

Epilepsi

Elinor Ben-Menachem, SU/Sahlgrenska, Göteborg
Ingrid Olsson och Paul Uvebrant
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg

Inledning

Epilepsi förekommer hos 1/2–1% av befolkningen, vilket innebär att ca 60 000 personer i Sverige har epilepsi, varav 10 000 barn. Varje år tillkommer ca 4 500 nya personer med epilepsi.

Den medicinska behandlingen är ofta långvarig och diagnosen har stor hälsoekonomisk betydelse pga 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.

Vårdnivå

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

Definition

Epilepsi är en grupp tillstånd som kännetecknas av minst 2 epileptiska anfall som uppträtt spontant. Ett enskilda epileptiskt anfall leder som regel inte till diagnosen epilepsi, liksom inte heller anfall provocerade av akut sjukdom eller anfall med exogen orsak.

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

Klassifikation av anfall

Partiella anfall (med fokal start)

- Enkla (med bibehållet medvetande)
- Komplexa (med stört medvetande)
- Partiella med sekundär generalisering

Primärt generaliserade anfall

(med samtidig start i båda hemisfärerna)

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

Anfall som inte kan klassificeras

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 myoklonisk epilepsi.

Terapirekommendationer – Behandling vid feberkramper

- Kriterier: Feber, generaliserat anfall < 15 minuter följt av snabb återhämtning.
- Vid feberkramper som varar > 4–5 minuter kan diazepam ges rektalt. Dosering: 5 mg vid åldern 3 månader–2 år, därefter 10 mg.
- Vid benägenhet till upprepade feberkramper kan förebyggande behandling ges vid feber > 38,5° C, i form av diazepam rektalt 5 mg var 12:e timme, högst 4 gånger.

Diagnostik

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

Differentialdiagnoser

- Provocerade anfall vid akuta tillstånd som
 - Trauma
 - Abstinens
 - Intoxikation
 - Stroke
 - Infektion
 - Feberkramper hos barn 1/2–4 år
- Icke-epileptiska anfall
 - Affektanfall hos barn
 - Pavor nocturnus hos barn
 - TIA hos vuxna
 - Migrän
 - Hypoglykemi
 - Synkope
 - Psykogena eller pseudoepileptiska anfall
 - Hyperventilationsattacker
 - Panikattacker

neurolog konsulteras vid ofullständig eller försämrad anfallskontroll, liksom om biverkningar av läkemedelsbehandlingen noteras.

Körkortsfrågor, konsekvenser för yrkeslivet, graviditet samt avslutande av behandling bör också motivera neurologkontakt. Se Faktaruta 8 om körkort, s 887.

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 "idiopatiska", ofta godartade, epilepsisyndrom hos barn är genetiska faktorer viktigast, medan epilepsi hos vuxna och äldre ofta orsakas av t ex stroke, trauma och ibland av tumör.

Andra symtom och tecken på cerebral funktionsstörning förekommer hos ca var tredje person med epilepsi. Kognitiva funktionshinder, neuropsykiatrisk störning och rörelsehinder är vanliga. 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.

Tabell 1. Fynd/symtom vid olika typer av anfall

Fynd/symtom	Epileptiskt anfall	Konvulsiv synkope	Psykogent anfall
EEG	ofta +	–	–
MR-/CT-fynd	ofta +	–	–
Provokation	–	+	+
Hyperventilation	–	+	+
Blodtrycksfall	–	+	–
Tungbett	ofta +	–	–
Postiktal trötthet	+	–	–

Terapirekommendationer – Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos vuxna

- 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 dosen ges även om anfall inte upphör under pågående injektion. Dosen kan upprepas efter 5 minuter om anfall inte har upphört och kombineras då med fosfenytoin.
- Fosfenytoin, 20 mg FE⁹/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; därefter justera efter akut koncentrationsbestämning).
- Om status epilepticus inte bryts inom 20 minuter efter avslutad fosfenytoininjektion skall anestesibehandling inledas utan fördröjning.
- Patienten överförs till intensivvård för fortsatt vård och EEG-monitorering.
- Vid utebliven effekt av diazepam och fosfenytoin ges oftast tiopentalnarkos.

