

# Epilepsi

Elinor Ben-Menachem, Institutionen för klinisk neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Ingrid Olsson, Barn- och ungdomsneurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Paul Uvebrant, Barn- och ungdomsneurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

**Epilepsi förekommer hos 0,5–1 % av befolkningen, vilket innebär att cirka 60 000 personer i Sverige har epilepsi, varav 10 000 barn. Varje år tillkommer epilepsi hos cirka 4 500 personer. Se Faktaruta 1 för definition och Faktaruta 2 och Faktaruta 3 för klassifikation.**

**Den medicinska behandlingen är ofta långvarig och diagnosen har stor hälsoekonomisk betydelse på grund av höga kostnader för läkemedel och sjukfrånvaro. Epilepsi leder ofta till medicinska och psykosociala konsekvenser genom aktivitetsinskränkning och minskad social delaktighet. Det är av stor vikt att epilepsidiagnosen säkerställs och att epilepsi- och anfallstyp klassificeras på ett adekvat sätt, då detta har såväl prognostisk som terapeutisk betydelse.**

## Faktaruta 1. Definition

Epilepsi är en grupp tillstånd som kännetecknas av minst två epileptiska anfall som uppträtt spontant. Ett enskilda epileptiskt anfall leder som regel inte till diagnosen epilepsi, utom i vissa fall då risken för ytterligare anfall bedöms vara stor. Inte heller leder anfall provocerade av akut sjukdom eller anfall med exogen orsak till epilepsidiagnos.

## Faktaruta 2. Klassifikation av anfall

### Fokala anfall

- Fokalt anfall utan medvetandepåverkan
- Fokalt anfall med medvetandepåverkan
- Fokalt anfall med utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall

### Generaliserade anfall (med samtidig start i båda hemisfärerna)

- Tonisk-kloniska anfall
- Absenser
- Atypiska absenser
- Myoklona anfall
- Toniska anfall
- Kloniska anfall
- Atoniska anfall

### Anfall som inte kan klassificeras

## Faktaruta 3. Klassifikation av epilepsisyndrom

Klassifikationen baseras på etiologiska faktorer, ålder vid insjuknandet, EEG-fynd och anfallstyp. Exempel på syndrom är Wests syndrom (infantila spasmer) och Lennox–Gastauts syndrom, absensepilepsi i barndomen och juvenil myoklon epilepsi.

## Vårdnivå

Barn med misstänkt epilepsi bör utredas och behandlas av neuropediater (specialistläkare i barn- och ungdomsneurologi med habilitering) eller av barnläkare i samråd med neuropediater.

För vuxna bör den primära utredningen och initiering av behandling handläggas av, eller i samarbete med, neurolog. Den fortsatta uppföljningen sker företrädesvis hos neurolog, men där detta inte är möjligt följs patienten vid invärtesmedicinsk mottagning eller i primärvården. I dessa fall bör neurolog konsulteras vid ofullständig eller försämrade anfallskontroll, liksom om biverkningar av läkemedelsbehandlingen noteras. För diagnostik se Faktaruta 4 och Tabell 1. För behandling av feberkrampor se Terapirekommendationerna.

Körkortsfrågor, konsekvenser för yrkeslivet, graviditet samt avslutande av behandling bör också motivera neurologkontakt. Se Faktaruta 5 om körkort.

**Faktaruta 4. Diagnostik**

- Anamnes inklusive anfallsbeskrivning av ögonvittne
- EEG, helst också under sömn, ibland även hyperventilation, fotostimulering
- Kliniskt status
- MRT
- EKG

**Differentialdiagnoser**

- Akutsymtomatiska anfall vid tillstånd som
  - Trauma
  - Abstinens (alkohol, droger)
  - Intoxikation
  - Stroke
  - Infektion
- Feberkramper hos barn 6 månader till 4 år
- Icke-epileptiska anfall
  - Affektanfall hos barn
  - Pavor nocturnus hos barn
  - TIA hos vuxna
  - Migrän
  - Hypoglykemi
  - Synkope
  - Psykogena icke-epileptiska anfall
  - Hyperventilationsattacker
  - Panikattacker
  - Långt QT-syndrom

**Tabell 1. Fynd/symtom vid olika typer av anfall**

Fynd/symtom	Epileptiskt anfall	Abstinens-anfall	Konvulsiv synkope	Psykogent anfall
EEG	ofta +	–	–	–
MRT	ofta +	–	–	–
Provokation	–	+	+	+
Hyperventilation	–	–	+	+
Blodtrycksfall	–	–	+	–
Tungbett	ofta +	+	–	–
Postiktal trötthet	+	+	–	–

**Terapirekommendation 1. Behandling vid feberkramper (1)**

- Kriterier: feber, generaliserat anfall < 15 minuter följt av snabb återhämtning.
- Vid feberkramp som varar > 4–5 minuter kan diazepam ges rektalt. Dosering: 5 mg vid åldern 3 månader till 2 år, därefter 10 mg.

**Faktaruta 5. Körkort**

- Kravet för körkort för personbil är minst 1 års anfallsfrihet, med eller utan läkemedelsbehandling.
- För körkortstillstånd krävs läkarintyg, utfärdat av specialist i neurologi eller annan specialistkompetent läkare med god kännedom om patientens sjukdom.
- EEG får inte visa regelbunden 3 Hz spike-and-wave-aktivitet, med eller utan läkemedelsbehandling.

