

Läkemedelsbehandling av epilepsi

– behandlingsrekommendation

Sammanfattning

- Underhållsbehandling av epilepsi är symtomatisk. Grundregeln är att behandla efter två oprovocerade anfall, men ett oprovocerat anfall kan räcka om risken för ytterligare anfall är stor.
- Antiepileptika väljs utifrån anfallstyp. Hänsyn tas också till faktorer som ålder, kön, epilepsisyndrom, annan behandling, biverkningar och samsjuklighet.
- Behandling inleds med ett antiepileptiskt läkemedel i monoterapi, som prövas ut i lägsta effektiva dos. Målet är anfallsfrihet utan biverkningar.
- Rekommenderat förstahandsval vid behandling av barn och vuxna med fokala anfall med eller utan utveckling till bilaterala tonisk-kloniska anfall är karbamazepin, lamotrigin eller levetiracetam. Till äldre rekommenderas lamotrigin eller levetiracetam.
- Rekommenderat förstahandsval vid behandling av barn och vuxna med generaliserade tonisk-kloniska anfall är lamotrigin, levetiracetam eller valproat. Valproat är dock kontraindicerat hos flickor och kvinnor i fertil ålder, om inte villkoren i särskilt graviditetspreventionsprogram är uppfyllda.
- Vid absensepilepsi utan generaliserade tonisk-kloniska anfall rekommenderas etosuximid.
- Vid behandlingssvikt på ett första läkemedel prövas i första hand alternativ monoterapi, i andra hand kombinationsbehandling. Tillräcklig evidens saknas för att bedöma effektskillnader mellan olika specifika läkemedelskombinationer.
- Vid läkemedelsresistent epilepsi bör man tidigt ta ställning till remiss för avancerad utredning.
- För kvinnor med epilepsi bör läkemedelsbehandlingen ses över inför planerad graviditet med målet att säkerställa bästa möjliga anfallskontroll och minsta möjliga risker för fostret relaterat till läkemedelsbehandling.
- Konvulsivt status epilepticus bör behandlas utan dröjsmål, parallellt med utredning, för att minimera risken för komplikationer och negativa långtidseffekter.
- Psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet hos personer med epilepsi behandlas väsentligen enligt samma principer som motsvarande tillstånd utan samtidig epilepsi. Personer med epilepsi riskerar att få otillräcklig behandling vid depression och ADHD på grund av omotiverad oro för försämrad anfallskontroll.

Inledning

Den 11–12 december 2018 anordnade Läkemedelsverket ett expertmöte om epilepsi för att uppdatera tidigare rekommendationer från 2011. Rekommendationerna är framtagna i konsensus och är baserade på vetenskaplig evidens samt godkänd produktinformation och samlad beprövad erfarenhet i expertgruppen. De vänder sig till förskrivare och är avsedda att vara ett stöd vid val och utformning av läkemedelsbehandling. Som underlag vid framtagandet av behandlingsrekommendationen finns bakgrundsdokument som respektive författare ansvarar för. I de olika bakgrundsdokumenterna finns fördjupad och detaljerad information inom olika ämnesområden med vetenskaplig uppdatering sedan förra behandlingsrekommendationen samt referenser. Samlad kunskap om användning av läkemedel utanför godkänd produktinformation (off-label) kan förekomma i dokumentet om experterna har bedömt att det finns en tydlig medicinsk nytta och tillräcklig beprövad erfarenhet för en viss behandling. Rekommendationerna för terapival vid nydebuterad epilepsi baseras framför allt på evidensbedömningar gjorda av en expertgrupp inom International League Against Epilepsy (ILAE) 2013 och en metaanalys

av Cochrane 2017. Litteratursökningar har också gjorts för att identifiera ytterligare senare relevanta studier. För dessa har ILAE:s klassificeringssystem använts.

Utredning och diagnostik samt icke-farmakologiska stöd- och behandlingsinsatser berörs inte i denna rekommendation. För dessa områden hänvisas till Socialstyrelsens nationella riktlinjer och SBU:s rapport om diagnostik och behandling av epilepsi: <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/epilepsi/>; <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvardear/1-diagnos-och-behandling-av-epilepsi/>. Behandlingsrekommendationen omfattar inte heller behandling av neonatala anfall.

Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna. En stor variation ses bland annat avseende orsaker, debutålder, de epileptiska anfällens typ och svårighetsgrad samt prognos.

Definitioner

Epilepsi

Epilepsi innebär varaktigt benägenhet för upprepade epileptiska anfall som är oprovocerade och inte symtom på akut sjukdom eller skada. För diagnosen krävs oftast två oprovocerade anfall, men ett oprovocerat anfall är tillräckligt om risken för ytterligare oprovocerade anfall är stor. Efter ett första oprovocerat anfall är risken i genomsnitt 40 % för ytterligare anfall. Risken är betydligt högre, över 70 %, för personer som har haft två oprovocerade anfall. Vid vissa tillstånd, till exempel efter stroke, innebär ett oprovocerat anfall så hög risk för ytterligare anfall att epilepsidiagnos kan ställas. För många tillstånd saknas emellertid tillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma anfallsprognosen.

”För diagnosen krävs oftast två oprovocerade anfall, men ett oprovocerat anfall är tillräckligt om risken för ytterligare oprovocerade anfall är stor”

Epileptiska anfall

Epileptiska anfall är det kliniska uttrycket av övergående onormal aktivitet i nervceller i storhjärnans bark. Den avvikande elektriska aktiviteten kan ibland registreras med elektroencefalografi (EEG) som upprepade synkrona urladdningar med typiskt utseende. Det epileptiska anfallet är antingen en följd av en lesion i hjärnbarken med hyperaktiva celler och/eller en låg anfallströskel. Anfallströskel är ett begrepp för en persons motstånd mot att få anfall. Vid epilepsi är anfallströskeln så låg att anfall uppstår mer eller mindre

spontant utan påtagliga provocerande faktorer. Grunden för skillnader i anfallströskel mellan människor är till stor del okänd. Genetiska faktorer och ålder kan vara av betydelse.

Provocerade – akutsymtomatiska – anfall

Oprovocerade epileptiska anfall är anfall som uppträder under relativt normala förhållanden. Provocerade anfall, också kallade akutsymtomatiska anfall, är epileptiska anfall som enbart förekommer i direkt anslutning till en provocerande faktor. Dessa anfall är ett symtom på en bakomliggande tillfällig störning. Akuta hjärnskador på grund av skalltrauma eller stroke kan vara orsak till akutsymtomatiska anfall liksom toxisk påverkan eller metabola störningar (Tabell I). Underhållsbehandling med antiepileptika är sällan motiverad efter enstaka akutsymtomatiska anfall.

Klassifikation

Klassifikationen av epilepsi grundar sig på vilken typ av anfall som förekommer. Epileptiska anfall indelas i tre huvudgrupper baserat på anfallsstarten: anfall med fokal start, med generaliserad start, eller med okänd start. Personer som både har generaliserade och fokala anfall har kombinerad generaliserad och fokal epilepsi. Okänd epilepsityp är benämningen för epileptiska anfall av oklar typ och när osäkerhet finns om hur anfällen startar. Epilepsins orsak klassificeras i någon av sex kategorier (Tabell II). Ibland kan epilepsin ha flera orsaker.

Fokala anfall

Fokala anfall startar i ett nätverk som är begränsat till en hemisfär. Anfällen kan yttra sig på många sätt beroende på lokaliseringen av olika funktioner i specifika delar av hjärnan. Varje individ har som regel anfall med ett tämligen likartat anfallsmönster.

Tabell I. Exempel på tillstånd och omständigheter då epileptiska anfall kan betraktas som akutsymtomatiska (provocerade) och inte som uttryck för epilepsi.

Tillstånd*	Tidsintervall för akutfasen
Feber hos barn (ofta <5 år)	Enstaka dygn; oftast vid initiala temperaturstegringen
Stroke	Första 7 dagarna efter insjuknandet
Skalltrauma	Första 7 dagarna efter traumat
Meningit eller encefalit	Under den aktiva fasen; kan överstiga en vecka
Intrakraniellt ingrepp inkl. postoperativt	Den postoperativa fasens längd varierar
Metabola störningar (t.ex. elektrolytrubbningar, uremi, hypoglykemi, eklampsi)	Under perioden den metabola störningen föreligger
Abstinens efter alkohol och läkemedel (t.ex. bensodiazepiner)	Enstaka dygn om enbart alkohol, kan överstiga en vecka vid blandmissbruk
Exponering av vissa läkemedel och droger (t.ex. tramadol och kokain)	Under exponeringstiden

* Huruvida anfall i dessa situationer ska bedömas som oprovocerade eller akutsymtomatiska är inte alltid självklart utan måste bedömas individuellt. För metabola störningar finns vägledning i form av arbiträrt uppsatta gränser avseende svårighetsgrad. Sådana saknas för anfall i samband med abstinens eller exponering för läkemedel. För många läkemedel är risken dosberoende och för vissa provoceras anfall först vid toxiska doser.

Tabell II. Klassifikation av epilepsi baserad på orsak.

