

Läkemedelsbehandling av epilepsi – bakgrundsdocumentation

Texter publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens/författarnas enskilda. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi

Lars Forsgren

Principer för farmakologisk behandling

Eva Kumlien, Heléne Sundelin, Karin Söderberg Löfdal

Terapival vid nydebuterad epilepsi: fokala, generaliserade tonisk-kloniska anfall samt absenser

Kristina Källén, Maria Dahlin

Terapival vid behandlingssvikt

Johan Zelano

Behandling av vissa epilepsisyndrom

Tove Hallböök

Anfallsbrytande behandling och behandling av status epilepticus

Johan Bjellvi, Niklas Timby

Behandling av epilepsi hos fertila kvinnor och i samband med graviditet

Torbjörn Tomson

Behandling av epilepsi vid psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet

Maria Strandberg, Heléne Sundelin



Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi

Lars Forsgren

Sammanfattning

Epilepsi innebär förekomst av epileptiska anfall som är oprovocerade, utan tydlig yttre orsak. För diagnosen krävs oftast två oprovocerade anfall, men ett oprovocerat anfall räcker för diagnosen om risken för ytterligare oprovocerade anfall är stor.

Epileptiska anfall delas in i tre huvudgrupper baserat på anfallsstart: anfall med fokal, generaliserad, eller okänd start. Fokala anfall är begränsade till ena hjärnhalvan men sprids ibland till andra hemisfären och resulterar i ett bilateralt konvulsivt anfall, benämnt fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall. Fokala anfall kan yttra sig på många sätt beroende på lokaliseringen av olika funktioner i specifika delar av hjärnan. Varje individ har oftast anfall med ett tämligen likartat anfallsmönster. Generaliserade anfall startar/sprids snabbt i hjärnans båda hemisfärer. Generaliserade anfall indelas i två huvudgrupper, motoriska och icke-motoriska. De vanligaste generaliserade anfallsformerna är tonisk-kloniska anfall, myoklona anfall och absenser. Epilepsi klassificeras efter typen av anfall: fokal epilepsi, generaliserad epilepsi, kombinerad generaliserad och fokal epilepsi, eller okänd epilepsityp. Dessutom klassificeras epilepsins orsak i någon/några av kategorierna strukturell, infektiös, immunmedierad, metabol, genetisk eller okänd etiologi.

Cirka 0,6–0,7 % av befolkningen har aktiv epilepsi vilket innebär förekomst av oprovocerade epileptiska anfall senaste åren och/eller pågående epilepsimedicinering. I Sverige finns mellan 60 000 och 70 000 personer med epilepsi, drygt 50 000 vuxna och drygt 10 000 barn. Epilepsi kan debutera i alla åldrar med högst andel under första levnadsåret och efter 65-årsåldern. Incidensen är cirka 40–60 personer per 100 000 invånare, motsvarande cirka 5 000 nyinsjuknade med epilepsi årligen i Sverige, varav drygt 1 000 barn.

Orsaken till epilepsi är oftast okänd. Den vanligaste kända orsaken är stroke. Andra orsaker är hjärntumör, skalltrauma, meningit/encefalit, tidig hjärnskada som också kan resultera i andra funktionsnedsättningar, samt vid demenssjukdomar. Anfallsfrihet i minst fem år erhålls hos 65–85 %. Mortaliteten är något ökad, 2–3 gånger högre än i den allmänna befolkningen.

Inledning

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna. Gemensamt för alla med epilepsi är förekomst av epileptiska anfall. En stor variation ses bland annat i orsaker, debutålder, de epileptiska anfallets typ och svårighetsgrad samt prognos.

Definitioner

Epilepsi

Epilepsi innebär förekomst av epileptiska anfall som är oprovocerade, utan någon tydlig yttre orsak. För diagnosen krävs oftast två oprovocerade anfall, men ett oprovocerat anfall räcker för diagnosen om risken för ytterligare oprovocerade anfall är stor (1).

Ett första oprovocerat epileptiskt anfall är oftast ett engångsfenomen. Efter ett första oprovocerat anfall är risken i genomsnitt 40 % för ytterligare anfall. Risken för ytterligare anfall är betydligt högre för personer som haft två oprovocerade anfall, över 70 % (2). Beslut om insättning av antiepileptisk underhållsbehandling baseras främst, men inte enbart, på risken för fortsatta anfall.

Praxis att inleda behandling först efter två oprovocerade anfall baseras på ovanstående skillnader i risken för fortsatta anfall. En hög risk, minst 60 %, för ytterligare anfall efter debutanfallet kan motivera underhållsbehandling redan efter första anfallet. Det vetenskapliga underlaget är bristfälligt för att identifiera dessa högriskgrupper, vilket i det enskilda fallet ger svårigheter att bedöma anfallsprognosen. Man kan även avstå från behandling trots flera anfall, till exempel vid epilepsi med centrotemporala spikes som är ett vanligt epilepsisyndrom hos barn.

”Efter ett första oprovocerat anfall är risken i genomsnitt 40 % för ytterligare anfall”

Epileptiska anfall

Epileptiska anfall är det kliniska uttrycket av övergående abnorm aktivitet i nervceller i storhjärnans bark. Den abnorma elektriska aktiviteten kan ibland registreras med elektroencefalografi (EEG) som upprepade synkrona urladdningar med karakteristiska egenskaper.

Det epileptiska anfallet är antingen en följd av en lesion i hjärnbarken med hyperaktiva celler och/eller en låg anfallsströskel. Anfallströskel är ett begrepp för en persons motstånd att få anfall. Tröskeln varierar mellan olika personer. Vid epilepsi är tröskeln så låg att anfall uppstår mer eller mindre spontant utan påtagligt provocerande faktorer. Grunden för skillnader i anfallströskel mellan människor är till stor del okänd. Genetiska faktorer och ålder kan vara av betydelse.

Tabell I. Exempel på tillstånd och omständigheter då epileptiska anfall ska betraktas som akutsymtomatiska, provocerade, och inte som epilepsi.

Tillstånd	Tidsintervall för akutfasen
Feber hos barn	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 inklusive postoperativt	Den postoperativa fasens längd varierar
Metabola störningar (till exempel elektrolyttrubbningar, uremi, hypoglykemi, eklampsi)	Under perioden den metabola störningen föreligger
Abstinens efter alkohol och läkemedel (till exempel bensodiazepiner)	Enstaka dygn om enbart alkohol, kan överstiga en vecka vid blandmissbruk
Exponering av vissa läkemedel och droger (till exempel tramadol och kokain)	Under expositionstiden

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 (3). Dessa anfall är ett symptom på en bakomliggande tillfällig störning. När denna är över finns inte längre någon nämnvärt ökad risk för anfall. Akuta hjärnskador på grund av skalltrauma eller stroke kan vara orsak till akutsymtomatiska anfall (se Tabell I).

Personer med akutsymtomatiska anfall får relativt ofta felaktigt diagnosen epilepsi. Följden kan bli insättning av långtidsbehandling med antiepileptiska läkemedel och psykosociala konsekvenser. Långtidsbehandling med antiepileptiska läkemedel är sällan motiverat för dessa personer. Behandlingen bör istället inriktas mot de provocerande faktorer som går att åtgärda.

Klassifikation

Anfallstyper

Epileptiska anfall indelas i tre huvudgrupper baserat på anfallsstarten: anfall med fokala start, med generaliserad start, eller med okänd start.

Fokala anfall

Fokala anfall startar i ett nätverk som är begränsat till en hemisfär. Anfallsaktiviteten kan vara begränsad till ett enskilt

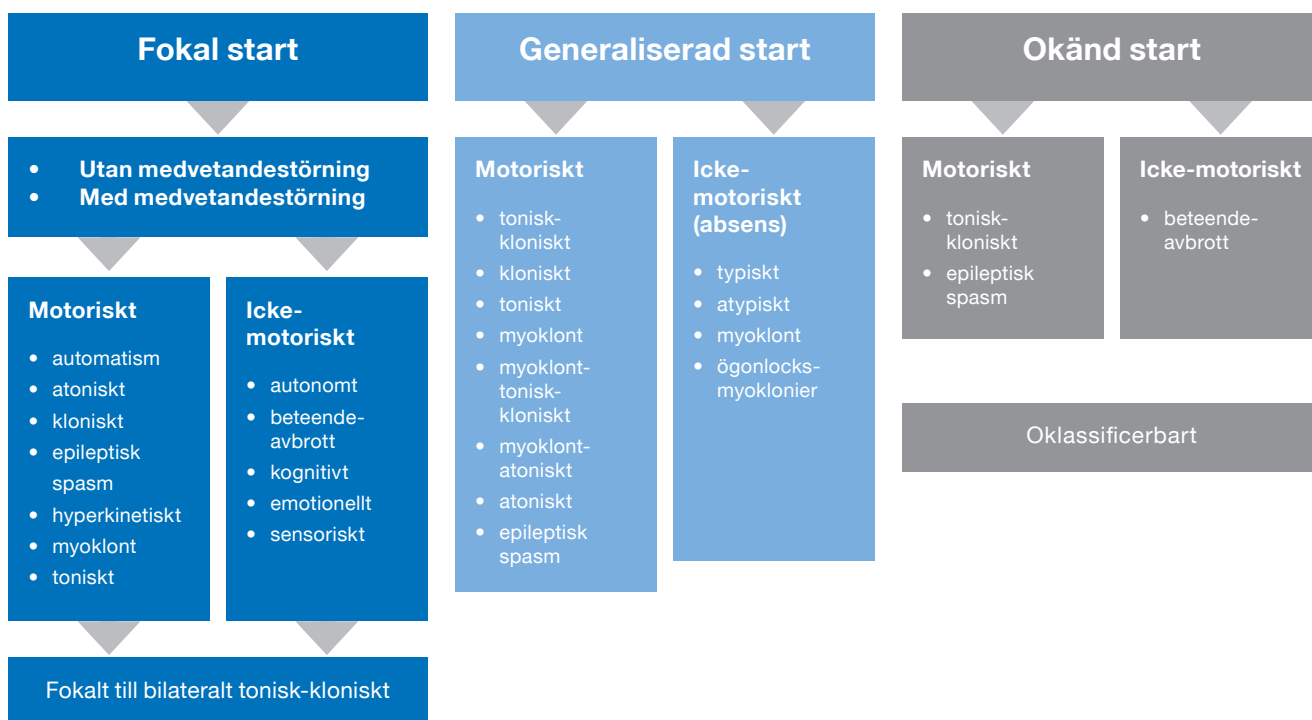
område eller mera spritt i hemisfären. Fokala anfall kan yttra sig på många sätt beroende på lokaliseringen av olika funktioner i specifika delar av hjärnan. Varje individ har dock som regel anfall med ett tämligen likartat anfallsmönster.

Fokala anfall indelas i anfall utan medvetandepåverkan, och i anfall med medvetandepåverkan när medvetandet är påverkat under någon del av anfallet. En sådan indelning är inte möjlig när det är oklart om medvetandet varit påverkat eller inte. Oavhängigt om medvetandet är påverkat eller inte klassificeras fokala anfall dessutom som motoriska eller icke-motoriska. Denna indelning baseras på om det initialt uppträdande anfallssymtomet är motoriskt eller inte. Motoriska och icke-motoriska symptom klassificeras ytterligare genom angivande av hur dessa symptom manifesteras (Figur 1).

Ibland sprids fokala anfall till den andra hemisfären och resulterar i ett bilateralt konvulsivt anfall. Dessa anfall kallades tidigare för fokala anfall med sekundär generalisering. Den gällande internationella anfallsklassifikationen rekommenderar istället att ett sådant anfall benämns fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt (4,5). Ett tonisk-kloniskt anfall är antingen ett fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall eller ett generaliserat tonisk-kloniskt anfall (se nedan). Vid fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall finns subjektiva och/eller objektiva anfallssymtom innan den bilaterala tonisk-kloniska fasen. De fokala symtomen kan dock ibland förbises, till exempel när de fokala symtomen är subjektiva och diskreta eller vid snabb spridning av anfallsaktiviteten. Ett första provocerat tonisk-kloniskt anfall hos en vuxen har ofta en fokala anfallsstart även vid avsaknad av uppgifter om fokala symptom.



Figur 1. Klassifikation av epileptiska anfall (modifierad efter Fisher R et al, ref 4).



Generaliserade anfall

Generaliserade anfall startar och sprids snabbt i hjärnans bilaterala nätverk. Hela eller stora delar av storhjärnsbarken 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 nedan.

Tonisk-kloniska anfall

Anfallet börjar med en kort muskelryckning som oftast inte hinner observeras, följt av den toniska fasen med stelhet i hela kroppen med extensionsställning. Denna fas är vanligen 10–30 sekunder. Därpå följer den kloniska fasen som kännetecknas av symmetriska ryckningar i hela kroppen med avtagande frekvens. Denna fas är vanligen 30–60 sekunder. När anfallet upphör blir personen helt stilla med avslappning av all muskulatur. Den epileptiska aktiviteten i hjärnan har då upphört och själva anfallet, den iktala fasen, är över. Den efterföljande postiktala fasen karakteriseras av okontaktbarhet initialt med successivt stigande vakenhetsgrad inom minuter, och ibland konfusion som kan vara i timmar. Urin- eller faecesavgång kan förekomma i början av den postiktala fasen.

Myoklona anfall

Myoklona epileptiska anfall kännetecknas av en serie korta symmetriska ryckningar, oftast bara i armarna. Medvetandet är opåverkat. Myoklona anfall förekommer vid flera olika epileptiska syndrom (se bakgrundsdokumentet **Behandling av vissa epilepsisyndrom**) och efter anoxiska hjärnskador.

Absenser

Absens är ett generaliserat epileptiskt anfall med plötslig medvetandestörning. Graden av medvetandestörningen varierar, från total vilket är det vanligaste, till subtil. Begreppet absens används ibland felaktigt för alla frånvaroattacker, även vissa fokala anfall. Det är viktigt att särskilja absenser från fokala anfall med reducerat medvetande eftersom anfallstyperna har olika utredningsbehov, terapi och prognos.

Absensanfall varar vanligen i 5–15 sekunder, med plötslig början och slut. Under anfallet kan diskreta motoriska symtom förekomma. Absensanfall förekommer vid olika typer av epilepsisyndrom, som vanligen debuterar under barnaåren (se bakgrundsdokumentet **Behandling av vissa epilepsisyndrom**). Anfallsfrekvensen kan vara hög, 100-tals anfall per dag. 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, och ett annat EEG-mönster.

”Anfallsfrekvensen kan vara hög, 100-tals anfall per dag”

Epilepsi

Klassifikationen av epilepsi grundar sig på vilken typ av anfall som förekommer. Personer med fokala anfall har fokal epilepsi, personer med generaliserade anfall har generaliserad epilepsi. Personer som både har generaliserade och fokala anfall har kombinerad generaliserad och fokal epilepsi. Okänd epilepsityp är benämningen för epilepsi med anfall av okänd typ och när osäkerhet finns om hur anfallet startade (6).

Tabell II. Klassifikation av epilepsi baserad på orsak.

Etiologi	Exempel
Strukturell epilepsi	Genomgången stroke; efter skalltrauma
Infektiös epilepsi	Genomgången infektiös encefalit eller meningit
Immunmedierad epilepsi	Genomgången immunologisk sjukdom i nervsystemet
Metabol epilepsi	Porfyri; pyridoxinbrist; lysosomala sjukdomar
Genetisk epilepsi	Känd mutation; familjär förekomst; specifika syndrom
Okänd	Ingen orsak identifierad; vanligare än känd etiologi

Dessutom ska epilepsins orsak klassificeras i någon av sex kategorier (Tabell II). Anfällen som relaterar till någon av de sex kategorierna är provocerade. Det betyder att anfall som endast uppträtt under akutfasen av till exempel en strukturell skada, eller under aktiv fas av en infektion eller en immunologisk process inte kan användas för epilepsiklassifikationen enligt Tabell II – dessa personer har akutsymtomatiska, provocerade, anfall och inte epilepsi. I enskilda fall kan klassificeringen i provocerade och provocerade anfall vara svår, till exempel vid oklarhet om/när den immunologiska aktiviteten klingat av.

Ibland kan epilepsi ha multipla orsaker. Exempel är neurofibromatos och tuberös skleros som har strukturella förändringar som är genetiskt orsakade.

Utvecklingsrelaterad och epileptisk encefalopati

Encefalopati (störd hjärnfunktion), vanligen i form av kognitiva störningar av varierande grad, kan hos personer med epilepsi orsakas av att hjärnan inte utvecklats på ett normalt sätt, eller vara en följd av epileptisk aktivitet. Begreppet utvecklingsrelaterad encefalopati används i det förra fallet, och epileptisk encefalopati i det senare. För enskilda personer är det ofta svårt att veta vilken av dessa orsaker som dominerar och begreppet epileptisk och utvecklingsrelaterad encefalopati kan då användas.

Epidemiologi

Prevalens

Cirka 0,6–0,7 % av befolkningen har aktiv epilepsi (7,8). Andelen är något lägre hos barn. Aktiv epilepsi innebär att provocerade epileptiska anfall har förekommit under de senaste ett till fem åren (varierande i olika studier) och/eller att profylaktisk epilepsimedicinering pågår oavsett tid sedan senaste anfallet (9). 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 barn.

Incidens

Incidensen av epilepsi, andelen av befolkningen som årligen insjuknar i epilepsi, i Sverige är 40–60 per 100 000 invånare. Det innebär cirka 5 000 nyinsjuknade personer med epilepsi årligen i Sverige, motsvarande en ny person varannan timme dygnet runt hela året. Den genomsnittliga incidensen är högre under barnaåren än motsvarande hos vuxna. Drygt 1 000 barn nyinsjuknar årligen i landet, och drygt 3 000 vuxna. 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.

De flesta epidemiologiska studier av epilepsi finner en något högre prevalens och incidens hos den manliga delen av befolkningen. Skillnaderna är dock små och enstaka studier finner ingen skillnad i förekomst mellan könen.

**”Drygt 1 000 barn
nyinsjuknar årligen i landet,
och drygt 3 000 vuxna”**

Orsaker

Orsaken till epilepsi är oftast okänd. Hos drygt hälften av alla med epilepsi finner man trots utredning ingen orsak. Hos barn som insjuknar under första levnadsåret är orsaken främst missbildningar eller infektioner under fosterlivet, eller förlossningsskador som dock är mindre vanligt. Många som insjuknar i svår epilepsi under de två första levnadsåren har en genetisk orsak. Hos äldre vuxna är epilepsi främst en följd av stroke. I studier som omfattar både barn och vuxna är epilepsin strokeorsakad hos 11 %, att jämföra med åldersgruppen 60–65 år och äldre där stroke är orsaken i 28–45 %. Andra orsaker till epilepsi är hjärntumör (4–10 %), neurodegenerativa sjukdomar – främst demenssjukdomar (4–10 %), skalltrauma (3–6 %), och infektioner (1–3 %). I resurssvaga delar av världen kan orsaksfrekvensen se annorlunda ut.



Prognos

För anfallsprognos efter ett första och andra oprovocerat anfall, se ovan Definitioner. På sikt når 65–85 % av alla med epilepsi en långvarig, minst femårig anfallsfrihet. En studie fann hos personer som levde 20 år efter insjuknande i epilepsi att 50 % var anfallsfria och hade avslutat antiepileptisk mediciner, 20 % var anfallsfria med fortsatt mediciner, och 30 % hade fortsatta anfall (10). Personer med epilepsi har ökad mortalitet, två till tre gånger högre än i den allmänna befolkningen. Den ökade mortaliteten är mest uttalad under de första åren efter diagnosen och främst relaterad till den bakomliggande orsaken. 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 (11). Risken för oväntad och oförklarad död, SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy), är förhöjd hos personer med epilepsi, och drabbar nästan 100 personer årligen i Sverige (12).

”Risken för oväntad och oförklarad död är förhöjd hos personer med epilepsi”

Samsjuklighet

Nästan hälften av personer med epilepsi i prevalenspopulationer har någon annan funktionsnedsättning, oftast beroende på att hjärnskadan som orsakat epilepsin också orsakat andra funktionsnedsättningar. Denna samsjuklighet, komorbiditet, är ibland ett större problem för personen med epilepsi och anhöriga än epilepsisjukdomen. Det är därför viktigt att eventuell förekomst av samsjuklighet beaktas, och om möjligt åtgärdas, hos alla personer med epilepsi. Anfallskontroll och biverkningar av antiepileptisk mediciner kan vara svåra att värdera hos personer med multipla funktionsnedsättningar och kräver därför noggrann uppföljning.

Nedan angivna frekvenser av samsjuklighet kommer från populationer med etablerad epilepsi, prevalenspopulationer. Frekvenserna av samsjuklighet är lägre i incidensstudier. Den ökade samsjukligheten i prevalens – jämfört med incidenspopulationer med epilepsi beror främst på att samsjuklighet medför en sämre prognos för att uppnå anfallsfrihet och tillfriskna från epilepsisjukdomen.

Intellektuell funktionsnedsättning är det vanligaste associerade tillståndet och förekommer hos 35–40 % av barn med epilepsi och hos cirka 20 % av vuxna med epilepsi (13–15). Motorikstörningar i form av cerebral pares (CP)

ses hos drygt 20 % av barn med epilepsi och 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 uppmärksamhetsstörningar, ADHD/ADD. Autism förekommer hos mellan 5 och 20 % av alla med epilepsi (16,17). Psykisk sjukdom i form av depression och psykos är också tydligt överrepresenterade hos personer med epilepsi (18,19).

Referenser

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
2. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *New Engl J Med* 1998;338:429-34.
3. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671-5.
4. Fisher RS, Cross JH, D’Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58:531-42.
5. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-30.
6. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21.
7. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county – a population based study. *Epilepsia* 2015;56:699-706.
8. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296-303.
9. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52Suppl.7:2-26.
10. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;30:729-37.
11. Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015;385:884-98.
12. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP. A nationwide population-based cohort study. *Neurology* 2017;89:170-7.
13. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992;33:450-8.
14. Steffenburg U, Hagberg G, Viggedal K, Kyllerman M. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuro-impairments. *Acta Paediatr* 1995;84:1147-52.
15. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996;5:139-46.
16. Berg AT, Plioplys S, Tuchman R. Risk and correlates of autism spectrum disorder in children with epilepsy: a community-based study. *J Child Neurol* 2011;26:540-7.
17. Reilly C. Features of autism spectrum disorder (ASD) in childhood epilepsy: a population-based study. *Epilepsy Behav* 2015;42:8-92.
18. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106-15.
19. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:465-76.



Principer för farmakologisk behandling

Eva Kumlien, Heléne Sundelin, Karin Söderberg Löfdal

Sammanfattning

Läkemedelsbehandling av epilepsi hos barn och vuxna ska initieras när fördelarna är större än riskerna och nackdelarna med behandlingen. Målet är anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Den enskilda individens eller familjens livssituation bör beaktas och behandlingen ske i samråd med patienten och med vårdnadshavare när det gäller barn. Behandlingen anpassas efter anfallstyp, epilepsisyndrom, etiologi samt förekomst av samsjuklighet och annan pågående medicinering.

