

Läkemedelsbehandling av epilepsi

– ny rekommendation

Sammanfattning

- Underhållsbehandling av epilepsi är symtomatisk och vanligen indicerad först efter minst två oprovocerade anfall. Målet är anfallsfrihet utan biverkningar.
- Behandling inleds med *ett* antiepileptikum, monoterapi, som prövas ut i lägsta effektiva dos.
- Kombinationsbehandling övervägs först om monoterapi med en till två olika antiepileptika inte gett tillfredsställande resultat.
- Antiepileptika väljs utifrån patientens anfallstyp och eventuellt epilepsisyndrom, men hänsyn tas också till faktorer som ålder, kön, annan behandling och samsjuklighet.
- Karbamazepin är alltså ett förstahandsmedel vid fokala anfall och valproat ett förstahandsmedel vid generaliserade anfall. Andra läkemedel som lamotrigin, levetiracetam, oxkarbazepin och etosuximid är alternativa förstahandsval vid vissa anfallsformer.
- Behandlingen bör ses över i god tid före planerad graviditet och i denna situation bör valproat undvikas om effektivt och säkrare behandlingsalternativ finns att välja.
- Vid svårbehandlad epilepsi bör epilepsispecialist konsulteras och/eller patienten remitteras för vidare utredning och behandling.
- Målet för behandling av status epilepticus är att häva anfallsaktivitet och att förebygga och behandla komplikationer. Det är viktigt att behandla så tidigt i förloppet som möjligt och med adekvata läkemedelsdoser enligt ett strukturerat behandlingsprotokoll.
- Förstahandsmedel vid status epilepticus är bensodiazepiner (diazepam, lorazepam, midazolam). Vid terapivikt inkluderar fortsatta behandlingsval fosfenytoin, fenobarbital, valproat och levetiracetam och vid refraktärt konvulsivt status epilepticus ska narkosbehandling övervägas.

Bakgrund

Definitioner

Epilepsi

Epilepsi innebär förekomst av upprepade epileptiska anfall som är oprovocerade och inte symtom på akut sjukdom eller skada. Epilepsi är ett samlingsnamn för dessa anfall, oavsett bakomliggande orsaker och anfallstyper.

Epileptiska anfall

Epileptiska anfall är den kliniska yttringen av övergående abnorm aktivitet i nervceller i storhjärnans bark. Det epileptiska anfallet är en följd av antingen en låg anfallströskel och/eller en lesion i cortex med hyperaktiva celler. Begreppet anfallströskel används för en persons motstånd mot att få anfall. Epileptiska anfall uppträder när anfallströskeln sjunker under en viss nivå. Tröskeln varierar mellan olika personer. Vid epilepsi är tröskeln så låg att anfall uppträder mer eller mindre spontant utan några påtagligt provocerande omständigheter. Skillnader i anfallströskel mellan människor är till stor del okända. Genetiska faktorer och ålder kan vara av betydelse.

Provocerade – akutsymtomatiska anfall

Epileptiska anfall betraktas som oprovocerade om de förekommer under relativt normala förhållanden. Anfall som enbart uppträder i omedelbar anslutning till en provocerande faktor kallas för provocerade anfall eller akutsymtomatiska anfall.

Sådana anfall betraktas som ett symtom på en underliggande tillfällig störning och när denna är överstånden finns det inte längre någon ökad risk för anfall. Det förekommer relativt ofta att personer som enbart haft akutsymtomatiska anfall felaktigt får diagnosen epilepsi. Följden kan bli att dessa personer i onödan insätts på långvarig underhållsbehandling med antiepileptiska läkemedel, vilket sällan är motiverat i dessa fall. Behandlingen bör istället inriktas mot den provocerande faktorn, till exempel missbruksbehandling. Exempel på tillstånd då epileptiska anfall bör uppfattas som akutsymtomatiska, och inte som epilepsi, är abstinensanfall, feberutlösta anfall och anfall inom en vecka efter stroke, skallskada eller encefalit.

Enstaka och upprepade anfall

Epilepsi karakteriseras av en varaktig benägenhet för epileptiska anfall. I praktiken ges en person diagnosen epilepsi efter två oprovocerade anfall. Det första anfallet är en engångsföreteelse i cirka 60 % av fallen. Däremot riskerar över 70 %, som haft två oprovocerade anfall, att drabbas av ytterligare anfall.

Klassifikation

Klassifikation efter anfallstyp

Epileptiska anfall kan indelas i tre grupper. Klassificeringen av anfallstyper baseras på hur anfällen manifesteras kliniskt och på EEG-bilden.

Generaliserade anfall

Generaliserade anfall startar någonstans i hjärnans bilaterala nätverk och leder till en snabb spridning av epileptisk aktivitet i båda hemisfärerna. Hela eller stora delar av hjärnbarken engageras.

Tabell I. Olika typer av generaliserade anfall.

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

Fokala anfall

Fokala anfall startar i ett neuralt nätverk som är begränsat till ena hjärnhalvan. Anfallsaktiviteten kan vara begränsad till ett litet område eller vara mera spridd i hemisfären. Fokala anfall kan yttra sig på många sätt beroende på vilka delar av hjärnan som är engagerade. Varje individ har dock ett tämligen stereotyp anfallsmönster.

Fokala anfall har tidigare kallats partiella anfall, med undergrupperingen enkla eller komplexa partiella anfall. Nu rekommenderas att denna terminologi överges och att begreppet fokala anfall används med specificering av vilka anfallssymtom som förekommer istället för att tala om enkla eller komplexa anfall.