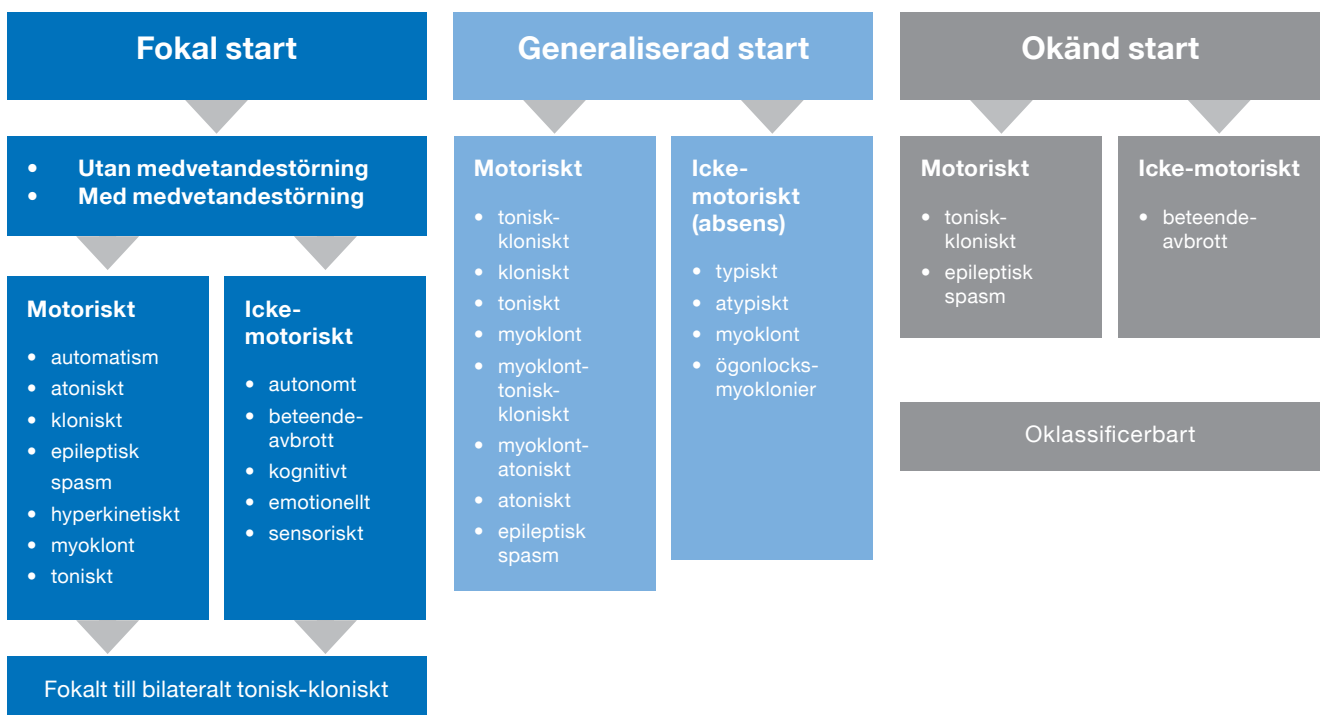
Etiologi	Exempel
Strukturell epilepsi	Genomgången stroke; efter skalltrauma
Infektiös epilepsi	Genomgången hjärninfection
Immunmedierad epilepsi	Immunologisk sjukdom i nervsystemet som SLE och MS
Metabol epilepsi	Porfyri; pyridoxinbrist; lysosomala sjukdomar
Genetisk epilepsi	Känd mutation; familjär förekomst; specifika syndrom
Okänd	Ingen orsak identifierad

Fokala anfall indelas i anfall med intakt medvetande och i anfall med påverkat medvetande om medvetandet är påverkat under någon del av anfall. Oavhängigt om medvetandet är påverkat eller inte klassificeras fokala anfall dessutom som motoriska eller icke-motoriska (Figur 1) baserat på om det initialt uppträdande anfallssymtomet är motoriskt eller inte. Motoriska och icke-motoriska symtom klassificeras ytterligare genom angivande av hur dessa symtom yttrar sig.

Ibland sprids fokala anfall till den andra hemisfären och resulterar i ett bilateralt tonisk-kloniskt anfall. Vid fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall finns ofta subjektiva och/eller objektiva anfallssymtom före den bilaterala tonisk-kloniska fasen. De fokala symtomen kan dock ibland förbises, till exempel när de är subjektiva och diskreta samt vid snabb spridning av anfallsaktiviteten eller då de inledande symtomen inte har bevitnats. Ett första oprovocerat tonisk-kloniskt anfall som debuterar hos en vuxen har ofta en fokalt anfallsstart även vid avsaknad av uppgifter om fokala symtom.

Generaliserade anfall

Generaliserade anfall startar och sprids snabbt i hjärnans bilaterala nätverk. Hela eller stora delar av storbjärnsbarken på båda sidor engageras. Generaliserade anfall indelas i två huvudgrupper, motoriska och icke-motoriska, med flera undergrupper (Figur 1). De vanligaste generaliserade anfallsformerna, tonisk-kloniska anfall, myoklona anfall och absenser, beskrivs i bakgrundsdokumentet. Det är viktigt att särskilja absenser från fokala anfall med påverkat medvetande, eftersom anfallstyperna har olika utredningsbehov, terapi och prognos. Fokala anfall skiljs från absensanfall bland annat genom att de vanligen är längre (oftast över 30 sekunder), har lägre anfallsfrekvens, nästan alltid har andra anfallssymtom utöver reducerat medvetande, har en postiktal fas med gradvis återgång till normaltillståndet och ett annat EEG-mönster.

Figur 1. Klassifikation av epileptiska anfall (modifierad efter Fisher RS et al., *Epilepsia* 2017).

Epidemiologi

Prevalens

Cirka 0,6–0,7 % av befolkningen har aktiv epilepsi. Andelen är något lägre hos barn. Det innebär att det i Sverige finns mellan 60 000 och 70 000 personer med epilepsi, varav drygt 50 000 är vuxna och drygt 10 000 är barn.

Incidens

I Sverige insjuknar årligen 40–60 personer/100 000 invånare. Årligen nyinsjuknar omkring 5 000 personer varav drygt 1 000 är barn. Incidensen är hög under det första levnadsåret, sjunker därefter och stiger igen kraftigt från 65–70-årsåldern. Incidensen är allra högst i den äldsta delen av befolkningen.

”Cirka 0,6–0,7 % av befolkningen har aktiv epilepsi”

Orsaker

Hos drygt hälften av alla med epilepsi finner man trots utredning ingen orsak. Den vanligaste identifierade orsaken till epilepsi hos vuxna är stroke, följt av hjärntumör, demenssjukdomar, skalltrauma och hjärninfectioner. Epilepsi som debuterar i eller nära nyföddhetsperioden orsakas ofta av strukturella förändringar i hjärnan såsom missbildningar eller pre-/perinatale skador. Svårbehandlad epilepsi som debuterar under barn- och ungdomsåren har ofta en genetisk orsak.

Prognos

Långtidsuppföljningar visar att 65–85 % av alla patienter med epilepsi uppnår långvarig anfallsfrihet med behandling och att cirka 70 % av dessa framgångsrikt också kan avsluta läkemedelsbehandlingen. Både morbiditet och mortalitet är ökad hos personer med epilepsi. Mortaliteten är två till tre gånger högre än i normalpopulationen, är främst relaterad till den bakomliggande orsaken och är mest förhöjd under de första åren efter diagnosen. För personer med epilepsi utan känd underliggande orsak är den beräknade förkortningen av livslängden två år, och tio år när en känd underliggande orsak förekommer. Plötslig oväntad död är betydligt vanligare hos personer med epilepsi än utan epilepsi. Detta tillstånd, SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*), drabbar cirka 1 av 1 000 personer med epilepsi årligen i Sverige. SUDEP är vanligast vid fokalt till bilateralt, eller generaliserat tonisk-kloniskt anfall. Risken för SUDEP är ökad hos personer med hög frekvens av sådana anfall.

Samsjuklighet

Nästan hälften av personerna med epilepsi har någon annan sjukdom eller funktionsnedsättning, ofta beroende på att den skada som orsakat epilepsin också orsakat andra funktionsnedsättningar. Denna samsjuklighet kan ibland vara mycket besvärande. Anfallskontroll och biverkningar av antiepileptisk läkemedelsbehandling kan vara svåra att värdera hos personer med multipla funktionsnedsättningar och kräver därför särskilt noggrann uppföljning.

Intellektuell funktionsnedsättning är det vanligaste associerade tillståndet och kan förekomma hos 35–40 % av barn med epilepsi och hos drygt 20 % av vuxna med epilepsi. Motorikstörningar i form av cerebral pares (CP) ses hos drygt 20 % av barn med epilepsi och hos knappt 10 % av vuxna. Majoriteten med både epilepsi och CP har också en intellektuell funktionsnedsättning. Mellan 10 och 20 % av barn och ungdomar med epilepsi uppges ha neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, exempelvis ADHD. Autism förekommer hos mellan 5 och 20 % av alla med epilepsi. Depression och psykos är också mera vanligt förekommande hos personer med epilepsi än i den övriga befolkningen.