Läkemedelsbehandlingen är en del av det totala omhändertagandet av patienten med epilepsi, vilket i övrigt innefattar tvärprofessionella insatser av ett epilepsiteam. Behandlingen bör inledas med ett läkemedel eftersom de flesta blir anfallsfria med monoterapi. Uppföljning av behandlingen är viktig och bör innefatta kartläggning av effekt på anfall, utprovade doser, eventuella biverkningar och ordinationsfölsamhet. Om läkemedelsresistens uppkommer bör man överväga att remittera patienten för avancerad utredning för epilepsikirurgi eller annan icke-farmakologisk behandling.

Inledning

Läkemedelsbehandling vid epilepsi är symtomatisk. Den minskar risken för anfall men påverkar inte den bakomliggande sjukdomsprocessen. Indikation föreligger när nyttan av behandlingen förväntas överväga nackdelarna. Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Behandling av epilepsi bör individualiseras avseende läkemedelsval, dos och behandlingstidens längd. Val av läkemedel styrs av anfallstyp, epilepsisyndrom och etiologi. Av stor betydelse är också samsjuklighet, ålder, kön (preventivmedel, graviditet) och annan medicinering. Behandlingen anpassas till den enskilda individens livssituation och genomförs i samråd med patienten och eventuell vårdnadshavare.

Att påbörja behandling

Man brukar vanligtvis inte behandla patienter som haft ett anfall, eftersom det för flertalet är en engångsföreteelse. Tidigt insatt behandling påverkar inte långtidsprognosen jämfört med behandling som påbörjas i ett senare skede (1–4). Bedömningen måste dock göras individuellt och utgå från risken att anfall kan återkomma och vilka konsekvenser det skulle medföra. Grundregeln är att behandla efter två oprovocerade anfall på grund av att risken för ytterligare anfall då är avsevärt högre än efter ett enstaka anfall (2). Förekomst av riskfaktorer såsom tidigare hjärnskada, EEG med epileptiform aktivitet, lesioner synliga på datortomografi (DT) eller magnetresonanstomografi (MRT) samt nattliga anfall kan motivera insättning efter ett första anfall (5,6).

Principer för terapival

Val av läkemedel baseras främst på anfallstyp, epilepsisyndrom och individuella karaktäristika hos den enskilda patienten (6). Läkemedlets farmakokinetik – inkluderande sjukdomar som kan påverka den – behöver beaktas och behandlingen individualiseras med hänsyn till njur- och leverfunktion, till exempel dosjustering som ofta behövs vid njurinsufficiens.

”Olika typer av idiosynkratiska biverkningar förekommer vid behandling med antiepileptika”

Biverkningar från centrala nervsystemet är vanligt, men även andra organ kan drabbas. Patienten bör informeras om vanliga och potentiellt allvarliga biverkningar. Olika typer av idiosynkratiska biverkningar förekommer vid behandling med antiepileptika och risken för korsreaktivitet måste beaktas. Äldre personer tolererar vissa läkemedel sämre avseende biverkningar (7–9) och det finns otillräckligt med data om farmakokinetik och risk för biverkningar hos barn (10). Särskild hänsyn bör tas vid behandling av kvinnor i fertil ålder, vid graviditet samt vid samsjuklighet med annan somatisk sjukdom, vid psykiatrisk sjukdom och beteendeproblematik (se även övriga bakgrundsdokument). Man bör vara uppmärksam på interaktioner vid samtidig behandling med andra läkemedel (11), naturläkemedel och på den enskilda patientens tidigare reaktioner på läkemedel. Genetiska faktorer, som inte bara är kopplade till epilepsityp, kan ibland förutsäga risk för allvarliga läkemedelsreaktioner. Ett exempel är bärarskap av HLA-B*15:02-allelen som hos individer med asiatiskt ursprung är förenat med hög risk för Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys vid behandling med karbamazepin (12,13). Hos personer med svårbehandlad epilepsi utan säker etiologi kan genetisk utredning övervägas och ibland vara vägledande i valet av behandling samt ge information om prognos (14).

Läkemedelsinteraktioner är ofta svåra att förutsäga vid samtidig behandling med flera antiepileptika. Information om läkemedelsinteraktioner finns i FASS/produktresumé (SmPC) samt interaktionstjänsten Janusmed interaktioner, <https://www.janusinfo.se/> på Stockholms läns landstings (SLL) webbplats.

Monoterapi eller kombinationsbehandling

Behandling bör inledas med ett läkemedel, då majoriteten av patienter blir anfallsfria med monoterapi (15). Genom en långsam dosökning och strävan efter lägsta effektiva dos kan risken för oönskade effekter av läkemedlet minska. Vid terapivikt eller biverkningar väljs i första hand ett annat läkemedel i monoterapi (16,17). Tilläggsbehandling när monoterapi inte leder till tillfredsställande anfallskontroll kan ibland vara motiverad och resultera i en anfallsminskning hos vissa patienter men chansen till anfallsfrihet är då liten (18). Vid val av tilläggsbehandling kan ett läkemedel med en annan verkningsmekanism vara av fördel (19,20) men evidens för några specifika kombinationsbehandlingar finns inte (18,21). Vid kombinationsbehandling bör man vara uppmärksam på att de olika läkemedlens biverkningar kan förstärka varandra och ge högre toxicitet så att nackdelarna överstiger fördelarna med behandlingen.

Betydelsen av olika beredningsformer

För läkemedel som har depotberedning kan detta vara att föredra, eftersom serumkoncentrationen blir jämnare över dygnet och kan ge mildare dosberoende biverkningar. För små barn och personer med funktionsnedsättning som inte kan svälja tabletter eller kapslar är depotgranulat att föredra och mixturer bör endast användas i undantagsfall då de ger en sämre doseringsnoggrannhet. De flesta kapslar går att öppna och innehållet behåller sin depotform. Patienten och/eller anhöriga bör vid behov få instruktioner och råd av sjukvårdspersonal om hur medicinen ska ges. Vid byte från en beredningsform till en annan bör man vara observant på att läkemedelsnivåer i serum kan förändras (22).

”Läkemedel administreras ibland helt via sond (PEG), vilket till viss del begränsar valet av antiepileptika”

Läkemedel administreras ibland helt via sond (PEG), vilket till viss del begränsar valet av antiepileptika. Innehållet i öppnade kapslar kan leda till ocklusion i stomislangar. Hos patienter med sond/stomi är läkemedel med depotgranulat att föredra. Tabletter utan depotteffekt kan krossas och blandas med vätska och ges via stomi. Vid övergång till administration via sond kan upptaget påverkas på grund av ändrad proteinsammansättning av sondmat (jämfört med normalkost) och förändrad tarmmotilitet (22,23). Serumkoncentrationen bör därför kontrolleras före och efter övergången. Buckal och nasal administration ges bara som akutbehandling.

Dosering

Dosrekommendationer bygger på kliniska prövningar av effekt och tolerabilitet. Behandlingen inleds vanligtvis med långsam upptrappning till lägsta effektiva dos (24). Det finns

skillnader i farmakokinetik mellan individer. Samma dos kan resultera i olika koncentrationer hos olika individer och det finns även skillnader avseende effekt och tolerabilitet. De flesta patienter som blir anfallsfria av ett läkemedel blir det på en moderat dos (25). Vid behov av snabb behandlingseffekt är det en fördel att använda laddningsdoser som kan ges peroralt eller intravenöst beroende på läkemedlets farmakokinetik.

”De flesta patienter som blir anfallsfria av ett läkemedel blir det på en moderat dos”

Uppföljning

Sedan läkemedel har satts in bör patienten följas upp avseende anfall och förekomst av biverkningar. Utprovade doser av olika läkemedel bör dokumenteras. Skäl till utebliven förbättring kan vara felaktigt givet läkemedel (26), dålig ordinationsföljsamhet (27), fel diagnos eller läkemedelsinteraktioner (26). Före behandlingsstart bör som regel grundläggande laboratorieanalyser utföras (elektrolyter, njur-, lever- och blodstatus). Vidare monitorering av laboratorieanalyser är endast motiverad enligt substansspecifika rekommendationer (SmPC/FASS) och efter individuellt behov, till exempel vid risk för interaktioner, vid samsjuklighet och vid nedsatt njur- eller leverfunktion.

Koncentrationsbestämningar

Evidensen bakom terapeutiska riktområden är svagt underbyggd på gruppnivå. I SBU:s utvärdering fann man att läkemedelsbehandling med stöd av koncentrationsbestämning ger en måttlig reduktion av anfallsfrekvensen i jämförelse med läkemedelsbehandling utan detta stöd, men det vetenskapliga underlaget är begränsat (28). Den terapeutiska koncentrationen för den enskilda patienten kan ligga utanför det angivna terapeutiska riktområdet. Risk för biverkningar kan finnas även om läkemedelskoncentrationen inte är påtagligt hög.

För optimal bedömning ska provet tas som dalvärde, det vill säga strax före ny dos i slutet av doseringsintervallet när jämviktskoncentration uppnåtts efter avslutad upptrappning till lägsta effektiva dos (29). Den individuella terapeutiska koncentrationen bestäms genom mätning när den enskilda patienten har god behandlingseffekt. Den kan användas som riktvärde vid svårigheter att finna en fungerande behandlingsregim, som bristande effekt eller biverkningar. Andra situationer när koncentrationsbestämning är värdefull är vid terapivikt, misstanke om bristande ordinationsföljsamhet, biverkningar, graviditet och interaktionsproblematik. Koncentrationsbestämningar bör utföras efter dosökning/dosminskning av läkemedel med icke-linjär kinetik eller autoinduktion, eftersom dosjusteringar kan ge stora skillnader i serumkoncentration. Antiepileptika kan också påverka andra läkemedels serumkoncentrationer, exempelvis orala antikoagulantia och utebliven antikonceptionell effekt vid hormonbehandling (30,31).

Läkemedelsresistens

Den som har epilepsi och fortsätter att ha anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvata läkemedel i relevanta doser uppfyller kriterierna för läkemedelsresistens (32). Sannolikheten för att anfallsfrihet kan uppnås med ytterligare läkemedel är mindre än 3 % efter det att två adekvata läkemedel provats (15,16,28). I dessa fall bör patienten remitteras för ställningstagande till avancerad epilepsikutredning, se Socialstyrelsens nationella riktlinjer för vård av epilepsi (<https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/slutliga-riktlinjer/epilepsi>).

Läkemedelsbyte

Studier visar att det föreligger risk för anfall efter byte av antiepileptisk medicinering om patienten varit anfallsfri innan (33,34) och därför bör bytet vara väl motiverat, som ej tolerabla biverkningar eller planerad graviditet. Är patienten inte anfallsfri på sitt initiala läkemedel bör detta i första hand bytas till ett annat i monoterapi (16). Vid byte av läkemedel behåller man ursprungligt antiepileptiskt läkemedel i oförändrad dos under upptrappningen av det nya tills en dos med förväntad effekt uppnått. Därefter trappas det ursprungliga läkemedlet ut parallellt med upptrappning av det nya till lägsta effektiva dos.

Generiskt utbyte

Läkemedel med indikationen epilepsi är inte generiskt utbytbara på apotek. Det kan finnas flera orsaker till att ett läkemedel inte bedöms som utbytbart. Vissa antiepileptika har ett snävt terapeutiskt intervall där relativt små förändringar av halten av den aktiva substansen i blodet hos en enskild individ kan ha stor klinisk betydelse och leda till anfallsgenombrott (35,36). Om läkaren bedömer att generiskt utbyte är medicinskt motiverat exempelvis på grund av restnotering är skillnaden för många substanser ändå av liten klinisk betydelse.

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 göras, oberoende av etiologin (37). Hos vuxna personer kan utsättningsförsök övervägas efter fyra till fem års anfallsfrihet. Risken för återfall är beroende av flera faktorer som hur länge man haft epilepsi, duration av anfallsfrihet, ålder vid anfallsdebut, tidigare feberkramper, epileptiform aktivitet på EEG samt om det föreligger en intellektuell funktionsnedsättning (38). Anfall efter avslutad behandling förekommer hos cirka 15–25 % av patienterna, varav de flesta inträffar inom två år efter avslutad behandling (38,39). Det finns inget vetenskapligt underlag för hur avslutande av behandlingen ska genomföras. Rekommendationen är dock att långsamt trappa ned läkemedlet.

Referenser

1. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965-72.
2. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998;338(7):429-34.
3. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. First Seizure Trial Group (FIR.S.T. Group). *Neurology*. 1993;43(3 Pt 1):478-83.
4. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, m.fl. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9476):2007-13.
5. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, MRC MESS Study group. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):317-22.
6. Pisani LR, Nikanorova M, Landmark CJ, Johannessen SI, Pisani F. Specific Patient Features Affect Antiepileptic Drug Therapy Decisions: Focus on Gender, Age, and Psychiatric Comorbidities. *Curr Pharm Des*. 2017;23(37):5639-48.
7. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(1):81-91.
8. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, m.fl. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64(11):1868-73.
9. Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(6):885-91.
10. Chiron C, Dulac O, Pons G. Antiepileptic drug development in children: considerations for a revisited strategy. *Drugs*. 2008;68(1):17-25.
11. Janusinfo.se [Internet]. [citerad 10 februari 2019]. Tillgänglig vid: <https://janusinfo.se/2.7163da7d15cb069c7f8681c.html>.
12. Hung S-I, Chung W-H, Jee S-H, Chen W-C, Chang Y-T, Lee W-R, m.fl. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4):297-306.
13. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, m.fl. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*. 2014;55(4):496-506.
14. Dhiman V. Molecular Genetics of Epilepsy: A Clinician's Perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(2):96-102.
15. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 03 2000;342(5):314-9.
16. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology*. 2008;70(1):54-65.
17. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, m.fl. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63.
18. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-29.
19. Margolis JM, Chu B-C, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol*. 2014;71(8):985-93.
20. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548-54.
21. Neal A, D'Souza W, Hepworth G, Lawn N, Cook M, Nikpour A. Efficacy and tolerability of adjuvant lacosamide: The role of clinical characteristics and mechanisms of action of concomitant AEDs. *Epilepsy Behav EB*. 2018;80:25-32.
22. Jory C, Shankar R, Oak K, Oates J, Wilcock M. Going down the tubes! Impact on seizure control of antiepileptic medication given via percutaneous feeding tubes. *Epilepsy Behav EB*. 2017;74:114-8.
23. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother*. 2000;34(7-8):896-905.
24. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimisation. *CNS Drugs*. 2001;15(8):609-21.
25. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42(10):1255-60.

26. Leach JP, Lauder R, Nicolson A, Smith DF. Epilepsy in the UK: misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment? The Wrexham area epilepsy project. *Seizure*. 2005;14(7):514-20.
27. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;71(20):1572-8.
28. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social. Diagnos och behandling av epilepsi [Internet]. 2018 [citerad 10 februari 2019]. Tillgänglig vid: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/1-diagnos-och-behandling-av-epilepsi/>.
29. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, m.fl. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239-76.
30. Pharmaceutical Press – Stockley's Drug Interactions Online via MedicinesComplete [Internet]. [citerad 10 februari 2019]. Tillgänglig vid: https://www.pharmpress.com/product/MC_STOCK/stockleys-drug-interactions.
31. Antikonception – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2014;25(2):14-28.15.
32. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mather G, m.fl. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
33. Finamore JM, Sperling MR, Zhan T, Nei M, Skidmore CT, Mintzer S. Seizure outcome after switching antiepileptic drugs: A matched, prospective study. *Epilepsia*. 2016;57(8):1294-300.
34. Wang SP, Mintzer S, Skidmore CT, Zhan T, Stuckert E, Nei M, m.fl. Seizure recurrence and remission after switching antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2013;54(1):187-93.
35. Kesselheim AS, Stedman MR, Bubrick EJ, Gagne JJ, Misono AS, Lee JL, m.fl. Seizure outcomes following the use of generic versus brand-name antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Drugs*. 2010;70(5):605-21.
36. Kriterier för utbytbarhet – Läkemedelsverket / Swedish Medical Products Agency [Internet]. <https://lakemedelsverket.se>. [citerad 10 februari 2019]. Tillgänglig vid: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Forskrivning/Utbytbara-lakemedel-/Kriterier-for-utbytbarhet/>.
37. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD001902.
38. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, m.fl. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):523-31.
39. Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs*. 2004;18(4):201-12.



Terapival vid nydebuterad epilepsi: fokala, generaliserade tonisk-kloniska anfall samt absenser

Kristina Källén, Maria Dahlin

Sammanfattning

I detta avsnitt berörs den vetenskapliga evidensen för förstahandsval av läkemedel för monoterapi. Dokumentet är avsett som underlag för expertgruppens utfärdande av nya terapirekommendationer även om evidens inte ensamt ligger till grund för vilket läkemedel som ska rekommenderas som förstahandsval.

Val av läkemedel styrs i första hand av patientens typ av anfall/epilepsi. En skiljelinje går mellan fokala anfall med eller utan utveckling till bilaterala tonisk-kloniska anfall respektive anfall med generaliserad start.

Högsta evidens för läkemedelsval vid nydebuterad fokala epilepsi överensstämmer huvudsakligen med Läkemedelsverkets tidigare riktlinjer från 2011, det vill säga att evidensgrad A finns för oxkarbazepin till barn, karbamazepin och levetiracetam till vuxna, samt lamotrigin och gabapentin till äldre med fokala anfall. Nytt är att levetiracetam har fått ett starkare stöd för behandling av äldre med fokala anfall. Dessutom har underlaget för terapirekommendationer breddats genom nya klass I-studier för ytterligare tre läkemedel: zonisamid, lakosamid och eslikarbazepinacetat för vuxna.

Ytterligare evidens har genererats av nya systematiska sammanställningar och metaanalyser. En Cochrane-metaanalys som omfattade både barn och vuxna fann att karbamazepin, lamotrigin och levetiracetam var förstahandsalternativ för behandling av fokala anfall. Karbamazepin och lamotrigin fick ytterligare stöd som förstahandsval för behandling av barn med fokala anfall i en annan metaanalys.

För val av behandling vid nydebuterad generaliserad epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall (GTK) finns fortfarande inga klass I-studier. Vid absensepilepsi hos barn finns nu liksom tidigare högsta evidensgrad (A) för behandling med etosuximid och valproat, stärkt av en ny studie.

Nya metaanalyser bidrar också här till ökat vetenskapligt stöd för monoterapi vid generaliserad epilepsi. Cochrane 2017 fann fördelar för valproat jämfört med topiramat och karbamazepin för behandling av GTK hos barn och vuxna. Som alternativ till valproat hade lamotrigin och levetiracetam det bästa stödet enligt samma metaanalys. En annan mindre metaanalys av generaliserad epilepsi hos barn och vuxna med GTK fann att lamotrigin, topiramat och levetiracetam var lika effektiva som valproat vid generaliserad epilepsi med GTK-anfall. Valproat är kontraindicerat till flickor och kvinnor i fertil ålder om inte villkoren i särskilt graviditetspreventionsprogram är uppfyllda, på grund av läkemedlets biverkningsprofil och risk för negativ påverkan på fostret.

Inledning

I detta bakgrundsdocument beskriver vi den vetenskapliga evidens som finns för utfärdande av behandlingsrekommendationer vid nydebuterad epilepsi. Befintligt underlag för gradering begränsar sig till evidens för monoterapi. Granskningen har baserats på en litteratursökning innefattande internationella systematiska översikter, metaanalyser samt nya behandlingsstudier av hög kvalitet. Kvalitetsbedömningen av studier publicerade efter 2013 följer den uppdaterade mall som tagits fram av International League Against Epilepsy (ILAE) (1).

Evidens för läkemedelsbehandling av barn, vuxna respektive äldre redovisas. Studier av äldre över 60–65 år motiveras av att farmakokinetiken ändras med åldern, framför allt genom en förlängsammad metabolism. Även den ökade sensitiviteten för såväl effekt som biverkningar, samt en ökad risk för interaktioner på grund av samsjuklighet, motiverar särredovisning. Se även bakgrundsmanus [Principer för farmakologisk behandling](#).

”Korrekt klassificering av anfall och epilepsier innan läkemedelsbehandling påbörjas är av stor vikt”

Sammanställningen av evidens är indelad i två huvudgrupper: monoterapi av anfall vid fokala respektive generaliserad epilepsi. Detta understryker vikten av korrekt klassificering av anfall och epilepsier innan läkemedelsbehandling påbörjas (se bakgrundsmanus [Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi](#)).

ILAE:s nya system för klassifikation av epilepsi och epileptiska anfall innefattar dessutom två andra kategorier: blandepilepsier med både fokala och generaliserade anfall och oklassificerad epilepsi när underlag saknas för säker bedömning av fokala eller generaliserad anfallsstart. Eftersom samtliga läkemedel för generaliserad epilepsi med GTK-anfall även har indikationen fokala anfall bör något av dessa väljas vid blandepilepsier och oklassificerade epilepsier. Karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin bör dock undvikas eftersom de kan vara anfallsprovocerande vid vissa generaliserade epilepsier (studie klass IV) (2).

Vi redovisar inte resultat avseende monoterapi vid behandling med fenobarbital, fenytoin och vigabatrin. Dessa läkemedel har exkluderats på grund av sina biverkningsprofiler och/eller komplicerad farmakokinetik som medför att de idag varken utgör första- eller andrahandsval vid monoterapi för nydebuterad epilepsi (med undantag av vigabatrin vid vissa epilepsisyndrom hos barn).

Observera att redovisningen av evidensbas inte tar hänsyn till de restriktioner avseende behandling av kvinnor i fertil ålder som gäller för valproat. Enligt internationella och nationella riktlinjer ska valproat inte ges till denna grupp innan alla övriga alternativ prövats utan framgång och villkoren i särskilt graviditetspreventionsprogram måste vara uppfyllda. Observera också att karbamazepin som första linjens val vid monoterapi av fokala anfall inte gäller för personer av Han-kinesiskt eller Thai-ursprung på grund av genetisk predisposition för allvarlig biverkan (Stevens-Johnsons syndrom).

Evidensgrader för studier av antiepileptika enligt ILAE (1)

Graderingen bygger på två klassificeringssystem som sammanlänkas. Initialt görs en klassificering av kvalitet på de studier som gjorts av monoterapi vid nydebuterad epilepsi. ILAE:s kvalitetskriterier vid tidigare obehandlad epilepsi omfattar fyra klasser (I–IV) där klass I motsvarar högsta kvalitet. Evidensnivån fastställs därefter genom en sammanvägning av antal studier och metaanalyser för respektive evidensnivå. Systemet omfattar sex grader, A–F. För att uppnå den högsta nivån klass A krävs en eller fler klass I-studier eller metaanalyser av klass I, alternativt två eller fler klass II-studier. I de två tabellerna som ligger sist i behandlingsrekommendationen

finns en detaljerad beskrivning av kriterier för kvalitetsbedömning av studier samt för evidensgradering vid monoterapi av epilepsi.