### Etiologiska faktorer

Orsaken till den cerebrala funktionsstörning som ger epilepsi är ofta okänd. Missbildningar, sjukdomar och skador som involverar hjärnan kan självständigt, eller i kombination med genetiska faktorer, utgöra orsaken. Vid flera, ofta godartade, epilepsisyndrom hos barn är genetiska faktorer viktigast, medan epilepsi hos vuxna och äldre ofta orsakas av till exempel stroke, trauma, kärlmissbildning, autoimmun encefalopati och ibland av en tumör.

Andra symtom och tecken på cerebral funktionsstörning förekommer hos cirka var tredje person med epilepsi. Intellektuell eller motorisk funktionsnedsättning, liksom autism och ADHD är vanliga (se även avsnittet Personer med intellektuella funktionsnedsättningar). Sådana tilläggsymtom talar för en mer omfattande bakomliggande hjärnskada eller missbildning än när epilepsi förekommer isolerat. Epilepsi tillsammans med andra tecken på hjärnskada är ofta svårare att behandla och har större benägenhet att kvarstå i många år eller livslångt jämfört med enbart epilepsi.

### Akutbehandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus

Definitionen av status epilepticus är pågående anfallsaktivitet > 30 minuter, alternativt två eller flera anfall under motsvarande tidsperiod utan återställt medvetande däremellan. I praktiken ska beslut om behandling fattas redan efter att anfallet pågått i 5–10 minuter, eftersom status epilepticus blir svårare att behandla och risken för bestående skador ökar ju längre anfallet pågår.

Alla anfallstyper kan ge upphov till status epilepticus. I praktiken skiljer man mellan

- konvulsivt status epilepticus (tonisk-kloniskt, toniskt, kloniskt)
- icke-konvulsivt status epilepticus (till exempel absensstatus, fokalt status med medvetandepåverkan).

Prognosen vid status epilepticus beror på etiologi, behandlingsstrategi och hur snabbt anfallet kan brytas. Snabb, effektiv och aggressiv behandling är därför viktig liksom utredning av bakomliggande orsak.

Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos barn respektive vuxna i vardagssituationer och i sjukhusmiljö framgår av Terapirekommendationerna Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus. För ytterligare behandlingsalternativ se Läkemedelsverkets rekommendationer (2).

---



---

## Terapirekommendation 2. Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus

---

### Behandling av vuxna

---

#### I vardagssituationer

- I första hand diazepam rektalt, 10–30 mg, eller midazolam buccalt, 10 mg.

#### I sjukhusmiljö

- Under kontroll av andning och blodtryck ges diazepam 0,25 mg/kg kroppsvikt intravenöst (inte snabbare än 5 mg/minut) eller rektalt vid svårigheter att sätta nål. Hela diazepam-mängden ges även om anfallet upphör under pågående injektion. Dosen kan upprepas om anfallet inte har upphört och kombineras då med fosfenytoin.
  - Fosfenytoin, 15–20 mg FE<sup>a</sup>/kg kroppsvikt, ges intravenöst med en hastighet av högst 150 mg/minut och under övervakning av EKG och blodtryck. (En praktisk regel är att initialt halvera fosfenytoindosen om patienten redan behandlas med fenytoin och därefter justera efter akut koncentrationsbestämning.) Alternativ till fosfenytoin är fenobarbital 10–20 mg/kg kroppsvikt eller valproat 15–30 mg/kg kroppsvikt intravenöst, alternativt levetiracetam 2 000–4 000 mg intravenöst (2).
  - Om status epilepticus inte bryts inom 20 minuter efter avslutad fosfenytoininjektion ska patienten överföras till intensivvård för EEG-monitorering och narkosbehandling med tiopental alternativt propofol eller midazolam.
- 

### Behandling av barn

---

#### I vardagssituationer

- I första hand diazepam rektalt, 0,5 mg/kg kroppsvikt (max 10 mg), eller midazolam buccalt, 0,3 mg/kg kroppsvikt (max 10 mg).

#### I sjukhusmiljö

- Under kontroll av andning och blodtryck ges diazepam 0,25 mg/kg kroppsvikt intravenöst (inte snabbare än 2 mg/minut) eller rektalt 0,5–1 mg/kg kroppsvikt, högst 15 mg. Alternativt ges midazolam 0,2 mg/kg kroppsvikt intravenöst, högst 7 mg.
  - Om anfallet inte upphör eller återkommer upprepas dosen tillsammans med fosfenytoin, motsvarande 15–20 mg FE<sup>a</sup>/kg kroppsvikt, intravenöst (10 mg FE/kg kroppsvikt om fenytoinbehandling pågår) – ges inte snabbare än 2–3 mg FE/kg kroppsvikt/minut.
  - Under infusionen kontrolleras andning, blodtryck och EKG.
  - Fosfenytoin är godkänt för barn 5 år och äldre.
  - Ett alternativ till fosfenytoin är fenobarbital, 10–20 mg/kg kroppsvikt, långsamt intravenöst, eller valproat 15–30 mg/kg kroppsvikt alternativt levetiracetam 30 mg/kg kroppsvikt intravenöst (2).
  - Vid utebliven effekt ges intensivvård för tiopentalnarkos, alternativt midazolam.
- 

<sup>a</sup> Dosen av fosfenytoin anges som fenytoinnatriumekvivalenter (FE).