Principer för farmakologisk behandling

Läkemedelsbehandling vid epilepsi är i huvudsak symptomatisk. Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Behandling av epilepsi bör individualiseras avseende beslut om att inleda behandling, läkemedelsval, dos, behandlingsmål och behandlingstidens längd. Val av läkemedel styrs av anfallstyp, epilepsisyndrom, etiologi och individuella faktorer och görs i samråd med patienten och/eller vårdnadshavare (se Faktaruta 1).

Att påbörja behandling

Grundregeln är att inleda behandling med antiepileptika efter två oprovocerade anfall. Behandling efter ett oprovocerat anfall kan vara motiverad om risken för ytterligare anfall eller allvarliga anfall bedöms hög utifrån individuell riskbedömning. Tidigt insatt behandling påverkar inte långtidsprognosen jämfört med behandling som påbörjas i ett senare skede. Bedömningen måste dock göras individuellt med utgångspunkt från olika riskfaktorer samt med tanke på vilka konsekvenser ett anfall skulle medföra. Ibland finns det skäl att avvakta med behandling trots två eller flera genomgångna oprovocerade anfall. Det kan gälla anfall av lindrig karaktär eller anfall som uppträtt med långt mellanrum, och då den informerade patienten av olika skäl föredrar att avvakta.

Faktaruta 1. Faktorer att beakta vid läkemedelsval.

Epilepsi

- anfallstyp
- epilepsisyndrom
- etiologi

Patient

- ålder
- kön
- samsjuklighet
- samtidig läkemedelsbehandling
- graviditetsaspekter
- biverkningskänslighet

Farmakologi

- biverkningsprofil
- interaktionspotential
- tid till effektiv dos
- beredningsformer

Principer för terapival

Valet av läkemedel baseras i huvudsak på anfallstyp, epilepsisyndrom och individuella karaktäristika hos den enskilda patienten, exempelvis ålder, kön, graviditet, samsjuklighet, annan läkemedelsbehandling, biverkningar samt lever- och njurfunktion. Genetiska faktorer, som inte bara är kopplade till epilepsityp, kan i enstaka specifika fall förutsäga risk för allvarliga läkemedelsreaktioner.

Behandlingens genomförande

Behandling bör inledas med ett läkemedel (monoterapi), eftersom detta leder till anfallsfrihet för majoriteten av patienterna. Genom en långsam dosökning och strävan efter lägsta effektiva dos kan risken för biverkningar av läkemedlet reduceras. Vid terapivikt eller biverkningar väljs i första hand ett annat läkemedel i monoterapi. Vid terapivikt på två monoterapier är som regel kombinationsbehandling motiverad.

Beredningsformer

Om tabletter eller kapslar inte kan användas av praktiska skäl, exempelvis av små barn och personer med funktionsnedsättning som inte kan svälja dessa, är granulat eller mixturer (oral lösning) att föredra. Mixturer kan dock medföra risk för sämre doseringsnoggrannhet. Många orala lösningar kan ges via sond men inte alla, se Läkemedelsverkets kunskapsdokument lv.se/enteral-lakemedelsadministrering-sond. Om man byter från en beredningsform till en annan bör man vara observant på att läkemedelsnivåer i serum kan förändras.

Dosering

För att minska risken för biverkningar inleds oftast behandling med långsam upptrappning till lägsta effektiva dos. Om patienten haft täta anfall under kort tid kan snabb upptrappning, direkt insatt underhållsdos eller laddningsdos vara motiverat. Vid anfallsgenombrott ökas dosen successivt till toleransgräns. Dosen behöver anpassas individuellt. Detta beror i stor utsträckning på individuella skillnader i farmakokinetik. Behovet av dosanpassning beror också på individuella skillnader i känslighet för ett läkemedel avseende såväl effekt som biverkningar.

Uppföljning

Efter att läkemedel har satts in bör patienten följas upp avseende anfall och förekomst av biverkningar och ordinationsföljksamhet. Före behandlingsstart bör som regel grundläggande laboratorieanalyser (t.ex. elektrolyter, njur-, lever- och blodstatus) kontrolleras. Fortsatt monitorering är som regel endast motiverat för vissa läkemedel enligt substansspecifika rekommendationer i godkänd produktinformation (SmPC)/FASS och efter individuellt behov (t.ex. samsjuklighet, funktionsnedsättning, annan läkemedelsbehandling och nedsatt njur- eller leverfunktion).

Biverkningar

De flesta biverkningarna härrör från centrala nervsystemet, men även andra organ kan påverkas. Patienten bör informeras om vanliga och potentiellt allvarliga biverkningar. I vissa fall är de dosberoende och kan lindras om dosen trappas upp långsamt. Olika typer av idiosynkratiska biverkningar förekommer vid behandling med antiepileptika och risken för korsreaktivitet måste beaktas vid fortsatta val av antiepileptika. För flera antiepileptika finns risk för trötthet, yrsel, leverpåverkan, hudutslag, påverkan på humör/sinnesstämning och aptit/vikt samt interaktionsbenägenhet med andra läkemedel som kan öka risken för biverkningar. Biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se/rapportera.

Koncentrationsbestämningar

Underlaget för generella terapeutiska riktområden vid koncentrationsbestämningar i serum är bristfälligt. Många personer med lindrig epilepsi blir anfallsfria redan vid läkemedelskoncentrationer under riktområdet. En del reagerar med biverkningar vid nivåer inom riktområdet. Andra patienter kan både tolerera och behöva nivåer som är något högre än riktområdet. Det kan vara värdefullt att fastställa koncentrationen vid god anfallskontroll för den enskilda individen (den individuella terapeutiska koncentrationen). Denna kan sedan användas som riktvärde vid terapivikt (biverkningar eller anfallsgenombrott) eller vid situationer när förändringar i farmakokinetik befaras. Läkemedelskoncentrationen kan förändras över tid, till exempel till följd av läkemedelsinteraktioner, förändringar i lever- eller njurfunktion på grund av ålder eller sjukdom, eller i samband med graviditet. Sådana förändringar kan kräva dosanpassning för att upprätthålla optimal behandling. Bestämning av läkemedelskoncentration kan i sådana situationer vara ett värdefullt hjälpmedel.

”Det kan vara värdefullt att fastställa koncentrationen vid god anfallskontroll för den enskilda individen”

Andra situationer när koncentrationsbestämning kan vara värdefullt är vid misstanke om bristande ordinationsföljksamhet och efter dosjustering. Läkemedel med icke-linjär kinetik, särskilt fenytoin, bör dessutom kontrolleras regelbundet. För att underlätta bedömning ska provet tas som dalvärde, det vill säga strax före ny dos, efter uppnådd jämviktskoncentration.

Nedbrytning av antiepileptika kan påverkas av andra läkemedel. Läkemedelsinteraktioner är ofta svåra att förutsäga och flera antiepileptika kan även påverka metabolism och eliminering av andra läkemedel. Information om läkemedelsinteraktioner finns i förskrivarstöd och i SmPC/FASS.

Byte till annat antiepileptiskt läkemedel

Om anfallsfrihet inte uppnås på initialt insatt läkemedel i optimal dos bör detta i första hand bytas till ett annat antiepileptiskt läkemedel i monoterapi. Läkemedelsbyte innebär en möjlighet till förbättrad anfallskontroll men också en risk för försämring och för nya biverkningar. Därför krävs starka skäl för att byta läkemedel för den person som är anfallsfri. Sådana skäl kan vara besvärande biverkningar eller planerad graviditet. Evidensbaserade riktlinjer saknas för hur ett byte bäst ska genomföras. Om inte allvarliga biverkningar föreligger behåller man vanligtvis det ursprungliga antiepileptiska läkemedlet under upptrappningen av det nya tills en dos med förväntad effekt uppnåtts. Därefter trappas det ursprungliga läkemedlet ut parallellt med upptrappning av det nya antiepileptiska läkemedlet till planerad måldos.

Generiskt utbyte

En förutsättning för generiskt utbyte är att man kunnat visa bioekvivalens mellan generiskt läkemedel och originalläkemedlet. För läkemedel med snävt terapeutiskt intervall inom indikationsområdet epilepsi är det tänkbart att individuella avvikelser i serumkoncentration skulle kunna få stora konsekvenser för den som drabbas (t.ex. anfall hos någon som är mångårigt anfallsfri). Av den anledningen får inte dagens antiepileptika bytas ut av apotek, även om bioekvivalens visats på gruppnivå och denna risk är låg. Även om generiskt utbyte på apotek inte medges för dessa läkemedel, kan läkaren välja att efter en individuell bedömning ändra förskrivningen till ett annat generiskt läkemedel, t.ex. vid en restsituation.

Att avsluta behandling

Generellt är återfallsrisken efter avslutad behandling större för vuxna än för barn. Hos barn som varit anfallsfria i mer än två år kan försök att avsluta läkemedelsbehandlingen övervägas. Hos vuxna personer kan utsättningsförsök ibland övervägas efter en längre tids anfallsfrihet, vanligen fyra till fem år. Ställningstagande till utsättning bör alltid göras av läkare med stor erfarenhet av epilepsi och efter individuell riskbedömning. Konsekvensen av ett nytt anfall för individen, patientens inställning, patientkaraktäristika och epilepsityp bör beaktas. Man bör informera patienten om att en liten andel patienter inte återfår anfallsfrihet även om medicinen återinsätts. Evidensbaserade riktlinjer saknas för hur utsättning bäst ska genomföras. I klinisk praxis brukar man trappa ut läkemedlet mycket långsamt, under loppet av flera veckor eller månader.