Okänt om fokala eller generaliserade anfall

Här hamnar epileptiska spasmer (inkluderande bland annat infantila spasmer) och andra anfallstyper där oklarhet råder om anfällen är fokala, generaliserade eller bådadera.

Klassifikation efter orsak

Tre kategorier finns:

1. Genetisk epilepsi (tidigare benämnd idiopatisk epilepsi).
2. Strukturell/metabol epilepsi (tidigare benämnd symptomatisk epilepsi).
3. Epilepsi av okänd orsak (tidigare benämnd kryptogen epilepsi). Detta är den vanligaste formen av epilepsi.

Klassifikation av epilepsisyndrom förutsätter kännedom om anfallstyp och specifika EEG-karakteristika. Ofta föreligger även en typisk debutålder och känd prognos, till exempel vid absensepilepsi, en genetisk epilepsi med debut under barnåren.

Epilepsin bör först klassificeras efter orsak, följt av anfallsbeskrivning. Exempel: Strukturell epilepsi orsakad av stroke med fokala anfall utan medvetandepåverkan och med kloniska ryckningar i höger arm.

Epidemiologi

Prevalens

Ungefär 0,6–0,7 % av befolkningen, med en något mindre andel hos barn, har aktiv epilepsi. Detta innebär att i Sverige finns cirka 60 000 personer med epilepsi, varav cirka 50 000 vuxna och 10 000 barn.

Incidens

Epilepsi kan debutera i alla åldrar. Incidensen är högst under det första levnadsåret och efter 65 års ålder. Incidensen är cirka 50/100 000 vilket i Sverige innebär ungefär 4 500–5 000 nya fall årligen. Den genomsnittliga incidensen under barnåren är högre än motsvarande för vuxna, 55–60/100 000 vilket innebär att omkring 1 000 barn insjuknar varje år.

Tabell II. Indelning av fokala anfall med precisering av subjektiva och iakttagbara anfallsyttringar.

Fokalt anfall utan medvetandepåverkan
med observerbara motoriska eller autonoma yttringar (specificeras)
med enbart subjektiva sensoriska, psykiska eller kognitiva fenomen (specificeras)
med både observerbara och subjektiva komponenter (specificeras)
Fokalt anfall med medvetandepåverkan
föregången av en fas utan medvetandepåverkan (specificeras)
med medvetandepåverkan direkt (beskrivning av motorik)
Fokalt anfall med utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall (tonisk, klonisk, eller tonisk-klonisk)

Orsaker

De vanligaste identifierade orsakerna vid strukturell epilepsi hos vuxna är stroke, hjärntumör, demenssjukdomar och skalltrauma. Hjärnmissbildning och tidig förvärvad hjärnskada är exempel på orsaker till epilepsi som debuterar i barneåldern.

Prognos

Långtidsuppföljningar visar att 65–85 % av alla patienter med epilepsi uppnår långvarig anfallsfrihet och att cirka 70 % av dessa framgångsrikt också kunnat avsluta medicineringen.

Både morbiditet och mortalitet är ökad hos personer med epilepsi. Mortaliteten är två till tre gånger högre än i normalpopulationen och är mest uttalad under det första året efter epilepsidebuten.

Samsjuklighet

Nästan hälften av alla med epilepsi har någon annan kronisk sjukdom, oftast beroende på att den hjärnskada som orsakat epilepsin också leder till andra störningar. Utvecklingsstörning är det vanligaste associerade tillståndet både hos barn och vuxna. Neuropsykiatriska funktionsnedsättningar är vanliga hos barn och psykisk ohälsa hos vuxna.

Farmakologisk behandling

Grundläggande principer

Inför behandlingen

Läkemedelsbehandling vid epilepsi är symtomatisk. Indikation för behandling föreligger när nyttan av behandling förväntas överväga nackdelarna. Man brukar till exempel vanligtvis inte behandla patienter som har haft ett enstaka epileptiskt anfall. Målet med behandlingen är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. Behandling av epilepsi behöver 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 eller familjens livssituation och genomförs i samråd med patienten och eventuell vårdnadshavare.

Behandlingens genomförande

Behandling bör inledas med *ett* läkemedel (monoterapi), då majoriteten av patienter blir anfallsfria med monoterapi. Risken för oönskade effekter av medicinen kan minska genom en långsam dosökning och en strävan efter lägsta effektiva dos.

För en del preparat finns riktområden för serumkoncentration angivna. Dessa värden bör användas med urskiljning, eftersom den individuella terapeutiska koncentrationen kan ligga utanför detta intervall. Läkemedelsanalys är särskilt betydelsefull vid terapivikt, interaktionsproblematik, misstanke om dosrelaterade biverkningar, inför och under graviditet och för att kontrollera effekten av dosändringen för läkemedel med icke-linjär kinetik.

Det är viktigt att informera patienten och anhöriga om möjliga biverkningar. De vanligaste dosberoende biverkningarna är CNS-relaterade. För dessa spelar ålder, samsjuklighet och annan behandling roll. Många anti-epileptika interagerar med varandra och med andra läkemedel, vilket måste beaktas. Hos ett fåtal predisponerade individer förekommer idiosynkratiska ibland livshotande biverkningar.

Regelbunden kontroll av laboratorieprover är inte motiverad, men däremot bör relevanta prover kontrolleras före behandling och vid kliniska symtom som inger misstanke om biverkan.