---

## Profylaktisk behandling

Sedan epilepsidiagnosen säkerställt och anfallsutlösande faktorer i möjligaste mån eliminerats, påbörjas behandling med antiepileptika. Personen (och föräldrarna när det gäller barn) ska ges fullständig information om diagnos, prognos och behandlingsalternativ samt vara delaktig i beslutet att påbörja läkemedelsbehandling.

Målet med läkemedelsbehandlingen bör vara anfallsfrihet, dock inte till priset av biverkningar med mer negativa konsekvenser än de anfall som behandlas. Det bör noteras att de flesta biverkningar är reversibla.

Anfallsframkallande faktorer bör i största möjliga utsträckning elimineras. Sådana kan förutom tablettglömska (drabbar de flesta någon gång) vara alkohol, sömnbrist, stress, andra läkemedel, infektioner, feber och blinkande ljus.

Hematologiskt status samt lever- och njurfunktion bör undersökas inför behandlingsstart och, beroende på preparatval, efter insatt eller förändrad behandling. Däremot finns det inte någon anledning att rutinmässigt följa dessa parametrar om personen mår bra. Det är viktigare att omgående göra en kontroll vid symtom eller tecken på biverkningar. Behandlingsstart görs försiktigt med långsam upptitrering av dosen tills man uppnår effekt eller biverkningsnivå. Målsättningen ska alltid vara lägsta effektiva dos.

Koncentrationsbestämning av antiepileptika kan vara till hjälp vid frågeställningar som rör interaktioner och bristande följsamhet samt vid komplex farmakokinetik som hos fenytoin. För att styra behandlingen används effekt på anfall och tolerabilitet, snarare än antiepileptikakoncentration. De intervall som anges i Tabell 2 utgör endast riktområden. Såväl anfallskontroll som biverkningar kan finnas både under och över dessa riktområden.

**Tabell 2. Olika antiepileptika – dosering (peroralt), riktnområde för serumkoncentration samt tid till jämviktsskoncentration**

För fullständig information om respektive läkemedel, se aktuell produktresumé/Fass.

Läkemedel	Dosering vuxna (mg/dygn)	Dosering barn (mg/kg kroppsvikt/dygn) <sup>a</sup>	Riktnområde för serumkoncentration (mikromol/L)	Tid till jämviktsskoncentration
Diazepam	5–15	Ej aktuell	Ej fastställt	1 dag
Eslikarbazepin	800–1 200	Ej aktuell	Ej fastställt	4–5 dagar
Etosuximid	500–1 000	20–30	280–700 <sup>b</sup>	7–9 dagar
Felbamat	600–3 600	15–45 (max 3 600 mg/dygn)	Ej fastställt	2–7 dagar
Fenobarbital	50–150	2–5	40–130	ca 3 veckor
Fenytoin	200–400	5–8	40–80	2–4 veckor
Gabapentin	1 200–3 600	25–35	Ej fastställt	ca 1 dag
Karbamazepin	400–1 200	10–20	20–40	2–4 veckor
Klonazepam	0,5–8	Ej fastställd	Ej fastställt	5–10 dagar
Lakosamid	200–400	Ej aktuell	Ej fastställt	3 dagar
Lamotrigin	100–600 <sup>c</sup>	2–10 <sup>c</sup>	Ej fastställt	ca 5 dagar
Levetiracetam	1 000–3 000	5–30 (60)	Ej fastställt	2 dagar
Nitrazepam	5	Ej fastställd	Ej fastställt	1–2 dagar
Oxkarbazepin	600–2 400	30–46 (vanligen 30)	Ej fastställt	2–3 dagar
Perampanel	4–12	Ej fastställd	Ej fastställd	> 2 veckor
Pregabalin	150–600	Ej fastställd	Ej fastställt	1–2 dagar
Rufinamid	1 800–3 200 <sup>c</sup>	Ej fastställd <sup>c</sup>	Ej fastställt	2–3 dagar
Topiramat	50–600	ca 2	Ej fastställt	4–8 dagar
Valproat	900–2 500	10–40 (rekommenderad dos ca 30)	300–700 <sup>b</sup>	3–4 dagar
Vigabatrin	2 000–3 000	40 (högre doser vid Wests syndrom)	Ej fastställt	5 dagar
Zonisamid	100–300 (500)	6–8	Ej fastställt	ca 13 dagar

<sup>a</sup> Observera åldersangivelser i produktresumé/Fass när det gäller nyare antiepileptika.<sup>b</sup> Osäker klinisk relevans.<sup>c</sup> Observera lägre doser vid samtidig behandling med valproat.

### Preparatval

Valet av antiepileptikum grundar sig inte enbart på vilka preparat som har dokumenterad effekt mot en viss anfallstyp utan tolerabilitet, biverkningsprofil med mera måste också vägas in och behandlingen individualiseras (se Terapirekommendationerna Preparatval vid olika anfallsformer samt Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer (2)). Monoterapi bör eftersträvas (3).