Uppföljning med register

För att bidra till ökad kunskap inom området är systematisk uppföljning av patienter med hjälp av kvalitetsregister viktigt. I dagsläget finns exempelvis fosterskaderegister, nationella kvalitetsregister för epilepsi och barnepilepsi samt internationellt EURAP (*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*).

Terapival vid nydebuterad epilepsi med fokala respektive generaliserade anfall

Rekommendationerna avser monoterapi av fokala respektive generaliserad epilepsi. Vid kombinerad fokala och generaliserad epilepsi, samt vid epilepsier av okänd typ, bör rekommendationerna för generaliserade tonisk-kloniska anfall (GTK) följas.

Utifrån biverkningsprofiler och komplicerad farmakokinetik anses vigabatrin, fenytoin och fenobarbital inte längre vara första- eller andrahandsval. För kvinnor finns särskilda restriktioner för användning av valproat, se avsnittet **Behandling av epilepsi hos kvinnor i fertil ålder och i samband med graviditet**. För personer av hankinesiskt eller thailändskt ursprung rekommenderas gentest avseende predisposition för Stevens-Johnsons syndrom innan karbamazepin används.

I Tabell III och IV är värdering av evidensnivåer för enskilda läkemedel gjord enligt ILAE:s system med A som högsta evidensgrad (av A–F) samt enligt Cochranes meta-analys, där ”stark” anger högsta evidensgrad (fyra nivåer). En avgörande skillnad i de olika evidensgraderingssystemen är att ILAE:s system lägger betydligt lägre vikt vid öppna studier.

ILAE:s höga evidens för oxkarbazepin för barn baseras på en enskild studie med fenytoin som jämförelsesubstans där tolerabilitet var utslagsgivande. Cochrane anger att deras bedömning av oxkarbazepin ska tolkas med försiktighet eftersom den bygger på data från ett fåtal individer.

”Karbamazepin i retardform ger en jämnare läkemedelskoncentration och används som regel”

Det finns lång klinisk erfarenhet av karbamazepin och inget annat antiepileptiskt läkemedel har i jämförande studier hos vuxna visat bättre effekt mot fokala anfall. En nackdel är dock dess benägenhet att ge upphov till läkemedelsinteraktioner vid annan samtidig behandling. Karbamazepin i retardform ger en jämnare läkemedelskoncentration och används som regel. Lamotrigin har i studier visat god tolerabilitet men tar lång tid att titrera upp till effektiv dos. Rekommendationerna för behandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall har generellt lägre evidens än vid fokala anfall. Det saknas evidens av grad A och B för läkemedelsbehandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall hos både barn och vuxna. För barn med absensanfall finns dock grad A-evidens. Etosuximid finns i flytande beredning samt som kapslar men då som licenspreparat. Valproat är förenat med en ökad risk för fosterskador. Levetiracetam kan vid behov initieras snabbt utan titrering. Observera att indikation för monoterapi saknas i Sverige för levetiracetam vid generaliserade anfall. Karbamazepin och oxkarbazepin kan förvärra absenser och det finns en viss risk att lamotrigin inducerar eller förvärrar myoklonier vid generaliserad epilepsi.

Tabell III. Antiepileptika vid monoterapi vid fokala anfall för olika åldersgrupper. Evidens anges avseende effekt samt kombinationen av effekt och tolerabilitet. Ordningsföljden indikerar inte skillnad i rekommendation utan läkemedlen anges i bokstavsordning. Förstahandsval markerade med fet stil.

Ålder	Läkemedel i bokstavsordning	Evidensgrad ILAE*	Evidensgrad Cochrane	Rekommendation
Barn	karbamazepin** lamotrigin levetiracetam oxkarbazepin topiramamat valproat***	C C D A C C	Stark Stark Stark – – –	I första hand rekommenderas att behandling startas med något av karbamazepin, lamotrigin eller levetiracetam. Oxkarbazepin är också ett möjligt alternativ med grupp A-evidens och omfattande klinisk erfarenhet. ILAE:s höga evidens för oxkarbazepin för barn baseras på en enskild studie med fenytoin som jämförelsessubstans där tolerabilitet var utslagsgivande.
Vuxna	eslikarbazepinacetat gabapentin karbamazepin** lakosamid lamotrigin levetiracetam oxkarbazepin topiramamat valproat*** zonisamid	A C A A C A C C B A	Ej bedömt – Stark Ej bedömt Stark Stark – – – –	I första hand rekommenderas att behandling startas med något av karbamazepin, lamotrigin eller levetiracetam. Möjliga alternativ kan vara eslikarbazepinacetat, lakosamid eller zonisamid, samtliga med grupp A-evidens, dock med mindre klinisk erfarenhet.
Äldre	gabapentin karbamazepin** lamotrigin levetiracetam	A C A A	Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt	I första hand rekommenderas att behandling startas med lamotrigin eller levetiracetam. Möjligt alternativ kan vara gabapentin där dock A-evidensen baseras på en enda studie med metodologiska brister.

*Evidensgradering enligt ILAE 2013 samt senare studier klassificerade enligt samma system.

**risk för personer med sydöstasiatiskt ursprung med viss HLA-typ att drabbas av Stevens-Johnsons syndrom.

***teratogenicitet.

”–” markerar de läkemedel som bedömdes men inte föll ut som förstahandsval enligt Cochrane. Enbart rekommendation för förstahandsval värderades i nätverksanalysen av Cochrane.

”Ej bedömt” gäller för de läkemedel som inte ingick i Cochranes metaanalys. Specifik analys av den äldre populationen ingick inte heller i Cochranes bedömning.

Tabell IV. Antiepileptika vid monoterapi vid generaliserade anfall (GTK och absenser) för olika åldersgrupper. Evidens anges avseende effekt samt kombinationen av effekt och tolerabilitet. Ordningsföljden indikerar inte skillnad i rekommendation utan läkemedlen anges i bokstavsordning. Förstahandsval markerade med fet stil.

Ålder	Läkemedel i bokstavsordning	Evidensgrad ILAE*	Evidensgrad Cochrane	Rekommendation
Barn GTK	karbamazepin** lamotrigin levetiracetam topiramamat valproat***	C D D C C	– Måttlig/stark Måttlig/stark – Måttlig/stark	I första hand rekommenderas att behandling startas med något av lamotrigin, levetiracetam eller valproat. Möjligt alternativ kan vara topiramamat som dock har sämre biverkningsprofil.
Barn Absenser	etosuximid lamotrigin valproat***	A C A	Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt	I första hand rekommenderas etosuximid vid enbart absenser. Möjligt alternativ kan vara valproat som har sämre tolerabilitet men effekt även vid generaliserade tonisk-kloniska anfall.
Vuxna GTK	lamotrigin levetiracetam topiramamat valproat***	C C C C	Måttlig/stark Måttlig/stark – Måttlig/stark	I första hand rekommenderas att behandling startas med något av lamotrigin, levetiracetam eller valproat.

*Evidensgradering enligt ILAE 2013 samt senare studier klassificerade enligt samma system.

**risk för personer med sydöstasiatiskt ursprung med viss HLA-typ att drabbas av Stevens-Johnsons syndrom.

***teratogenicitet.

”–” markerar de läkemedel som bedömdes men inte föll ut som förstahandsval enligt Cochrane. Enbart rekommendation för förstahandsval värderades i nätverksanalysen av Cochrane.

”Ej bedömt” innebär att specifik analys av absensepilepsi inte ingick i Cochranes bedömning.

Specifika överväganden vid behandling av barn

Läkemedelsomsättning är i viss mån åldersberoende. Doseringen förändras med barnets ålder och många anti-epileptika har åldersgränser i sina godkännanden. Vid behandling av barn med valproat bör man tänka på risken för allvarliga biverkningar vid mitokondriella sjukdomar. Alla antiepileptika har inte studerats på barn i kliniska prövningar, men används likväl baserat på evidens från vuxna med samma anfalls- och epilepsiformer.

Vid behandlingssvikt, misstanke om epilepsi av neuro-metabol orsak, samsjuklighet som komplicerar behandling eller vid misstanke om att epilepsin eller behandlingen påverkar barnets kognitiva utveckling negativt rekommenderas kontakt med barnneurolog i epilepsiteam.

Specifika överväganden vid behandling av äldre

Vid dosering hos äldre behöver man ta hänsyn till nedsatt njur- och leverfunktion samt ökad känslighet för såväl biverkningar som terapeutisk effekt. Detta innebär att man i allmänhet väljer en lägre måldos/målkoncentration jämfört med till yngre vuxna. Vissa läkemedel tolereras bättre än andra vid nydebuterad epilepsi hos äldre patienter (Tabell III). Dessa är ofta bra val även som alternativ monoterapi. Äldre patienter har ofta läkemedel för annat än epilepsi. Det är därför viktigt att ta hänsyn till samtidig läkemedelsbehandling och risk för läkemedelsinteraktioner.