Behandling av tonisk-kloniska anfall och status epilepticus hos barn

- Under kontroll av andning och blodtryck ges diazepam 0,3–0,5 mg/kg kroppsvikt intravenöst (inte snabbare än 2 mg/minut) eller rektalt.
- Om anfall inte upphör eller återkommer upprepas dosen tillsammans med fosfenytoin, motsvarande 15 mg FE⁹/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.
- Ett alternativ till fosfenytoin är fenobarbital, 10 mg/kg kroppsvikt, långsamt intravenöst.
- Vid utebliven effekt ges tiopentalnarkos.

a. Dosen av fosfenytoin anges som fenytoin-natriumekvivalenter (FE).

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 emellan. I praktiken skall beslut om behandling fattas redan efter att anfall pågått i 5–10 minuter, eftersom status epilepticus blir svårare att behandla och risken för bestående skador ökar ju längre anfall 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 (t ex absensstatus, komplext partiellt status).

Prognosen vid status epilepticus beror på etiologin, behandlingsstrategi och hur snabbt anfall 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 framgår av Terapirekommendationerna ovan.

Profylaktisk behandling

Sedan epilepsidiagnosen säkerställt och anfallsutlösande faktorer i möjligaste mån eliminerats, påbörjas behandling med anti-epileptika. Personen (eller föräldrarna när det gäller barn) skall 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.

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 inte anledning att rutinmässigt följa dessa parametrar om personen mår bra. Det är viktigare att omgående göra en kontroll vid symptom eller tecken på biverkningar. Behandlingsstart görs försiktigt med långsam upptitrering av dosen tills man uppnår ef-

Terapirekommendationer – Olika anfallsformer			
Epilepsi/anfallstyp	I första hand	I andra hand eller i kombination	Enbart som tilläggsbehandling
Partiell epilepsi med eller utan sekundärt generaliserade anfall	karbamazepin, lamotrigin ^a , oxkarbazepin ^a levetiracetam ^a	valproat, topiram ^a	gabapentin ^a , pregabalin ^a zonisamid ^a
Primärt generaliserad epilepsi			
Tonisk-kloniska anfall	valproat, lamotrigin ^a	topiram ^a , levetiracetam ^a	
Absenser	valproat, lamotrigin ^a	etosuximid, klonazepam	
Mykloniska anfall	valproat levetiracetam ^a	topiram ^a , klonazepam,	
Atoniska och toniska anfall	valproat	rufinamid ^a	

a. För åldersgränser, se Fass.

fekt eller biverkningsnivå. Målsättningen skall 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 och de i Tabell 2, s 884, angivna intervallen utgör endast riktområden. Såväl anfallskontroll som biverkningar kan finnas både under och över dessa riktområden.

Preparatval

Valet av antiepileptikum grundar sig inte enbart på vilka preparat som har visat sig ha dokumenterad effekt mot en viss anfallstyp, utan tolerabilitet, biverkningsprofil m m måste också vägas in och behandlingen individualiseras (se Terapirekommendationerna ovan). Monoterapi bör eftersträvas (1).

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

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 bi-

Interaktioner

- Försiktighet måste iaktas vid kombinationsbehandling och vid samtidig behandling med andra läkemedel (se Fass för detaljerad information om interaktioner).
- Framför allt gäller detta de enzyminducerande läkemedlen fenobarbital, fenytoin och karbamazepin samt i viss mån topiram^a och oxkarbazepin.
- Observera särskilt interaktion med anti-koagulantia!

verkningar 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. Barn som samtidigt har andra funktionshinder 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.

Kvinnor

Vid behandling av kvinnor i fertil ålder bör särskild hänsyn tas vid preparatval. Enzyminducerande antiepileptika (se Faktaruta 5) interagerar med hormonella preventivmedel och kan minska effekten av dessa. Omvänt kan hormonella preventivmedel minska ni-

vån av lamotrigin. Rådgivning om preventivmedel bör därför ges av, eller i samråd med, gynekolog och neurolog. Kvinnor med epilepsi bör om möjligt planera graviditeten, så att behandlingen kan anpassas.

Inför en planerad graviditet är det önskvärt att kvinnan får diskutera läkemedelsbehandlingen med neurolog, både pga risken för teratogena effekter av vissa antiepileptika (se Läkemedelsbeskrivningarna nedan) och eftersom optimal anfallskontroll under graviditeten är viktig.

Risken för neuralrörsdefekt hos barnet ökar om den gravida kvinnan behandlas med valproat eller karbamazepin. Kvinnor som behandlas med dessa antiepileptika rekommenderas därför tillskott av folsyra 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 specialismödravård 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 skall, liksom andra, uppmuntras att amma då antiepileptika inte går över i bröstmjölken i sådan mängd att barnet riskerar att påverkas allvarligt.