Terapirekommendationerna baseras på effektivitet, men också på biverkningsprofil, farmakokinetik, kostnader och klinisk erfarenhet.

### Terapirekommendation 3. Preparatval vid olika anfallsformer

Epilepsi/anfallstyp	I första hand	I andra hand eller i kombination	Enbart som tilläggsbehandling
Fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall	karbamazepin lamotrigin <sup>a</sup> oxkarbazepin <sup>a</sup> levetiracetam <sup>a</sup>	valproat lakosamid <sup>a</sup> topiram <sup>a</sup> zonisamid <sup>a</sup>	gabapentin <sup>a</sup> pregabalin <sup>a</sup> eslikarbazepin <sup>a</sup> perampanel <sup>a</sup>
<b>Generaliserade anfall</b>			
Tonisk-kloniska anfall	valproat lamotrigin <sup>a</sup>	topiram <sup>a</sup> levetiracetam <sup>a</sup> zonisamid <sup>a</sup>	perampanel <sup>a</sup>
Absenser	etosuximid valproat lamotrigin <sup>a</sup>	klonazepam	
Myoklona anfall	valproat levetiracetam <sup>a</sup>	topiram <sup>a</sup> klonazepam zonisamid <sup>a</sup>	
Atoniska och toniska anfall	valproat	rufinamid <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> För åldersgränser, se produktresumé/Fass.

## Särskilda patientgrupper

### Barn

Läkemedelsprövningar av antiepileptika har i huvudsak utförts på vuxna och nya medel godkänns därför i första hand för behandling av vuxna. Kunskapen om enskilda läkemedels farmakokinetik, effekter och biverkningar hos barn är sämre och mycket av behandlingstraditionen vid epilepsi hos barn bygger på beprövad erfarenhet. En viktig tumregel är att starta med låg dos som successivt höjs. Dosfönstret som anges i Tabell 2 är stort och ofta uppnås anfallsfrihet med doser som ligger i nedre delen av intervallet. Barn som samtidigt har andra funktionsnedsättningar har ofta stor känslighet för antiepileptika och kan få oacceptabla biverkningar, inte minst i form av beteendestörningar och kognitiva problem. Detta gäller även vid betydligt lägre doser än de gängse rekommenderade.

För handläggning av barn med epilepsi se Faktaruta 6.

#### Faktaruta 6. Handläggning av barn med epilepsi

- Okomplicerad epilepsi kan utredas och behandlas av barnläkare.
- Vid utebliven behandlingseffekt inom 6 månader bör neuropediater på länsnivå konsulteras.
- Barn som inte svarat som förväntat på behandlingen inom 2 år bör remitteras till regionalt epilepsiteam.
- Små barn med allvarlig epilepsi som hotar att påverka barnets utveckling bör remitteras tidigare.
- Utsättning av antiepileptika kan övervägas efter 2 års anfallsfrihet, vid behov efter diskussion med neuropediater.

### Vuxna

För handläggning av vuxna med epilepsi se Faktaruta 7.

#### Faktaruta 7. Handläggning av vuxna med epilepsi

- Efter epilepsidebut bör patienten ses av/samråd ske med en neurolog inom 3 månader.
- Om anfallsfrihet inte uppnås, bör remiss skickas till det regionala epilepsiteamet efter högst 2 år eller när 2 adekvata behandlingsförsök gjorts.
- Utsättning av antiepileptika bör ske i samråd med neurolog.

### Kvinnor

Vid behandling av kvinnor i fertil ålder bör särskild hänsyn tas vid preparatval. Andra preparat bör övervägas innan valproat ges till flickor eller till kvinnor i fertil ålder. Om valproat trots allt ges, är noggrann information viktig på grund av preparatets teratogena effekter (neuralrörsdefekt, kognitiv påverkan, autism). Risken är mycket hög vid doser över 800 mg/dygn. Enzyminducerande antiepileptika (se Faktaruta 8) interagerar med hormonella preventivmedel och kan minska effekten av dessa. Omvänt kan hormonella preventivmedel minska nivån av lamotrigin. Rådgivning om preventivmedel bör därför ges av, eller i samråd med, gynekolog och neurolog. Kvinnor med epilepsi bör om möjligt planera en graviditet, så att behandlingen kan anpassas.

Inför en planerad graviditet är det önskvärt att kvinnan får diskutera läkemedelsbehandlingen med en neurolog, både på grund av risken för teratogena effekter av vissa antiepileptika (se avsnittet Läkemedel för behandling av epilepsi) och eftersom optimal anfallskontroll under graviditeten är viktig.

Om en kvinna trots allt har behandling med valproat, bör preparatbyte ske med största försiktighet och endast göras av neurolog. Om detta inte är möjligt rekommenderas tillskott av folsyra, 5 mg/dygn, inför planerad graviditet och under den första trimestern. Detta är en rekommendation även till andra kvinnor som löper ökad risk att föda barn med neuralrörsdefekt.