Behandlingssvikt vid initial monoterapi

Vid behandlingssvikt på första valda monoterapi prövas oftast ytterligare en monoterapi även om tilläggsbehandling också kan väljas. Alternativ monoterapi har fördelar framför tilläggsbehandling. Jämförande studier har inte påvisat bättre effekt eller tolerabilitet. Vid kombinationsbehandling påverkas val av tilläggspreparat dels av erfarenheterna från tidigare läkemedelsförsök, dels av pågående monoterapi. Vid allergisk reaktion ska man undvika läkemedel med risk för korsreaktivitet. Det kan också finnas skäl att undvika kombinationer av läkemedel med liknande verkningsmekanism eller biverkningsprofil. Interaktioner behöver beaktas vid kombinationsbehandling, då många antiepileptiska läkemedel påverkas av enzyminduktion eller enzymhämning. Information om korsreaktivitet, verkningsmekanism och biverkningsprofil finns i SmPC/FASS. Endast i undantagsfall kombineras fler än två läkemedel.

Faktabruta 2. Orsaker till behandlingssvikt.

- Fel diagnos
- Fel läkemedel
- Fel dos
- Bristande ordinationsföljsamhet
- Läkemedelsresistent epilepsi
- Livsstilsfaktorer

Terapival för alternativ monoterapi

Val av alternativ monoterapi görs på samma grunder som första monoterapi, ofta med ledning av erfarenheter från första behandlingsförsöket avseende exempelvis bristande effekt, dosberoende biverkningar och korsreaktivitet. Läkemedlen i Tabell III kan användas som alternativ monoterapi vid fokala anfall. Läkemedlen i Tabell IV rekommenderas för alternativ monoterapi vid generaliserade anfall.

Tilläggsbehandling vid fokala anfall

Det finns många godkända läkemedel för tilläggsbehandling. Med tilläggsbehandling avses här som regel kombination av två olika antiepileptika. Val av tilläggsbehandling utgår från erfarenheter från tidigare behandlingsförsök men även från pågående behandling. De läkemedel som listats för vuxna i Tabell III för monoterapi samt brivaracetam och perampanel har visats vara effektiva som tilläggsbehandling i placebo-kontrollerade studier eller har stöd av lång klinisk erfarenhet (karbamazepin och valproat).

Följande substanser är också godkända för monoterapi och tilläggsbehandling vid fokala anfall, men används mer sällan på grund av biverkningar, toleransutveckling eller beroendepotential: klonazepam, fenobarbital, fenytoin samt pregabalin. Felbamat och vigabatrin är läkemedel som används endast i undantagsfall på grund av biverkningar (se avsnitt om epilepsisyndrom). Det saknas säkra belägg för effektskillnader mellan olika läkemedelskombinationer. Eventuell samsjuklighet, biverkningspektrum och interaktioner med befintlig monoterapi har därför betydelse vid val av tilläggspreparat. Andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling är relativt liten oavsett vilket läkemedel som används, men sannolikheten för förbättrad anfallskontroll är större. Det saknas metoder att i förväg avgöra vilken patient som kan förväntas få en god effekt av ett speciellt läkemedel eller en specifik kombination.

Tilläggsbehandling vid generaliserade anfall

Vid behov av tilläggsbehandling har levetiracetam, topiramat, lamotrigin, valproat och perampanel visats vara effektiva i placebokontrollerade studier eller ha stöd av lång klinisk erfarenhet (valproat). Åldersgränser för de olika läkemedlen behöver beaktas liksom kontraindikationer, och man bör göra samma överväganden avseende läkemedelskombinationer som vid fokala anfall. Precis som för fokala anfall saknas robust evidens för effektskillnader mellan olika tilläggs-läkemedel. I vissa svårbehandlade fall används andra godkända läkemedel eller licenspreparat (se bakgrundsmanus [Terapival vid behandlingssvikt](#)). För specifika epilepsisyndrom hänvisas till särskilt avsnitt. I de flesta fall undviks karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin på grund av risk för anfallsförsämring.

Läkemedelsresistent epilepsi

Med läkemedelsresistent epilepsi avses fortsatta anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvat valda, korrekt doserade och tolererade antiepileptiska läkemedel, enskilt eller i kombination. I dessa fall är sannolikheten för att uppnå anfallsfrihet med enbart läkemedelsbehandling låg, varför man bör överväga avancerad epilepsiutredning, se Socialstyrelsens nationella riktlinjer <https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/epilepsi/>. Avancerad utredning kan innefatta säkerställande av diagnos, fördjupad etiologisk utredning, optimering av läkemedelsbehandling samt övervägande av epilepsikirurgi eller annan icke-farmakologisk terapi. Epilepsikirurgi kan erbjudas ett mindre antal noga utvalda patienter och resulterar i bestående anfallsfrihet för en betydande andel av dessa. Även andra icke-farmakologiska behandlingar, till exempel vagusnervstimulering eller ketogen kostbehandling kan övervägas. I väntan på avancerad utredning bör patienter med läkemedelsresistent epilepsi erbjudas att pröva olika tilläggsbehandlingar så att man kan utvärdera vidare möjligheter till att förbättras med läkemedelsbehandling. Turordningen som tillämpas beror på individuella faktorer hos både patient och läkemedel eftersom bra underlag för rangordning saknas.

Behandling av epilepsi hos kvinnor i fertil ålder och i samband med graviditet

Av etiska skäl har behandling i samband med graviditet inte analyserats i randomiserade studier. Föreliggande rekommendationer bygger huvudsakligen på stora observationsstudier. De allra flesta kvinnor med epilepsi har normala graviditeter och föder friska barn. Framtida graviditet bör dock beaktas redan vid beslut om behandling av epilepsi hos kvinnor i fertil ålder. I allmänhet anses tonisk-kloniska anfall medföra risker för mor och foster som väger tyngre än eventuella negativa effekter på fostret av antiepileptika. Behandlingsmålet är att motverka epileptiska anfall med en behandling som ger så liten risk för negativa effekter på fostret som möjligt. Kvinnor med epilepsi bör planera sin graviditet för att optimera behandlingen i god tid (ett år) före konception med hänsyn tagen till såväl vikten av god anfallskontroll som till risker för fostret med anledning av moderns läkemedelsbehandling. Detta understryker vikten av lämplig antikonceptionell metod där hänsyn tas till farmakokinetiska interaktioner mellan vissa antiepileptika och hormonella antikonceptiva (se Antikonception – behandlingsrekommendation <https://lakemedelsverket.se/antikonception>). Graviditeten kan påverka serumkoncentrationen av antiepileptika med risk för försämrad anfallskontroll. Här bör mödravård och epilepsivård samverka såväl inför som under graviditeten för att säkerställa att nödvändiga överväganden görs för lämplig behandling och information till patienten. Se Figur 2 för optimering av behandling.

Figur 2. Flödesschema för behandling i samband med graviditet.



Fosterpåverkan

Behandling med valproat under graviditet är förenad med särskilt hög risk (cirka 10 %) för missbildningar hos barnet och med risk för försämrad kognitiv utveckling samt sannolikt också ökad risk för autism. Riskerna är dosberoende, med påtagligt ökad risk vid valproatdoser över 600–800 mg/dygn, men säkra dosnivåer har inte kunnat fastställas. Valproat är därför kontraindicerat vid behandling av epilepsi under graviditet om lämplig alternativ behandling finns. Valproat är också kontraindicerat hos flickor och kvinnor i fertil ålder, om inte villkoren i särskilt graviditetspreventionsprogram är uppfyllda (SmPC/FASS). Vid fokal epilepsi finns ett antal andra antiepileptika med god effekt och lägre teratogen potential än valproat. Alternativen är färre vid generaliserade epilepsier. Lamotrigin har bäst dokumenterad säkerhet avseende fosterpåverkan i samband med graviditet. Levetiracetam är också förenat med låg risk för missbildningar, men dokumentationen är begränsad avseende effekter på det exponerade barnets kognitiva utveckling. Dessutom är levetiracetam inte godkänt som monoterapi vid generaliserad epilepsi.

Behandling av vissa epilepsisyndrom

Epilepsisyndromen är ordnade efter åldersdebut. Underlaget för evidensbaserade behandlingsrekommendationer vid specifika epilepsisyndrom är bristfälligt.

Wests syndrom

Behandlingen syftar till klinisk anfallsfrihet och fullständig regress av det karaktäristiska EEG-mönstret – hypsarytmi. Tidig diagnos, kortast möjliga tid till behandlingsstart och etiologisk utredning för val av behandling anses ha betydelse för effekt och prognos. Förstahandsval är tetrakosaktid i depotberedning intramuskulärt. Nyare studier talar för att behandling med kortikosteroider i form av högdos prednisolon kan ersätta tetrakosaktid. Om effekten har uteblivit eller är otillräcklig adderas vigabatrin.

Vid diagnostiserad tuberös skleros rekommenderas i första hand vigabatrin. Det finns stöd för snabbare effekt vid behandling med hög dos vigabatrin jämfört med lägre dos. Vid otillräcklig effekt efter två veckors behandling med vigabatrin som förstahandsmedel vid tuberös skleros adderas tetrakosaktid eller prednisolon. Vid god effekt av vigabatrin bör behandling ges i lägsta möjliga dos och under minst sex månader vid tuberös skleros, och under högst tre månader vid övriga tillstånd. Ökad risk för retinal toxicitet har beskrivits vid längre behandlingstid än sex månader. Wests syndrom kan i vissa fall behandlas framgångsrikt med vitamin B6. Vid strukturell etiologi bör epilepsikirurgi övervägas. Vid terapivikt kan ketogen kost övervägas.