Äldre personer

Äldre personer har ofta sämre njurfunktion och sänkt nedbrytningshastighet av läkemedel. Detta betyder att de kan få biverkningar även vid "normala" doser av antiepileptika. Det är därför viktigt att börja med låg dos som sedan långsamt ökas till effekt. När det gäller fenytoin och karbamazepin bör serumkoncentrationen kontrolleras för att förhindra för höga blodkoncentrationer. Interaktioner bör särskilt uppmärksammas hos äldre, se Faktaruta 5, s 881.

Personer med utvecklingsstörning

Ungefär 20% av vuxna och 30% av barn med epilepsi har en utvecklingsstörning. Många av dessa har även andra neurologiska funktionsnedsättningar eller neuropsykiatriska symtom. På grund av den bakomliggande cerebrala funktionsstörningen är det vanli-

Handläggning av den vuxne med epilepsi

- Efter anfallsdebut bör patienten ses av eller 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 2–4 olika behandlingsförsök gjorts.
- Utsättning av antiepileptika bör ske i samråd med neurolog.

Handläggning av barnet med epilepsi

- Okomplicerad epilepsi kan utredas och behandlas av barnläkare.
- Vid utebliven behandlingseffekt inom 6 månader bör neuropediater på länsnivå konsulteras.
- Barn som inte svarar 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.

gare 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 anfallsituationen 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 utvecklingsstörning än när epilepsi förekommer som enskilt neurologiskt symtom.

Avslutande av behandling

Ungefär 3 av 4 personer med epilepsi uppnår långtidsremission och de flesta av dessa 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 myoklonisk epilepsi, är återfallsrisken stor varför behandlingstiden som regel bör förlängas. EEG har begränsat värde för beslutet att försöka sätta ut anti epileptika. Risken för återfall vid utsättning av behandlingen är ca 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, cerebrovasikulär insult, trauma, tumör eller infektion. Eftersom dessa tillstånd som regel ger upphov till bestående skador i hjärnvävnaden är risken för anfallsrecidiv stor om anti epileptika sätts ut hos anfallsfria patienter. Ställningstagande till utsättning av anti epileptika bör därför ske i samråd med neurolog.

Om behandlingen inte hjälper

Trots adekvat diagnostik, val och dosering av anti epileptika samt god följsamhet till läkemedelsbehandlingen, kvarstår epilepsianfall hos ca 1/4 av dem som behandlas. Det är sällan meningsfullt att under flera år pröva sig igenom ett flertal anti epileptika, enskilt och 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.

För dessa patienter bör i stället andra behandlingsformer övervägas t ex epilepsikirurgi, vagusnervstimulering eller ketogen kost. Samtliga dessa behandlingsalternativ

bör handläggas på regionsjukhusnivå. Patienter vars anfall inte bringas under kontroll inom en 2-årsperiod bör således remitteras till en specialiserad epilepsienhet för ställningstagande till kompletterande diagnostik och behandlingsalternativ.

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

Läkemedel för profylaktisk behandling

Äldre anti epileptika

Fenobarbital

Fenobarbital är världens mest använda anti epileptikum och dessutom det billigaste. Detta preparat har påvisad effekt mot både partiella och sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, men det har något sämre effekt än karbamazepin. Fenobarbital kan också användas vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall men är inte effektivt mot absenser.

Användbarheten av fenobarbital är begränsad pga 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 oönskade biverkningar vanliga hos barn. Utslag ses hos 5–10%, och även bindvävspåverkan som vid Dupuytren's kontraktur och frozen shoulder förekommer.

Fenytoin

Globalt sett är fenytoin fortfarande ett viktigt anti epileptikum. Det är effektivt vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Fenytoin är även verksamt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, men det har ingen effekt på absenser, myokloniska eller atoniska anfall och

Tabell 2. Olika antiepileptika – Dosering, riktområde för serumkoncentration samt tid till jämviktskoncentration