Behandlingens avslutande

Efter en viss tids anfallsfrihet (en till två år hos barn och fyra år hos vuxna) bör man överväga successiv utsättning av behandling. Särskild risk för anfallsrecidiv föreligger vid vissa syndrom såsom juvenil absensepilepsi och juvenil myoklon epilepsi samt vid fokala epilepsi med strukturella orsaker. Körtkort, yrke, fritidsaktiviteter och andra individuella faktorer kan göra att man väljer att behålla medicinering trots en längre tids anfallsfrihet.

Terapival vid nydebuterad epilepsi

– barn, vuxna och äldre

Rekommendationerna för terapival vid nydebuterad epilepsi baseras på evidensbedömningar avseende i första hand effekt och i viss mån tolerabilitet, gjorda av en expertgrupp inom International League Against Epilepsy (ILAE). Information om evidensgraderingen finner du på sid 15 samt i bakgrundsmanus skrivet av Paul Uvebrant och Elinor Ben-Menachem. Rekommendationerna baseras även på andra läkemedelsegenskaper än dem som analyserats i ILAEs värdering liksom på klinisk erfarenhet av respektive läkemedel.

Tabell III. Läkemedelsalternativ för behandling av fokala anfall vid nydebuterad epilepsi.

(Inom parentes anges evidensgrad avseende effekt och tolerabilitet enligt ILAEs värdering, där A är den högsta. Läkemedlen anges i bokstavsordning.)

	Läkemedel vid fokala anfall (inklusive de fokala anfall som utvecklas till bilaterala konvulsiva anfall, tidigare kallade sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)
Barn	karbamazepin (C) lamotrigin (C) oxkarbazepin (A)
Vuxna	karbamazepin (A) lamotrigin (C) levetiracetam (A)
Äldre	gabapentin (A) karbamazepin (C) lamotrigin (A)

Trots hög evidensgrad avseende effekt rekommenderas inte fenytoin på grund av komplicerad farmakokinetik och läkemedlets biverkningsspektrum. Valproat har högre evidensgrad än lamotrigin för behandling av vuxna men rekommenderas inte som första monoterapi på grund av dess biverkningsspektrum med bland annat ökad risk för viktökning och fosterskador; se rekommendationer för epilepsi och graviditet.

Det finns lång klinisk erfarenhet av karbamazepin och inget annat antiepileptikum har i jämförande studier visat bättre effekt mot fokala anfall. En nackdel är dess benägenhet att ge upphov till läkemedelsinteraktioner. Karbamazepin i retardform ger en jämnare läkemedelskoncentration vilket innebär att det tolereras bättre. Karbamazepin rekommenderas som förstahandsval till vuxna med undantag för situationer när dess enzyminducerande effekt eller interaktionspotential innebär ett behandlingsproblem.

Lamotrigin har i studier visat god tolerabilitet men har svagare evidens avseende anfallskontroll och tar lång tid att titrera upp till effektiv dos. Oxkarbazepin har hög evidens för behandling av barn. Levetiracetam har samma evidensgrad som karbamazepin för behandling av vuxna men är mindre beprövat. Interaktioner har inte påvisats för levetiracetam eller gabapentin.

Tabell IV. Läkemedelsalternativ för behandling av generaliserade anfall vid nydebuterad epilepsi.

(Inom parentes anges evidensgrad avseende effekt och tolerabilitet enligt ILAEs värdering, där A är den högsta. Läkemedlen anges i bokstavsordning.)

	Läkemedel vid generaliserade anfall
Barn	lamotrigin (D) valproat (C)
Barn absenser	etosuximid (A) lamotrigin (C) valproat (A)
Vuxna och äldre	lamotrigin (C) topiramat (C) valproat (C)

Det saknas evidens av grad A och B för läkemedelsbehandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall hos både barn och vuxna. Konklusionen av en stor öppen randomiserad studie (SANAD) var att valproat tolererades bättre än topiramat och var effektivare än lamotrigin. En randomiserad dubbelblind studie av barn med absensanfall visade att etosuximid och valproat var effektivare än lamotrigin och att etosuximid tolererades bättre än valproat. Valproat är förknäat med en ökad risk för viktökning och fosterskador.

Val av beredningsform vid behandling av barn

Barn bör i först hand behandlas med tabletter eller granulat, och om så inte är möjligt finns flytande beredningar av etosuximid, karbamazepin, levetiracetam och valproat. Lamotrigin finns som vattenlösliga tabletter. Etosuximid finns endast som oral lösning; kapslar kan erhållas efter licensansökan. Valproat finns som oral lösning, droppar och granulat

med retardfunktion. Vissa av de flytande beredningarna kan ge gastrointestinala besvär.

Terapival vid behandlingssvikt

– barn, vuxna och äldre

Vid behandlingssvikt på först valda monoterapi kan antingen en alternativ monoterapi eller en tilläggsbehandling väljas. Alternativ monoterapi har fördelar framför tilläggsbehandling (se bakgrundsmanus) även om jämförande studier inte har påvisat bättre effekt eller tolerabilitet.

Alternativ monoterapi

Rekommendationerna baseras på ILAEs evidensgradering samt andra läkemedelsegenskaper än dem som värderats av ILAE och på klinisk erfarenhet. Läkemedlen i Tabell III och Tabell V kan användas som alternativ monoterapi vid fokala anfall. Läkemedlen i Tabell IV rekommenderas för alternativ monoterapi vid generaliserade anfall.

Tabell V. Läkemedelsalternativ för monoterapi av fokala anfall vid behandlingssvikt.

(Inom parentes anges evidensgrad avseende effekt och tolerabilitet enligt ILAEs värdering, där A är den högsta. Läkemedlen anges i bokstavsordning.)