ILAE:s arbete för evidensgradering 2013 baserades på 64 randomiserade kontrollerade studier (sju med klass I, två med klass II) och elva metaanalyser. Metodologin från 2006 justerades för att tillåta jämförelser mellan studier med olika design. Tidigare inkluderades inte superiority-studier i analysen om dessa inte kunde påvisa någon signifikant behandlingsfördel. Nytt är att superiority-studier som inte utfallit signifikant kan re-analyseras med non-inferiority-design.

Monoterapistudier klass I–III

Fokala anfall

Barn

Vid ILAE:s sammanställning 2013 var oxkarbazepin det enda läkemedlet med grad A-evidens för behandling av barn med fokal epilepsi. Oxkarbazepin uppnådde denna evidensnivå tack vare en enda studie där det jämfördes med fenytoin och där skillnaden gällde tolerabilitet (3). Karbamazepin, topiramot och valproat hade liksom tidigare evidensgrad C (4–7). Det finns inga nya klass I- och/eller klass II-studier av fokala anfall som har ändrat denna evidensbas. En öppen randomiserad studie vid fokala anfall har tillkommit där

Tabell I. Antiepileptika vid monoterapi mot fokala anfall. Läkemedel redovisas för olika åldersgrupper med antal publicerade studier i klass I–III och evidensgradering. Referenser anges för de studier och metaanalyser som publicerats år 2012–2018.

Ålder	Klass I	Klass II	Klass III	Evidensgradering enligt ILAE 2013*	Evidensgradering enligt GRADE** Cochrane metaanalys (25)	Referenser
Barn	1	0	22	oxkarbazepin (A) karbamazepin (C) lamotrigin (C) topiramot (C) valproat (C) levetiracetam (D)	– stark stark – – stark	(8,27) (8,27) (10)
Vuxna	5	1	34	eslikarbazepinacetat (A) karbamazepin (A) lakosamid (A) levetiracetam (A) zonisamid (A) valproat (B) gabapentin (C) lamotrigin (C) oxkarbazepin (C) topiramot (C)	Ej bedömt stark Ej bedömt stark – – – stark – –	(16) (15) (14)
Äldre	2	1	3	gabapentin (A) lamotrigin (A) levetiracetam (A) karbamazepin (C)	Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt	(20) (20)

*Evidensgradering enligt ILAE 2013 samt senare studier klassificerade enligt samma system (1).

**GRADE guidelines: Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables (26).

”–”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 II. Antiepileptika vid monoterapi mot generaliserade anfall. Läkemedel redovisas för olika åldersgrupper med antal publicerade studier i klass I-III och evidensgradering. Referenser anges för de studier och metaanalyser som publicerats 2012–2018.

Ålder	Klass I	Klass II	Klass III	Evidensgradering enligt ILAE 2013*	Evidensgradering enligt GRADE** Cochrane metaanalys (25)	Referenser
Barn GTK	0	0	15	karbamazepin (C) topiramet (C) valproat (C) lamotrigin (D) levetiracetam (D)	– – måttlig till stark måttlig till stark måttlig till stark	(10,28) (28) (28) (28)
Barn absenser	1	0	7	etosuximid (A) valproat (A) lamotrigin (C)	Ej bedömt Ej bedömt Ej bedömt	(22,27,28) (22,27,28) (22,27,28)
Vuxna och Äldre GTK	0	0	27	karbamazepin (C) lamotrigin (C) levetiracetam (C) oxkarbazepin (C) topiramet (C) valproat (C)	måttlig till stark måttlig till stark – måttlig till stark	(28) (28) (28) (28)

*Evidensgradering enligt ILAE 2013 samt senare studier klassificerade enligt samma system (1).

**GRADE guidelines: Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables (26).

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

man fann likvärdig effekt för lamotrigin och karbamazepin (53 % respektive 56 %) avseende anfallsfrihet efter 24 veckors uppföljning (klass III) (8). Lamotrigin behåller därför liksom tidigare evidensgrad C. Studien Standard And New Antiepileptic Drugs (SANAD) var en öppen studie av barn och vuxna där karbamazepin jämfördes med topiramet, gabapentin, lamotrigin eller oxkarbazepin genom randomisering 1:1 i fyra behandlingsarmar (klass III (9)). Studien fann att lamotrigin hade kliniska fördelar som innebar att man rekommenderade det som förstahandsval vid behandling av fokala anfall, dock främst till vuxna och äldre.

Avseende levetiracetam finns fortfarande bristande dokumentation och inga klass I–II-studier på barn. Topiramet jämfördes med fenobarbital i en öppen klass III-studie av fokala anfall och topiramet visade bättre effekt (klass III (10)).

Vuxna

Evidensen för behandling av fokala anfall i ILAE:s sammanställning 2013 överensstämde till stor del med Läkemedelsverkets (LV:s) terapirekommendationer 2011. För vuxna bedömdes karbamazepin (11) och levetiracetam (12) ha evidensgrad A, valproat grad B (13) och lamotrigin grad C (9). Nytt var att zonisamid uppnådde evidensgrad A för monoterapi av fokala anfall hos vuxna (14).

Vid sökningen efter evidens för nya antiepileptika motsvarande kriterier för klass I fann vi två studier som publicerats efter 2013. I dessa finns stöd för lakosamid (15) och eslikarba-

zepamacetat (16) som monoterapi till vuxna vid nydebuterad epilepsi med fokala anfall med evidensgrad A. Båda studierna är Randomized Controlled Trials (RCTs) med *non-inferiority-analys* av ITT-populationen och karbamazepin i retardform som jämförelsesubstans.

”För behandling av äldre med fokala anfall var evidensläget oförändrat vid ILAE-uppdateringen 2013”

Äldre

För behandling av äldre med fokala anfall var evidensläget oförändrat vid ILAE-uppdateringen 2013. För lamotrigin (17) och gabapentin (18) fanns evidensgrad A och för karbamazepin i retardform grad C (19).

En ny studie med tre behandlingsarmar har därefter visat starkt stöd med evidensgrad A för behandling med levetiracetam av fokala anfall hos äldre ≥ 60 år (20). Ettårsretention, ett sammanvägt mått på biverkningar och effekt, var signifikant bättre för levetiracetam än för karbamazepin (61,5 % vs 45,8 %). Retentionen för lamotrigin var något sämre än för levetiracetam, dock utan statistiskt signifikant skillnad vare sig jämfört med levetiracetam eller karbamazepin.

Generaliserade anfall

Barn

Vid generaliserad epilepsi med GTK-anfall hos barn finns inga klass I- eller II-studier och inte heller nya klass III-studier. ILAE:s expertgrupp 2013 bedömde att karbamazepin, topiramot och valproat hade evidensgrad C vilket stämmer med LV:s rekommendationer från 2011. För lamotrigin saknas nya klass I- och II-studier. I behandlingsrekommendationen från 2011 hänvisades till den öppna SANAD-studien (21). Denna studie fann att valproat hade kliniska fördelar som innebar att man rekommenderade det som ett förstahandsval vid behandling av generaliserade anfall. Rekommendationen rörde dock inte specifikt barn. Detta gäller fortfarande.

För absensepilepsi finns en ny klass I-studie som jämförde etosuximid, valproat och lamotrigin (22). Utvärdering efter 16–20 veckor, samt efter 12 månader, visade att etosuximid och valproat var lika effektiva och signifikant bättre än lamotrigin. Valproat hade mest biverkningar varför etosuximid bedömdes vara förstahandsval. Resultatet ger stöd åt tidigare rekommendationer från LV 2011 där etosuximid och valproat hade evidensgrad A för behandling av absenser. En liten klass III-studie med kort duration har inte visat någon skillnad i effekt mellan levetiracetam och placebo vid absensepilepsi (23).

Vuxna och äldre

Vid ILAE:s sammanställning 2013 saknades klass I-studier för behandling av GTK hos vuxna med generaliserad epilepsi och GTK. Expertgruppen bedömde att möjlig grad C-evidens förelåg för karbamazepin, oxkarbazepin, valproat, lamotrigin och topiramot (1).

I tidigare studier med en blandad kohort av barn och vuxna fann man i en studie likvärdig effekt av lamotrigin och valproat (klass III (24)), medan man i SANAD-studien fann en bättre effekt av valproat vid samma jämförelse (klass III) (21).

Systematiska sammanställningar och metaanalyser av monoterapi

I en Cochrane-rapport från 2017 sammanställdes resultat från en metaanalys av ett stort antal randomiserade studier av monoterapi till barn och vuxna för behandling av fokala och generaliserade anfall (25). Man inkluderade dubbelblinda, singel-blinda och öppna studier. Cochrane-gruppen extraherade individdata från 77 randomiserade och kontrollerade studier med sammanlagt 12 391 patienter. En parvis jämförelse av 10 läkemedel (karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, valproat, fenobarbital, topiramot, gabapentin, levetiracetam och zonisamid) genomfördes.

Primärt utfallsmått var tid till avbruten behandling följt av fyra sekundära utfallsmått: tid till sex respektive tolv månaders anfallsfrihet, tid till första anfall samt förekomst av biverkningar.

För kvalitetsbedömning tillämpades Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE), ett internationellt utarbetat system för att gradera evidens och styrka på rekommendationer, med fokus på risk-nyttaperspektivet (26). Cochranes analysgrupp bedömde att det vetenskapliga underlaget var gott när måttlig eller stark evidensnivå enligt Grade förelåg för ett läkemedels effekt/tolerabilitet. Innebörden av måttlig kvalitet är att framtida forskning kan komma att påverka och förändra nuvarande effektmått medan stark evidensnivå innebär att det är osannolikt att nuvarande effektmått kommer att ändras. Slutsatser avseende lägre evidensnivåer redovisades inte i analysen.

Fokala anfall

Cochranegruppens slutsats var att karbamazepin och lamotrigin utgör första-val vid behandling av fokala anfall hos barn och vuxna och att levetiracetam också är ett lämpligt alternativ (stark evidens). Cochranes resultat stödjer de rekommendationer som ges i guidelines från National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

En annan nyligen publicerad metaanalys av randomiserade studier på barn med nydiagnostiserad epilepsi visade samma resultat (27). Metaanalysen inkluderade fyra studier av fokala anfall i en åldersblandad grupp av barn med sammanlagt cirka 650 patienter. En klass I-studie och tre klass III-studier ingick och utfallsmått var anfallsfrihet. Metaanalysen fann att karbamazepin och lamotrigin hade bäst evidens för effekt vid nydiagnostiserad fokal epilepsi hos barn.

”Klass I- och II-studier saknas för generaliserad epilepsi med GTK”

Generaliserade anfall: GTK och absenser

Evidensnivån är lägre för rekommendationer vid generaliserad epilepsi eftersom klass I- och II-studier saknas för generaliserad epilepsi med GTK. Cochrane-analysen talade för att valproat var förstahandsval vid behandling av barn och vuxna med GTK (måttlig till stark evidens) (25). Lamotrigin och levetiracetam rekommenderades som lämpligt alternativt behandlingsval, i synnerhet för kvinnor i fertil ålder. Dessa tre läkemedel bedömdes således ha något högre evidensnivå i denna sammanvägda risk-nyttaanalys än vid ILAE:s värdering 2013. Dock saknas i Sverige indikation för monoterapi med levetiracetam vid generaliserad epilepsi. Cochrane-gruppens bedömning delas av expertgruppen bakom NICE-guidelines som rekommenderar valproat vid GTK och lamotrigin som alternativ.

Nyligen publicerades en betydligt mindre metaanalys avseende barn och vuxna, där man inkluderade randomiserade studier av generaliserade epilepsier med GTK-anfall (28).

I analysen ingick tre dubbel-blinda studier, två öppna och två med oklar blindning med sammanlagt cirka 1 800 patienter i analysgruppen. Utfallsmått var anfallsfrihet, men i de ingående studierna fanns stora variationer av behandlings-/observationstid. Metaanalysen visade att lamotrigin, levetiracetam och topiramamat var lika effektiva som valproat för behandling av generaliserade motoriska anfall (GTK, toniska och kloniska anfall). Bäst resultat sågs för lamotrigin (61 %), följt av levetiracetam (47 %), topiramamat (44 %) och valproat (38 %). Svagheter i denna metaanalys innebär dock att den måste tillmätas lägre bevisvärde.

I två av metaanalyserna gavs specifika rekommendationer avseende absenser. Etosuximid och valproat befanns bättre än lamotrigin vid behandling av absensepilepsi (28,27). Analyserna utgör ett ökat stöd för den rekommendation som gavs av Läkemedelsverket 2011, redan då hade samma läkemedel evidensnivå A.

Referenser

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidens review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;47(7):1-13
2. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000;55(8):1106-9. Tonic-Clonic Seizures in Adults – A Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016;10(7):Fc01-4.
3. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy research*. 1997;27(3):205-13.
4. de Silva M, MacArdle B, McGowan M, Hughes E, Stewart J, Neville BG, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet (London, England)*. 1996;347(9003):709-13.
5. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, Wang S, Wu SC. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *Journal of child neurology*. 2007;22(6):693-9.
6. Wheless JW, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *Journal of child neurology*. 2004;19(2):135-41.
7. Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Developmental medicine and child neurology*. 1995;37(2):97-108.
8. Eun SH, Eun BL, Lee JS, Hwang YS, Kim KJ, Lee YM, et al. Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain & development*. 2012;34(10):818-23.
9. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9566):1000-15.
10. Wang YY, Wang MG, Yao D, Huang XX, Zhang T, Deng XQ. Comparison of impact on seizure frequency and epileptiform discharges of children with epilepsy from topiramate and phenobarbital. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(5):993-7.
11. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *The New England journal of medicine*. 1985;313(3):145-51.
12. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68(6):402-8.
13. Richens A, Davidson DL, Cartledge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(6):682-7.
14. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11(7):579-88.
15. Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(1):43-54.
16. Trinka E, Ben-Menachem E, Kowacs PA, Elger C, Keller B, Löffler K, et al. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*. 2018;59(2):479-91.
17. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy research*. 1999;37(1):81-7.
18. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64(11):1868-73.
19. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007;48(7):1292-302.
20. Werhahn KJ, Trinka E, Döbesberger J, Unterberger I, Baum P, Deckert-Schmitz M, et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(3):450-9.
21. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9566):1016-26.
22. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013;54(1):141-55.
23. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, Cerminara C, Citterio A, Coppola G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(4):802-9.
24. Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, Kurlemann G, Schmitz B, Bergmann L. The LAM-SAFE Study: lamotrigine versus carbamazepine or valproic acid in newly diagnosed focal and generalised epilepsies in adolescents and adults. *Seizure*. 2005;14(8):597-605.
25. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Anti-epileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;12:CD011412.
26. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
27. Rosati A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS, et al. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(2):297-314.
28. Campos MSA, Ayres LR, Morelo MRS, Carizio FAM, Pereira LRL. Comparative efficacy of antiepileptic drugs for patients with generalized epileptic seizures: systematic review and network meta-analyses. *International journal of clinical pharmacy*. 2018.

Terapival vid behandlingssvikt

Johan Zelano

Sammanfattning

Behandlingssvikt innebär att anfall inträffar trots läkemedelsbehandling mot epilepsi. Bland orsakerna finns fel dos, fel läkemedelsval, bristande ordinationsföljsamhet, eller läkemedelsresistent epilepsi. Omkring hälften av alla patienter blir anfallsfria av första monoterapi och ytterligare en mindre andel med alternativ monoterapi eller kombinationsbehandling. Om anfällen fortsätter trots maximalt tolererad dos rekommenderas alternativ monoterapi, om två monoterapiförsök inte gett anfallsfrihet ges ofta kombinationsbehandling.

Få kliniska prövningar har jämfört effekten av olika anti-epileptika som tilläggsbehandling. Övrig anti-epileptisk läkemedelsbehandling och dosering har varierat, vilket ytterligare försvårar effektjämförelser. Vid behandlingssvikt saknas därför i de flesta situationer belägg för effektskillnader mellan olika läkemedel som tillägg. Läkemedelsval bestäms dels utifrån epilepsifaktorer som anfallstyp, epilepsisyndrom och etiologi, dels utifrån individfaktorer som ålder, samsjuklighet, samtidig mediciner, graviditetsaspekter och förmodad biverkningskänslighet. Vid läkemedelsval hos äldre behöver man ta hänsyn till nedsatt njur- och leverfunktion samt ökad känslighet.

Interaktioner måste beaktas vid kombinationsbehandling. Icke-enzyminducerande läkemedel har ofta mindre interaktionspotential. Om anfallsfrihet inte uppnåtts trots försök med två tolererade och för epilepsin adekvata läkemedel enskilt eller i kombination föreligger läkemedelsresistent epilepsi. Remiss ska då övervägas för avancerad utredning och ställningstagande till epilepsikirurgi eller andra åtgärder.

Inledning

Detta bakgrundsdocument är skrivet inför expertgruppens framtagande av Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation. Urvalet av den litteratur som presenteras är inte uttömmande utan fokuserar på kunskapsutvecklingen sedan 2011. Omnämning av enskilda läkemedel illustrerar ofta principer medan rekommendationer istället återfinns i [behandlingsrekommendationen](#).

Vad är behandlingssvikt?

Med behandlingssvikt avses här att anfall inträffar trots läkemedelsbehandling mot epilepsi. Omkring hälften av alla patienter med epilepsi blir anfallsfria med sitt första anti-epileptiska läkemedel och en mindre andel vid försök med

ett andra läkemedel i monoterapi eller efterföljande kombinationsbehandling (1,2). Uppskattningsvis fortsätter en tredjedel av alla patienter att ha anfall trots läkemedelsbehandling. När man prövar en ny behandling kan den tid som behövs för att utvärdera effekt uppskattas med tumregeln tre gånger det tidigare längsta anfallsfria intervallet (3).

Strategi vid behandlingssvikt

Behandlingssvikt kan uppkomma av olika orsaker: fel dos, fel läkemedelsval, bristande ordinationsföljsamhet eller läkemedelsresistent epilepsi (Faktaruta 1). De symptom som tolkas som behandlingssvikt kan vara icke-epileptiska, även om patienten har epilepsi. Ett specialfall av okänd omfattning är dolt substansmissbruk, vilket kan framkomma först efter upprepade sjukvårdskontakter.

Vid tidig behandlingssvikt på första monoterapi är dosökning ofta motiverad, om anfallet inte inträffat under speciella omständigheter, ordinationsföljsamheten är god och läkemedlet fortfarande bedöms lämpligt för anfallstypen. Om anfällen fortsätter trots maximalt tolererad dos rekommenderas byte till alternativ monoterapi. Skälet är främst att följsamhet till ordination underlättas vid användning av endast ett läkemedel. Hittills har ingen övertygande effekt- eller biverkningsmässig fördel eller nackdel visats för tidig kombinationsbehandling (4,5). Eftersom robust evidens emot detta saknas kan tidig kombinationsbehandling ibland vara motiverad, liksom fler än två försök med alternativ monoterapi, utifrån individuell bedömning. Vid byte till alternativ monoterapi trappas det nya läkemedlet upp till förväntad skyddande dos med bibehållen dosering av ursprungsläkemedlet som sedan trappas ut.

Om två monoterapiförsök med läkemedel som tolererats inte gett anfallsfrihet blir kombinationsbehandling oftast aktuell (2). Dosen av tillagt läkemedel ökas till anfallsfrihet eller intolerabla biverkningar. Vid utebliven förbättring byts det tillagda läkemedlet. Vid viss effekt utan anfallsfrihet kan man överväga att istället byta den ursprungliga monoterapi. Endast i särskilda fall kombineras fler än två läkemedel, eftersom risken för biverkningar och interaktioner då ökar.

Faktaruta 1. Orsaker till behandlingssvikt.

- fel diagnos
- fel läkemedel
- fel dos
- bristande ordinationsföljsamhet
- läkemedelsresistent epilepsi
- livsstilsfaktorer

Läkemedelsresistent epilepsi

Om anfallsfrihet inte uppnåtts trots försök med två tolererade och för epilepsitypen adekvata läkemedel enskilt eller i kombination föreligger läkemedelsresistent epilepsi. Den dos vid vilken ett läkemedel anses tolererat och prövat är inte definierad, utan ska vara ”kliniskt relevant” (3). Vid läkemedelsresistent epilepsi bör man överväga avancerad utredning, där säkerställande av diagnos, fördjupad etiologisk utredning, övervägande av epilepsikirurgi eller annan icke-farmakologisk terapi och optimering av läkemedelsbehandling kan ingå.

Behandlingssvar på initiala monoterapiförsök, etiologi, fokal epilepsi och ung ålder är några möjliga riskfaktorer för läkemedelsresistent epilepsi. Studieresultaten varierar dock och det saknas kliniskt användbara modeller för förutsägelse på individnivå (6,7). Epilepsikirurgi resulterar i anfallsfrihet för ungefär två tredjedelar av opererade patienter med temporallobsepilepsi och hälften av opererade patienter med annan fokal läkemedelsresistent epilepsi. Det överstiger vida sannolikheten för att dessa noggrant selekterade patienter skulle uppnå anfallsfrihet med hjälp av läkemedel (8,9). Därför bör man tidigt ta ställning till remiss för avancerad utredning när läkemedelsresistens konstaterats.

För patienter där kurativt syftande resektiv epilepsikirurgi inte är möjlig kan andra icke-farmakologiska behandlingsalternativ komma ifråga för att uppnå mildare semiologi eller lägre anfallsfrekvens. Bland dessa finns vagusnervstimulering (VNS), djup hjärnstimulering (DBS) och kostbehandling. VNS har visats ge lägre anfallsfrekvens och förbättrad livskvalitet hos behandlade patienter (10,11).

Läkemedel vid läkemedelsresistent epilepsi

Att en patient har läkemedelsresistent epilepsi innebär inte att anfallsfrihet aldrig kan uppnås med läkemedelsbehandling (3). Om epilepsikirurgi inte är lämpligt bör man därför som regel erbjuda fortsatt prövning av läkemedel. I randomiserade kliniska prövningar av tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi uppnår några enstaka procent av patienterna anfallsfrihet (11–13). Detta kontrasterar mot observationsstudier av patienter med läkemedelsresistent epilepsi, där anfallsfrihet uppnåtts hos 14–20 % efter terapirevision och anfallsfrekvensen halverats hos ytterligare ett antal (14–16). Resultaten är olika vid fokal och generaliserad epilepsi och svagheter finns i båda typer av studier. Fördelarna med anfallsfrihet är emellertid stora och nackdelarna med fortsatt läkemedelsutprovning små. Sannolikheten för minskad anfallsfrekvens är högre än för anfallsfrihet, vilket också kan vara värdefullt. En stor metaanalys visade också att risken för död var mindre för de patienter som i studier av tilläggsbehandling fått aktiv behandling än för dem som fått placebo, vilket stödjer vikten av en aktiv behandlingsstrategi också vid läkemedelsresistent epilepsi (17). Målet bör vara anfallsfrihet med så få läkemedel som möjligt, eftersom biverknings- och interaktionsrisken ökar med antalet läkemedel. För vissa patienter är det dock inte möjligt att uppnå anfallsfrihet. Behandlingens mål kan då vara avsaknad av tonisk-kloniska anfall, mildare svårighetsgrad eller bättre funktion i vardagen.