Under graviditeten bör kvinnan kontrolleras inom specialistmödravård och skötas i samråd med ansvarig neurolog. Monoterapi och lägsta effektiva dosering bör eftersträvas. En kvinna med epilepsi bör förlösas under beredskap för generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Kvinnor med epilepsi kan uppmuntras att amma då de flesta antiepileptika inte går över i bröstmjölken i sådan mängd att barnet riskerar att påverkas allvarligt. Vissa undantag finns och effekten är inte klarlagd för de nyare preparaten. Amningsfrågan bör därför diskuteras med neurolog och vid amning bör barnet observeras avseende symtom som sedering och avvikande viktutveckling.

#### Faktaruta 8. Interaktioner

- Försiktighet måste iaktas vid kombinationsbehandling och vid samtidig behandling med andra läkemedel (se produktresumé/Fass för detaljerad information om interaktioner).
- Framför allt gäller detta de enzyminducerande läkemedlen fenobarbital, fenytoin och karbamazepin samt i viss mån lamotrigin, topiramid och oxkarbazepin.
- Observera särskilt interaktion med antikoagulantia!
- Interaktion med naturläkemedel såsom johannesört, Ginkgo biloba och traditionella kinesiska örtmedicin kan förekomma.

#### Äldre personer

Äldre personer har ofta sämre njurfunktion och sänkt nedbrytningshastighet av läkemedel. Detta betyder att de kan drabbas av biverkningar även vid "normala" doser av antiepileptika. Det är därför viktigt att börja med en låg dos som sedan långsamt ökas tills effekt uppnås. När det gäller fenytoin och karbamazepin bör serumkoncentrationen kontrolleras för att förhindra för höga blodkoncentrationer. Interaktioner bör särskilt uppmärksammas hos äldre, se Faktaruta 8.

#### Personer med intellektuella funktionsnedsättningar

Ungefär 20 % av vuxna och 30 % av barn med epilepsi har intellektuella funktionsnedsättningar. Många av dessa har även andra neurologiska funktionsnedsättningar eller neuropsykiatriska symtom. På grund av den bakomliggande cerebrala funktionsstörningen är det vanligare med läkemedelsresistenta anfall hos dessa personer och epilepsin har oftare en kronisk karaktär. Den kognitiva störningen, som ibland är kombinerad med beteendestörningar, gör det svårt att bedöma anfallssituationen och eventuella biverkningar av antiepileptika. Det tycks också som om känsligheten för biverkningar, i form av sedation, kognitiva störningar, ataxi och beteendestörning, är större i denna grupp.

Samtidig behandling med neuroleptika och andra läkemedel som påverkar centrala nervsystemet är vanlig. Det krävs därför större erfarenhet av epilepsi och mer individuell anpassning av epilepsibehandlingen vid samtidig intellektuell funktionsnedsättning än när epilepsi förekommer som enskilt neurologiskt symtom.

#### Avslutande av behandling

Ungefär 3 av 4 personer med epilepsi uppnår långtidsremission och flera kan avveckla behandlingen med läkemedel. Hos barn brukar man kräva 2 års anfallsfrihet innan försök görs att sätta ut medicinen och hos vuxna brukar motsvarande tid anges till 3–5 år.

Vid vissa epilepsisyndrom, som juvenil myoklon epilepsi, är återfallsrisken stor (85 %) varför behandlingstiden som regel bör förlängas. EEG har begränsat värde för beslutet att försöka sätta ut antiepileptika. Risken för återfall vid utsättning av behandlingen är cirka 35 % och den är störst första året efter seponeringen. Enstaka anfall kan vara uttryck för abstinens och måste inte leda till att utsättningen avbryts, men hastigheten i nedtrappningen kan behöva minskas. Behandlingen bör således inte utsättas abrupt utan successivt under loppet av några månader. Vid behandling med klonazepam eller fenobarbital kan utsättningsperioden behöva förlängas till 6–12 månader.

För den som får epilepsi i vuxen ålder handlar det oftast om sekundärt utlöst epilepsi orsakad av en hjärnskada, cerebrovaskulär insult, kärlmissbildning, trauma, tumör eller infektion. Eftersom dessa tillstånd som regel ger upphov till bestående skador i hjärnvävnaden är risken för anfallsrecidiv stor om antiepileptika sätts ut hos anfallsfria patienter. Ställningstagande till utsättning av antiepileptika bör därför ske i samråd med neurolog.

### Om behandlingen inte hjälper

Trots adekvat diagnostik, val och dosering av antiepileptika samt god följsamhet till läkemedelsbehandlingen, kvarstår epilepsianfall hos cirka en fjärdedel av dem som behandlas. Det är sällan meningsfullt att under flera år pröva sig igenom ett flertal antiepileptika, enskilt eller i kombination. Det har nämligen visats att sannolikheten för meningsfull effekt av ytterligare läkemedel är mycket låg redan efter försök med 2–4 adekvata läkemedelsalternativ (4).

För dessa patienter bör i stället andra behandlingsformer övervägas, till exempel epilepsikirurgi, vagusnervstimulering eller ketogen (fettbaserad) kost. Samtliga dessa behandlingsalternativ bör handläggas på regionsjukhusnivå. Patienter, vars anfall inte har bringats under kontroll efter att man prövat två preparat i adekvata doser, ensamt eller i kombination, bör således remitteras till en specialiserad epilepsienhet för ställningstagande till kompletterande diagnostik och behandlingsalternativ (5).

Små barn med allvarlig epilepsi som hotar att påverka deras utveckling bör remitteras tidigare i förloppet för sådan bedömning.

### Läkemedel för behandling av epilepsi (i bokstavsordning)

#### Diazepam

Diazepam tillhör bensodiazepingruppen. Dess användning bör reserveras för att bryta akuta anfall. Eftersom risken för toleransutveckling är stor och trötthet är en vanlig biverkning bör detta preparat inte ges som profylax. Diazepam är förstahandsmedel vid status epilepticus och ska då ges parenteralt eller rektalt. Diazepam kan också ges vid feberkramp.

#### Eslikarbazepin

Eslikarbazepin är ett oxkarbazepinderivat. Det är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Information saknas om effekt på andra anfallstyper.

Biverkningarna är mindre uttalade än för karbamazepin och oxkarbazepin, framför allt avseende överkänslighet och hyponatremi.

Eslikarbazepin kan ges i en dos per dygn.

#### Etosuximid

Etosuximid används framför allt till barn (registrerat preparat Suxinutin oral lösning 50 mg/ml eller till exempel licenspreparatet Petnidan kapslar 250 mg). Tabletter eller kapslar är alltid att föredra framför oral suspension när barnen kan svälja dessa. Vid behandling av absenser har etosuximid lika god effekt som valproat och bättre effekt än lamotrigin (6).

Biverkningarna är huvudsakligen dosberoende och inkluderar illamående och andra gastrointestinala symtom, viktnedgång, trötthet och huvudvärk. Utslag förekommer som en sällsynt biverkning.

#### Felbamat

Felbamat är tillgängligt i Sverige i första hand för behandling av patienter med svårbehandlat Lennox–Gastauts syndrom. Preparatet har flera metaboliter och interagerar med många andra antiepileptika.

Svåra biverkningar, som aplastisk anemi och levernekros, begränsar användningen av felbamat. Patienter som behandlas med detta preparat måste därför kontrolleras med avseende på hematologiska parametrar och leverfunktionsprover bör tas varannan vecka under hela behandlingen.

#### Fenobarbital

Fenobarbital är världens mest använda antiepileptikum och dessutom det billigaste. Detta preparat har påvisad effekt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall, men det har något sämre effekt än karbamazepin. Fenobarbital kan också användas vid generaliserade tonisk-kloniska anfall men har inte visats ha effekt mot absenser.

Användbarheten av fenobarbital är begränsad på grund av biverkningarna. Det har fortfarande en plats i behandlingen av anfall under nyföddhetsperioden och av status epilepticus, då det finns för parenteralt bruk. I speciella fall används det även till äldre patienter.

Fenobarbital, som metaboliseras i levern, har en halveringstid på 2–6 dygn hos vuxna och 1–3 dygn hos barn. Toleransutveckling förekommer, vilket gör att seponering bör ske långsamt.

Biverkningar, framför allt trötthet och somnolens, är vanliga vid behandling med fenobarbital. Negativ påverkan på kognitiva funktioner, beteendeproblem och hyperaktivitet är vanliga biverkningar hos barn. Utslag ses hos 5–10 %, och även bindvävspåverkan som vid Dupuytrens kontraktur och frozen shoulder förekommer.

#### Fenytoin

Globalt sett är fenytoin fortfarande ett viktigt antiepileptikum. Det är effektivt vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Fenytoin är även verksamt vid generaliserade tonisk-kloniska anfall, men det har ingen effekt på absenser, myokloner eller atoniska anfall och kan ibland förvärra dessa. Trots effekten är inte fenytoin idag ett förstahandspreparat på grund av biverkningar, ogynnsam farmakokinetik och talrika interaktioner.



### Fosfenytoin

Fosfenytoin är en "prodrug" till fenytoin och har ersatt fenytoin när det gäller parenteral behandling av status epilepticus och när en patient inte kan ta fenytoin peroralt. Fosfenytoin är mindre kärletande än fenytoin. Läkemedlet kan också ges intramuskulärt.

En specifik biverkning är klåda i samband med injektion. Se i övrigt fenytoin.

### Gabapentin

Gabapentin är effektivt vid fokala anfall men inte vid generaliserade anfall. Preparatet har visats vara mindre effektivt än karbamazepin vid fokala anfall, men den använda dosen kan ha varit för låg och den dos som numera används vid epilepsi är högre. Gabapentin bryts inte ner i levern utan utsöndras i oförändrad form i urinen, vilket gör det till ett lämpligt medel då epilepsi förekommer tillsammans med leversjukdom.

Biverkningarna är få. Viktökning förekommer men inte överkänslighetsreaktioner.

### Karbamazepin

Karbamazepin är ett effektivt och säkert förstahandspreparat vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Det är mindre effektivt mot generaliserade anfall och det kan framkalla myoklona anfall hos predisponerade individer.

Karbamazepin metaboliseras i levern och oxideras till en aktiv metabolit (epoxid) som också har anti epileptisk effekt och som kan bidra till biverkningarna. Karbamazepin inducerar leverenzymerna och kan inducera sin egen metabolism. Serumkoncentrationen är därför inte stabil förrän efter cirka 3 veckors behandling och den kan också påverkas av interaktioner med många andra läkemedel inklusive andra anti epileptika.