	Alternativa läkemedel vid fokala anfall (inklusive de fokala anfall som utvecklats till bilaterala konvulsiva anfall, tidigare kallade sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall)
Barn	levetiracetam (D) topiramat (C) valproat (C)
Vuxna	gabapentin (D) oxkarbazepin (C) topiramat (C) valproat (B)
Äldre	levetiracetam (D) oxkarbazepin (D) topiramat (D) valproat (D)

Tilläggsbehandling vid fokala anfall

Vid behov av tilläggsbehandling kan två av de läkemedel som listats i Tabellerna III och V kombineras. Därutöver är följande läkemedel registrerade för tilläggsbehandling vid fokala anfall: eslikarbazepinacetat, felbammat, lakosamid, pregabalin, vigabatrin och zonisamid. Av dessa har felbammat och vigabatrin så potentiellt allvarliga bieffekter att de endast bör användas i undantagsfall. Mångfalden av kombinationsmöjligheter medför att antalet patienter på varje kombination i kliniska prövningar har varit för litet för att statistiskt säkerställa skillnader mellan de specifika kombinationerna och inbördes jämförelser mellan olika tilläggspreparat saknas. Valet av läkemedel baseras därför på indirekta jämförelser av effekt och tolerabilitet, farmakokinetiska egenskaper och klinisk erfarenhet. Andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling är relativt liten oavsett vilket läkemedel som används.

De läkemedel som finns tillgängliga är sinsemellan olika men det saknas metoder att i förväg avgöra vilken patient som kan förväntas svara på ett speciellt läkemedel eller specifik kombination. Patienter med läkemedelsresistent epilepsi får därför systematiskt pröva olika tilläggsbehandlingar med målsättning att uppnå tillfredsställande behandlingseffekt. Turordningen som tillämpas beror på individuella faktorer hos patient och läkemedel eftersom bra underlag för rangordning saknas.

Tilläggsbehandling vid generaliserade anfall

Vid generaliserade anfall finns evidens för levetiracetam som tillägg till valproat.

I övrigt kan läkemedlen i Tabell IV prövas som tillägg. Vid vissa epilepsisyndrom finns behov av kombination av läkemedel för behandling av olika samtidigt förekommande anfallstyper; se bakgrundsdokumentationen, Tove Hallböök.

Behandling av vissa epilepsisyndrom

Syftet med att urskilja ett epilepsisyndrom är att underlätta utredning och val av behandling och bedömning av prognos. Underlaget för evidensbaserade behandlingsrekommendationer vid specifika epilepsisyndrom är dock ofta bristfälligt.

Rolandisk epilepsi/benign barnepilepsi med centrotemporala spikes

Befintliga studier talar för att man ska avvakta med behandling i den typiska situationen med få anfall. Vid frekventa anfall bör läkemedelsbehandling övervägas. Vid fokala anfall hos barn finns god evidens för effekt och gynnsam biverkningsprofil för karbamazepin, oxkarbazepin och lamotrigin varför dessa kan rekommenderas som förstahandsval vid rolandisk epilepsi. För sultiam (ett licenspreparat) finns god evidens för effekt vid rolandisk epilepsi. Då detta syndrom har en god prognos och flertalet barn endast uppvisar ett begränsat antal anfall rekommenderas utsättning efter ett till två års anfallsfrihet.

Absensepilepsi i barnåldern

Tidigare studier på evidensnivå C enligt ILAE talar för etosuximid eller valproat som förstahandsval före lamotrigin. I en nyligen publicerad dubbelblind, randomiserad kontrollerad studie (RCT – Randomized Controlled Trial) var etosuximid och valproat mer effektiva än lamotrigin, och etosuximid hade färre biverkningar än valproat och bedömdes därför sammantaget ha störst fördelar. Vid otillräcklig effekt av monoterapi kan valproat och etosuximid kombineras. Även kombinationen valproat och lamotrigin kan vara ett alternativ. Behandlingen syftar till anfallsfrihet och normaliserat EEG. Vissa antiepileptika såsom till exempel fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan förvärra anfallssituationen.

Juvenil absensepilepsi

Studier (evidensnivå C) ger tillsammans med klinisk erfarenhet stöd för valproat som förstahandsval med tillägg av lamotrigin om generaliserade tonisk-kloniska anfall kvarstår. Vid kvarstående absenser rekommenderas etosuximid som tillägg till valproat. En öppen RCT (SANAD-studien) visade att valproat var effektivare än både lamotrigin och topiramamat och att topiramamat var effektivare än lamotrigin vid idiopatisk generaliserad epilepsi. Resultaten analyserades emellertid inte för specifika epilepsisyndrom. Valproats hormonella och teratogena bieffekter bör beaktas hos flickor i tonåren. Vissa antiepileptika som fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan försämra anfallssituationen.

Juvenil myoklon epilepsi

Trots avsaknad av RCT rekommenderas valproat som förstahandsmedel baserat på erfarenhet och studier med lägre evidensgrad. Liksom vid juvenil absensepilepsi bör valproats biverkningsprofil beaktas hos tonårsflickor. Alternativa preparat är lamotrigin, levetiracetam och topiramamat. Vissa antiepileptika såsom fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan provocera myoklonier och absenser.

Infantila spasmer och Wests syndrom

Behandlingen syftar till klinisk spasmfrihet och vid Wests syndrom även fullständig regress av det karaktäristiska EEG-mönstret – hysarytmi. Övertygande placebokontrollerade RCT saknas men utifrån data av lägre evidensgrad är tetrakosaktid i depåberedning intramuskulärt alternativt vigabatrin förstahandsval. Vid diagnostiserad tuberös skleros rekommenderas i första hand vigabatrin. För tetrakosaktid saknas stöd för högre doser än i intervallet 0,25–0,75 mg varannan dag. För vigabatrin finns stöd för snabbare effekt vid behandling med högdos (100–150 mg/kg) jämfört med lägre dos.