Faktaruta 2. Faktorer att beakta vid läkemedelsval.

Epilepsi

- anfallstyp
- epilepsisyndrom
- etiologi

Patient

- ålder
- kön
- samsjuklighet
- samtidig medicinering
- graviditetsaspekter
- biverkningskänslighet

Farmakologi

- möjlig insättningshastighet
- biverkningsprofil
- interaktionspotential
- doseringsregim
- beredningsformer

Läkemedelsval – principer

Vid alternativ monoterapi och kombinationsbehandling väljs läkemedel dels utifrån epilepsifaktorer, dels utifrån individfaktorer (se Faktaruta 2). Det saknas oftast evidens för effektskillnader mellan lämpliga läkemedel. Vid kombinationsbehandling påverkas valet också av redan insatta antiepileptika (se nedan).

Rationell polyfarmaci innebär att man vid kombinationsbehandling väljer läkemedel med komplementär verkningsmekanism (18). Konceptet är teoretiskt tilltalande, men det vetenskapliga stödet är svagt. Frågan kompliceras av att verkningsmekanismerna kan vara ofullständigt kartlagda. En synergistisk effekt mellan lamotrigin och valproat kan finnas och lakosamid har rapporterats vara mer effektivt som tilläggsbehandling för patienter med icke-natriumkanalblockerande läkemedel (19). Oavsett betydelsen för anfallsfrekvens bör man vid kombinationsbehandling ta hänsyn till att samtidig användning av läkemedel med liknande verkningsmekanism och biverkningspektrum kan öka risken för biverkningar.

”Full enzyminduktion kan ta veckor att uppnå och effekten kan dröja kvar vid utsättning”

Interaktioner behöver beaktas vid kombinationsbehandling då många antiepileptiska läkemedel påverkas av exempelvis enzyminduktion eller enzymhämmning. Valproat är enzymhämmande och höjer koncentrationerna av exempelvis lamotrigin och karbamazepinmetaboliter. Karbamazepin och fenytoin är exempel på starkt enzyminducerande läkemedel som sänker koncentrationerna av många andra läkemedel. Full enzyminduktion kan ta veckor att uppnå

och effekten kan dröja kvar vid utsättning, medan enzymhämning som regel har snabbare tidsförlopp. Information finns i SmPC/FASS och interaktionsdatabaser. Totalresultatet av interaktioner är dock svåröversäglbart eftersom det finns stora individuella variationer i olika patienters läkemedelsnedbrytning. Många interaktionsproblem kan hanteras pragmatiskt genom små steg vid dosändring och lyhördhet för biverkningar, men effekten av potenta kombinationer som valproat eller karbamazepin med lamotrigin kan kräva proaktiv dosjustering. Koncentrationsbestämningar är ofta till hjälp.

”I vissa fall kan icke-enzym-inducerande läkemedel vara bra alternativ vid kombinationsbehandling”

Icke-enzyminducerande antiepileptiska läkemedel är mindre benägna att orsaka interaktioner och förefaller lika effektiva som enzyminducerande läkemedel som tilläggsbehandling, även om direkta jämförelser saknas (13). I vissa fall kan icke-enzyminducerande läkemedel därför vara bra alternativ vid kombinationsbehandling eller om patienten använder läkemedel för annat än epilepsi. Läkemedel som metaboliseras i hög grad via levern är mest känsliga för interaktioner.

Slutligen bör man både vid val av alternativ monoterapi och tilläggsbehandling ta hänsyn till varför tidigare läkemedel behöver bytas. Om orsaken är tolerabilitet kan läkemedel med annat biverkningsspektrum vara att föredra och vid allergisk reaktion behöver man undvika läkemedel med risk för korsreaktivitet.

Barn och äldre

Läkemedelsomsättning är i viss mån åldersberoende. Doseringen förändras med barnets ålder och många anti-epileptika har åldersgränser i sina godkännanden. Syndromigenkänning kan fordra expertkunskap och behandlingen av svåra epilepsisyndrom är komplex (se bakgrundsdokumentet [Behandling av vissa epilepsisyndrom](#)). En internationell expertgrupp rekommenderar att barn under två år remitteras till specialiserad vård redan vid behandlingssvikt på första monoterapi (20). Principen att tidigt samråda med erfaren epilepsiläkare vid behandlingssvikt ter sig rimlig även för barn i högre åldrar.

Vid dosering hos äldre behöver man beakta nedsatt njur- och leverfunktion samt ökad känslighet för såväl biverkningar som terapeutisk effekt. Det är en fördel att börja med mycket låg dos och titrera efter effekt, om anfallens allvarlighetsgrad så tillåter. Vissa läkemedel har uppvisat särskilt god tolerabilitet hos äldre patienter vid nydebuterad epilepsi (se bakgrundsdokumentet [Terapival vid nydebuterad epilepsi med fokala, generaliserade tonisk-kloniska anfall samt absenser](#)) och dessa är ofta bra val även som andra monoterapi. Äldre patienter har ofta läkemedel för annat än epilepsi. Potentiella läkemedelsinteraktioner behöver då beaktas. Icke-enzyminducerande antiepileptiska läkemedel kan vara lämpliga alternativ.

Fokala anfall

Vid val av alternativ monoterapi finns som regel många alternativ och valet görs på samma grunder som första monoterapi. Erfarenheterna från det första försöket ger ofta viktig information.

Avseende tilläggsbehandling har studier främst utförts av nyare läkemedel med målet att visa att de har större effekt än placebo (11,21–24). Jämförbarhet försvåras av att samtidig läkemedelsbehandling har varierat liksom doseringsstrategi och observationstider. SBU:s aktuella metaanalys fann effekt vid läkemedelsresistent epilepsi (minst halverad anfallsfrekvens) för brivaracetam, eslikarbazepinacetat, gabapentin, lakosamid, lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin, perampanel, pregabalin, topiramamat, vigabatrin och zonisamid (11). Amerikanska epilepsisällskapet (AES) har endast analyserat nyare antiepileptiska läkemedel i sina litteraturgenomgångar och då funnit stöd (*level A/B*) för effekt av ovanstående läkemedel vid läkemedelsresistent epilepsi, med undantag för brivaracetam som godkändes först efter litteraturgenomgången (21). För fokala läkemedelsresistent epilepsi hos barn fann AES stöd för att tilläggsbehandling med levetiracetam, zonisamid, oxkarbazepin, gabapentin, lamotrigin och topiramamat kan användas för att minska anfallsfrekvensen (21,25). Såväl SBU:s metaanalys som AES evidensgradering säger att läkemedlen ovan har effekt, men inte att de är mer effektiva än varandra eller andra godkända läkemedel som inte ingår i översiktterna eller som har registrerats när studiekraven från de regulatoriska myndigheterna var annorlunda. Vid val av tilläggsbehandling gäller alltså den allmänna principen att man identifierar läkemedel med visad effekt vid patientens epilepsi och väljer efter andra faktorer (se Faktaruta 2).



Generaliserade anfall

För information om specifika epilepsisyndrom hänvisas till bakgrundsdocument om **Behandling av vissa epilepsisyndrom** (där behandlas exempelvis absenser). Vid byte till alternativ monoterapi görs valet på samma grunder som val av första monoterapi (se bakgrundsdocument **Terapival vid nydebuterad epilepsi med fokala, generaliserade tonisk-kloniska anfall samt absenser**) samt erfarenheterna från det.

”Vid byte till alternativ monoterapi görs valet på samma grunder som val av första monoterapi”

SBU fann stöd för att tilläggsbehandling med levetiracetam, topiramat, lamotrigin eller perampanel gav större andel vuxna patienter med minst halverad frekvens generaliserade tonisk-kloniska anfall jämfört med behandling med placebo (11). AES har tidigare bedömt topiramat som effektivt vid behandlingsresistent generaliserad epilepsi och anger i sin senaste litteraturgenomgång att tilläggsbehandling med lamotrigin eller levetiracetam kan övervägas för att minska frekvensen tonisk-kloniska anfall vid generaliserad epilepsi och levetiracetam för att minska alla anfallstyper vid juvenil myoklon epilepsi (21). Perampanel godkändes för sent för att omfattas av AES litteraturgenomgång. SBU:s och AES analyser är beroende av de få studier som är gjorda och visar att de nämnda läkemedlen har effekt, men inte att de är mer effektiva än andra godkända läkemedel, exempelvis valproat. Precis som för fokal epilepsi saknas i många kliniska situationer robust evidens för effektskillnader mellan godkända läkemedel. Val mellan dessa styrs av en rad faktorer (se Faktaruta 2).

Etiologisk behandling

Den nya epilepsiklassifikationen betonar etiologi och vid behandlingssvikt behöver behandlingsbar hjärnsjukdom eftersökas. Strukturella orsaker som dysplasi eller kärlemisbildning kan ibland identifieras med optimerad neuro-radiologi inom ramen för avancerad utredning. Infektiös epilepsi är vanlig globalt, men hittills mindre vanlig i utvecklade länder. Immunmedierad epilepsi kan vara läkemedelsresistent, men hur stor andel av all läkemedelsresistent epilepsi som är immunmedierad är okänt. Utöver anti-epileptisk behandling används ofta immunterapi (26).

För barn kan utredningen avseende genetiska och metabola orsaker vara omfattande. Vid epileptiska encefalopater – ett samlingsbegrepp för flera allvarliga epilepsisyndrom (se bakgrundsdocumentet **Behandling av vissa epilepsisyndrom**) – används ibland annan terapi än antiepileptika mot förmodad etiologi (20,27). Vid tuberös skleros har mTOR-hämmaren everolimus indikation tilläggsbehandling vid refraktära fokala anfall.

Behandlingssvikt och medicinering med psykofarmaka

Det är angeläget att psykiatrisk samsjuklighet vid epilepsi behandlas adekvat. Avseende risken för anfallsförsämring behövs alltid en individuell risk-nytta-bedömning, men för de flesta funktionsnedsättande tillstånd utfaller denna till fördel för läkemedelsbehandling av det psykiatriska tillståndet. SBU fann ingen tydligt ökad risk för sämre anfallskontroll vid behandling med SSRI eller centralstimulerande läkemedel hos personer med epilepsi som har behov av sådan medicinering. Litteraturen för antipsykotiska läkemedel bedömdes som ofullständig för att klargöra om dessa medför ökad anfallsrisk (11). Sammantaget är det vetenskapliga underlaget begränsat och studierna ger endast kunskap om utfall på gruppnivå. Om medicinering med psykofarmaka misstänks försämrings en enskild patients anfallssituation kan justeringar av antiepileptika eller psykofarmaka behövas, utan att ambitionerna avseende behandling av det psykiatriska tillståndet sänks. Antiepileptiska läkemedel kan ha psykiatriska biverkningar och man bör ha beredskap för psykiatrisk försämring vid justering av epilepsibehandling.

”Biverkningar av anti-epileptiska läkemedel kan ta sig uttryck som svårtolkad psykiatrisk försämring”

Särskild vaksamhet fordras vid intellektuell funktionsnedsättning och/eller svår neuropsykiatrisk samsjuklighet och kommunikationshinder, eftersom biverkningar av antiepileptiska läkemedel kan ta sig uttryck som svårtolkad psykiatrisk försämring. Repetitiva stereotypa beteenden kan felaktigt tolkas som anfall och då kan dosökning av anti-epileptiska läkemedel vara kontraproduktivt. Video-EEG kan vara till hjälp.



Referenser

1. Bonnett LJ, Tudur Smith C, Donegan S, Marson AG. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug. *Neurology*. 2014;83(6):552-60.
2. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006;13(3):277-82.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
4. Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res*. 2003;57(1):1-13.
5. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*. 2001;42(11):1387-94.
6. Wassenaar M, Leijten FS, Egberts TC, Moons KG, Uijl SG. Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. *Epilepsy research*. 2013;106(3):301-10.
7. Qian L, Fang S, Yan YL, Zeng SS, Xu ZJ, Gong ZC. The ABCC2 c.-24C>T polymorphism increases the risk of resistance to antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2017;37:6-14.
8. Engel J, Jr., McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *Jama*. 2012;307(9):922-30.
9. Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurgical review*. 2014;37(3):389-404; discussion -5.
10. Fauser S, Zentner J. Critical review of palliative surgical techniques for intractable epilepsy. *Advances and technical standards in neurosurgery*. 2012;39:165-94.
11. SBU. Diagnostik och behandling av epilepsi. 2018.
12. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2010;51(1):7-26.
13. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2012;53(3):512-20.
14. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2007;62(4):382-9.
15. Martinez-Lizana E, Gil-Lopez F, Donaire A, Aparicio J, Brandt A, Carreno M. Outcome of treatment changes in patients with drug-resistant chronic epilepsy: A tertiary center experience. *Epilepsy Res*. 2017;136:97-102.
16. Neligan A, Bell GS, Elsayed M, Sander JW, Shorvon SD. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(8):810-3.
17. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):961-8.
18. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:63-8.
19. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supra-additive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*. 2013;27(3):439-42.
20. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56(8):1185-97.
21. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2018;91(2):82-90.
22. Carmichael K, Pulman J, Lakhan SE, Parikh P, Marson AG. Zonisamide add-on for drug-resistant partial epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12):Cd001416.
23. Pulman J, Jette N, Dykeman J, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(2):Cd001417.
24. Ma J, Huang S, You C. Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*. 2015;114:59-65.
25. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62(8):1261-73.
26. Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, Serrano-Castro PJ. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018;59:72-6.
27. Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 4:114-26.



Behandling av vissa epilepsisyndrom

Tove Hallböök

Sammanfattning

Epilepsisyndrom är vanligt i barnaåldern. Det finns flera olika typer och vissa syndrom kvarstår i vuxen ålder. Vid de flesta epilepsisyndromen är etiologin genetisk men vissa syndrom kan ha olika etiologiska orsaker. Exempel på syndrom är absensepilepsi i barn- domen, juvenil myoklon epilepsi, Wests syndrom och Lennox-Gastauts syndrom. Diagnos är viktigt för val av lämplig behandling och i många fall för prognos. Det vetenskapliga underlaget för behandling av många epilepsisyndrom är bristfälligt och behandlingen utgår ofta ifrån mindre icke randomiserade studier och beprövad erfarenhet.

Inledning

Epilepsisyndrom med debut i barnaåldern definieras utifrån för syndromet åldersberoende begränsningar, dygnsvariation, typiska anfall, anfallsprovocerande faktorer och i vissa fall EEG-fynd och samsjuklighet. Enligt *International League Against Epilepsy*:s (ILAE) klassifikation av epilepsi från 2017 är den tredje klassifikationsnivån diagnos av epilepsisyndrom (1,2). Syftet med att urskilja ett epilepsisyndrom är att underlätta utredning och val av behandling och bedömning av prognosen. Det är viktigt att notera att ett enskilt epilepsisyndrom kan ha flera olika etiologiska diagnoser (3,4). Underlaget för evidensbaserade behandlingsrekommendationer vid specifika epilepsisyndrom är dock bristfälligt (5,6).

Wests syndrom

Wests syndrom är en åldersrelaterad epileptisk encefalopati. Insjuknandeålder är mellan 2 och 24 månader. Anfällen består av epileptiska (infantila) spasmer som innebär sekund-korta toniska böjspasmer i midja, nacke och extremiteter, som kommer i kluster flera gånger per dygn, framför allt i samband med sömn. EEG visar multifokala högvoltiga *spikes* och *slow-waves* och abnormt långsam bakgrundsaktivitet (hypsarytmi). Barnets mentala utveckling och sociala interaktionsförmåga avstannar oftast, varför snabb diagnos och behandling är viktig. Prognosen är beroende av bakomliggande orsak och hur snabbt man kan bryta tillståndet. Cirka 60 % utvecklar andra typer av epilepsianfall. Hälften utvecklar permanenta motoriska avvikelser och två tredjedelar får måttligt till svåra avvikelser vad gäller kognition och beteende. De cirka 20 % med initialt normal utveckling och okänd etiologi anses ha bäst prognos och kallas idiopatiska. Kända orsaker är pre-, peri- och postnatal hjärnischemi, kortikal dysplasi, tuberös skleros, andra genetiska avvikelser, kongenital infektion, neurometabol sjukdom, hypotalamus-hamartom.

Behandlingen syftar till klinisk spasmfrihet och fullständig regress av det karaktäristiska EEG-mönstret – hypsarytmi. Tidig diagnos, för kortast möjliga tid till behandlingsstart och etiologisk utredning för val av behandling anses ha betydelse för effekt och prognos. Övertygande placebokontrollerade *Randomized Controlled Trials* (RCT) saknas, men utifrån data av lägre evidensgrad är förstahandsval tetrakosaktid i depåberedning intramuskulärt 0,25–0,5 (–0,75) mg varannan dag i två veckor och därefter uttrappning under två till tre veckor. Ett alternativ är kortikosteroider i form av prednisolon 40–60 mg per dag. Om effekten har uteblivit eller är otillräcklig adderas vigabatrin i ökande dos (75–100–150 mg/kg). För vigabatrin finns stöd för snabbare effekt vid behandling med hög dos (100–150 mg/kg) jämfört med lägre dos. Nya studier talar för en kombination av hormonell behandling och vigabatrin men data om biverkningar och effekt på längre sikt saknas. Vid diagnostiserad tuberös skleros rekommenderas i första hand vigabatrin. Vid otillräcklig effekt efter två veckor 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. Vid längre behandlingstid än sex månader har ökad risk för retinal toxicitet beskrivits (7–14). Infantila spasmer kan i vissa fall behandlas framgångsrikt med vitamin B6 varför ett behandlingsförsök med intravenöst pyridoxinhydroklorid eller per oralt pyridoxal-5-fosfat bör övervägas tidigt vid oklar etiologi (15). Vid strukturell etiologi bör epilepsikirurgisk åtgärd övervägas (16). Även ketogen kost, utifrån data med lägre evidens, kan erbjudas (17).

Dravets syndrom

Dravets syndrom är en genetisk encefalopati där normalt utvecklade barn insjuknar före ett års ålder i feberutlösta, ofta långdragna fokala, sidoskiftande, kloniska eller tonisk-kloniska anfall med medvetandepåverkan och *status epilepticus*. Så småningom ses flera typer av anfall såsom myoklona, atypiska absenser och atoniska anfall. Dessa är inte alltid feberutlösta. De kloniska och tonisk-kloniska anfällen triggas ofta av ökad kroppstemperatur som vid infektion, starkt solljus, fysisk ansträngning, varmt bad men även av flimrande ljus och framträdande mönster. Majoriteten utvecklar olika grad av intellektuell funktionsnedsättning, autism och uppmärksamhetsavvikelse. Även motoriken påverkas och ataxi är ofta ett framträdande symptom. Felställningar i ryggen (kyfoskolios) och benen kan göra gången stel och framåtlutad, så kallad *crouch gait*. Personer med syndromet har en ökad risk att dö i förtid i samband med status epilepticus och plötslig oväntad död vid epilepsi (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*, SUDEP). Dravets syndrom är i 85 % av fallen associerat med en mutation i *SCN1A*-genen.

Baserat på studier med lägre evidensgrad rekommenderas valproat med tillägg av klobazam som förstahandsval. Baserat på RCT kan stiripentol adderas vid fokala, tonisk-kloniska anfall och vid status epilepticus. På grund av läkemedelsinteraktioner rekommenderas sänkning av både valproat och klobazam till högsta dos 20 respektive 0,5 mg/kg/dag. Utifrån data med lägre evidens finns stöd för topiramater och ketogen kost som tillägg (18–23). För CBD-olja finns klass I-evidens som tilläggsmedicin, i synnerhet till bensodiazepin, vid kvarstående tonisk-kloniska, toniska, kloniska och atoniska anfall. Effekten motsvarar den effekt man ser vid tillägg av godkända antiepileptiska läkemedel. Karbamazepin, oxkarbazepin, vigabatrin, lamotrigin och rufinamid kan förvärra eller utlösa myoklona anfall och tonisk-kloniska anfall och undviks vanligen (24,25).

”Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra myoklona anfall och bör undvikas”

Myoklon atonisk epilepsi (Dooses syndrom)

Tidigare normalutvecklade barn (2/3 pojkar) mellan ett och sex år gamla insjuknar med myoklona och atoniska anfall, atypiska absenser och icke-konvulsiva (myoklona-atoniska) status epilepticus. En tredjedel har epilepsi i släkten och två tredjedelar har haft feberutlösta generaliserade tonisk-kloniska anfall. EEG visar kluster av 2–3 Hz generaliserade *poly-spikes*, *sharp-waves* och *slow-waves* med hög amplitud. Fotosensitivitet är vanligt. Efter ett par år stabiliseras anfallssituationen och de flesta blir anfallsfria. Mer än hälften av barnen utvecklar stora kognitiva problem, ataxi och dysartri. Epilepsianfallen är vanligen svårbehandlade.

Randomiserade studier saknas. Utifrån mindre fallstudier kan valproat rekommenderas i första hand med tillägg av lamotrigin och etosuximid vid atypiska absenser med tillägg av topiramater vid atoniska anfall och tillägg av levetiracetam vid myoklona anfall. Bensodiazepiner kan också övervägas. Ketogen kost har i flera fallstudier beskrivits ha mycket god effekt med anfallsfrihet och bör tidigt övervägas. Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra myoklona anfall och bör undvikas. Även lamotrigin kan förvärra myoklona anfall (26–30).

Lennox-Gastauts syndrom

Vid Lennox-Gastauts syndrom ses flera olika typer av anfall. Den karaktäristiska typen är dagliga, frekventa toniska anfall. Även tonisk-kloniska, atypiska absenser, atoniska och myoklona anfall ses. Icke-konvulsiv status epilepticus är vanligt. På EEG ses < 2,5 Hz *spikes* utan aktivering av fotostimulering och en abnormt långsam bakgrund. Under sömn ses episoder med 10 Hz epileptiform aktivitet eller generaliserad paroxysmal snabb *poly-spike*-aktivitet. Etiologin

är symtomatisk i 75 % av fallen. Alla utvecklar intellektuell funktionsnedsättning och beteendevikelser och epilepsianfallen är svårbehandlade.

Inget enskilt läkemedel har hög evidens som förstahandsval. Valproat rekommenderas erfarenhetsmässigt och på grund av dess breda effekt vid olika anfallstyper. Baserat på RCT kan i nästa steg lamotrigin, rufinamid eller topiramater adderas vid behov. För felbamat och bensodiazepiner som tillägg finns också stöd i RCT. För bensodiazepiner finns klass II-evidens för tilläggsbehandling vid myoklona anfall. Även etosuximid, levetiracetam och zonisamid kan provas som tilläggsbehandling. Terapivalet bör styras av vilka anfallstyper som dominerar. Oftast är anfallsfrihet inte möjlig att uppnå. Ibland behöver fler än två läkemedel kombineras vilket innebär ökad risk för biverkningar (31–36). För CBD-olja finns klass I-evidens som tilläggsmedicin, framför allt till bensodiazepin, vid atoniska anfall. Effekten motsvarar den effekt man ser vid tillägg av godkända antiepileptiska läkemedel (37,38). Icke-farmakologiska behandlingsmetoder, framförallt epilepsikirurgi (39), men också ketogen kostbehandling (40,41) och vagusnervstimulering bör övervägas tidigt. Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra eller utlösa myoklona anfall och atypiska absenser och undviks vanligen. Även lamotrigin kan förvärra myoklona anfall.

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

Encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep (CSWS) och *electrical status epilepticus in sleep* (ESES) används synonymt för att definiera barn med en stagnation eller tillbakagång i utvecklingen med förlust av färdigheter och en samtidig EEG-bild med i det närmaste kontinuerlig *spike and wave*-aktivitet under djupsömn (i det typiska fallet > 85 %). Insjuknandeåldern är 2–14 år. Majoriteten insjuknar mellan 4 och 8 års ålder. Epilepsianfall förekommer oftast initialt och därefter sporadiskt. CSWS-/ESES-mönstret kan förbättras och försvinna i puberteten men epilepsianfall och utvecklingsavvikelsen kvarstår oftast. Vid LKS ses den rikliga onormala epileptiforma aktiviteten framför allt centrotemporalt bilateralt eller över språkdominant område och språket drabbas med svårigheter att förstå betydelsen av ljud och ord (auditiv och/eller verbal agnosi) och även talet kan påverkas. Som bakomliggande orsak har strukturella avvikelser rapporterats, framför allt thalamuspåverkan. En del genetiska epilepsisyndrom (till exempel *GRIN2A*) är förknippade med CSWS/ESES och även inflammatoriska mekanismer har diskuterats, bland annat baserat på den effekt man kan se av immunologisk behandling. Orsaken till stagnation i utvecklingen och förlust av färdigheter är oklar men anses bero på att den mycket rikliga onormala epileptiforma aktiviteten stör aktiviteten i de nätverk som är viktiga för processer i hjärnan som ger återhämtning och konsolidering av minnen under djupsömn.

Det vetenskapliga underlaget för val av behandling är begränsat och bygger på retrospektiva fallrapporter. Behandlingen syftar till klinisk anfallskontroll och att förebygga eller förbättra kognitiva avvikelser och reducera CSWS/ESES-mönstret i EEG. Det är oklart huruvida CSWS/ESES-mönstret behöver behandlas bort helt för att förbättra de kognitiva avvikelserna. Tidig diagnos, för kortast möjliga tid till behandlingsstart och etiologisk utredning för val av behandling anses ha betydelse för effekt och prognos. Vid bakomliggande ensidig strukturell orsak till CSWS/ESES rekommenderas tidigt utredning avseende epilepsikirurgi. Det finns inga generella rekommendationer huruvida steroider, bensodiazepiner eller antiepileptika ska användas i första hand. En europeisk multicenter randomiserad, kontrollerad studie pågår avseende behandlingsresultat av steroider jämfört med klobazam (*RESCUE ESES*). De mest rekommenderade antiepileptika är valproat, etosuximid, levetiracetam och sultiam (licensläkemedel). Bensodiazepiner rekommenderas i kombination med antiepileptika, eftersom effekten av behandling med enbart bensodiazepiner anses mer kortvarig. 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 medicinering med vissa antiepileptika, särskilt karbamazepin och oxkarbazepin (42–49).

”Anfallens sida kan skifta och många har endast enstaka anfall”

Barnepilepsi med centrotemporala spikes

Denna epilepsityp kallades tidigare Rolandisk epilepsi/benign barnepilepsi med centrotemporala spikes. Insjuknandeåldern är 3–13 år, majoriteten är 5–10 år. Anfallen består av nattliga fokala sensoriska och motoriska anfall med ökad salivering, gurglande ljud och parestesi och kloniska ryckningar i mungipa och ena ansiktshalvan. Medvetandet är bevarat men anfallen kan i ovanliga fall utvecklas till bilateralt klonisk-toniska anfall. Anfallens sida kan skifta och många har endast enstaka anfall. På EEG ses sidoskiftande spikes och sharp-waves med hög amplitud, centralt och midtemporalt samtidigt, framför allt under sömn. Bakgrundsaktiviteten är normal. Barnets utveckling är normal. Anfallsprognosen är god både på kort och lång sikt och oberoende av aktuell anfallsfrekvens och aktivitet i EEG. Risken att utveckla epilepsi som vuxen är < 2 %.

Utifrån ILAE:s behandlingsrekommendationer som utgår från evidensbaserade data finns inga antiepileptiska mediciner som uppfyller nivå A- eller B-evidens (5,6). Befintliga studier talar för att man ska avvakta med behandling i den typiska situationen med få anfall (50). Vid frekventa anfall eller fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall kan läkemedelsbehandling övervägas. Vid fokala anfall hos barn finns god evidens för effekt och gynnsam biverkningsprofil för karbamazepin, lamotrigin och oxkarbazepin, varför dessa kan rekommenderas som förstahandsval (5,50,51). För sultiam (ett licenspreparat) finns god evidens för effekt både på anfall men även på bakomliggande epileptiform aktivitet (52). Detta har också visats för levetiracetam, men med sämre biverkningsprofil (53,54). Senare tids forskning talar för associerad neuropsykologisk komorbiditet hos barn med rolandisk epilepsi. Tillräcklig kunskap saknas om hur neuropsykologisk komorbiditet påverkas av antiepileptisk medicinering direkt eller indirekt via påverkan på interiktal epileptiform aktivitet i EEG. Beslut om antiepileptisk behandling bör tas individuellt utifrån behandlingsmål och värdering av risker och fördelar av medicinsk behandling (50). Då detta syndrom har en god prognos och flertalet barn endast uppvisar ett begränsat antal anfall under ett fåtal år rekommenderas utsättning efter ett till två års behandling med anfallsfrihet (55).

Inom samma grupp av självbegränsande fokal epilepsi finns andra epilepsisyndrom till exempel tidigt debuterande occipital barnepilepsi (Panayiotopoulos epilepsi), sent debuterande occipital barnepilepsi (Gastaut epilepsi) samt andra självbegränsande frontallob-, temporallob- och parietallob-epilepsier. Dessa kan ofta behandlas enligt liknande principer som ovan.

”Epilepsi med myoklona absenser är troligen underdiagnostiserat”

Epilepsi med myoklona absenser (EMA)

Epilepsi med myoklona absenser är troligen underdiagnostiserat. Insjuknandeåldern är 2–12 år. Anfallen består av 10–60 sekunder långa absenser med medvetandeförlust och myoklona anfall i axlar och armar. Majoriteten har också andra typer av anfall som generaliserade tonisk-kloniska anfall, atoniska anfall och myoklona anfall, framför allt i ansiktet. På EEG ses generaliserad, fragmentarisk synkron 3 Hz spike and slow-wave-aktivitet i både vakenhet och sömn. Denna provoceras av hyperventilation och sömnbrist. Myoklona anfall under absenser överensstämmer rytmiskt med 3 Hz-aktiviteten i EEG. Bakgrundsaktiviteten är normal. Epilepsianfallen är ofta svårbehandlade och kvarstår i vuxen ålder. Mer än hälften av patienterna har en intellektuell funktionsnedsättning.

Absensepilepsi i barndomen (CAE)

Absensepilepsi i barndomen är den vanligaste genetiska epilepsitypen hos barn. Insjuknandeåldern är 4–10 år och epilepsitypen är vanligare hos flickor. Anfällen består av frekventa (10–100/dag), korta (< 30 sekunder) absenser med milda ögonlocksryckningar och medvetandeförlust. Anfällen provoceras av hyperventilation (2–3 minuter). På EEG ses bilateral synkron 3 Hz *spike and slow-wave*-aktivitet i vakenhet och sömn. Bakgrundsaktiviteten är normal. Barnets utveckling är normal. Chansen för anfallsfrihet är stor med medicinering, som oftast kan avslutas efter något till ett par år. Studier på evidensnivå A enligt ILAE talar för etosuximid som förstahandsval före valproat, och därefter lamotrigin (58). Två publicerade dubbelblinda, randomiserade kontrollerade studier (RCT) har visat att 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 anti-epileptika, till exempel fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin, kan förvärra anfallssituationen (5,6,56–60).

Juvenil absensepilepsi (JAE)

Juvenil absensepilepsi är en mindre vanlig genetisk epilepsi än absensepilepsi i barnaåldern. Pojkar och flickor drabbas lika. Insjuknandeåldern är senare (5–20 år). Majoriteten insjuknar mellan 10 och 13 år. Frekvensen av absenser är lägre (1–10/dag) och ses framför allt under eftermiddagen. De flesta utvecklar generaliserade tonisk-kloniska anfall och ungefär en femtedel utvecklar myoklona anfall. Anfällen provoceras av hyperventilation (2–3 minuter). På EEG ses bilateral synkron 3–4 Hz *polyspike and slow-wave*-aktivitet i vakenhet och sömn. Bakgrundsaktiviteten är normal. Barnets utveckling är normal. Chansen för anfallsfrihet är god med medicinering men risken för anfallsrecidiv är stor vid avslutande av medicinering och denna risk kvarstår oftast i vuxen ålder.

Juvenil myoklon epilepsi (JME)

Juvenil myoklon epilepsi är en av de vanligaste genetiska epilepsityperna och lika vanlig hos pojkar och flickor. Insjuknandeåldern är 12–18 år. Anfällen kan initialt bestå av absenser. Så småningom utvecklas myoklona anfall, framför allt i samband med uppvaknandet. Dessa provoceras av sömnbrist. Senare ses även myoklonisk-tonisk-kloniska anfall. EEG visar korta (1–3 s) episoder med bilateral oregelbunden synkron 3,5–5 Hz *polyspike-wave*-aktivitet i vakenhet och sömn som ofta provoceras av flimmerljus. Bakgrundsaktiviteten är normal. Det är viktigt att informera om att sömnbrist ökar risk för anfall och att en god sömnregim kan förebygga anfall. Chansen till anfallsfrihet med sömnregim och medicinering är god. Risken för anfallsrecidiv är stor vid avslutande av medicinering och kvarstår i vuxen ålder. En långtidsuppföljning 2007 visade dock att cirka 25 % av patienterna var anfallsfria utan medicinering efter 25 år (68).

Generaliserad epilepsi med enbart tonisk-kloniska anfall

Denna epilepsityp kallades tidigare generaliserad epilepsi med tonisk-kloniska anfall i samband med uppvaknande. Insjuknandet sker oftast efter puberteten. Anfällen består av generaliserade tonisk-kloniska anfall som kan uppträda när som helst under dygnet men oftast i samband med uppvaknandet och då framför allt efter sömnbrist och alkoholintag. EEG visar generaliserad 3–4 *spike/polyspike-waves* framför allt efter sömndeprivering. Prognosen varierar mellan enstaka anfall, som svarar utmärkt på läkemedel, och frekventa svårbehandlade anfall.

”Anfallen består av generaliserade tonisk-kloniska anfall som kan uppträda när som helst under dygnet”

Behandling av JAE, EMA, JME och generaliserad epilepsi med enbart tonisk-kloniska anfall

Valproat har länge utgjort förstahandsmedlet vid generaliserade epilepsisyndrom, då det har god effekt mot samtliga anfallstyper. På grund av de teratogena riskerna är valproat numera kontraindicerat för flickor och kvinnor efter puberteten om alternativ behandling finns (se graviditetspreventionsprogrammet i FASS). Valproat kan dessutom ha hormonella bieffekter hos flickor prepubertalt. Därför rekommenderas i första hand lamotrigin eller levetiracetam för flickor prepubertalt (evidensnivå D) och kvinnor i fertil ålder (evidensnivå C). Först efter otillräcklig effekt av lamotrigin och levetiracetam kan tillägg av valproat övervägas i lägsta effektiva dosering. Patientens anfallssituation är det primära men om anfallsfrihet kan uppnås med de alternativa läkemedlen redan prepubertalt kan problemen med ett byte från valproat hos anfallsfria kvinnor efter puberteten undvikas. Till unga flickor, pojkar och män rekommenderas i första hand valproat (evidensnivå C) och i andra hand något av lamotrigin och levetiracetam (evidensnivå D för barn och C för vuxna). Även topiramat (evidensnivå C) kan övervägas (5,6,61–67). Vid kvarstående absenser rekommenderas tillägg av etosuximid (58). Vid juvenil myoklon epilepsi är det speciellt viktigt att informera om att sömnbrist ökar risken för anfall och att en god sömnregim kan förebygga dem. Chansen till anfallsfrihet med sömnregim och medicinering är god (68). Vissa anti-epileptika såsom fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan provocera myoklona anfall och absenser. Risken för anfallsrecidiv är stor vid avslutande av medicinering vid dessa epilepsisyndrom, varför medicinering ofta behöver kvarstå i vuxen ålder.

Referenser

- Engel J Jr. ILAE Classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research* 70S (2006) S5-S10.
- McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304-316.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017 58(4):522-30.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-563.
- Roasti A, Ilvento L, Lucenteforte E, Pugi A, Crescioli G, McGreevy KS. Comparative efficacy of antiepileptic drugs in children and adolescents: A network meta-analysis. *Epilepsia* 2018;59(2):297-314.
- Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, et al. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child* 2010;95:382-6.
- Knupp KG, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Leister E, Loddenkemper T, et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016;79:475-84.
- Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A. Corticotrophin-ACTH in Comparison to Prednisolone in West Syndrome – A Randomized Study. *Indian J Pediatr* 2018 Sep 19.
- Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S, Attanapola G. "Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome." *Pediatr Neurol* 2015 53(3):193-199.
- Knupp KG, Leister E, Coryell J, Nickels KC, Ryan N, Juarez-Colunga E, et al. Response to second treatment after initial failed treatment in a multicenter prospective infantile spasms cohort. *Epilepsia* 2016;57:1834-42.
- Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56:1185-97.
- Song JM, Hahn J, Chang MJ. "Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review." *Clin Neuropharmacol* 2017;40(2):63-84.
- O'Callaghan FJ, Edwards SW, Alber FD, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017;16:33-42.
- Ohtsuka Y, Ogino T, Asano T, Hattori J, Ohta H, Oka E. Long-term follow-up of vitamin B(6)-responsive West syndrome. *Pediatr Neurol* 2000 Sep;23(3):202-6.
- Chugani H, Asano E, Sood S. Infantile spasms: Who are the ideal surgical candidates? *Epilepsia* 2010;51(Suppl1):94-6.
- Prezioso G, Carlone G, Zachary G, Verrotti A. "Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review." *Acta Neurol Scand* 2018;137(1):4-11.
- Knupp KG, Wirrell EC. Treatment Strategies for Dravet Syndrome. *CNS Drugs* (2018) 32:335-350.
- Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. "Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy." *Cochrane Database Syst Rev* 2017 5: Cd010483.
- Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial, STICLO study group. *Lancet* 2000;356:1638-42.
- Guerrini R, Tonnelier S, d'Athis P, Rey E, Vincent J, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled Italian trial. *Epilepsia* 2002;43:155.
- Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross JH, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Dev Med Child Neurol* 2018 Jun;60(6):574-578.
- Dressler A, Trimmel-Schwahof P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome – Comparison with various standard anti-epileptic drug regimen. *Epilepsy Research* 2015;109:81-89.
- Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appelton R, Harden CL, et al. On behalf of the GWPCARE1 Part A Study Group. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018;90:e1204-e1211.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20.
- Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsy* 2007;48(9):1703-7.
- Wheless JW. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol* 2009;24(Suppl 8):24-32.
- Nickels K, Thibert R, Rau S, Demarest S, Wirrel E, Kossoff EH, et al. How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic-atic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. *Epilepsy Res* 2018;144:14-19.
- Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017 Feb;135(2):231-239. doi: 10.1111/ane.12592. Epub 2016 Mar 29.
- Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. "Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial." *Epilepsia* 2013;54(3):481-486.
- Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8:82-93.
- The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome). *N Engl J Med* 1993;328(1):29-33.
- Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut Syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999;52(9):1882-7.
- Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. "Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan." *Epilepsy Res* 2014;108(9):1627-1636.
- Conry JA, Ng YT, Kernitsky L, Mitchell WG, Veidemanis R, Drummond R, et al. "Stable dosages of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome are associated with sustained drop-seizure and total-seizure improvements over 3 years." *Epilepsia* 2014;55(4):558-567.
- Arzimanoglou A, Ferreira JA, Satlin A, Mendes S, Williams B, Critchley D, et al. "Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: An interim analysis from a multicenter, randomized, active-controlled, open-label study." *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(3):393-402.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096.
- Devinsky O, Patel AD, Cross H, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. for the GWPCARE3 Study Group. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:1888-97.
- Lee YJ, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim DS, Shim KW, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics* 2010;125(1):e58-66.
- Neal EG, Chaffé HM, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-66.
- Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, Reising W, Rubenstein JE, Kossoff EH. "Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature." *Dev Med Child Neurol* 2012;54(5):464-468.
- Sanchez Fernandez I, Chapman K, Peters JM, Klehm J, Jackson MC, Berg AT et al. Treatment for continuous spikes and waves during sleep (CSWS): survey on treatment choices in North America. *Epilepsy* 2014;55:1099e108.
- van den Munckhof B, Alderweireld C, Davelaar S, van Teeseling HC, Nikolakopoulos S, Braun KPJ, Jansen F. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: clinical and EEG characteristics and response to 147 treatments in 47 patients. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018;22:64-71.
- van den Munckhof B, van Dec V, Sagi L, Caraballo RH, Veggiotti P, Liukkonen E, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia* 2015 Nov;56(11):1738-46.
- van den Munckhof B, de Vries EE, Braun KP, Boss HM, Willemsen MA, van Royen-Kerkhof A, et al. Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome. *Epilepsia* 2016 Feb;57(2):e45-50.
- Loddenkemper T, Cosmo G, Kotagal P, Haut J, Klaas P, Gupta A, et al. Epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep. *Neurosurgery* 2009;64:328-337; discussion 37.
- Vega C, Sánchez Fernández I, Peters J, Thome-Souza MS, Jackson M, Takeoka M, et al. Response to clobazam in continuous spike-wave during sleep. *Dev Med Child Neurol* 2018 Mar;60(3):283-289.

48. Atkins M, Nikanorova M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow sleep. *Seizure*. 2011;20:635-639.
49. Vrielynck P, Marique P, Ghariani S, Lienard F, de Borchgrave V, van Rijckevorsel K, et al. Topiramate in childhood epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep: A retrospective study of 21 cases. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 Mar;21(2):305-311
50. Tan H J, Singh J, Gupta R, de Guede C. "Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro-temporal spikes." 2014 Cochrane Database Syst Rev(9): Cd006779.
51. Tzitivridou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav*. 2005;7(3):458-67.
52. Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. "Sulthiame monotherapy for epilepsy." 2014 Cochrane Database Syst Rev(3): Cd010062.
53. Borggraefe I, Bonfert M, Bast T, Neubauer BA, Schotten KJ, Maßmann K, et al. "Levetiracetam vs. sulthiame in benign epilepsy with centrotemporal spikes in childhood: a double-blinded, randomized, controlled trial (German HEAD Study)." *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(5):507-514.
54. Tacke M, Borggraefe I, Gerstl L, Heinen F, Vill K, Bonfert M, et al. "Effects of Levetiracetam and Sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial." *Seizure*. 2018;56:115-120.
55. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia* 2008;49(9):25-8.
56. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. "Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months." *Epilepsia*. 2013;54(1):141-155.
57. Shinnar RC, Shinnar S, Cnaan A, Clark P, Dlugos D, Hirtz DG, et al. Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;89(16):1698-1706.
58. Brigo F, Igwe SC, Lattanzi S. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb 8;2.
59. Cnaan A, Shinnar S, Arya R, Adamson PC, Clark PO, Dlugos D. Second monotherapy in childhood absence epilepsy. *Neurology* 2017 Jan;88(2):182-190.
60. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353-412.
61. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al, SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1016-26.
62. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U. Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*. 2007;69(18):1751-60.
63. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, Tassinari CA, Hirsch E. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):72-80.
64. Machado RA, Garcia VF, Astencio AG, Cuartas VB. Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure*. 2013;22(10):846-855.
65. Park KM, Kim SH, Nio SK, Shin KJ, Park J, Ha SY, Kim SE. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci*. 2013;20(8):1079-1082.
66. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 23;4.
67. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016 Jan;119:62-6.
68. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73(13):1041-5.



Anfallsbrytande behandling och behandling av status epilepticus

Johan Bjellvi, Niklas Timby

Sammanfattning

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, och akut behandling är nödvändig för att minimera den höga risken för systemkomplikationer som finns vid detta tillstånd.

Det finns stark evidens för att bensodiazepiner (diazepam, lorazepam och midazolam) är effektiva i tidig fas av konvulsivt SE hos barn och vuxna. Intravenösa antiepileptika är effektiva för konvulsivt SE som inte bryts med bensodiazepiner, men det saknas säkert underlag för jämförelser mellan de mest använda läkemedlen fosfenytoin, levetiracetam och valproat. Detsamma gäller fenobarbital, som framför allt används för yngre barn. Det finns konsensus om att anestesibehandling bör inledas utan fördröjning vid refraktärt konvulsivt SE, det vill säga om tillståndet inte bryts efter två givna läkemedel. Evidensunderlaget för behandling av icke-konvulsivt SE och andra former av SE är svagt, och lämplig behandling beror på patientens allmäntillstånd och andra individuella ställningstaganden. Det finns konsensus kring att behandlingen bör inledas med bensodiazepiner, och om detta inte bryter tillståndet ges ett antiepileptiskt läkemedel på liknande sätt som vid konvulsivt SE. Anestesibehandling ges dock endast i undantagsfall vid icke-konvulsivt SE på grund av osäker behandlingsvinst.

Etiologisk utredning är av avgörande betydelse vid alla former av SE. Effektiv behandling och utredning förutsätter en välorganiserad vårdkedja och multidisciplinärt samarbete.

Inledning

De allra flesta epileptiska anfall upphör spontant utan behandling. Fokala anfall med medvetandepåverkan varar i genomsnitt en minut och tonisk-kloniska anfall (med fokalt eller generaliserad start) en och en halv minut (1). Vid *status epilepticus* (SE) har endogena anfallshämmande mekanismer satts ur spel, så att det uppstår ovanligt långa eller tätt återkommande epileptiska anfall. Patienten hinner då inte återhämta sig på normalt sätt, och fortsatt anfallsaktivitet innebär risk för nervcellsdöd, nervcellsskador och påverkan på neurala nätverk (2). SE kan, precis som självbegränsande anfall, vara akutsymtomatiskt, ett första oprovocerat anfall eller del i en tidigare känd epilepsisjukdom.