Dravets syndrom

I första hand rekommenderas valproat med tillägg av klobazam (licensläkemedel). Stiripentol kan adderas vid kvarstående fokala anfall, tonisk-kloniska anfall och vid status epilepticus. På grund av läkemedelsinteraktioner rekommenderas då sänkning av både valproat och klobazam. Klinisk erfarenhet finns även för topiramat och ketogen kost som tillägg. Karbamazepin, lamotrigin, oxkarbazepin, rufinamid och vigabatrin kan förvärra eller utlösa myoklonier och tonisk-kloniska anfall och undviks vanligen.

Myoklon atonisk epilepsi (Dooses syndrom)

I första hand rekommenderas valproat, med tillägg av lamotrigin vid behandlingssvikt. Vid atypiska absenser rekommenderas istället tillägg av etosuximid, vid atoniska anfall tillägg av topiramat och vid myoklona anfall tillägg av levetiracetam. Ketogen kost kan övervägas tidigt i behandlingen. Bensodiazepiner kan också övervägas. Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra myoklonier och undviks vanligen. Även lamotrigin kan förvärra myoklonier.

”Vid myoklona anfall kan bensodiazepiner rekommenderas som tilläggsbehandling”

Lennox-Gastauts syndrom

Utifrån beprövad erfarenhet och på grund av dess breda effekt vid olika anfallstyper rekommenderas i första hand att behandling inleds med valproat. Vid behov ges lamotrigin, rufinamid eller topiramat som tillägg. Även felbamat (licenspreparat) kan övervägas som tillägg. Vid myoklona anfall kan bensodiazepiner rekommenderas som tilläggsbehandling. Även etosuximid, levetiracetam och zonisamid kan prövas som tilläggsbehandling. Terapivalet bör styras av vilka anfallstyper som dominerar. Vid eventuell kombinationsbehandling tas hänsyn till verkningsmekanismen. Oftast är anfallsfrihet inte möjlig att uppnå. Ibland behöver fler än två läkemedel kombineras, vilket innebär en större risk för biverkningar. Vid strukturell etiologi bör epilepsikirurgisk åtgärd övervägas. Även icke-farmakologiska behandlingsmetoder som ketogen kost och vagusnervstimulering kan övervägas. Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra eller utlösa myoklonier och atypiska absenser och undviks vanligen. Även lamotrigin kan förvärra myoklonier.



Epileptisk encefalopati med continuous spikes and waves during slow-wave sleep (CSWS) inklusive Landau-Kleffners syndrom (LKS)

Behandlingen syftar till anfallskontroll och till att förebygga eller förbättra kognitiva avvikelser och reducera CSWS-mönstret i EEG. Vid bakomliggande ensidig strukturell orsak till CSWS rekommenderas tidigt utredning avseende epilepsikirurgi. Det finns inga generella rekommendationer om vilka läkemedel som ska användas i första hand i valet mellan steroider, bensodiazepiner eller antiepileptika. De mest rekommenderade antiepileptika är valproat, etosuximid, levetiracetam och sultiam (licenspreparat). Effekten av bensodiazepiner är kortvarig och bensodiazepiner rekommenderas därför bara i kombination med antiepileptika. Steroider anses ha en mer långverkande effekt och kan ges både peroralt och intravenöst. Ofta krävs behandling med höga doser initialt och därefter gradvis nedtrappning under tre månader eller längre. Även pulsbehandling med steroider kan rekommenderas. Försämring kan noteras vid behandling med vissa antiepileptika, särskilt karbamazepin och oxkarbazepin.

Barnepilepsi med centrottemporal spikar (Rolandisk epilepsi)

Befintliga studier talar för att man ska avvakta med behandling i den typiska situationen med få anfall. Vid frekventa anfall eller fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall kan läkemedelsbehandling övervägas. I första hand rekommenderas att behandlingen startas med något av: karbamazepin, lamotrigin eller oxkarbazepin. Syndromet har en god prognos och flertalet barn får ett begränsat antal anfall under ett fåtal år varför utsättning rekommenderas efter ett till två års anfallsfrihet.

Juvenil AbsensEpilepsi (JAE), Epilepsi med Myklona Absenser (EMA), Juvenil Myklon Epilepsi (JME), Generaliserad epilepsi med enbart tonisk-kloniska anfall

Till prepubertala flickor, pojkar och män rekommenderas i första hand valproat, som har god effekt mot samtliga anfallstyper, och i andra hand något av lamotrigin och levetiracetam. Till män rekommenderas något av valproat, lamotrigin, levetiracetam. Även topiramamat kan övervägas. På grund av teratogena risker är valproat numera kontraindicerat till fertila flickor och kvinnor om alternativ behandling finns. Därför rekommenderas i första hand lamotrigin eller levetiracetam till flickor och kvinnor i fertil ålder. Först vid otillräcklig effekt av lamotrigin och levetiracetam kan tillägg av valproat övervägas i lägsta effektiva dosering. Även topiramamat kan övervägas (se Tabell IV). Vid kvarstående absenser rekommenderas tillägg av etosuximid. Vid juvenil myklon epilepsi är det speciellt viktigt att informera om att sömnbrist ökar risken för anfall och att god sömnregim kan förebygga anfall. Chansen till anfallsfrihet med bra sömnregim och läkemedelsbehandling är god (se Sömnstörningar hos barn – behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket 2015 <https://lakemedelsverket.se/somnstorningarhosbarn>). Vissa antiepileptika såsom fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan provocera myoklonier och absenser.

Risken för anfallsrecidiv är stor vid avslutande av läkemedelsbehandling vid dessa epilepsisyndrom, varför läkemedelsbehandling ofta behöver kvarstå i vuxen ålder och ibland livslångt.

Absensepilepsi i barndomen (CAE)

I första hand rekommenderas att behandlingen inleds med etosuximid, i andra hand rekommenderas valproat och i tredje hand lamotrigin. Valproat har fler biverkningar i form av beteende- och uppmärksamhetsproblem jämfört med etosuximid och lamotrigin, men bättre effekt än lamotrigin. Vid otillräcklig effekt av monoterapi kan etosuximid och valproat kombineras. Även kombinationen valproat och lamotrigin kan vara ett alternativ. Behandlingen syftar till anfallsfrihet och normaliserat EEG. Vissa antiepileptika, till exempel fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin, kan förvärra anfallssituationen.

Epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning, psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet

En betydande andel av personer med epilepsi har intellektuell funktionsnedsättning och/eller andra neuropsykiatriska funktionsnedsättningar, till exempel autism och ADHD. Även psykiska sjukdomar finns i ökad frekvens, inte minst i den grupp som också har en funktionsnedsättning. Ofta finns en gemensam bakomliggande orsak till såväl epilepsi som till ett samtidigt annat tillstånd, till exempel en genetisk orsak, en medfödd eller förvärvad hjärnskada.

”Information måste alltid anpassas till individens behov och förmåga att förstå och komma ihåg”

Epilepsibehandling vid samsjuklighet

Det finns inga konklusiva studier angående valet av antiepileptisk läkemedelsbehandling i denna patientgrupp, fränsett de fall då man funnit en bakomliggande orsak eller ett epileptiskt syndrom som kan ge vägledning. Studier tyder på att effekten av antiepileptisk behandling hos dessa patienter är jämförbar med den som ses hos övriga patienter med epilepsi.

Antiepileptiska läkemedel kan ha psykiska biverkningar. Det kan vara svårt att bedöma anfallsmanifestationer och biverkningar då personer med viss samsjuklighet kan ha nedsatt förmåga att redogöra för dessa. Information måste alltid anpassas till individens behov och förmåga att förstå och komma ihåg. Det kan behövas längre besökstid och möjlighet för anhöriga, assistenter eller boendepersonal att närvara. Personer med intellektuell funktionsnedsättning kan ha svårare att kompensera för eventuella kognitiva och psykiska biverkningar av antiepileptika och ibland uttrycks biverkningar som diffusa och svårtolkade symtom.

Behandling av samsjuklighet hos patienter med epilepsi

ADHD

Studier visar att centralstimulantia är effektiva i behandlingen av ADHD (Aktivitets- och uppmärksamhetsstörning) vid epilepsi. Aktuell litteraturgenomgång tyder på att risken för försämrade anfallskontroll är låg när personer med epilepsi behandlas med metylfenidat. För övriga läkemedel som används vid ADHD saknas underlag för att bedöma riskerna. Kliniskt relevanta interaktioner mellan centralstimulerande läkemedel och antiepileptika bedöms inte föreligga i någon större utsträckning.

”Studier visar att centralstimulantia är effektiva i behandlingen av ADHD vid epilepsi”

Psykiatrisk samsjuklighet

Personer med epilepsi riskerar att få otillräcklig behandling vid depression och ADHD på grund av oro för försämrade anfallskontroll. Sammantaget bedöms risken vara låg för försämrade anfallskontroll då behandling med antiepileptika kombineras med de läkemedel mot depression och psykos som är vanliga idag. I stort gäller därför Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer för psykiatriska tillstånd även för personer med epilepsi. Enligt en aktuell rapport från Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) föreligger det inte någon tydligt ökad risk för försämrade anfallskontroll vid depressionsbehandling med SSRI. Vissa läkemedel som bupropion och tricykliska antidepressiva läkemedel kan ge risk för anfallsförsämring.