Förutom vid tuberös skleros rekommenderas i första hand behandling med tetrakosaktid i depåberedning 0,25–0,5 mg i.m. varannan dag i två veckor och därefter uttrappning under två till tre veckor. Om effekten efter en vecka har uteblivit eller är otillräcklig adderas vigabatrin (75–150 mg/kg). Vid tuberös skleros inleds behandlingen med vigabatrin. Vid otillräcklig effekt efter två veckor adderas tetrakosaktid. Vid god effekt av vigabatrin bör behandling ges i lägsta möjliga dos och under högst sex månader vid tuberös skleros och under högst tre månader vid övriga tillstånd. Infantila spasmer kan i vissa fall behandlas framgångsrikt med vitamin B6. Ett behandlingsförsök med pyridoxal-5-fosfat 30–50 mg/kg/dag (per os; ex tempore-beredning) i tre dagar bör därför övervägas tidigt vid idiopatiska spasmer.

Myoklon astatisk epilepsi/myoklon atonisk epilepsi/Dooses syndrom

Randomiserade studier saknas. Utifrån mindre fallstudier kan valproat rekommenderas i första hand med tillägg av lamotrigin och etosuximid vid atypiska absenser, tillägg av topiramamat vid atoniska anfall och tillägg av levetiracetam vid myoklonier. Bensodiazepiner kan också övervägas.

Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra myoklonier och bör undvikas. Även lamotrigin kan förvärra myoklonier.

Lennox Gastauts syndrom

Inget enskilt läkemedel har hög evidens som förstahandsval. Erfarenhetsmässigt och på grund av dess breda effekt mot olika anfallstyper rekommenderas valproat. Baserat på RCT kan i nästa steg vid behov lamotrigin, rufinamid eller topiramid adderas. För felbamat och bensodiazepiner som tillägg finns också stöd i RCT. Även etosuximid, levetiracetam och zonisamid kan prövas som tilläggsbehandling. Terapivalet bör styras av vilka anfallstyper som dominerar. Oftast är anfallsfrihet inte möjlig att uppnå. Behandling med mer än tre antiepileptika ökar risken för biverkningar och är sällan motiverad. Icke-farmakologiska behandlingsmetoder såsom epilepsikirurgi, ketogen kostbehandling och vagusnervstimulering bör övervägas tidigt.

Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra eller utlösa myoklonier och atypiska absenser och undviks vanligen. Även lamotrigin kan förvärra myoklonier.

Behandling av epilepsi vid utvecklingsstörning och autism

Förekomsten av epilepsi är högre hos individer med utvecklingsstörning och autism än i den övriga befolkningen. Utredning för korrekt epilepsidiagnos ska erbjudas, liksom uppföljning anpassad till individens funktionsnedsättning. Aktuella rekommendationer för farmakologisk epilepsibehandling gäller även för denna grupp. Biverkningar kan vara särskilt svåra att bedöma. För vuxna rekommenderas remiss till neurolog vid osäkerhet om anfallstyp, val av antiepileptika eller vid terapivikt. Barn och ungdomar behandlas av barnneurolog eller barnläkare med kunskap om epilepsibehandling. De flesta kan uppnå anfallsfrihet eller meningsfull anfallsreduktion förutsatt adekvat behandling. Gruppen är heterogen, och har en hög förekomst av sömnstörning samt somatisk och psykiatrisk sjuklighet som kan påverka anfalls-situationen. Många behöver psykiatrins insatser och läkemedelsinteraktioner ska uppmärksammas. Kontinuitet gällande behandlingsansvariga är av vikt, liksom samverkan mellan neurologi, psykiatri, allmänmedicin samt barn- och ungdomsmedicin och habilitering.

Behandling av epilepsi vid graviditet

Av naturliga skäl har behandling i samband med graviditet inte analyserats i randomiserade prövningar. Föreliggande rekommendationer bygger därför delvis på större observationella studier. De allra flesta kvinnor med epilepsi har normala graviditeter och föder friska barn. Framtida graviditet bör dock beaktas redan vid beslut om behandling av epilepsi hos kvinnor i fertil ålder. Behandling under graviditet innebär en avvägning mellan olika risker. I allmänhet anses risker för mor och foster med okontrollerade tonisk-kloniska anfall

vara större än eventuella negativa effekter på fostret av antiepileptika. Risken för missbildningar har uppskattats till två till tre gånger högre än normalt vid användning av antiepileptika. Behandlingsmålet är att motverka epileptiska anfall, särskilt tonisk-kloniska, med en behandling som ger så liten risk för negativa effekter på fostret som möjligt.

Tillgängliga data talar för att det finns relevanta skillnader mellan olika antiepileptika. Risken för missbildningar är sannolikt högre vid behandling med valproat än med karbamazepin och lamotrigin och möjligen finns också en viss risk för påverkan på barnets kognitiva utveckling efter exponering för valproat. De teratogena effekterna av valproat är sannolikt dosberoende. Doser under 800–1 000 mg/dygn har inte visats vara förenade med större risk för fosterskador än andra antiepileptika. Skillnader i teratogen potential måste vägas mot eventuella skillnader i behandlingseffekt under graviditet för den enskilda kvinnan.