Läkemedel	Dosering vuxna (mg/dygn)	Dosering barn (mg/kg kroppsvikt/dygn) ^a	Riktområde för serumkoncentration (mikromol/L)	Tid till jämviktskoncentration
Diazepam	5–15	Ej aktuell	Ej fastställd	1 dag
Etosuximid	500–1 000	20–30	280–700 ^b	7–9 dagar
Felbamat	600–3 600	15–45 (max 3 600 mg/dygn)	Ej fastställd	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	Ej fastställd	Ej fastställd	ca 1 dag
Karbamazepin	400–1 200	10–20	20–40	2–4 veckor
Klonazepam	0,5–8	Ej fastställd	Ej fastställd	5–10 dagar
Lamotrigin	100–600	2–10 ^c	Ej fastställd	ca 5 dagar
Levetiracetam	1 000–4 000	5–20	Ej fastställd	2 dagar
Nitrazepam	5	Ej fastställd	Ej fastställd	1–2 dagar
Oxkarbazepin	600–2 400	8–30	Ej fastställd	2–3 dagar
Pregabalin	150–600	Ej fastställd	Ej fastställd	1–2 dagar
Rufinamid	1 800–3 200	Ej fastställd	Ej fastställd	2–3 dagar
Topiramat	50–600	Ej fastställd	Ej fastställd	4–8 dagar
Valproat	900–3 000	10–40	300–700 ^b	3–4 dagar
Vigabatrin	2 000–3 000	50	Ej fastställd	5 dagar
Zonisamid	100–600	Ej fastställd	Ej fastställd	ca 13 dagar

a. Observera, åldersangivelser i Fass när det gäller nyare antiepileptika.

b. Osäker klinisk relevans.

c. Observera, lägre doser vid samtidig behandling med valproat.

kan ibland förvärra dessa. Trots effekten är inte fenytoin idag ett förstahandspreparat pga 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 eller när patienten 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.

Karbamazepin

Karbamazepin är ett effektivt och säkert förstahandspreparat vid partiella anfall

samt vid generaliserade tonisk-kloniska anfall. Det är mindre effektivt mot primärt generaliserade anfall och det kan framkalla myokloniska anfall hos predisponerade individer.

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

Dosberoende biverkningar är trötthet, yrsel, dubbelseende, ackommodationssvårigheter och ataxi. Utslag förekommer hos 2–4%. Hyponatremi är vanligt men ger säll-

lan symtom om den inte är uttalad. Leverpåverkan förekommer, liksom benmärgspåverkan med i sällsynta fall agranulocytos och aplastisk anemi. En ökad risk för neuralrörsdefekt hos barnet förekommer vid behandling under graviditet.

Valproat

Valproat har effekt mot alla anfallstyper, dvs partiella anfall, generaliserade tonisk-kloniska anfall, absenser, atoniska och myokloniska anfall. Valproat har rekommenderats som förstahandsmedel vid primärt generaliserade anfall, men de kliniska studierna är få. Medlet har i en studie visats vara lika effektivt som etosuximid vid behandling av absenser. Valproat är effektivt mot komplex partiell epilepsi med eller utan sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

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 nu också för parenteralt bruk. Kontrollerade studier vid status epilepticus saknas dock.

Biverkningarna är få men viktiga att känna till. Tremor är en dosberoende biverkning. Ett fåtal fall av överkänslighet har rapporterats. En viktuppgång är vanlig. Hos barn < 3 år har levertoxicitet med dödlig utgång rapporterats, särskilt vid samtidig behandling med enzyminducerande antiepileptika. Påverkan på trombocyter förekommer, liksom ökad blödningsrisk. Pankreatit är en ovanlig biverkning. Hormonell påverkan och ökad förekomst av polycystiska ovarier har rapporterats. Valproat har också teratogena biverkningar, i synnerhet ökar risken för neuralrörsdefekt.

Etosuximid

Etosuximid används framför allt till barn (kapslar är licenspreparat). Vid behandling av absenser – den enda indikationen – har etosuximid lika god effekt som valproat.

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

Klonazepam

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

Biverkningar är vanliga och utgörs av trötthet, beteendeavvikelse 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.

Diazepam

Diazepam tillhör också 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 skall då ges parenteralt eller rektalt. Diazepam kan också ges vid feberkramper.

Nitrazepam

Nitrazepam är ytterligare ett bensodiazepinderivat med antikonsulsiv effekt. Det har stor terapeutisk bredd och låg akut toxicitet. Preparatet kan användas vid vissa anfallstyper som myokloniska 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 flerfunktionshinder inkluderande andningssvårigheter.

Nyare antiepileptika

Förhoppningen med de nyare antiepileptika-preparaten var att de skulle vara mer effektiva än de äldre, ha bättre farmakologiska egenskaper och ge färre biverkningar. Hittills har inget av de nya preparaten i jämfö-

rande studier visat sig vara mer effektivt än karbamazepin vid behandling av partiell epilepsi. Biverkningsprofilen är dock annorlunda och i viss mån gynnsammare. Vissa medel tycks ha bättre farmakokinetik. Nya antiepileptika, med undantag för oxkarbazepin, är genomgående 5–10 gånger dyrare än de äldre läkemedlen.

