben-Menachem E. Vigabatrin. *Epilepsia* 1995; 36(suppl 2): 95-104.
4. Gram L. Tiagabine: A novel drug with a GABAergic mechanism of action. *Epilepsia* 1994; 35(suppl 5): 85-7.
5. Macdonald RL, Kelly KM. Mechanisms of

action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1994; 35(suppl 5): 41-50.

6. Fischer R, Blum D. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36(suppl 2): 105-14.
7. Jensen PK. Felbamate in the treatment of refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 1993; 34(suppl 7): 25-9.
8. Dodson WE. Felbamate in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome: Results of a 12-month open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsia* 1993; 34(suppl 7): 18-24.
9. Goa KL, Sorkin EM. Gabapentin – A review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 409-27.
10. Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994; 343: 89-91.
11. Dickins M, Sawyer DA, Morley TJ, Parsons DN. Lamotrigine. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds, Antiepileptic Drugs, 4th ed. New York: Raven Press, 1995: 871-5.
12. Messenheimer JA. Lamotrigine. *Epilepsia* 1995; 36(suppl 2): 87-94.
13. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC (for the UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group). Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995; 345: 476-9.
14. Reife RA. Topiramate A novel antiepileptic agent. In: Shorvon SD, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, eds. The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell Science, 1996: 471-81.
15. Kälviäinen R, Mervaala E, Sivenius J, Riekinen PJ. Vigabatrin – Clinical use. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds, Antiepileptic Drugs, 4th ed. New York: Raven Press, 1995: 925-30.
16. Kälviäinen R, Äikiä M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekinen PJ. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy – A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52: 989-96.
17. Sabers A, Gram L. Pharmacology of vigabatrin. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 237-43.
18. Epilepsikirurgi. Rapport. Stockholm: SBU, september 1991.