Behandlingen bör ses över inför en planerad graviditet. Mer omfattande förändringar i behandlingen, som att byta eller sätta ut antiepileptika, bör prövas och värderas i god tid före graviditeten. Det är i allmänhet olämpligt att sätta ut eller byta läkemedel när graviditeten väl är etablerad och känd.

Optimering av behandlingen före graviditeten

1. Ställningstagande till behandlingsindikation. För kvinnor som varit anfallsfria i några år kan utsättning av behandling övervägas om risken för återfall bedöms som låg och konsekvenser vid eventuellt återfall är acceptabla.
2. Ställningstagande till om kombinationsbehandling kan förenklas till monoterapi.
3. Val av och eventuellt byte till mest lämpligt läkemedel med avseende på såväl anfallskontroll som risk för fosterskador. Om möjligt bör valproat undvikas, särskilt i doser över 800 mg/dygn, om andra effektiva alternativ finns.
4. Utprovning av lägsta effektiva dos i god tid före graviditet. När dosen är utprövad tas prov för fastställande av serumkoncentration. Denna individuellt optimala koncentration används som referens vid uppföljning under graviditet.
5. Överväg förskrivning av hög dos folat (5 mg/dygn), men var medveten om att evidens saknas för att detta minskar risker relaterade till antiepileptika.

Optimering av behandling under graviditet

1. Etablera samverkan mellan mödravård och epilepsivård.
2. Informera om fosterdiagnostik.
3. Noggrannare klinisk kontroll av anfall än annars. Återbesök en gång per trimester är standard men anpassas efter kliniska tillståndet.
4. Följ serumkoncentration av antiepileptika, särskilt viktigt för lamotrigin.
5. Anpassa dos för att undvika särskilt tonisk-kloniska anfall.

Behandling av status epileptikus

Inledning

Status epileptikus (SE) är ett allvarligt akut tillstånd där epileptiska anfall inte upphör spontant utan fortsätter i mer än 30 minuter. I klinisk praxis indelar man ofta status epileptikus i konvulsivt SE (toniskt, kloniskt, tonisk-kloniskt eller myokloniskt) och i icke-konvulsivt SE (absens- eller fokalt SE med medvetandepåverkan).

SE indelas också i olika faser beroende på duration: en förebyggande fas med hopade anfall följt av *tidigt SE* (5–30 minuter), *etablerat SE* (30–60 minuter) och *refraktärt SE* (> 60–90 minuter, eller då två till tre läkemedel prövats utan att SE brutits). Det är viktigt att behandla så tidigt i förloppet som möjligt och med adekvata läkemedelsdoser eftersom SE blir självunderhållande och allt svårare att bryta ju längre det varar. Konvulsivt SE är särskilt allvarligt varför behandling oftast rekommenderas när anfall pågått i fem till tio minuter.

Målet för behandling av SE är att häva anfallsaktivitet och att förebygga och behandla komplikationer. För detta behövs en fungerande vårdkedja, snabb diagnos och ett snabbt medicinskt omhändertagande. Det finns konsensus om betydelsen av att ha ett behandlingsprotokoll vid SE, där man definierar första, andra och tredje behandlingssteget och anger tidsramarna för initiering av de olika stegen.

Administrationsvägar för läkemedelsbehandling vid hopade anfall eller SE utanför sjukhus är rektalt, buckalt och intravenöst, på sjukhus i första hand intravenöst. För personer med epilepsi som ofta har hopade eller långdragna anfall kan behandling utanför sjukvårdsinrättning med diazepam rektalt eller midazolam buckalt förebygga SE. När patienten inkommer till sjukhus med pågående SE vidtas, parallellt med läkemedelsbehandlingen, åtgärder för att upprätthålla vitala kroppsfunktioner och homeostas liksom utredning av den bakomliggande orsaken till SE.

Tidigt konvulsivt status epileptikus

Litteraturen om behandling av SE baseras dels på ett fåtal randomiserade kontrollerade studier, dels på retrospektiva eller prospektiva observationsstudier och fallrapporter. Det finns dock vetenskaplig evidens för att bensodiazepiner (diazepam, lorazepam, midazolam) är effektiva i tidig fas av SE hos såväl barn som vuxna. Hos vuxna talar vissa data för att lorazepam är något mer effektivt än diazepam och hos barn finns stöd för att lorazepam har längre effektduration och färre biverkningar än diazepam. Hos barn indikerar en metaanalys vidare att buckalt midazolam är mer effektivt än rektalt diazepam. Varken intravenöst lorazepam eller buckalt midazolam finns registrerade i Sverige, men kan förskrivas på licens.

Eftersom det saknas evidens vad avser väsentliga skillnader i effekt mellan olika läkemedel vid behandling av SE sammanfattas dessa alternativ i bokstavsordning med dosintervall. Oavsett vilket läkemedel som väljs är snabbt insatt behandling i tillräckliga doser enligt strukturerade behandlingsrekommendationer avgörande för en framgångsrik behandling.

Tabell VI. Läkemedelsalternativ vid behandlingssteg 1 vid tidigt konvulsivt SE.

(Intravenös administration på sjukhus.)

	Administra- tionssätt	Dos vuxen	Dos barn
Diazepam	i.v. bolusdos	0,25 mg/kg	0,25 mg/kg (max 10 mg)
Lorazepam	i.v. bolusdos	0,07–0,1 mg/kg (max 8 mg)	0,1 mg/kg (max 4 mg)

Tabell VII. Läkemedelsalternativ vid behandlingssteg 1 vid tidigt konvulsivt SE.

(Rektal/buckal administration för behandling utanför sjukvårdsinrättning eller när intravenös behandling inte är möjlig.)