Vigabatrin

Vigabatrin har god effekt på partiella anfall, men har visat sig vara mindre effektivt mot primärt generaliserade anfall och kan i vissa fall förvärra framför allt myokloniska anfall. Det har en särskild plats i behandlingen av Wests syndrom hos barn. Inga kliniskt betydelsefulla interaktioner förekommer.

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

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.

Lamotrigin

Lamotrigin har ett brett spektrum. Det är effektivt mot partiella anfall, både primärt och sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall samt absenser och atoniska anfall. Effekten är mindre säker mot myokloniska anfall. I kliniska prövningar är lamotrigin lika effektivt som karbamazepin vid nydebuterad partiell epilepsi.

Utslag förekommer hos drygt 10% av patienterna och livshotande tillstånd som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epi-

dermal nekrolis 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.

Gabapentin

Gabapentin är effektivt vid partiella anfall men inte vid primärt generaliserade anfall. Preparatet har visats vara mindre effektivt än karbamazepin vid partiella 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 oförändrat i urinen, vilket gör det till ett lämpligt medel då epilepsi förekommer tillsammans med leversjukdom.

Biverkningarna är få. Viktökning förekommer men inte överkänslighetsreaktioner.

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 partiell epilepsi och sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall men inte mot primärt generaliserade anfall. Liksom karbamazepin kan det förvärra myokloniska anfall. Oxkarbazepin kan vara ett förstahandsval vid nydebuterad partiell 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 hypersensitivetsreaktioner, som hudutslag, är mindre vanliga än vid behandling med karbamazepin medan hyponatremi ses oftare.

Topiramater

Topiramater är ett antiepileptikum med brett spektrum. Det har visat sig vara effektivt som monoterapi vid partiell epilepsi samt

som tilläggsbehandling vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall och vid Lennox-Gastauts syndrom. Kliniska prövningar har visat att topiramaten även har effekt på myokloniska anfall och kan användas vid juvenil myoklonisk epilepsi. För att undvika biverkningar rekommenderas långsam upptitrering av dosen.

Biverkningarna är yrsel, trötthet, viktnedgång och kognitiv påverkan. Njursten kan uppkomma hos predisponerade patienter.

Levetiracetam

Levetiracetam är effektivt mot partiella anfall med eller utan sekundära tonisk-kloniska anfall (2). Studier har visat att levetiracetam är effektivt som tilläggsbehandling vid juvenil myoklonisk epilepsi och primärt 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 reversibel och dosberoende biverkning är aggressivitet, i synnerhet hos predisponerade individer. Långsam upptitrering är särskilt viktig hos barn.

Zonisamid och pregabalin

Båda dessa läkemedel kan användas som tilläggsbehandling vid partiella anfall, med eller utan sekundär generalisering hos vuxna. Zonisamid metaboliseras i levern med viss risk för interaktioner. Båda preparaten har yrsel och somnolens som de vanligaste biverkningarna.

Rufinamid

Rufinamid är ett nytt antiepileptikum som registrerades 2007. Indikationen är 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.

Kunskapen om biverkningar är begränsad då endast ca 2 000 patienter med epilepsi hade behandlats med rufinamid när preparatet registrerades. De vanligaste biverk-

Körkort

- En person med epilepsi kan i vissa fall få körkortstillstånd. För detta krävs läkarintyg (som regel utfärdat av neurolog eller barnneurolog).
- Kravet för körkort för personbil är minst 1 års anfallsfrihet, med eller utan läkemedelsbehandling
- EEG får inte visa regelbunden 3 Hz spike and wave aktivitet

ningarna som har rapporterats är huvudvärk, yrsel, trötthet/sömnighet 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 450-systemet eller som glutationkonjugat. Halveringstiden är 6–10 timmar vilket betyder att preparatet behöver intas två gånger per dag.

Lacosamid

Lacosamid är ett nyligen registrerat läkemedel som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Se vidare Fass.

Referenser

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, Kalviainen R, Mattson R, Perucca E, Tomson T. 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.
2. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke H-J for the Levetiracetam Monotherapy Study Group. Randomized, double-blind comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in adults with newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402–8.