Det saknas studier av god kvalitet som bedömer om anti-psykotiska läkemedel påverkar anfallskontrollen vid epilepsi. Enligt mindre observationsstudier är risken låg för försämrade anfallskontroll för flera antipsykotiska läkemedel. För klozapin finns dock sannolikt en ökad risk för epileptiska anfall, vilket får vägas mot behovet av behandlingen. Expertgruppens samlade bedömning är att man vid psykostillstånd inte bör avstå från antipsykotisk behandling med anledning av epilepsin.

Flera antiepileptika interagerar med läkemedel som används vid depression, ångest och psykosjukdom och motiverar noggrann interaktionskontroll inför kombinationsbehandling. Kontroll av läkemedelskoncentration kan underlätta dosjustering.

Sömnstörningar är vanliga hos personer med epilepsi. Sönnen kan påverka anfallsfrekvensen. Epilepsi kan leda till och förvärra sömnstörningar. Även läkemedel och samsjuklighetstillstånd vid epilepsi påverkar sönnen. Sömnkvaliteten kan påverka livskvalitet och kognitiv funktion.

Anfallsbrytande behandling och behandling av status epilepticus

Status epilepticus (SE) är ett tillstånd med långvariga eller tätt återkommande epileptiska anfall, som kan innebära en risk för negativa långtidseffekter. Den allvarligaste formen är konvulsivt (tonisk-kloniskt) SE, som fördrar akut behandling för att minska en hög risk för allvarliga systemkomplikationer. Konvulsivt SE kännetecknas av långvariga eller upprepade tonisk-kloniska anfall (med fokal, generaliserad eller okänd start) under fem minuter eller mer. Det är viktigt att behandla konvulsivt SE tidigt i förloppet och med tillräckligt höga läkemedelsdoser, eftersom tillståndet är svårare att bryta ju längre det varar. I allmänhet rekommenderas att man inleder behandling när ett anfall pågått i fem minuter.

”Det är viktigt att behandla konvulsivt SE tidigt i förloppet och med tillräckligt höga läkemedelsdoser”

Målet för behandling av SE är att häva anfallsaktivitet och att förebygga och behandla komplikationer. Behandlingsmässigt indelas SE i faser utifrån antal givna läkemedel: *tidigt*, *etablerat* och *refraktärt* SE. Här presenteras olika behandlingsalternativ vid SE. En stor del av de aktuella läkemedlen saknar indikation för behandling av SE eller är begränsade till vissa åldersgrupper. Tillgängliga studier använder varierande doser och de dosintervall som är föreslagna här bör ses som en vägledning för den normala kliniska situationen baserat på beprövad erfarenhet. Effektiv behandling och utredning förutsätter en välorganiserad vårdkedja och multidisciplinärt samarbete. Varje vårdinstans behöver ha ett tydligt behandlingsprotokoll som definierar varje behandlingssteg och lokala rutiner. Vitala funktioner ska säkras och övervakas, läkemedel ska ges mot SE och den bakomliggande orsaken till SE utredas och behandlas. Behovet av övervakning betingas både av behandlingen av SE och av tillståndet i sig.

Tidigt konvulsivt status epilepticus

Det finns god evidens för att diazepam intravenöst, lorazepam intravenöst och midazolam intramuskulärt är effektiva vid tidigt SE hos såväl barn som vuxna. Det saknas evidens för väsentliga skillnader i effekt mellan dessa läkemedel. Baserat på klinisk erfarenhet, särskilt för barn, används även midazolam intravenöst (se Tabell V). Oavsett vilket läkemedel som väljs är snabb insättning i tillräckligt hög dos avgörande för framgångsrik behandling.

Tabell V. Läkemedelsalternativ vid tidigt konvulsivt SE.

Läkemedlen listas i bokstavsordning med föreslagna doser för barn och vuxna.

Förstahandsval vid SE		
Läkemedel	Administrationssätt	Föreslagen dos
Diazepam	Intravenöst	0,15–0,25 mg/kg upp till 10 mg totalt (kan upprepas en gång vid utebliven effekt)
Lorazepam	Intravenöst	0,07–0,10 mg/kg upp till 4 mg totalt (kan upprepas en gång vid utebliven effekt)
Midazolam	Intravenöst	0,20 mg/kg upp till 7,5 mg totalt
Midazolam	Intramuskulärt	0,20 mg/kg upp till 10 mg totalt
Andrahandsval vid SE*		
Läkemedel	Administrationssätt	Föreslagen dos
Midazolam	Buckalt	0,3 mg/kg upp till 10 mg totalt
Midazolam	Nasalt	0,3 mg/kg upp till 7,5 mg totalt
Diazepam	Rektalt (klyσμα)	0,2–0,5 mg/kg upp till 20 mg totalt

*Används särskilt prehospitalt och som inledande behandling vid svårigheter att etablera venös infart.

Om förstahandsalternativen enligt Tabell V inte är tillgängliga, särskilt vid prehospital behandling, kan behandling ges buckalt, nasalt eller rektalt. För vissa individer som bedöms ha en hög risk för långvariga eller tätt återkommande anfall eller som bor långt från sjukvårdsinrättning kan det vara motiverat att förskriva något av dessa läkemedel som föräldrar, andra närstående eller personal på till exempel gruppboenden eller skola kan administrera.

För samtliga läkemedel behöver man vara observant på risken för andningsdepression, vilken dock även föreligger på grund av SE i sig.

Etablerat konvulsivt status epilepticus

Fortsatta behandlingsval vid SE som fortsätter trots adekvat behandling med ett parenteralt bensodiazepinläkemedel inkluderar fenobarbital, fosfenytoin, levetiracetam och valproat (se Tabell VI). Tillgängliga studier ger inte underlag för säkra skillnader i effekt mellan olika läkemedel. I avsaknad av evidens påverkas läkemedelsval och dosering av följande faktorer: ålder, epilepsisyndrom, samsjuklighet, pågående behandling med antiepileptika, läkemedelsinteraktioner och graviditetsaspekter.

Tabell VI. Läkemedelsalternativ vid etablerat konvulsivt SE.

Läkemedlen listas i bokstavsordning med föreslagna doser för barn och vuxna.

Läkemedel	Administrationssätt	Föreslagen dos
Fenobarbital*	Intravenöst	15–20 mg/kg upp till 1 000 mg
Fosfenytoin	Intravenöst	15–20 mg FE/kg upp till 1 500 mg FE (Fosfenytoindos anges som fenytoinnatriumekvivalenter, FE)
Levetiracetam	Intravenöst	30–60 mg/kg upp till 4 500 mg
Valproat	Intravenöst	20–40 mg/kg upp till 3 000 mg

*Fenobarbital används i svensk praxis huvudsakligen för yngre barn.



Tabell VII. Läkemedelsalternativ vid intensivvårdsbehandling av refraktärt konvulsivt SE.

Läkemedlen listas i bokstavsordning med föreslagna doser för barn och vuxna.

Läkemedel	Administrationssätt	Förslag till inledande dosering
Midazolam	Intravenöst	Bolusdos 0,2 mg/kg följt av infusion 0,05–0,4 mg/kg/tim
Propofol	Intravenöst	Bolusdos 2 mg/kg följt av infusion 1–3 mg/kg/tim
Tiopental	Intravenöst	Bolusdos 2–3 mg/kg följt av infusion 2–5 mg/kg/tim

Refraktärt konvulsivt status epilepticus

Om anfallskontroll inte uppnåtts efter behandling med ett bensodiazepinläkemedel och ett antiepileptiskt läkemedel bör narkosbehandling och intensivvård som regel skyndsamt inledas för att minska risken för nervcellsskador och systemkomplikationer. EEG-övervakning behövs för att säkerställa anfallsfrihet och övervaka sövningsdjup.

Befintliga studier tillåter inte slutsatser avseende skillnader i effekt mellan olika narkosmedel. Ofta använda läkemedel är midazolam, propofol och tiopental, vilka kan användas ensamt eller i kombination (se Tabell VII).

”EEG-övervakning behövs för att säkerställa anfallsfrihet och övervaka sövningsdjup”

Komplikationer vid refraktärt SE är vanliga både till följd av tillståndet i sig och på grund av narkosbehandlingen. Djup narkos under längre tid är förenad med en hög risk för respiratoriska komplikationer oavsett narkosmedel. En ovanlig men allvarlig komplikation vid långvarig behandling med propofol i hög dos är det så kallade propofolinfusionsyndromet som kan leda till livshotande multiorgansvikt. Risken är större för yngre barn, vilket bör beaktas särskilt vid längre tids användning. Tiopental bör betraktas som ett andrahandsval för de flesta patienter med hänsyn till komplicerad farmakokinetik och hög komplikationsrisk vid långtidsanvändning.