Dosberoende biverkningar är trötthet, yrsel, dubbelseende, akkommodationssvårigheter och ataxi. Utslag förekommer hos 2–4 %. Hyponatremi är vanligt men ger sällan symptom om den inte är uttalad. Leverpåverkan förekommer, liksom benmärgspåverkan med i sällsynta fall agranulocytos och aplastisk anemi.

### Klonazepam

Klonazepam är ett bensodiazepinpreparat. Det har ett brett anti epileptiskt spektrum, men det har sitt huvudsakliga användningsområde som andra- eller tredjehandsmedel vid svårbehandlade epilepsisyndrom hos barn, till exempel vid Wests och Lennox–Gastauts syndrom. Klonazepam har påvisad effekt vid absenser och myoklona anfall men kan öka risken för tonisk-kloniska anfall. Klonazepam finns även för parenteralt bruk och används också vid icke-konvulsiv status epilepticus, framför allt till barn.

Biverkningar är vanliga och utgörs av trötthet, beteendevikelser samt ataxi och aggressivitet, vilka begränsar användningen. Toleransutveckling kan ske och utsättning av klonazepam medför hög risk för abstinensanfall. Seponering bör därför ske mycket långsamt.

### Lakosamid

Lakosamid kan användas som monoterapi och tilläggsbehandling vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall.

Biverkningarna, som är dosberoende, utgörs mest av yrsel och ostadighet. Lakosamid finns även för parenteralt bruk (7).

### Lamotrigin

Lamotrigin har ett brett spektrum. Det är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall samt generaliserade anfall, absenser och atoniska anfall. Effekten är mindre säker mot myoklona anfall som även kan förstärkas i vissa fall. I kliniska prövningar är lamotrigin lika effektivt som karbamazepin vid nydebuterad fokala epilepsi.

Utslag förekommer hos drygt 10 % av patienterna och livshotande tillstånd som Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys kan utvecklas. Risken kan minskas genom långsam upptitrering av dosen med höjning varannan vecka. Andra biverkningar är yrsel, dubbelseende, ataxi, huvudvärk och sömnsvårigheter. Valproat minskar nedbrytningen av lamotrigin, varför en avsevärt lägre dos av lamotrigin måste användas om det ges tillsammans med valproat. Vanlig vuxendos är 100–600 mg/dag, medan dygnsdosen vid samtidig valproatbehandling är 100–200 mg/dag.

### Levetiracetam

Levetiracetam är effektivt som monoterapi eller tilläggsbehandling mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall. Studier har visat att levetiracetam är effektivt som tilläggsbehandling vid juvenil myoklon epilepsi och generaliserad epilepsi med tonisk-kloniska anfall. Levetiracetam metaboliseras genom hydrolys och endast till viss del i levern, vilket är gynnsamt vid behandling av epilepsi i kombination med leversjukdom.

Genom att långsamt titrera upp dosen kan man undvika trötthet, som annars är den vanligaste biverkningen. En dosberoende biverkning är aggressivitet, i synnerhet hos predisponerade individer. Långsam upptitrering är särskilt viktig hos barn. Levetiracetam finns även för parenteralt bruk (se Terapirekommendationerna Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus).

### Midazolam

Midazolam, som tillhör bensodiazepingruppen, används endast för att bryta ett anfall. Preparatet kan dels ges intravenöst i samband med status epilepticus, dels buccalt, det vill säga innanför kinden. Biverkningarna är desamma som för övriga bensodiazepiner.

### Nitrazepam

Nitrazepam är ytterligare ett bensodiazepinderivat med anti-konvulsiv effekt. Det har stor terapeutisk bredd och låg akut toxicitet. Preparatet kan användas vid vissa anfallstyper som myoklona och atoniska anfall hos barn samt vid Wests syndrom (infantila spasmer).

De vanligaste biverkningarna är dåsighet, ataxi, koncentrationssvårigheter, aggressivitet och hypersalivation. Det sistnämnda kan utgöra ett allvarligt problem hos barn med flerfunktionsnedsättningar inkluderande andningssvårigheter.

### Oxkarbazepin

Oxkarbazepin är ett derivat av karbamazepin och det metaboliseras snabbt i levern till en aktiv monohydroximetabolit som är ansvarig för effekten. Oxkarbazepin är effektivt mot fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall men inte mot generaliserade anfall. Liksom karbamazepin kan det förvärra myoklona anfall. Oxkarbazepin kan vara ett förstahandsval vid nydebuterad fokal epilepsi. Risken för interaktioner med oxkarbazepin finns, men är mindre än för karbamazepin.

Biverkningarna av oxkarbazepin är av samma typ som för karbamazepin, men för det mesta är de mindre uttalade. Idiosynkratiska hypersensitivitetsreaktioner, som hudutslag, är mindre vanliga än vid behandling med karbamazepin medan hyponatremi ses oftare.

### Perampanel

Perampanel är avsedd som tilläggsbehandling vid fokala anfall samt vid generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Perampanel ges endast 1 gång/dag på grund av den långa halveringstiden (105 timmar). Vid dosering i kombination med karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin ökar halveringstiden av perampanel.

Biverkningarna är dosberoende och de vanligaste rapporterade är yrsel, trötthet och irritabilitet (7).