Preparat¹

Antiepileptika

Barbitursyraderivat

Fenobarbital

Fenemal Recip Recip, injektionsvätska 200 mg/ml, tabletter 15 mg, 50 mg, 100 mg

Fenobarbital APL APL, injektionsvätska 20 mg/ml, oral lösning 5 mg/ml

Tiopental

Pentothal Natrium Hospira Nordic, pulver till injektionsvätska

Hydantoinderivat

Fenytoin

Epanutin Pfizer, kapslar 100 mg

Fenantoin Recip Recip, tabletter 100 mg

Lehydan Nevada Pharma, tabletter 25 mg, 100 mg

Fosfenytoin

Pro-Epanutin Pfizer, injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska

Pyrrolidindionderivat

Etosuximid

Suxinutin Pfizer, oral lösning 50 mg/ml

Petnidan Desitin kapslar 250 mg, Licensvara

Bensodiazepinderivat

Diazepam

Diazepam Desitin Desitin, rektallösning 5 mg, 10 mg

Stesolid Actavis, rektallösning 5 mg, 10 mg, suppositorier 5 mg, 10 mg, tabletter 2 mg, 5 mg, 10 mg

Stesolid novum Actavis, injektionsvätska 5 mg/ml

Stesolid prefill Actavis, rektallösning 5 mg/ml

Klonazepam

Iktorivil Roche, koncentrat och vätska till injektions-/infusionsvätska 1 mg, orala droppar 2,5 mg/ml, tabletter 0,5 mg, 2 mg

Nitrazepam

Apodorm Actavis, tabletter 5 mg

Mogadon MediLink, tabletter 5 mg

Nitrazepam Recip Recip, tabletter 2,5 mg, 5 mg

Karbamidderivat

Karbamazepin

Hermolepsin Orion Pharma, oral suspension 20 mg/ml, tabletter 200 mg

Hermolepsin Retard Orion Pharma, depottabletter 100 mg, 200 mg, 300 mg

Tegretol Novartis, oral suspension 20 mg/ml, suppositorier 125 mg, 250 mg, tabletter 100 mg, 200 mg, 400 mg

Tegretol Retard Novartis, depottabletter 200 mg, 400 mg

Trimonil Retard Desitin, depottabletter 150 mg, 200 mg, 400 mg

Oxkarbazepin

Trileptal Novartis, oral suspension 60 mg/ml, tabletter 150 mg, 300 mg, 600 mg

Fettsyraderivat

Valproinsyra (valproat)

Absenor Orion Pharma, enterotabletter 100 mg, 300 mg, 500 mg, orala droppar 200 mg/ml, oral lösning 60 mg/ml, tabletter 300 mg

Absenor Depot Orion Pharma, depottabletter 300 mg, 500 mg

Ergenyl sanofi-aventis, enterotabletter 100 mg, 300 mg, 500 mg, orala droppar 200 mg/ml, oral lösning 60 mg/ml, pulver och vätska till injektionsvätska 400 mg

Ergenyl Retard sanofi-aventis, depotgranulat dospåse 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 000 mg, depottabletter 300 mg, 500 mg

Orfiril Desitin, enterotabletter 150 mg, 300 mg, injektionsvätska 100 mg/ml

Orfiril Long Desitin, depotgranulat 500 mg, 1 000 mg, depotkapslar 150 mg, 300 mg

Vigabatrin

Sabrillex sanofi-aventis, granulat till oral lösning 500 mg, tabletter 500 mg

Övriga antiepileptika

Felbamaf

Taloxa Schering-Plough, oral suspension 120 mg/ml, tabletter 400 mg, 600 mg

Gabapentin

Gabapentin Flera fabrikat, kapslar 100 mg, 300 mg, 400 mg

Neurontin Pfizer, kapslar 100 mg, 300 mg, 400 mg, tabletter 600 mg, 800 mg

Lacosamid

Vimpat UCB Nordic, tablett 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, infusionsvätska, lösning 10 mg/ml, sirap 15 mg/ml

Lamotrigin

Lamictal GlaxoSmithKline, lösliga tabletter 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

Lamotrigin Flera fabrikat, dispergerbara tabletter 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

Levetiracetam

Keppra UCB Nordic, oral lösning 100 mg/ml, tabletter 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 000 mg, koncentrat till infusionsvätska 100 mg/ml

Pregabalin

LYRICA Pfizer, kapslar 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg

Rufinamid

Inovelon Eisai, tabletter 100 mg, 200 mg, 400 mg

Topiramaf

Topimax Janssen-Cilag, kapslar 15 mg, tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

Zonisamid

Zonegran Eisai, kapslar 25 mg, 50 mg, 100 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.