Säkerställ adekvat underhållsbehandling med anti-epileptika och behandling av bakomliggande orsaker. Därefter, vanligen efter 12–24 timmars EEG-mässig anfallsfrihet, trappas narkosbehandlingen ut.

Andra typer av status epilepticus

För övriga former av SE inklusive icke-konvulsivt SE är evidensunderlaget för behandling svagt, och det är mer ovisst i vilken grad prognosen påverkas av tempo och intensitet i behandlingen. Behandlingsbesluten beror på patientens ålder, allmäntillstånd och bakomliggande etiologi. EEG är avgörande för diagnos och behandlingskontroll, men bilden är många gånger inte entydig, varför man måste sammanväga EEG, kliniska symtom och behandlingssvar i bedömningen. Vanligen används samma läkemedel som vid tidigt och etablerat konvulsivt SE, men lägre doser och behandlingstempo kan vara aktuella beroende på patientens allmäntillstånd. Anestesibehandling ges endast i undantagsfall, istället provas hellre ett ytterligare antiepileptiskt läkemedel.

Miljö

Läkemedelsverket har beaktat miljöaspekter i denna behandlingsrekommendation. Många läkemedel saknar helt miljödata eller har bristfälligt underlag för att man ska kunna bedöma deras eventuella miljöpåverkan. Halter av diazepam och dess omvandlingsprodukt oxazepam har uppmätts i låga nivåer i svenska ytvatten. Det finns laboratoriedata som indikerar att diazepam/oxazepam kan påverka beteendet hos vissa fiskarter vid högre nivåer men de eventuella ekologiska konsekvenserna vid uppmätta halter är oklara. Användning av dessa läkemedel för epilepsibehandling står rimligtvis för en mycket liten andel av den totala användningen och i dessa fall ofta på vitalindikation. Även karbamazepin har uppmätts i svenskt ytvatten och dricksvatten. De ekologiska effekterna vid uppmätta halter karbamazepin är dock oklara. Läkemedelsavfall ska alltid återlämnas till ett apotek.



Evidenskriterier för monoterapistudier vid tidigare obehandlad epilepsi enligt *International League Against Epilepsy (ILAE)*

Klass	Kriterier
I	<p>Prospektiva, randomiserade kontrollerade studier (RCT) eller metaanalyser av RCT på representativa patientgrupper och som uppfyller samtliga sex kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primärt utfallsmått: effekt (anfallsfrihet) eller effektivitet (sammanvägt mått av anfallsfrihet och tolerabilitet). 2. Behandlingsduration: ≥ 48 veckor. 3. Dubbel-blinddesign. 4. Förutbestämd design med antingen <i>Superiority-studie</i> med krav på visad överlägsenhet för studieläkemedlet jämfört med en etablerad jämförelse-substans (grad A) ELLER <i>Non-inferiority-studie</i> med krav på att studieläkemedlet inte är sämre än jämförelse-substansen alternativt re-evaluering av tidigare <i>superiority-studie</i> som primärt avsåg att man inte kunnat påvisa överlägsenhet: en gräns på 20% har satts för största acceptabla skillnad mellan studieläkemedlet och jämförelse-substansen.* Alla personer i analysgruppen ska ha följt ett i förväg definierat studieprotokoll (per-protocol-population). 5. Att ett förutbestämt antal anfall inte definierats för avbrytande (forced exit criterion). 6. Adekvata statistiska analyser tillämpas.
II	Randomiserade studier eller metaanalyser som motsvarar alla klass I-kriterier, förutom att behandlingsdurationen understiger 48 veckor men är längre än 24 veckor, eller att designen ställer lägre krav på signifikanta skillnader än vid klass I. I non-inferiority-studier tillåts upp till 30 % lägre effekt/effektivitet för studieläkemedel jämfört med jämförelse-substansen.
III	Randomiserade studier eller metaanalyser som inte motsvarar kriterierna för kategorierna klass I eller klass II, som exempelvis öppna studier, studier ur vilka patienter utgår vid exempelvis ett förutbestämt antal eller viss typ av anfall. Ofullständigt dubbel-blindgenomförande eller lägre statistisk signifikans än i klass II-studier. Gäller även för studier som ej uppfyller kravet om högst 30 % relativ skillnad mellan behandlingsgrupperna samt studier som ej tillhandahåller en per-protocol-population.
IV	Evidens från icke-randomiserade, prospektiva, kontrollerade eller okontrollerade studier, fallserier eller expertrapporter.

*Denna beräknas utifrån den nedre gränsen för 95 % konfidensintervall för effekt/effektivitet av studieläkemedlet, vilken får understiga punktestimatet av effekt/effektivitet av jämförelse-substansen med högst 20 %.

Evidensgrader för monoterapistudier vid tidigare obehandlad epilepsi enligt *International League Against Epilepsy (ILAE)*

Evidenskriterier	Evidensgrad	Bedömning*
En eller fler klass I-studier eller metaanalyser av klass I, eller två eller fler klass II-studier.	A	Läkemedlet har visad effekt eller effektivitet som initial monoterapi.
En klass II-studie eller metaanalys som motsvarar klass II-kriterier.	B	Läkemedlet har troligen effekt eller effektivitet som initial monoterapi.
Två eller fler klass III-dubbelblinda eller öppna studier.	C	Läkemedlet har möjligen effekt eller effektivitet som initial monoterapi.
En klass III-dubbelblind eller öppen studie, eller en eller fler klass IV kliniska studier, eller förslag från experter eller expertkommittéer.	D	Läkemedlet kan eventuellt ha effekt eller effektivitet som initial monoterapi.
Frånvaro av relevanta kliniska studier.	E	Data saknas för att bedöma om läkemedlet är effektivt som initial monoterapi.
Påvisad avsaknad av effekt eller risk för försämring enligt klass I-IV-studier.	F	Läkemedlet har visats vara ineffektivt eller medföra risk för försämring.

* Effekt definierat som anfallsfrihet. Effektivitet är ett sammanvägt mått av anfallsfrihet och tolerabilitet och definieras som andel patienter som kvarstår på den behandling de randomiserats till.

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Nina Abbetoft
Barnsjuksköterska
Barn- och ungdomskliniken
Neurologmottagning barn
Västmanlands läns sjukhus
723 35 Västerås

Johan Andersson
Leg. apotekare, gruppchef
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Johan Bjellvi
Specialistläkare, doktorand
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Neurosjukvården
413 45 Göteborg

Erika Brolin
Leg. apotekare, farm. dr
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Maria Compagno Strandberg
Specialistläkare, bitr överläkare, med. dr
Skånes universitetssjukhus
Neurologiska kliniken
221 85 Lund

Maria Dahlin
Docent, överläkare
Astrid Lindgrens barnsjukhus
Neuropediatrika mottagningen, Solna
171 76 Stockholm

Anna Eksell
Ordförande Svenska Epilepsiförbundets Ungdomssektion
Svenska Epilepsiförbundet
Box 1386
172 27 Sundbyberg

Mats Elm
Chefläkare, specialistläkare allmänmedicin
Närhälsan, Chefläkaravdelningen
Ekenäsgatan 15
504 55 Borås

Mia von Euler
Docent, specialistläkare
Klinisk Farmakologi L7:03
Karolinska universitetssjukhuset
171 76 Solna

Lars Forsgren
Professor, överläkare
Neurocentrum
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Tove Hallböök
Docent, överläkare
Drottning Silvias barnsjukhus
Barnneurologen
416 85 Göteborg

Elin Kimland
Leg. sjuksköterska, farmaceut, med. dr
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Eva Kumlien
Adjungerad professor, överläkare
Akademiska sjukhuset
Neurologkliniken
751 85 Uppsala

Kristina Källén
Överläkare, docent
Helsingborgs lasarett
Kliniska vetenskaper
Svartbrödragränden 3-5
251 87 Helsingborg

Helén Liljeqvist
Assistent
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Ulla Lindbom
Överläkare
Neurologkliniken
Karolinska universitetssjukhuset Huddinge
141 86 Stockholm

Anna Lord
Socialstyrelsen
Utredare, med. dr
Avd. för kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården
Nationella riktlinjer
106 30 Stockholm

Viviann Nordin
Med. dr, överläkare
Enheten för neuropsykiatri (KIND)
Karolinska Institutet
113 30 Stockholm

Karin Nylén
Specialistläkare i neurologi
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Josefin Persson
Leg. apotekare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Heléne Sundelin
Överläkare, PhD, barnneurologi
Kronprinsessan Victorias barn- och ungdomssjukhus
Universitetssjukhuset
581 85 Linköping

Karin Söderberg Löfdal
Specialistläkare i klinisk farmakologi, med. dr
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Niklas Timby
Överläkare, med. dr
Norrlands universitetssjukhus
Umeå universitet
Klinisk vetenskap
901 85 Umeå

Torbjörn Tomson
Senior professor, överläkare
Institutionen för klinisk neurovetenskap
Karolinska Institutet
171 76 Stockholm

Karin Wilbe Ramsay
Projektledare
SBU, Statens beredning för medicinsk
och social utvärdering
Box 6183
102 33 Stockholm

Fredrik Wowern
Överläkare, sektionschef
VO Internmedicin
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö

Johan Zelano
Docent, specialistläkare
Sahlgrenska universitetssjukhuset
Neurosjukvården
413 45 Göteborg