### Pregabalin

Pregabalin är verksamt vid fokala men inte vid generaliserade anfall. Det bryts inte ned i levern utan utsöndras oförändrat i urinen. De vanligaste biverkningarna är viktökning, yrsel och somnolens.

### Rufinamid

Rufinamid är ett antiepileptikum med indikationen tilläggsbehandling vid Lennox-Gastauts syndrom. I kliniska prövningar har rufinamid visat bäst effekt på toniska och atoniska anfall (droppattacker). Effekten på andra anfallstyper är inte lika övertygande.

De vanligaste biverkningarna som har rapporterats är huvudvärk, yrsel, trötthet/sömnhighet och kräkningar. Hudutslag kan förekomma.

Rufinamid absorberas bäst vid samtidigt matintag. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 6 timmar. Biotillgängligheten minskar allteftersom dosen ökar. Rufinamid elimineras i första hand via njurarna men i viss mån även genom metabolism, dock inte via cytokrom P450-systemet eller som glutatjonkonjugat. Halveringstiden är 6–10 timmar vilket betyder att preparatet behöver intas två gånger per dag (7).

### Stiripentol

Stiripentol är en GABA-receptoragonist med ett mycket begränsat användningsområde. Det är endast indicerat som tilläggsbehandling vid allvarlig myoklon epilepsi i barndomen (Dravets syndrom).

### Topiramet

Topiramet är ett antiepileptikum med ett brett spektrum. Det har visat sig vara effektivt som monoterapi vid fokal epilepsi samt som tilläggsbehandling vid generaliserade tonisk-kloniska anfall och vid Lennox-Gastauts syndrom. Kliniska prövningar har visat att topiramet även har effekt på myoklona anfall och kan användas vid juvenil myoklon epilepsi. För att undvika biverkningar rekommenderas långsam upptitrering av dosen.

Biverkningarna är yrsel, trötthet, viktminskning och kognitiv påverkan. Njursten kan uppkomma hos predisponerade patienter. En ökad risk för fosterskador vid behandling med topiramet under graviditet har rapporterats.

### Valproat

Valproat har effekt mot alla anfallstyper, det vill säga fokala anfall, generaliserade tonisk-kloniska anfall, absenser, atoniska och myoklona anfall. Valproat har rekommenderats som förstahandsmedel vid generaliserade anfall, men de kliniska studierna är få. Medlet har visats vara effektivt vid behandling av absenser.

Valproat metaboliseras i levern och kan minska nedbrytningen av flera läkemedel, vilket kan medföra viktiga interaktioner. Metabolismen av valproat kan i sin tur påskyndas av flera läkemedel inklusive andra antiepileptika. Valproat finns också för parenteralt bruk.

Biverkningarna är viktiga att känna till. Tremor är en dosberoende biverkning. Ett fåtal fall av överkänslighet har rapporterats. Viktuppgång är vanlig. Hos barn < 3 år har levertoxicitet med dödlig utgång rapporterats. Påverkan på trombocyter förekommer, liksom ökad blödningsrisk. Pankreatit är en ovanlig biverkning. Hormonell påverkan och ökad förekomst av polycystiska ovarier har rapporterats. Valproat kan ge encefalopati och har också teratogena biverkningar, i synnerhet ökar risken för neuralrörsdefekt, kognitiv påverkan och autism hos barnet. Med anledning av detta rekommenderas begränsad användning hos kvinnor och flickor (8).

### Vigabatrin

Vigabatrin har god effekt på fokala anfall, men har visat sig vara mindre effektivt mot generaliserade anfall och kan i vissa fall förvärra framför allt myoklona anfall. Det har en särskild plats i behandlingen av Wests syndrom hos barn, särskilt om orsaken är tuberös skleros. Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner förekommer.

Biverkningar är främst trötthet, viktuppgång, depression och huvudvärk. Allvarligast är att vigabatrin hos cirka 30 % av patienterna ger en irreversibel perifer synfältsinskränkning. Detta har begränsat användningen av preparatet och de patienter som behandlas med vigabatrin ska var 6:e månad genomgå synfältskontroll.

### Zonisamid

Detta läkemedel kan användas som monoterapi eller som tilläggsbehandling vid fokala anfall med eller utan utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall hos vuxna. Zonisamid kan även ha effekt vid generaliserad epilepsi. Det metaboliseras i levern med viss risk för interaktioner. Preparatet har yrsel och somnolens som de vanligaste biverkningarna.

### Referenser

1. Offringa M, Newton R. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD003031.
2. Läkemedelsbehandling av epilepsi – ny behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2011:1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
3. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE Treatment guidelines: Evidence based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:1094–1120.
4. Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy - practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2014;55 Suppl 1:3-8.
5. Svenska Epilepsisällskapet. Beslutsstöd för samverkan

mellan olika vårdnivåer kring patienter med svårbehandlad epilepsi.

[www.epilepsisallskapet.se](http://www.epilepsisallskapet.se)

6. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al; Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362:790–9.
7. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs.* 2011;25:89–107.
8. Nyhet från Läkemedelsverket publicerad 2014-10-13 och uppdaterad 2014-11-26: PRAC rekommenderar ytterligare begränsning för användning av valproat hos kvinnor och flickor. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2017-05-11 08:52