International League Against Epilepsy (ILAE) använder i sin definition av SE två tidpunkter, dels när man inte längre kan förvänta sig att anfall upphör spontant och man bör sätta in behandling, dels den tidpunkt efter vilken det finns risk för negativa långtidseffekter och anfallsaktiviteten bör ha upphört (2). Tidpunkterna skiljer sig åt mellan olika anfallstyper. När det gäller anfallssymtom är det särskilt viktigt att urskilja konvulsivt SE (även kallat tonisk-kloniskt SE), som kännetecknas av långvariga eller återkommande tonisk-kloniska anfall förenade med djup medvetlöshet (Tabell I). För tonisk-kloniska anfall föreligger SE och indikation för behandling efter 5 minuter, och behandlingen syftar till att anfallsaktiviteten bör ha upphört inom 30 minuter (2). Vid konvulsivt SE blir ofta de motoriska symtomen mindre framträdande efter hand. Det är därför viktigt att utesluta kvarstående anfallsaktivitet med EEG hos patienter som inte snabbt återhämtar sig kliniskt, även om uppenbara anfallssymtom saknas (3). Konvulsivt SE minskar successivt kroppens möjligheter att kompensera för ökad hjärnmetabolism, ökad sympaticusaktivitet och ihållande muskelaktivitet, och efter 30 minuters anfallsaktivitet ökar risken

Tabell I. Klassifikation av *status epilepticus* efter symtom.

Med framträdande motoriska symtom	Utan framträdande motoriska symtom
Konvulsivt SE (tonisk-kloniskt SE)	Icke-konvulsivt SE med koma
Myoklont SE	Icke-konvulsivt SE utan koma <ul style="list-style-type: none"> • Generaliserat (bl. a. absensstatus) • Fokalt (bl. a. fokalt SE utan respektive med medvetandepåverkan) • Okänt om generaliserat eller fokalt
Fokalt motoriskt SE	
Toniskt SE	
Hyperkinetiskt SE	

Faktaruta 1. Beskrivning av status epilepticus som har betydelse för behandling.

- Semiologi (anfallssymtom)
- Ålder
- EEG-bild
- Etiologi

påtagligt för systemkomplikationer (4,5). Dessutom blir konvulsivt SE mer svårbehandlat vid längre duration, bland annat till följd av modulering av GABA-receptorer (3). För andra former av SE är det mer osäkert vad som utgör en onormalt lång anfallsduration och i vilken grad fortsatt anfallsaktivitet bidrar till negativa långtidseffekter. Förutom anfallssymtom har även patientens ålder, EEG-bild och orsaken till SE betydelse för val av behandling (Faktaruta 1) (2).

Enligt internationella studier drabbas 10–50 per 100 000 invånare och år av status epilepticus. Incidensen är högst under de första levnadsåren och bland äldre (6). Den totala mortaliteten vid status epilepticus är för vuxna omkring 20 procent och för barn under 10 procent, men siffrorna varierar kraftigt mellan olika studier. Prognosen beror framför allt på etiologin, men också på anfallstyp, eventuell samsjuklighet, patientens medvetandegrad före behandling och i vissa fall tid till insatt behandling (3,7).

Vetenskapligt underlag för behandling av status epilepticus

Det vetenskapliga underlaget för behandling av SE har varit svagt, delvis på grund av praktiska och etiska svårigheter att genomföra randomiserade kontrollerade studier (RCT) vid akuta tillstånd hos patienter med medvetandepåverkan. Under de senaste decennierna har antalet välgjorda RCT ökat, särskilt när det gäller behandlingen av tidigt och etablerat konvulsivt SE hos vuxna och äldre barn, och flera internationella riktlinjer finns tillgängliga (8–12). För övriga former av SE är det vetenskapliga stödet för behandling mer begränsat och specifika rekommendationer saknas ofta i publicerade riktlinjer. För behandling hos yngre barn är det vetenskapliga underlaget begränsat oavsett typ av SE, och behandlingsprotokoll baseras ofta på studier av vuxna och äldre barn.

Allmänt om behandling

Traditionellt delas behandlingen av konvulsivt SE in i tre steg, där nästa behandlingssteg läggs till om de kliniska anfallssymtomen fortsätter (Tabell II). Tidigt insatt behandling är viktig liksom att parallellt utreda etiologin till SE. Vid andra former av SE individualiseras behandlingen mer och avgörs bland annat av patientens aktuella anfallssymtom och allmäntillstånd (3,7,10). Varje vårdenhet bör ha en tydlig rutin för den inledande handläggningen av SE så att rätt behandling kan ges i rätt tid. En stor andel av de aktuella läkemedlen saknar indikation för behandling av SE eller är begränsade till vissa åldrar, varför användning utanför indikation är vanligt.

”Bensodiazepiner är etablerade som första läkemedel”

**Behandling vid konvulsivt status epilepticus
Tidigt konvulsivt status epilepticus**

Bensodiazepiner är etablerade som första läkemedel. Skillnaderna i effekt mellan olika bensodiazepiner tycks vara små, medan vissa skillnader ses mellan olika administrationsvägar. I evidensbaserade riktlinjer från *American Epilepsy Society* från 2016 (11) baserade på 38 RCT bedöms intramuskulärt midazolam, intravenöst lorazepam, intravenöst diazepam och intravenöst fenobarbital som effektivt anfallsbrytande för vuxna. Om personen inte redan har intravenös infart är intramuskulärt midazolam effektivare än intravenöst lorazepam (inklusive tid för etablering av intravenös infart).

För barn bedöms intravenöst lorazepam och intravenöst diazepam vara effektiva för anfallsbrytning. Dessutom bedöms rektalt diazepam, intramuskulärt midazolam, intranasalt midazolam och buccalt midazolam som sannolikt effektiva. I de amerikanska riktlinjerna dras slutsatsen att den anfallsbrytande effekten inte skiljer mellan intravenöst lorazepam och intravenöst diazepam hos barn och vuxna, vilket konfirmeras i två metaanalyser av fem respektive sex RCT med 656 respektive 970 patienter (13,14). Andnings- och cirkulationspåverkan är de vanligaste biverkningarna vid intravenös bensodiazepinbehandling, men risken för

Tabell II. Princip för behandling av konvulsivt status epilepticus (SE) för barn och vuxna.

Fas/behandlingssteg	Läkemedel
1. Tidigt konvulsivt SE	Bensodiazepiner
2. Etablerat konvulsivt SE	Antiepileptika
3. Refraktärt konvulsivt SE	Anestesi

andningsdepression är ännu högre vid placebo och då som en konsekvens av obehandlat konvulsivt SE (11).

I en metaanalys av 19 RCT med 1 602 patienter som jämför icke-intravenöst midazolam med intravenöst diazepam sågs att icke-intravenöst midazolam hade minst lika god effekt som intravenöst diazepam och att buckalt midazolam hade bättre anfallsbrytande effekt än rektalt diazepam (15). En metaanalys med indirekt jämförelse mellan intranasalt och buckalt midazolam baserat på 15 RCT med 1 331 patienter visade ingen skillnad i effekt men att man vid intranasalt midazolam behöver ha skärpt observation för andningsdepression (16). Baserat på klinisk erfarenhet används för barn vid flera svenska sjukhus intravenöst midazolam som första behandling, eventuellt med efterföljande infusion (17).

Etablerat konvulsivt status epilepticus

Etablerat SE definieras som att anfallet inte bryts efter behandling med ett första läkemedel (oftast en bensodiazepin). Det behandlas i första hand med en intravenös laddningsdos av ett antiepileptiskt läkemedel. Jämförande studier mellan fenytoin, fosfenytoin, valproat och levetiracetam ger inte stöd för att något av dessa är effektivare än det andra men evidensen är svag och baseras på enstaka jämförande RCT, öppna studier och indirekta jämförelser (9,18–23). I många länder har fosfenytoin ersatt fenytoin med hänvisning till gynnsammare biverkningsprofil (25). Lakosamid finns tillgängligt som intravenös beredning och har använts vid etablerat och refraktärt konvulsivt SE med lovande resultat, men evidensen är svagare än för fenytoin, fosfenytoin, valproat och levetiracetam (20,24). Behandlings-scheman baseras mycket på tradition samt ett läkemedels lämplighet i olika åldrar och patientgrupper (12,19), till exempel valproat som är kontraindicerat vid mitokondriell sjukdom med mutation i POLG-genen, leverinsufficiens, porfyri, rubbning i ureacykeln och graviditet. Flera RCT som jämför olika läkemedel vid etablerat konvulsivt SE pågår (26–28).

För yngre barn efter nyföddhetsperioden (6 månader till 2 år) är evidensen för vilket läkemedel som är bäst lämpat för etablerat konvulsivt SE svagare än för vuxna och äldre barn. Fenobarbital, som är förstahandsbehandling vid neonatala anfall, är väl beprövat i åldersgruppen och ingår som ett alternativ i många behandlingsprotokoll. I Sverige har fosfenytoin indikation från 5 års ålder och levetiracetam från 4 års ålder, men används även till yngre barn. Valproat används med försiktighet hos yngre barn på grund av risk för allvarlig leverpåverkan vid POLG-mutation (29). Pyridoxin och/eller pyridoxalfosfat ges frikostigt till yngre barn med SE med hänsyn till möjlig odiagnostiserad vitamin B6-beroende epilepsi (30).

Refraktärt konvulsivt status epilepticus

Om två läkemedel, vanligen intravenösa laddningsdoser av en bensodiazepin och ett antiepileptiskt läkemedel, inte bryter tillståndet, talar man om refraktärt SE. Det saknas jämförande studier mellan behandling med ytterligare ett antiepileptikum och anestesibehandling (31,32). Internationell konsensus rekommenderar intubation och anestesibehandling för att så snart som möjligt uppnå anfallsfrihet och minska risken för nervcellsskador och systemkomplikationer. Behandlingen inriktas inledningsvis på att bryta kliniska anfallssymtom, och så snart som möjligt kontrolleras EEG för att utesluta fortsatt subklinisk anfallsaktivitet (9,10). Flera konsensusdokument rekommenderar att kontinuerligt EEG används för att säkerställa anfallsfrihet och övervaka sövningsdjup (9,33,34). Behandlingsmålet enligt EEG kan vara sövning till ett *burst suppression*-mönster eller EEG-mässig anfallsfrihet oavsett sövningsdjup (9,10).

Det saknas evidens för läkemedelsval vid anestesibehandling (11,31). En RCT har genomförts för jämförelse mellan propofol och barbiturater vid refraktärt SE hos vuxna men avbröts till följd av bristande rekrytering, och ingen signifikant skillnad kunde påvisas vad gäller behandlingseffekt. I denna studie sågs dock att patienter som fick barbiturater hade längre behov av mekanisk ventilation (35). Det pågår en RCT av refraktärt SE hos barn som jämför intravenöst ketamin med midazolaminfusion, eventuellt följt av propofol och/eller tiopental (36).

”Valet av anestesimedel baseras således på klinisk erfarenhet och lokala behandlingstraditioner”

Valet av anestesimedel baseras således på klinisk erfarenhet och lokala behandlingstraditioner. I Sverige är propofol ett ofta använt läkemedel för refraktärt SE hos vuxna. Midazolam kan användas ensamt eller som tillägg till propofol, medan tiopental som regel reserveras för svårbehandlade fall. Samma läkemedel används ofta för refraktärt SE hos barn. Långvarig behandling med propofol i hög dos innebär en risk för allvarliga komplikationer, så kallat propofolinfusionssyndrom (4,37). Risken för detta tillstånd är högre för yngre barn, varför midazolam och tiopental ofta väljs före propofol i denna grupp, särskilt om långvarig behandling förväntas. Hypotermibehandling har prövats vid refraktärt SE, men en RCT kunde inte påvisa någon skillnad i neurologiskt funktionsutfall med respektive utan kylning som tillägg till standardbehandling (38).



När patienten saknar kliniska anfallsymtom och EEG inte visar anfallsaktivitet eller SE, tar man efter en viss tid (ofta 12–24 timmar) ställning till att trappa ut anestesibehandlingen. Innan detta sker bör man säkerställa adekvat underhållsbehandling med antiepileptika och att behandling av bakomliggande orsaker har påbörjats, i de fall då dessa är kända. Komplikationer behöver monitoreras aktivt, eftersom de är vanliga både till följd av tillståndet i sig och på grund av den givna behandlingen (4,5,9,10).

Om SE fortsätter eller återkommer 24 timmar efter insättning av anestesibehandling använder man ibland termen superrefraktärt SE. Behandlingen i detta skede baseras uteslutande på mindre fallserier (3,39,40). Superrefraktärt SE förekommer hos patienter med en uppenbar svår akut hjärnskada, men även hos patienter utan tidigare känd epilepsi som får SE utan att någon orsak kan påvisas under de första dygnens utredning. I den senare gruppen prövas ofta immunologisk behandling även om tydlig konsensus saknas (39,40). Ketogen kost är en kompletterande behandlingsmöjlighet med visst stöd i observationsstudier, särskilt för barn (40,41).

”EEG är avgörande för diagnos, men bilden är många gånger inte helt entydig”

Behandling vid andra typer av status epilepticus

Vid icke-konvulsivt SE ses varierande grad av medvetandepåverkan i kombination med anfallsaktivitet på EEG. Det förekommer varierande symtom som kan ses vid enstaka epileptiska anfall, men större motoriska manifestationer saknas. EEG är avgörande för diagnos, men bilden är många gånger inte helt entydig, varför man måste sammanväga EEG, kliniska symtom och behandlingssvar i bedömningen (42,43). Det saknas randomiserade studier som specifikt gäller behandling av icke-konvulsivt SE. Enstaka studier inkluderar patienter med icke-konvulsivt SE men rapporterar inte dessa separat.

Enligt internationella rekommendationer bör man behandla icke-konvulsivt SE med bensodiazepiner och antiepileptika på liknande sätt som vid konvulsivt SE. I vissa fall kan lägre doser och behandlingstempo vara motiverat, beroende på patientens allmäntillstånd. Peroral behandling

är ibland möjlig. Om patienten är vaken eller lindrigt medvetandesänkt ges anestesibehandling endast i undantagsfall på grund av att det inte finns tillräckliga data som stöder behandlingsvinst. Vid refraktärt icke-konvulsivt SE prövas istället ofta ytterligare ett antiepileptiskt läkemedel (3,9,10,44). Motsvarande principer gäller fokalt motoriskt SE, det vill säga fokala kloniska ryckningar med lång duration. Absensstatus är ofta lättbehandlat, och prognosen är mycket god. Patienterna svarar i stor utsträckning på bensodiazepiner, och vid etablerat absensstatus föredras rimligen antiepileptika som är påvisat effektiva mot absensanfall. För övriga former av SE saknas enhetliga riktlinjer.

Elektrografiskt SE med eller utan kliniska symtom är en potentiellt behandlingsbar orsak till oförklarad vakenhets-sänkning hos intensivvårdspatienter, så kallad icke-konvulsivt SE med koma. Det är okänt i vilken utsträckning prognosen påverkas av behandling av klinisk eller elektrografisk anfallsaktivitet (45,46). En RCT pågår för att utvärdera elektrografiskt SE efter hjärtstopp (47). En vanlig strategi är att behandla med antiepileptika och anestesimedel under en period och följa förloppet, om inte bedömningen i övrigt talar för dåligt neurologiskt utfall.

Prehospital behandling av långvariga anfall

Behandling av SE påbörjas ofta utanför sjukhus. I de flesta studier av tidigt SE ges behandlingen av sjukvårdspersonal och då gäller samma principer som ovan (48). För vissa personer med epilepsi kan det vara motiverat att förskriva anfallsbrytande läkemedel som föräldrar, andra närstående eller personal på till exempel gruppboenden kan administrera vid långvariga eller upprepade anfall. Svenska epilepsisällskapets handläggningsstöd för epilepsi hos barn och ungdomar, godkänt av *Svensk Neuropediatrik Förening*, rekommenderar att man förskriver anfallsbrytande läkemedel om risken för långvariga anfall bedöms påtaglig eller om barnet förväntas vistas långt från sjukvård (17). Brittiska riktlinjer reserverar indikationen för barn och vuxna som tidigare har haft SE eller tätt återkommande tonisk-kloniska anfall (49). Tillgängliga läkemedel i Sverige är diazepam för rektal och midazolam för buccal administration, medan midazolam för nasal administration endast kan förskrivas på licens. Buccalt midazolam saknar indikation för vuxna men är ofta använt av praktiska skäl samt med hänsyn till patientintegriteten. Det är viktigt att det för varje individ finns en egenvårdsplan som beskriver när läkemedlet ska administreras, och att närstående och/eller personal behöver få utbildning för att kunna genomföra korrekt och säker behandling.



Referenser

- Dobesberger J, Ristic AJ, Walser G, Kuchukhidze G, Unterberger I, Hofler J, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures – A video-EEG analysis. *Epilepsy Behav.* 2015;49:111-17.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015;56(10):1515-23.
- Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):615-24.
- Hocker S. Systemic complications of status epilepticus – An update. *Epilepsy Behav.* 2015;49:83-7.
- Sutter R, Ditttrich T, Semmlack S, Ruegg S, Marsch S, Kaplan PW. Acute Systemic Complications of Convulsive Status Epilepticus – A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2018;46(1):138-45.
- Sanchez S RF. Status Epilepticus: Epidemiology and Public Health Needs. *J Clin Med.* 2016;16(5(8)):E71.
- Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *J Clin Med.* 2016;5(4).
- Sauro KM, Wiebe S, Dunkley C, Janszky J, Kumlien E, Moshe S, et al. The current state of epilepsy guidelines: A systematic review. *Epilepsia.* 2016;57(1):13-23.
- Brophy GM, Bell R, Claassen J, Alldredge B, Bleck TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):3-23.
- Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):348-55.
- Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016;16(1):48-61.
- Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room: systematic review article. *J Pediatr.* 2017;93 Suppl 1:84-94.
- Brigo F, Bragazzi NL, Bacigaluppi S, Nardone R, Trinka E. Is intravenous lorazepam really more effective and safe than intravenous diazepam as first-line treatment for convulsive status epilepticus? A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsy Behav.* 2016;64(Pt A):29-36.
- Wu Y, Zhang L, Xue R. Lorazepam or diazepam for convulsive status epilepticus: A meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2016;29:133-38.
- Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2015;49:325-36.
- Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. A Common Reference-Based Indirect Comparison Meta-Analysis of Buccal versus Intranasal Midazolam for Early Status Epilepticus. *CNS Drugs.* 2015;29(9):741-57.
- Svenska epilepsisällskapet. Epilepsi hos barn och ungdomar – handlägningsstöd (version uppdaterad 160607): Svenska epilepsisällskapet; 2016 [Version uppdaterad 160607:[Available from: <http://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2014/10/sextonepilepsi.pdf>].
- Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2016;64(Pt A):110-15.
- Claassen J, Goldstein JN. Emergency Neurological Life Support: Status Epilepticus. *Neurocrit Care.* 2017;27(Suppl 1):152-8.
- Falco-Walter JJ, Bleck T. Treatment of Established Status Epilepticus. *J Clin Med.* 2016;5(5).
- Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Int J Neurosci.* 2012;122(6):277-83.
- Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014;23(3):167-74.
- Gujjar AR, Nandhagopal R, Jacob PC, Al-Hashim A, Al-Amrani K, Ganguly SS, et al. Intravenous levetiracetam vs phenytoin for status epilepticus and cluster seizures: A prospective, randomized study. *Seizure.* 2017;49:8-12.
- Strzelczyk A, Zollner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia.* 2017;58(6):933-50.
- DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus: improved tolerability versus increased costs. *Drug Saf.* 2000;22(6):459-66.
- Established Status Epilepticus Treatment Trial (ESETT), NCT01960075 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01960075>].
- Dalziel SR, Furyk J, Bonisch M, Oakley E, Borland M, Neutze J, et al. A multicentre randomised controlled trial of levetiracetam versus phenytoin for convulsive status epilepticus in children (protocol): Convulsive Status Epilepticus Paediatric Trial (ConSEPT) – a PREDICT study. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):152.
- Lyttle MD, Gamble C, Messahel S, Hickey H, Iyer A, Woolfall K, et al. Emergency treatment with levetiracetam or phenytoin in status epilepticus in children-the EeLiPSE study: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):283.
- Saneto RP, Lee IC, Koenig MK, Bao X, Weng SW, Naviaux RK, et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders. *Seizure.* 2010;19(3):140-6.
- Plecko B. Pyridoxine and pyridoxalphosphate-dependent epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1811-7.
- Prasad M, Krishnan PR, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(9):Cd003723.
- Prabhakar H, Kalaivani M. Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:Cd009202.
- Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* 2013;39(8):1337-51.
- Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):87-95.
- Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S, Michaelides C, Bertschi M, Lee JW. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):4-10.
- Rosati A, Ilvento L, L'Erario M, De Masi S, Biggeri A, Fabbro G, et al. Efficacy of ketamine in refractory convulsive status epilepticus in children: a protocol for a sequential design, multicentre, randomised, controlled, open-label, non-profit trial (KETASER01). *BMJ Open.* 2016;6(6):e011565.
- Kumar MA, Urrutia VC, Thomas CE, Abou-Khaled KJ, Schwartzman RJ. The syndrome of irreversible acidosis after prolonged propofol infusion. *Neurocrit Care.* 2005;3(3):257-9.
- Legriel S, Lemiale V, Schenck M, Chelly J, Laurent V, Daviaud F, et al. Hypothermia for Neuroprotection in Convulsive Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2457-2467.
- Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain.* 2011;134(Pt 10):2802-18.
- Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, Loddenkemper T, van Baalen A, Lancrenon J, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs): State of the art and perspectives. *Epilepsia.* 2018;59(4):745-52.
- van Baalen A, Vezzani A, Hausler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics.* 2017;48(1):5-18.
- Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlen H, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 6:28-29.
- Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav.* 2015;49:203-22.
- Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs.* 2018;78(3):307-26.
- Rylander C, Friberg H, Larsson EM, Liedholm LJ, Rubertsson S, Cronberg T. Bedömning av neurologisk prognos efter hjärtstopp. Uppdaterade rekommendationer från svenska HLR-rådets expertgrupp. *Lakartidningen.* 2017;114.
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulart VR, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation.* 2015;95:202-22.
- Ruijter BJ, van Putten MJ, Horn J, Blans MJ, Beishuizen A, van Rootselaar AF, et al. Treatment of electroencephalographic status epilepticus after cardiopulmonary resuscitation (TELSTAR): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:433.
- Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2016;122:47-55.
- Treating prolonged or repeated seizures and convulsive status epilepticus (NICE Pathways): National Institute for Health and Care Excellence; 2017 [Available from: <https://pathways.nice.org.uk/>].

Behandling av epilepsi hos fertila kvinnor och i samband med graviditet

Torbjörn Tomson

Sammanfattning

Kvinnor med epilepsi bör planera sin graviditet för att möjliggöra en optimering av behandlingen i god tid före graviditeten. Effektiv antikonception är därför viktig. På grund av farmakokinetiska interaktioner mellan många antiepileptika och hormonella preventivmedel är utprovning av preventivmedel en kvalificerad uppgift.

Vid val av epilepsibehandling av kvinnor som kan tänkas bli gravida måste risker för foster och moder med okontrollerade anfall vägas mot risker för negativa effekter på fostret av given behandling. På grund av högre risk för fosterskador i form av missbildningar och försämrad utveckling av barn som exponerats för valproat är detta läkemedel kontraindicerat under graviditet. Valproat ska inte heller användas vid behandling av kvinnor som kan bli gravida såvida inte kraven i särskilt program för att förebygga graviditet är uppfyllda. Lägst risk för negativ påverkan på fostret har rapporterats vid behandling med lamotrigin. Risken för missbildningar tycks också vara låg vid behandling med levetiracetam och har rapporterats vara jämförbar med risken för barn som inte exponerats för antiepileptika. Risken för negativa effekter på fostret är dosberoende vid behandling med valproat, karbamazepin, lamotrigin och fenobarbital. Vid val av behandling måste man därför beakta såväl val av läkemedel som dos.

Behandlingen ska optimeras i god tid före graviditeten med målet att etablera lägsta effektiva dos och dokumentera optimal serumkoncentration. För vissa antiepileptika, särskilt lamotrigin och levetiracetam, sjunker serumkoncentrationen under graviditeten. Regelbundna kontroller rekommenderas därför som underlag för beslut om dosjustering. Man bör vara mycket återhållsam med större förändringar av behandlingen, såsom läkemedelsbyte, under pågående graviditet.

Inledning

Risk-nytta-analysen vid behandling av den gravida kvinnan med epilepsi är särskilt viktig eftersom även fostret kan påverkas. Risken för negativa effekter på fostret av moderns behandling måste vägas mot de risker som orsakas av moderns epileptiska anfall för såväl foster som för den behandlade kvinnan. Med hänsyn till dessa risker behöver behandlingen optimeras i god tid före konception. Det betyder att riskerna i samband med graviditet behöver vägas in i behandlingen av kvinnor i fertil ålder med epilepsi. Det gör också att behovet av planerade graviditeter och effektiv antikonception är särskilt stort. I detta avsnitt berörs därför antikonception till kvinnor med epilepsi, anfallskontroll och risker för foster och

moder med epileptiska anfall under graviditet, förändringar i antiepileptikas kinetik under graviditet samt risker för foster orsakade av exponering för antiepileptika.

Antikonception vid epilepsibehandling

Det är välkänt att enzyminducerande antiepileptika ökar nedbrytningen av såväl etinylestradiol som gestagener och att de därigenom kan minska effekten av hormonella preventivmedel (1). Detta gäller såväl kombinerade p-piller, P-plåster, P-ring, P-spruta som akuta p-piller (2). Lamotrigin påverkar bara gestagener och kan minska deras nivåer med närmare 20 % (3), vilket kan innebära minskad effektivitet av så kallade minipiller. P-piller som innehåller estradiol inducerar metabolismen av lamotrigin, vilket i genomsnitt medför en halvering av serumkoncentrationen av lamotrigin under fasen med aktivt p-piller (2,4). Interaktioner mellan hormonella preventivmedel och antiepileptika sammanfattas i Tabell I. I allmänhet avråds patienten från samtidig användning av enzyminducerande antiepileptika och hormonella preventivmetoder liksom från lamotrigin och kombinerade hormonella preventivmedel (1). Koppar- och hormonspiral interagerar inte med antiepileptika.

Risker för fostret och för den gravida kvinnan med okontrollerade anfall

Tonisk-kloniska anfall (vare sig de är fokala eller generaliserade från start) kan inducera acidosis som via placenta överförs till fostret (5). Kunskapen om de kliniska konsekvenserna av detta är begränsad. En ökad risk för missfall i samband med okontrollerade anfall har diskuterats, något som kan inträffa vid tonisk-kloniskt *status epilepticus* (6). Enstaka studier har också rapporterat att barn till mödrar som haft minst fem tonisk-kloniska anfall under graviditeten har lägre verbalt IQ vid uppföljning (7), en observation som inte bekräftats i andra studier (8,9).

Graviditeten innebär också en risk för den gravida kvinnan med epilepsi. En amerikansk registerstudie visade att kvinnor med epilepsi, jämfört med kvinnor utan epilepsi, har en mer än 10-faldigt ökad mortalitet under sjukhusvård i samband med förlossning (10). Denna studie analyserade inte dödsorsakerna. En genomgång av all mödradödlighet i Storbritannien från 1991 till och med 2008 visade att 4–7 % av alla dödsfall orsakades av epilepsi. Även detta var ungefär tio gånger så många som förväntat (11). I flertalet fall angavs SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) eller annan direkt anfallsrelaterad dödsorsak, vilket understryker vikten av god anfallskontroll också för den gravida kvinnans hälsa.

Tabell I. Farmakokinetiska interaktioner mellan antiepileptika (AED) och hormonella preventivmedel.

AED som minskar serumkoncentration av hormonella preventivmedel	AED som inte påverkar serumkoncentration av hormonella preventivmedel	AED vars serumkoncentration reduceras av preventivmedel med östrogen
Brivaracetam (i hög dos)	Etosuxumid	Lamotrigin
Eslikarbazepinacetat	Gabapentin	Eventuellt valproat
Felbammat	Lacosamid	
Fenobarbital	Levetiracetam	
Fenytoin	Pregabalin	
Karbamazepin	Valproat	
Lamotrigin (bara gestagen)	Vigabatin	
Oxkarbazepin	Zonisamid	
Perampanel (i hög dos)		
Rufinamid		
Topirammat (i hög dos)		

Anfallskontroll under graviditet

Större prospektiva studier talar för att flertalet kvinnor med epilepsi kan vara anfallsfria under graviditeten. I en rapport från EURAP (*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) som omfattade 1 736 graviditeter förblev 58 % helt anfallsfria, medan 18 % hade minst ett tonisk-kloniskt anfall (12). I en senare analys av 3 806 graviditeter behandlade i monoterapi var 67 % anfallsfria, medan 15 % hade minst ett tonisk-kloniskt anfall (6). Störst risk för anfall föreligger i samband med värkarbete och förlossning, då cirka 2 % har anfall (6). Störst möjlighet att förbli anfallsfri under graviditeten har den som varit anfallsfri under året före konception, över 80 % av dessa kvinnor förblir anfallsfria (13). I analysen av graviditeter i EURAP hade en högre andel kvinnor som behandlades med lamotrigin anfall under graviditeten jämfört med dem som behandlades med karbamazepin eller valproat. En försämring av anfallskontrollen från första till andra eller tredje trimestern var också vanligare vid lamotriginbehandling (6). Det är tänkbart att den sämre anfallskontrollen med lamotrigin kan förklaras av sjunkande serumkoncentrationer.

Farmakokinetiska förändringar under graviditet

Graviditeten påverkar serumkoncentrationen av antiepileptika (14). De viktigaste mekanismerna för detta är ökad eliminering genom metabolism eller njurar. Det föreligger stora skillnader mellan olika antiepileptika. För vissa, särskilt för lamotrigin, men även för levetiracetam, oxkarbazepin och zonisamid kan serumkoncentrationen sjunka med mer än 50 %. För lamotrigin faller nivåerna redan under första trimestern (15), medan det för övriga antiepileptika blir tydligt något senare. Prospektiva studier har visat att risken för försämrad anfallskontroll ökar när läkemedelskoncentrationen

sjunker med mer än 35 % jämfört med kvinnans optimala nivå före graviditeten (16). Graviditetens effekt på serumkoncentrationen av antiepileptika varierar från kvinna till kvinna och är därför svår att förutsäga. Av det skälet rekommenderas ofta att man mäter serumkoncentrationen regelbundet under graviditeten och vid behov höjer dosen. En metaanalys (17) talar för att sådan rutin minskar risken för försämrad anfallskontroll. En nyligen publicerad randomiserad studie visade dock ingen skillnad i anfallskontroll under graviditeten mellan kvinnor vars lamotriginbehandling styrdes med, respektive utan stöd av koncentrationsbestämningar (18). I denna studie finns dock allvarliga metodologiska svagheter (randomisering sent i graviditeten och inklusion bara av kvinnor vars lamotriginkoncentration redan sjunkit avsevärt).

Risk för fosterskador

Läkemedel, inklusive antiepileptika, kan ha negativ inverkan på fostret på flera sätt såsom påverkan på intrauterin tillväxt, ökad risk för missbildningar liksom negativa effekter på det exponerade barnets kognitiva utveckling och beteende.

Tillväxt

Data från det medicinska födelseregistret i Norge har påvisat en måttligt förhöjd risk för tillväxthämning vid exponering för antiepileptika, men med skillnader mellan olika läkemedel (19). Särskilt barn vars mödrar använt topirammat under graviditeten hade en ökad risk för mikrocefali och att födas små för tiden. En fördubblad risk för att födas små för tiden vid topirammatexponering påvisades också i en amerikansk kohortstudie som, förutom en ökad risk för topirammat, även påvisade en ökad risk om modern använt zonisamid (20).

Missbildningar

Fosterskador i form av missbildningar kan vara av mycket varierande svårighetsgrad. Dels talar man om smärre avvikelser i utseende (*minor anomalies*), till exempel epikantusveck eller hypertelorism som är relativt vanligt normalt, men som också kan förekomma i olika kombinationer hos enskilda barn på grund av till exempel exponering för vissa läkemedel. Dels talar man om större/allvarliga missbildningar (*major congenital malformations*) som kan definieras som en strukturell avvikelse av kirurgisk, medicinsk, funktionell eller kosmetisk betydelse (21). Även inom denna kategori finns en stor spännvidd i allvarlighetsgrad från till exempel hypospadi till ryggmärgsbråck. Litteraturen kring risk för fosterskador med antiepileptika har i allmänhet berört risken för kategorin större/allvarliga missbildningar, vilket också är fallet fortsättningsvis i denna text. Systematiska översikter och metaanalyser publicerade under de senaste åren har visat skillnader i risk för missbildningar mellan olika antiepileptika. I en metaanalys (22) var risken för missbildningar nästan trefaldigt ökad vid exponering för valproat jämfört med risken hos barn vars mödrar ej använt antiepileptika (Odds ratio, OR 2,9; 95 % konfidensintervall, KI, 2,4–3,7), för topiramat var OR 1,9 (KI 1,2–3,0). Däremot sågs ingen riskökning om modern hade behandlats med lamotrigin eller levetiracetam under graviditeten (22). En Cochrane-analys (23) rapporterade en risk ratio (RR) på 5,7 (KI 3,3–9,7) vid användning av valproat och 3,7 (KI 1,4–10,1) för topiramat, medan lamotrigin under graviditet inte var förenad med ökad risk. Ett problem med metaanalyser är att de ibland slår samman data från studier som egentligen inte går att jämföra på grund av olika studiedesign och kriterier för missbildningar. Därför jämförelser av risker med olika läkemedel inom enskilda studier den säkraste värderingen (24). Sedan närmare 20 år finns särskilda register för värdering av risker med antiepileptisk behandling under graviditet. Dessa observationsstudier inkluderar kvinnor i tidig graviditet och följer upp förekomst av missbildningar hos det exponerade barnet. Några av dessa register har inkluderat flera tusen graviditeter och publicerat resultat i form av risk för missbildningar vid användning av olika antiepileptika i monoterapi. Resultaten från de största bland dessa studier redovisas i Tabell II (25–30). Samman-

fattningsvis visar var och en högre risk för missbildningar, 7–10 %, om modern har använt valproat under graviditeten jämfört med andra antiepileptika. Prevalensen för missbildningar vid behandling med lamotrigin och levetiracetam var väsentligt lägre, 2–3 %, vilket inte säkert skiljer sig från vanligen rapporterade risker för barn till mödrar utan epilepsi-behandling (22). En låg risk, i samma storleksordning, observerades för oxkarbazepin, men antalet graviditeter var färre och man bör vara försiktig med slutsatser.

Alla dessa register noterade att risken för missbildningar vid valproatexponering var dosberoende, med signifikant ökad risk vid doser över 500–650 mg/dygn (25,26,29,30). Den hittills största studien, EURAP, fann en dosberoende missbildningsrisk för fyra av de mest använda läkemedlen, valproat, lamotrigin, karbamazepin och fenobarbital (29). Vid bedömning av individuell risk behöver man ta hänsyn till såväl vilket antiepileptiskt läkemedel som används som vilken dos man använder eller väljer emellan.

Användning av flera antiepileptika samtidigt har tidigare ansetts förenad med högre risk än monoterapi (22,31). Senare data talar dock för att antalet läkemedel är mindre viktigt än vilka läkemedel som ingår i behandlingen, där inkluderande av valproat tycks driva riskökningen (32,33). Det förefaller också som om risken för missbildningar är mindre med en låg dos av valproat (< 700 mg/dygn) i kombination med ett annat antiepileptiskt läkemedel jämfört med en högre dos valproat i monoterapi (33).

Effekter på kognition och beteende

Prospektiva observationsstudier, som i tidig graviditet rekryterat kvinnor som behandlats med olika antiepileptika och som följer barnen upp till skolåldern, har under senare år visat att de barn vars mödrar behandlats med valproat har lägre IQ än barn vars mammor behandlats med fenytoin, lamotrigin eller karbamazepin (8,9). Barn som exponerats för valproat hade 7–11 poäng lägre på IQ-skattning jämfört med barn till kvinnor med epilepsi som inte använt antiepileptika och barn till friska kvinnor (9,34). Effekten av valproat tycks vara dosberoende. I en studie sågs lägre IQ hos barn som exponerats för valproatdoser över 1 000 mg/dygn (8), i en annan studie

Tabell II. Prevalens, %, (antal graviditeter med exponering) av missbildningar i samband med exponering för olika antiepileptika i monoterapi. Data från internationella prospektiva register.

Register (referens)	Fenobarbital	Fenytoin	Karbamazepin	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxkarbazepin	Topiramat	Valproat
EURAP (29)	6,5 % (294)	6,4 % (125)	5,5 % (1 957)	2,9 % (2 514)	2,8 % (599)	3,0 % (333)	3,9 % (152)	10,3 % (1 381)
North American (25)	5,5 % (199)	2,9 % (416)	3,0 % (1 033)	1,9 % (1 562)	2,4 % (450)	2,2 % (182)	4,2 % (359)	9,3 % (323)
UK Ireland (26–28)		3,7 % (82)	2,6 % (1 657)	2,3 % (2 098)	0,7 % (304)		4,3 % (70)	6,7 % (1 220)
Kerala (30)	5,4 % (129)	5,7 % (106)	5,4 % (398)	2,6 % (38)	3,3 % (30)	7,3 % (41)		9,0 % (268)

vid doser över 800 mg/dygn (9). Vid lägre valproatdoser förelåg ingen signifikant skillnad i IQ i förhållande till barn till mödrar som använt andra antiepileptika eller barn till obehandlade mödrar. Emellertid hade även barn vars mödrar använt lägre doser än 800 mg/dygn kognitiva svårigheter i ökad omfattning och större behov av stöd (9). Det gick alltså inte att fastställa ”säkra” dosnivåer utan risk för negativa effekter på barnets kognitiva utveckling. Data från danska hälsoregister har visat att barn som exponerats för valproat i fosterlivet presterar sämre i språk- och matematikprov än andra skolbarn även senare i skolan, vilket styrker att de effekter som ses vid sex års ålder sannolikt har betydelse även senare i livet (35). Data avseende fenytoin, karbamazepin och lamotrigin och barnets utveckling är tämligen omfattande och betryggande, medan information om motsvarande risk för andra nyare antiepileptika inte är tillräckligt omfattande för att dra säkra slutsatser (34). Det gäller till exempel levetiracetam, oxkarbazepin, topiramet, gabapentin, lakosamid, zonisamid, eslikarbazepinacetat, perampanel.

En dansk registerstudie fann att barn vars mödrar behandlats med valproat under graviditeten jämfört med oexponerade mödrar hade en 3-faldig riskökning för autismspektrumdiagnos och en 4,9-faldig riskökning för autism (36). Liknande samband sågs inte för något annat antiepileptiskt läkemedel. I en metaanalys av fem kohortstudier sågs en 17-faldigt ökad risk för det kombinerade utfallet autism/dyspraxi vid exponering för valproat (37).

I den norska MorBarn-undersökningen skattar föräldrar bland annat förekomst av autistiska drag och språkutveckling hos sina barn (38,39). Detta sker med frågeformulär vid 18 respektive 36 månaders ålder. Till skillnad från en del andra kohortstudier (8,9) görs bedömningen inte av en person som är blindad i förhållande till barnets exponering. Frågeformulären kan inte heller användas för att diagnostisera autism. I dessa norska populationsbaserade studier befanns dock risken för autistiska drag och försenad språkutveckling vara ökad hos barn till mödrar som behandlats med antiepileptika under graviditeten (38,39), medan riskökningen var mindre om mödrarna hade använt folsyretilskott. En kohortstudie har rapporterat högre IQ hos barn som exponerats för antiepileptika under fosterlivet om mödrarna använt folsyra i samband med graviditeten (8), medan en annan studie som delvis var baserad på samma material inte kunde bekräfta sådant samband (9).

Graviditetsregister har inte funnit att risken för missbildningar är lägre hos kvinnor med epilepsibehandling som tagit folsyretilskott i samband med graviditeten (29,40,41). Det

bör understrykas att ingen av dessa studier har randomiserat kvinnorna till folsyrabehandling. Det går alltså inte att dra säkra slutsatser om huruvida tillskott av folsyra reducerar risken för negativa graviditetsutfall orsakade av antiepileptisk behandling. Det finns inte konsensus när det gäller folatdos till kvinnor med epilepsibehandling. I Sverige rekommenderas kvinnor som planerar att bli gravida i allmänhet ett tillskott av 0,4 mg folsyra per dag till och med 12:e graviditetsveckan (42). Amerikanska riktlinjer rekommenderar att kvinnor med epilepsibehandling ges minst 0,4 mg per dag (43), medan andra internationella behandlingsrekommendationer förordar en högre dos, 5 mg per dygn, till kvinnor som behandlas med antiepileptika (44).

”Biverkningar i form av sedering har rapporterats kunna förekomma med etosuximid och fenobarbital”

Amning

Den norske legeforening har nyligen publicerat en systematisk översikt av amning där man rekommenderar fri amning för kvinnor som använder antiepileptika (45) (GRADE: moderat-väldigt låg). Sammanfattningsvis noterades lågmåttlig övergång i bröstmjolk av fenytoin, gabapentin, karbamazepin, lakosamid, levetiracetam, oxkarbazepin, pregabalin, valproat och vigabatrin. Mer betydande övergång i bröstmjolk och potentiellt farmakologiskt relevanta serumkoncentrationer hos det ammade barnet har noterats för etosuximid, fenobarbital och lamotrigin. Biverkningar i form av sedering har rapporterats kunna förekomma med etosuximid och fenobarbital. För lamotrigin finns enstaka rapporter om biverkningar i form av sedering och apné, vilket dock torde vara mycket sällsynt. Data är starkt begränsade eller saknas helt för brivaracetam, eslikarbazepinacetat, felbamet, perampanel, rufinamid, stiripentol, topiramet och zonisamid. I en prospektiv observationsstudie med långtidsuppföljning av barn vars mödrar använt fenytoin, lamotrigin, karbamazepin eller valproat under graviditet och amning befanns barnets IQ vid sex års ålder vara minst lika hög hos de barn som ammat jämfört med dem som inte ammat (46).



Slutsatser

Kvinnor med epilepsi bör planera sin graviditet för att optimera behandlingen i god tid före konception med hänsyn tagen till såväl vikten av god anfallskontroll som till risker för fostret med anledning av moderns läkemedelsbehandling. Behandling med valproat under graviditeten är förenat med hög risk (cirka 10 %) för missbildningar hos barnet och med risk för försämrade 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, liksom hos fertila kvinnor, om inte villkoren i särskilt graviditetspreventionsprogram är uppfyllda (se 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 är alternativet med bäst dokumenterad säkerhet i samband med graviditet. Levetiracetam tycks också vara förenat med låg risk för missbildningar, men dokumentationen avseende effekter på det exponerade barnets kognitiva utveckling är begränsad. Dessutom är levetiracetam inte godkänt som monoterapi vid generaliserad epilepsi.

”Riskerna är dosberoende, med påtagligt ökad risk vid valproatdoser över 600–800 mg/dygn”

Det finns skäl att vara mycket återhållsam med seponering eller byte av antiepileptiskt läkemedel under pågående graviditet. Detta gäller även valproat. Utsättning av ett antiepileptiskt läkemedel hos en gravid kvinna är förenat med påtagligt ökad förekomst av anfall och till detta associerade risker. Samtidigt har i allmänhet större delen av organogenesen passerat när graviditeten väl konstaterats och eventuella missbildningar redan etablerats. Potentiellt gynnsamma effekter av läkemedelsutsättning i detta skede på barnets kognitiva utveckling har inte studerats. Sammantaget anses därför riskerna med utsättning eller byte av antiepileptiskt läkemedel under pågående graviditet i flertalet fall överväga eventuell nytta.

Referenser

1. Antikonception – behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket. 2:2014.
2. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiol Dis.* 2014;72 Pt B:217-23.
3. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(2):191-9.
4. Öhman I, Luef G, Tomson T. Effects of pregnancy and contraception on lamotrigine disposition: New insights through analysis of lamotrigine metabolites. *Seizure.* 2008;17(2):199-202.
5. Hiilesmaa VK, Teramo KA. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T (Eds). *Epilepsy in women.* Hoboken, NJ, Wiley-Blackwell, 2013, pp115-127.
6. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Crag J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure Control and Treatment Changes in Pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Epilepsia* 2013;54:1621-7.
7. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1575-83.
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12: 244-52.
9. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015;84: 382-90.
10. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;72(9):981-8.
11. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia.* 2014;55(7):c72-4.
12. EURAP study group (Corresponding author Tomson T). Seizure control and treatment in pregnancy. Observations from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Neurology* 2006;66:354-360.
13. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia.* 2008;49(1):172-6.
14. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013;54(3):405-14.
15. Karanam A, Pennell PB, French JA, Harden CL, Allien S, Lau C, et al. Lamotrigine clearance increases by five weeks gestational age: Relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann Neurol.* 2018;84:556-63.
16. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology.* 2018;91(13):e1228-e1236.
17. Pirie DA, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;172:26-31.
18. Thangaratinam S, Thangaratinam S, Marlin N, Newton S, Weckesser A, Bagary M, et al. AntiEpileptic drug Monitoring in PREnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technol Assess.* 2018;22(23):1-152.
19. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014;261(3):579-88.
20. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017;82(3):457-465.



21. European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT guide 1.3 and reference documents: instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies, <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>.
22. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017;15:95.
23. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224. DOI: 10.1002/14651858.CD010224.pub2.
24. Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, et al; ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia*. 2010;51(5):909-15.
25. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-9.
26. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1029-34.
27. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400-5.
28. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2008;71:272-6.
29. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of malformations with different antiepileptic drug treatments: EURAP, a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2018;17(6):530-538.
30. Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. 2017;58(2):274-281
31. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Epilepsia*. 2009;50(5):1237-46.
32. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol*. 2011;68(10):1275-81.
33. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. ; EURAP Study Group. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85(10):866-72.
34. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD010236. DOI: 10.1002/14651858.CD010236.pub2.
35. Elkjær LS, Bech BH, Sun Y, Laursen TM, Christensen J. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):663-671.
36. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309:1696-703.
37. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248
38. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 2018;75(2):160-168
39. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology*. 2018;91(9):e811-e821.
40. Craig J, Morrison P, Morrow J, Patterson V. Failure of periconceptual folic acid to prevent a neural tube defect in the offspring of a mother taking sodium valproate. *Seizure*. 1999;8(4):253-4.
41. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):506-11.
42. Livsmedelsverket, Råd om folsyra för kvinnor. <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/folsyra-for-kvinnor>.
43. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al.; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1247-55
44. National Institute for Health and Care Excellence. Epilepsy diagnosis and management. Clinical Guideline. Published date: January 2012. Last updated: April 2018. Accessed Sept 27 2018
45. Retningslinjer for kvinner med epilepsi - Konsensusrapport. Skriftserie for leger. 3. Utgave, 2018. URL: <https://legeforeningen.no/Page-Files/26911/Retningslinjer%20for%20behandling%20av%20kvinner%20med%20epilepsi%202018.pdf> .
46. Meador K, Baker GA, Browning N, et al. NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *JAMA Pediatr* 2014;168:729-36.



Behandling av epilepsi vid psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet

Maria Strandberg, Heléne Sundelin

Sammanfattning

Det är inte ovanligt att intellektuell funktionsnedsättning, psykiatriska och neuropsykiatriska tillstånd förekommer parallellt med epilepsi. Tillstånden är ofta livslånga och har stor inverkan på livskvaliteten hos den enskilda patienten. Epilepsisjukdomen och samsjukligheten kan innebära både diagnostiska och behandlingsmässiga utmaningar. Symtom från samsjukligheten kan påverka ordinationsfölsamhet, rapportering av anfall, utvärdering av effekt och bedömning av biverkningar. Anfällsmanifestationer och biverkningar kan vara svåra att kartlägga och skilja från varandra. Detta kräver att de enskilda behandlarna har kunskap om tillstånden och deras följder.

Vid behandling av epilepsi bör samsjuklighet beaktas. Det finns dock inte vetenskapligt underlag för att dessa patienter ska behandlas enligt andra behandlingsprinciper för sin epilepsi än övriga patienter med epilepsi. Neuropsykiatrisk och psykiatrisk samsjuklighet ska också behandlas på samma sätt i denna patientgrupp. Oro för ökad anfallsfrekvens och diagnostiska svårigheter kan leda till underbehandling. Samsjukligheten ställer högre krav på sjukvården vad gäller multiprofessionellt omhändertagande, där patientens helhetsperspektiv bör prioriteras. Det finns ofta behov av ett teamomhändertagande och god tid vid besök i sjukvården.

Risken för farmakologiska interaktioner är stor och måste beaktas. Flera anti-epileptika interagerar med läkemedel som används vid depression, ångest och psykosjukdom.

Sömnsvårigheter är också vanliga och bör uppmärksammas samt behandlas.

Inledning

Hos personer med epilepsi är det relativt vanligt med intellektuell funktionsnedsättning (IF). Psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet förekommer också i högre utsträckning än i befolkningen i övrigt. Detta har konsekvenser för hälso- och sjukvården vid behandling av epilepsi och kräver att de enskilda behandlarna har kunskap om tillstånden och konsekvenserna för den enskilda patienten.

Vid psykiatrisk samsjuklighet är depression och ångest vanligt förekommande, men psykostillstånd förekommer också (1–4). De vanligaste neuropsykiatriska samsjuklighetstillstånden är autismspektrumtillstånd (AST) och *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD). Genesen till epilepsin och samsjukligheten är oftast överlappande. Annan bestående funktionsnedsättning påträffas ofta. Cerebral pares är en vanlig orsak till motoriska svårigheter (5). Nutritionsbesvär, psykosociala svårigheter och odagnostiserade

beteendeavvikelser är också vanligt, men behandling av dessa tillstånd berörs inte närmare här.

Vid intellektuell funktionsnedsättning, psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet finns diagnostiska och behandlingsmässiga utmaningar. Epileptiska manifestationer, psykiatriska och neuropsykiatriska symtom kan vara svåra att särskilja från varandra, vilket försvårar val av behandling och utvärdering. Psykiska och kognitiva biverkningar av anti-epileptika försvårar en helhetsbedömning av situationen.

Symtom från samsjukligheten kan påverka behandlingen av epilepsin. Sänkt stämningsläge, nedsatt ork och försämrat minne kan påverka ordinationsfölsamhet, rapportering av anfall, utvärdering av effekt och bedömning av biverkningar. Risken för farmakologiska interaktioner är stor och kräver observans. Vid en mer omfattande samsjuklighet är epilepsin oftare svårbehandlad och kronisk (6–8). Vid allvarigare former av epilepsi finns en ökad risk för psykisk sjukdom och beteendeavvikelser (9–12).

Intellektuell funktionsnedsättning

Vid intellektuell funktionsnedsättning (IF, tidigare utvecklingsstörning) har personen nedsatt begåvning, svårigheter med kommunikation och sociala relationer samt svårt att klara praktiska aktiviteter i det dagliga livet. Den mentala utvecklingen har varit försenad redan i barndomen även om det ibland dröjer till vuxen ålder innan en diagnos ställs. Omkring 1 % av befolkningen beräknas ha en intellektuell funktionsnedsättning, varav de flesta har en lindrig sådan. Epilepsi är vanligt och förekommer hos omkring en fjärdedel av vuxna i denna patientgrupp (6,13). Vid måttlig eller svår intellektuell funktionsnedsättning förekommer frekventare samsjuklighet också från andra organsystem (14).

Neuropsykiatrisk samsjuklighet

ADHD förekommer oftare vid epilepsi även när genesen inte uppenbarligen är en bredare dysfunktion i centrala nervsystemet. ADHD kännetecknas av problem med att reglera uppmärksamhet, aktivitetsgrad och fokusering. Symtom av hyperaktivitet är tydligare i barndomen och visar sig mer som rastlöshet eller inre oro hos vuxna med tillståndet. Förekomsten varierar internationellt och uppskattas i Sverige ligga över 7 % (15,16). ADHD diagnostiseras oftast i barndomen, men många får också diagnosen som vuxna.

AST är ett neuropsykiatriskt tillstånd som definieras av svårigheter med icke-verbal kommunikation, ömsesidighet, sociala relationer, att anpassa sitt beteende, att hantera förändringar, begränsade intressen och stereotypt beteende. Symtomen ska ha uppstått i barndomen, men uppmärksammas ibland först i vuxen ålder. Prevalensen för AST är

cirka 0,7 % (17). Studier har visat att personer med AST oftare har eller utvecklar epilepsi och vice versa (18–20). Samsjukligheten mellan AST och epilepsi är vanligare hos kvinnor samt i kombination med IF (21).

Psykiatrisk samsjuklighet

Depression och ångest har en komplex association till epilepsi då de både delar patofysiologiska mekanismer och kan vara kopplade till anfall (1,22). Prevalensen för depression hos patienter med epilepsi är omkring 20 % (2).

Symtom på depression vid intellektuell funktionsnedsättning och AST kan bland annat visa sig som regression av färdigheter eller ökad aggression och kan vara svåra att tolka. Den bakomliggande orsaken till tillståndet kan påverka uttrycket av psykiska symtom där vissa maskeras medan andra förstärks. Det finns mycket få särskilt utformade diagnostiska verktyg, till exempel skattningsskalor och checklistor, för den här patientgruppen (23).

”Sömnstörningar är mycket vanligt förekommande hos personer med epilepsi”

Sömnstörningar

Sömnstörningar är mycket vanligt förekommande hos personer med epilepsi (24,25). Sömn kan påverka anfallsfrekvensen och tröskeln för anfall. Epilepsi kan störa sömnstrukturen, leda till och förvärra sömnstörningar. Även läkemedel och samsjuklighetstillstånd vid epilepsi påverkar sömnen. Sömnkvaliteten påverkar livskvalitet och kognitiv funktion, särskilt hos personer med epilepsi (24).

Speciella utmaningar vid epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning, psykiatrisk och neuropsykiatrisk samsjuklighet

Samsjukligheten ställer högre krav på sjukvården vad gäller multiprofessionellt omhändertagande, där ett helhetsperspektiv på patienten bör prioriteras. Många patienter med epilepsi och IF och/eller AST har en tydligt avvikande utveckling av hjärnan och i många fall ett epilepsisyndrom. Att utreda etiologin är därför viktigt då det kan ge stöd åt vilken behandling som är indicerad (se bakgrundsdokumentet [Behandling av vissa epilepsisyndrom](#)).

Personer med AST har svårt att kommunicera och bli förstådda i kontakter med hälso- och sjukvården (26). Om det är känt att patienten, förutom sin epilepsi, har kognitiv, psykiatrisk eller neuropsykiatrisk samsjuklighet bör man ta hänsyn till detta vid både läkar- och sjuksköterskekontakter. Det behövs oftare längre tid och att anhöriga eller assistenter är med vid besöken. Diagnostiska svårigheter föreligger, men vinsten för den enskilda individen vid behandling måste beaktas.

Särskilda aspekter på läkemedelsbehandling vid epilepsi och samsjuklighet

Epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning (med eller utan AST)

Det finns inga konklusiva studier angående val av anti-epileptika till denna patientgrupp om man inte funnit någon bakomliggande orsak eller epileptiskt syndrom som avgör val av behandling. Enskilda antiepileptiska läkemedel som är särskilt lämpade för personer med IF går inte att särskilja (27). Det är alltså viktigt att försöka klassificera den typ av anfall som patienten har och välja läkemedel därefter. Generellt bör man då välja ett läkemedel som så lite som möjligt påverkar kognition, humör och beteende. Patientgruppen har oftare somatisk samsjuklighet, vilken man måste ta hänsyn till vid läkemedelsbehandling. Vid polyfarmaci ska interaktioner och biverkningar beaktas. Biverkningar bör aktivt efterfrågas hos patienten, men även anhörig och/eller vårdare bör också tillfrågas.

Epilepsi och ADHD

Patienter med epilepsi och ADHD bör på samma sätt som andra patienter med samma diagnos få erbjudande om att prova medicinering. Studier visar att centralstimulantia är effektiva i behandlingen av ADHD (28). Underlaget är alltför begränsat för att man säkert ska kunna bedöma eventuell risk för epileptiska anfall vid medicinering enligt den litteraturgranskning som är ett led i SBU:s projekt om epilepsi (29).

Två randomiserade, kontrollerade studier är utförda på personer med epilepsi, men med få deltagare och korta behandlingstider (30,31). Dessutom finns observationsstudier med prospektiv datainsamling som har inkluderat behandling av patienter med epilepsi som inte varit anfallsfria. Resultaten tyder på att risken för försämrad anfallskontroll är låg, när personer med epilepsi behandlas med metylfenidat (32,33). För övriga läkemedel som används vid ADHD saknas underlag för att bedöma riskerna. Antiepileptika kan förvärra symtomen av ADHD och det är därför viktigt att följa dessa symtom efter att patienten kommit upp i adekvat dos av sitt antiepileptiska läkemedel.



Epilepsi och psykiatrisk samsjuklighet

Depression och ångest är vanligt hos patienter med epilepsi och även hos personer med epilepsi och intellektuell funktionsnedsättning. Det finns en risk att depression underbehandlas hos patienter med epilepsi då det ofta finns en stor oro för att antidepressiv behandling ska påverka anfallströskeln och på så sätt öka anfallsfrekvensen. Dessa tillstånd bör även för personer med epilepsi behandlas enligt Läkemedelverkets behandlingsrekommendationer för personer med depression (34).

Det framkommer inte någon tydligt ökad risk för epileptiska anfall vid behandling med SSRI-läkemedel av barn och vuxna med epilepsi som samtidigt står på antiepileptika. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat (två observationsstudier med prospektiv datainsamling) (35,36). Andra observationsstudier (som inte hade prospektiv baslinje) gav samma resultat. Anfallsfrekvensen var i huvudsak oförändrad med enstaka fall med såväl förbättrad som försämrad anfallskontroll. Randomiserade och kontrollerade studier av personer utan epilepsi har inte visat någon ökad benägenhet för epileptiska anfall vid medicinering mot depression med nya generationen av läkemedel (data från fas II- och III-studier; undantag var läkemedlet bupropion som gav måttligt ökad risk) (37).

Det saknas studier av tillräckligt god kvalitet som bedömer om antipsykotiska läkemedel påverkar anfallskontrollen vid epilepsi. Enligt observationsstudier av ett begränsat antal patienter är risken låg för försämrad anfallskontroll vid medicinering med de läkemedel som idag är vanligt använda. Metaanalys av randomiserade, kontrollerade studier av medicinering med nya generationen antipsykotiska läkemedel visade ingen ökad benägenhet för epileptiska anfall hos patienter utan epilepsi (data från fas II- och III-studier; undantag var läkemedlet klozapin som gav förhöjd risk för anfall) (37).

Interaktioner mellan antiepileptika och psykofarmaka

Kliniskt relevanta konsekvenser av eventuella interaktioner mellan metylfenidat och antiepileptika bedöms inte föreligga i någon större utsträckning. Flera antiepileptika interagerar dock med läkemedel som används vid depression, ångest och psykosjukdom. Bensodiazepiner används såväl vid behandling av epilepsi som vid flera samsjuklighetstillstånd och kan förstärka varandras effekt, framför allt den sedativa effekten. Enzymsystem som inducerats av antiepileptika kan öka nedbrytningshastigheten av antidepressiva och en motsatt påverkan kan också förekomma (38). Kontroll av läkemedelskoncentration rekommenderas och vid behov justering av doser. En individualiserad behandling, med hjälp av terapeutisk läkemedelsövervakning, kan bli aktuell beroende på patientens behandlingssvar vid uppföljning. I de fall då antiepileptika och antidepressiva har liknande biverkningar, till exempel hyponatremi, rekommenderas kontroll av elektrolyter. Särskild observans på ökad anfallsfrekvens vid nyinsatt behandling där interaktioner är beskrivna rekommenderas. Aktuell och detaljerad information om läkemedelsinteraktioner finns i FASS.

Uppföljning och bedömning av biverkningar vid intellektuell funktionsnedsättning och/ eller neuropsykiatrisk samsjuklighet

Samsjukligheten med intellektuell funktionsnedsättning och AST kan göra anfallsmanifestationer och biverkningar svårare att utvärdera då personerna kan ha svårt att redogöra för dessa (23). Kognitiva och psykiska biverkningar kan ha större påverkan om personen har nedsatt förmåga att kompensera för dessa. Att tolka de signaler som hjärnan får från kroppen (intern perception) och kommunicera upplevelsen kan också vara svårt vid IF och AST och uttrycks då ofta i ett allmänt dåligt mående.

Det är viktigt att vid behov använda sig av specialister på de olika organsystemen för att utreda misstänkta biverkningar. Psykiska symtom är vanliga biverkningar på läkemedel vid epilepsi och kan vara särskilt svåra att bedöma i denna särskilda undergrupp. Vid insättning av nytt och/eller tillägg av ett läkemedel ska beteendeavvikelse eller förändrad sinnestämning särskilt uppmärksammas. Det kan också vara nödvändigt att kartlägga kognitiva funktioner före och efter insättande eller förändringar i läkemedelsbehandlingen (39). På grund av tillståndens natur kan det bli svårare med ordinationsföljsamhet vid samtliga tillstånd.

Läkemedelsbehandling av sömnstörning vid epilepsi

Sömnstörning av olika slag är vanligt vid epilepsi. Via anamnes från patient och anhörig/vårdare bör man försöka etablera vilken sömnstörning som föreligger. Insomningsbesvär, dygnsrytmrubbning och dagtrötthet rapporteras ofta och kan ha olika orsaker. Rådgivning kring allmänna sömnhygieniska principer bör föregå läkemedelsbehandling, men ofta behövs tillägg i form av behandling med läkemedel. Läkemedelsverkets rekommendationer för behandling av sömnstörningar bör följas även för personer med epilepsi (40,41). Melatonin minskar tiden till insomning och ökar den totala sömntiden (42,43), men är inte godkänt i Sverige för behandling av barn.

Om sömnstörningen eller upplevd dagtrötthet kan kopplas till epilepsimedicineringen rekommenderas dosjustering, om möjligt. Kan något läkemedel eller någon dos fördelas annorlunda eller bytas ut? Om nattliga anfall föreligger kan dessa förväntas påverka sömnen och en förstärkt epilepsi-behandling kan ha god effekt. Både somnolens och insomningssvårigheter förekommer som läkemedelsbiverkningar av antiepileptika. Samsjuklighet i form av gastroesofageala besvär, andningssvårigheter, hjärtbesvär, smärta och depression måste finnas med bland differentialdiagnoserna och utredas, särskilt om den drabbade patienten har svårt att redogöra för sig.

Dygnsrytmrubbningar behandlas med sömnhygieniska åtgärder i kombination med melatonin, men att melatonin som tilläggsbehandling mot själva epilepsin är effektiv finns det inte vetenskaplig grund för (44). Behandlingen för sömnstörningen bör, som all övrig behandling, utvärderas och omprövas vid återbesök.

Referenser

- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9848):1180-92.
- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, m.fl. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-9.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
- Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure*. 2015;29:46-62.
- Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthop Clin North Am*. 2010;41(4):441-55.
- McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF, Hauck A, Branford D, Watson JM. Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure*. 2006;15(6):376-86.
- Sillanpää M. Learning disability: occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2004;5(6):937-44.
- Ring H, Zia A, Bateman N, Williams E, Lindeman S, Himlok K. How is epilepsy treated in people with a learning disability? A retrospective observational study of 183 individuals. *Seizure*. 2009;18(4):264-8.
- Espie CA, Watkins J, Curtice L, Espie A, Duncan R, Ryan JA, m.fl. Psychopathology in people with epilepsy and intellectual disability; an investigation of potential explanatory variables. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(11):1485-92.
- van Ool JS, Snoeijen-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Tan IY, Aldenkamp AP, Hendriksen JGM. A systematic review of neuropsychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav EB*. 2016;60:130-7.
- Steffenburg S, Steffenburg U, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(11):724-30.
- Matsuura M, Oana Y, Kato M, Kawana A, Kan R, Kubota H, m.fl. A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia*. 2003;44(1):107-14.
- Morgan CL, Baxter H, Kerr MP. Prevalence of epilepsy and associated health service utilization and mortality among patients with intellectual disability. *Am J Ment Retard AJMR*. 2003;108(5):293-300.
- Juneja M, Gupta S, Thakral A. Prevalence of Unrecognized Autism Spectrum Disorders in Epilepsy: A Clinic-Based Study. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(3):308-12.
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-1001.
- CES, Faktblad. Autismspektrumtillstånd och ADHD... – Google Scholar [Internet]. [citerad 18 februari 2019]. Tillgänglig vid: <http://folkhalsoguiden.se/globalassets/verksamheter/forskning-och-utveckling/centrum-for-epidemiologi-och-samhallsmedicin/folkhalsoguiden/psykisk-halsa/ast-och-adhd-bland-barn-och-unga-i-stockholms-lan-faktblad-2017.1.pdf>
- Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13.
- Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(10):2547-57.
- Sundelin HEK, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, m.fl. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016;87(2):192-7.
- Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012;53(6):1095-103.
- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, m.fl. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):577-82.
- Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2017;29(5):409-24.
- Copeland L, Meek A, Kerr M, Robling M, Hood K, McNamara R. Measurement of side effects of anti-epileptic drugs (AEDs) in adults with intellectual disability: A systematic review. *Seizure*. 2017;51:61-73.
- de Weerd A, de Haas S, Otte A, Trenité DK-N, van Erp G, Cohen A, m.fl. Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy: a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia*. 2004;45(11):1397-404.
- Staniszewska A, Mąka A, Religioni U, Olejniczak D. Sleep disturbances among patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1797-803.
- Nicolaidis C, Raymaker D, McDonald K, Dern S, Boisclair WC, Ashkenazy E, m.fl. Comparison of healthcare experiences in autistic and non-autistic adults: a cross-sectional online survey facilitated by an academic-community partnership. *J Gen Intern Med*. 2013;28(6):761-9.
- Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD005399.
- Ravi M, Ickowicz A. Epilepsy, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Methylphenidate: Critical Examination of Guiding Evidence. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc*. 2016;25(1):50-8.
- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social. Diagnos och behandling av epilepsi [Internet]. 2018 [citerad 10 februari 2019]. Tillgänglig vid: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/1-diagnos-och-behandling-av-epilepsi/>.
- Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child* 1960. 1989;143(9):1081-6.
- Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, m.fl. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2010;18(3):229-37.
- Kral MC, Lally MD, Boan AD. Effectiveness and Side Effect Profile of Stimulant Medication for the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Youth with Epilepsy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017;27(8):735-40.
- Park J, Choi H-W, Yum M-S, Ko T-S, Shon S-H, Kim H-W. Relationship Between Aggravation of Seizures and Methylphenidate Treatment in Subjects with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Epilepsy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(8):537-46.
- Depression, ångestsyndrom och tvångssyndrom hos barn och vuxna – Läkemiddelsverket / Swedish Medical Products Agency [Internet]. <https://lakemedelsverket.se>. [citerad 18 februari 2019]. Tillgänglig vid: <https://lakemedelsverket.se/malngrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation--listan/Depression-angestsyndrom-och-tvangssyndrom-hos-barn-och-vuxna/>.
- Hovorka J, Herman E, Nemcová I. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2000;1(6):444-7.
- Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav EB*. 2007;10(3):417-25.
- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345-54.
- Mula M. Anticonvulsants - antidepressants pharmacokinetic drug interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab*. 2008;9(8):730-7.
- Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, m.fl. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(11):2133-8.
- Sömnstörningar hos barn – kunskapsdokument: Information från Läkemiddelsverket 2015;26(2):12-26. Tillgänglig vid: <http://www.lakemedelsverket.se/somnstorningarhosbarn>.
- Schwan JH Åke. Sömnstörningar [Internet]. [citerad 18 februari 2019]. Tillgänglig vid: <https://lakemedelsboken.se/kapitel/psykiatri/somnstorningar.html>.
- Appleton RE, Jones AP, Gamble C, Williamson PR, Wiggs L, Montgomery P, m.fl. The use of Melatonin in children with neurodevelopmental disorders and impaired sleep: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study (MENDS). *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(40):i-239.
- Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, Beebe DW, Holland K, Byars AW, m.fl. Melatonin improves sleep in children with epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Sleep Med*. ;16(5):637-44.
- Brigo F, Igwe SC. Melatonin as add-on treatment for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD006967.