	Administra- tionssätt	Dos vuxen	Dos barn
Diazepam	per rektum	10–30 mg*	0,5–0,75 mg/kg (max 10 mg)*
Midazolam	buckalt	10 mg*	0,3 mg/kg (max 10 mg)*

*Kan upprepas, observera risk för andningsdepression.

Etablerat konvulsivt status epileptikus

Fortsatta behandlingsval vid etablerat SE inkluderar fosfenytoin, fenobarbital, valproat och levetiracetam. För fenytoin (ej fosfenytoin) och fenobarbital finns evidens för effekt från dubbelblinda randomiserade men ej placebokontrollerade studier, medan det för valproat och levetiracetam endast finns öppna studier och fallserier. I avsaknad av evidens för bästa läkemedelsval och dosering och då faktorer som samsjuklighet, ålder och epilepsisyndrom påverkar valet av läkemedel, anges nedan vanligen använda läkemedel i bokstavsordning och med doseringsintervall.

Tabell VIII. Läkemedelsalternativ vid behandlingssteg 2 vid etablerat konvulsivt SE.

	Administra- tionssätt	Dos vuxen	Dos barn
Fenobarbital	i.v. bolusdos	10–20 mg/kg	10–20 mg/kg
Fosfenytoin	i.v. bolusdos	15–20 mg FE*/kg	15–20 mg FE*/kg
Levetiracetam	i.v. bolusdos	2 000–4 000 mg	30 mg/kg
Valproat	i.v. bolusdos	15–30 mg/kg	15–30 mg/kg

*Fosfenytoindos anges som fenytoinnatriumekvivalenter (FE).

Refraktärt konvulsivt status epileptikus

Om anfallskontroll inte uppnåtts efter behandling med två konsekutiva läkemedel bör narkos övervägas vid refraktärt konvulsivt SE. Skälet till att behandla med narkosmedel och intensivvård vid konvulsivt SE är att förhindra neuronskada och svåra kardiella, respiratoriska, metaboliska och systemiska komplikationer.

Det finns inte några randomiserade kontrollerade studier som jämfört behandling med olika narkosmedel, vare sig hos barn eller vuxna. Behandlingsmålet är att bryta anfallsaktivitet kliniskt och elektrografiskt och EEG-övervakning behövs för att styra narkosdjupet.

Tabell IX. Läkemedelsalternativ vid behandlingssteg 3 vid intensivvårdsbehandling av refraktärt konvulsivt SE hos vuxna.

Midazolam i.v. bolusdos 0,1–0,3 mg/kg, följt av infusion 0,05–0,4 mg/kg/tim.

Propofol i.v. bolusdos 2 mg/kg, följt av infusion 5–10 mg/kg/tim.

Tiopental i.v. bolusdos 3–5 mg/kg, följt av 50 mg bolusdoser varannan till var tredje minut till anfallskontroll, följt av infusion 3–5 mg/kg/tim.

Långvarig behandling med propofol i doser aktuella vid SE har beskrivits kunna ge upphov till det så kallade propofolinfusionssyndromet, varför behandlingstiden inte bör överstiga 48 timmar.

Tabell X. Läkemedelsalternativ vid behandlingssteg 3 vid intensivvårdsbehandling av refraktärt konvulsivt SE hos barn.

Midazolam i.v. bolusdos 0,1–0,3 mg/kg, följt av infusion 0,1–0,3 mg/kg/tim.

Tiopental i.v. bolusdos 3–5 mg/kg, följt av 1–3 mg/kg bolusdoser varannan till var tredje minut till anfallskontroll, följt av infusion 1–5 mg/kg/tim.

Vid narkosbehandling kan uttrappning under EEG-övervakning påbörjas efter 12–24 timmars EEG-mässig anfallsfrihet. Inför planerad utsättning av narkos bör underhållsbehandling med antiepileptika optimeras.

Icke-konvulsivt SE

Valet av och intensiteten i behandlingen av patienter med icke-konvulsivt SE är avhängigt patientens ålder, grad av nivå-sänkning och den bakomliggande etiologin. EEG är av stor betydelse för diagnostiken och utvärdering av behandlingseffekt. Det saknas randomiserade kontrollerade studier, men vanligen följs behandlingssteg 1 och 2 enligt ovan. De flesta är eniga om att man bör iaktta restriktivitet med narkosbehandling med tanke på den inte obetydliga komplikationsrisk behandlingen medför, den bristande kunskap som finns avseende risken för neuronskada, och avsaknad av systemeffekter vid icke-konvulsivt SE.

Evidenskriterier för läkemedelsstudier enligt International League Against Epilepsy (ILAE).

Klass	Kriterier
I	<p>Prospektiva randomiserade kontrollerade studier eller metaanalyser på representativa patientgrupper som motsvarar samtliga sex kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primär resultatvariabel: effekt 2. Behandlingsduration: > 48 veckor 3. Dubbel-blinddesign 4. Statistiskt signifikanta effekter 5. Patienter skall inte exkluderas även om exempelvis anfall motiverar förändrad behandling 6. Adekvat statistisk analys
II	Studier eller metaanalyser som motsvarar alla klass I-kriterier, förutom att behandlingsdurationen understiger 48 veckor men är längre än 24 veckor, eller att designen ställer lägre krav på statistisk signifikans än vid klass I.
III	Studier eller metaanalyser som inte motsvarar kriterierna för kategorierna klass I eller klass II, som exempelvis öppna studier, studier ur vilka patienter utgår vid exempelvis behandlingskrävande anfall. Ofullständigt dubbel-blindgenomförande eller lägre statistisk signifikans än i klass II-studier.
IV	Evidens från icke-randomiserade, prospektiva, kontrollerade eller okontrollerade studier, fallserier eller expertrapporter.

Evidensgrader för epilepsiläkemedelsstudier enligt International League Against Epilepsy (ILAE).

Evidenskriterier	Evidensgrad	Bedömning	Rekommendation
En eller fler klass I-studier eller metaanalyser, eller två eller fler klass II-studier.	A	Läkemedlet har visad effekt som initial monoterapi.	Läkemedlet kan rekommenderas som initial monoterapi.
En klass II-studie eller metaanalys som motsvarar klass II-kriterier.	B	Läkemedlet har troligen effekt som initial monoterapi.	Läkemedlet kan rekommenderas som initial monoterapi.
Två eller fler klass III-dubbel-blinda eller öppna studier.	C	Läkemedlet är möjligen effektivt som initial monoterapi.	Läkemedlet kan övervägas som ett alternativ för initial monoterapi.
En klass III-dubbel-blind eller öppen studie, eller en eller fler klass IV kliniska studier, eller synpunkter från experter eller expertkommittéer.	D	Läkemedlet är eventuellt effektivt som initial monoterapi.	Svagt stöd föreligger för att rekommendera läkemedlet för initial monoterapi.
Frånvaro av kliniska studier.	E	Inga data som kan avgöra om läkemedlet är effektivt som initial monoterapi.	Inget stöd för att läkemedlet skulle ha effekt som initial monoterapi.
Påvisad avsaknad av effekt eller risk för försämring enligt klass I-IV studier	F	Läkemedlet har visat sig ineffektivt eller medföra risker för försämring.	Läkemedlet skall inte användas för initial monoterapi.



Foto: Helena Moblin

Bakre raden: Anders Lundgren, Dag Nilsson, Martin Lindberger, Anders Nilsson, Lars Forsgren, Torbjörn Tomson, Johan Lundgren, Paul Uverbrant, Bo Bergman, Mikael Lundvall, Ingrid Olsson, Maria Dahlin, Tove Hallböök, Per Åmark, Susanna Danielsson, Tommy Stödberg, Staffan Lundberg
Främre raden: Helena Gauffin, Kristina Malmgren, Malika Hadrati, Sabra Barzi, Eva Kumlien, Elinor Ben-Menachem, Kristina Källén, Isa Lundström.
Ej med på bild: Juliette Säwe

Deltagarlista

En sammanställning av deltagarnas jävsförhållanden finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats, www.lakemedelsverket.se

Apotekare Sahra Barzi
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Docent Bo Bergman
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Professor Elinor Ben-Menachem
 Neurologkliniken
 Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska
 413 45 Göteborg

Överläkare Maria Dahlin
 Neuropediatrik verksamhet
 Astrid Lindgrens Barnsjukhus
 Karolinska universitetssjukhuset, Solna
 171 76 Stockholm

Överläkare Susanna Danielsson
 Barn- och ungdomshabiliteringen
 Länssjukhuset Ryhov, Hus M4
 551 85 Jönköping

Professor, överläkare Lars Forsgren
 Neurocentrum
 Norrlands universitetssjukhus
 901 85 Umeå

Överläkare Helena Gauffin
 Neurologkliniken
 Universitetssjukhuset
 581 85 Linköping

Assistent Malika Hadrati
 Läkemedelsverket
 Box 26
 751 03 Uppsala

Överläkare Tove Hallböök
Barnneurologi
Drottning Silvias Barn- & ungdomssjukhus
Sahlgrenska universitetssjukhuset
416 85 Göteborg

Docent, överläkare Eva Kumlien
Neurodivisionen, neurologi
Akademiska sjukhuset
751 85 Uppsala

Docent, överläkare Kristina Källén
VO Neurologi
Skånes universitetssjukhus, Lund
221 85 Lund

Överläkare Martin Lindberger
Neurologmottagningen
Danderyds sjukhus
182 88 Stockholm

Överläkare Staffan Lundberg
Barnneurologisektionen
Akademiska barnsjukhuset
751 85 Uppsala

Specialistläkare Anders Lundgren
VO Neurologi
Skånes universitetssjukhus
221 85 Lund

Överläkare Johan Lundgren
Barn- och ungdomssjukhuset
Skånes universitetssjukhus, Lund
221 85 Lund

Överläkare Isa Lundström
Barn- och ungdomskliniken
Norrlands universitetssjukhus
901 85 Umeå

Överläkare Mikael Lundvall
Barnmedicin 3
Neuropediatrik verksamhet
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Professor, överläkare Kristina Malmgren
Neurologkliniken
Sahlgrenska universitetssjukhuset/Sahlgrenska
413 45 Göteborg

Överläkare Anders Nilsson
Neurologkliniken
Universitetssjukhuset i Örebro
701 85 Örebro

Specialistläkare Dag Nilsson
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Docent, överläkare Ingrid Olsson
Barnneurologi
Drottning Silvias Barn- & ungdomssjukhus
Sahlgrenska universitetssjukhuset
416 85 Göteborg

Biträdande överläkare Tommy Stödberg
Neuropediatrik verksamhet
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Docent Juliette Säwe
SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657
103 59 Stockholm

Professor, överläkare Torbjörn Tomson
Neurologkliniken
Karolinska universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm

Professor, överläkare Paul Uvebrant
Barnneurologi
Drottning Silvias Barn- & ungdomssjukhus
Sahlgrenska universitetssjukhuset
416 85 Göteborg

Docent, överläkare Per Åmark
Neuropediatrik verksamhet
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm