

# Läkemedelsbehandling av epilepsi

## – bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Epilepsi – definitioner, klassifikation och epidemiologi

Lars Forsgren

### Sammanfattning

Epilepsi innebär förekomst av upprepade, minst två, epileptiska anfall som är oprovocerade, utan någon uppenbar yttre orsak. Epileptiska anfall kan vara generaliserade, fokala eller okänt om anfallen är generaliserade eller fokala eller bådadera. Tonisk-kloniska anfall, absenser och myoklona anfall är de vanligaste generaliserade anfallsformerna. Fokala anfall är begränsade till ena hjärnhalvan men kan ibland sprida sig till andra hemisfären och ge upphov till ett bilateralt konvulsivt anfall. Beroende på lokaliseringen av olika funktioner i specifika delar av hjärnan kan fokala anfall yttra sig på många sätt. Varje individ har dock ett tämligen stereotyp anfallsmönster. Baserat på orsaker klassificeras epilepsi som genetisk epilepsi, strukturell/metabolisk eller epilepsi av okänd orsak.

Ungefär 0,6–0,7 % av befolkningen har aktiv epilepsi (förekomst av oprovocerade epileptiska anfall under de senaste åren och/eller pågående epilepsimedicinering). Det innebär att Sverige har cirka 60 000 personer med epilepsi, varav cirka 50 000 vuxna och 10 000 barn. Epilepsi kan debutera i alla åldrar. Andelen årligen nydebuterade är högst under det första levnadsåret och från 65-årsåldern och därefter. Incidensen är cirka 50/100 000 vilket i Sverige innebär ungefär 4 500–5 000 nya fall årligen, varav cirka 1 000 barn. Orsaken till epilepsi är okänd hos cirka 40 %. Den vanligaste kända orsaken är stroke. Andra vanliga orsaker är tidig hjärnskada som förutom epilepsi manifesteras som förståndshandikapp och/eller cerebral pares, cerebral tumör, degenerativa sjukdomar – främst demenssjukdomar, skalltrauma och meningit/encefalit. Anfallsfrihet i minst fem år erhålls hos 65–85 %. En något ökad mortalitet, två till tre gånger högre än i den allmänna befolkningen, finns vid epilepsi.

### Inledning

Det gemensamma för personer med epilepsi är förekomst av epileptiska anfall. I övrigt skiljer sig sjukdomsgruppen åt i en rad viktiga faktorer, bland annat i orsaker, insjuknandeålder, typ av epileptiska anfall och prognos.

### Definitioner

#### Epilepsi

Epilepsi innebär förekomst av upprepade epileptiska anfall som är oprovocerade, utan någon uppenbar yttre orsak. 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 cerebrala cortex. Denna abnorma elektriska aktivitet kan ibland registreras med elektroencefalografi (EEG) som repetitiva, synkrona urladdningar med karakteristisk form.

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. Orsaker till 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 (1). Sådana anfall betraktas som ett symptom på en underliggande tillfällig störning och när denna är överstämmanden finns det inte längre någon ökad risk för anfall. Det förekommer relativt ofta att personer som enbart haft akuta symtomatiska 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 provocerade, akuta symtomatiska, och inte som epilepsi ges i Tabell I.

**Tabell I. Exempel på tillstånd då epileptiska anfall bör uppfattas som provocerade, akuta symtomatiska, och inte som epilepsi.**

Feber hos barn.

Abstinensfas efter alkohol och läkemedel (till exempel bensodiazepiner).

Intag av vissa droger (till exempel kokain) eller läkemedel (till exempel tricykliska antidepressiva) och vissa intoxicationer (alkohol, kolmonoxid).

Akutfasen av stroke (första sju dagarna).

Akutfasen efter skalltrauma (första sju dagarna).

Aktiva fasen av meningit eller encefalit.

Postoperativa fasen efter intrakraniell operation.

Metabola störningar (till exempel elektrolyttrubbningar, hypoglykemi, uremi, cerebral anoxi, eklampsi).

**Enstaka och upprepade anfall**

En person som bara haft ett oprovocerat epileptiskt anfall får som regel inte diagnosen epilepsi eller insätts på profylaktisk behandling med antiepileptiska läkemedel. Anledningen är att ett första anfall i regel är ett engångsfenomen. Cirka 60 % av personer med ett första anfall får inga ytterligare anfall. Däremot riskerar de flesta, över 70 %, som haft två oprovocerade anfall att drabbas av ytterligare anfall, vilket som regel motiverar behandling i denna grupp. Exempel på undantag från ovanstående praxis med insättning redan efter ett första anfall kan vara patienter med hjärntumör. Vid ett vanligt epilepsisyndrom hos barn, benign epilepsi med Rolandic spikes (BECT), kan man däremot avstå från behandling trots flera anfall.

Det har föreslagits att epilepsi ska definieras som en åkomma i hjärnan som karakteriseras av en varaktig predisposition att generera epileptiska anfall. Med denna definition inkluderas även personer som endast haft ett anfall (2). Problemet med denna definition är att det i praktiken är mycket svårt att i det enskilda fallet veta hur stor risk denna ”varaktiga predisposition” ger för fortsatta anfall. Den bästa information som finns för att bedöma om en individ har en varaktig predisposition för fortsatta anfall är förekomst av ett andra epileptiskt anfall (3).

**Klassifikation**

**Anfallstyper**

Epileptiska anfall kan indelas i tre grupper: generaliserade anfall, fokala anfall och okänd anfallstyp (oklart om anfallen är generaliserade eller fokala eller bådadera). Klassificeringen av anfallstyper baseras på hur anfallen manifesteras kliniskt och EEG-bilden.

**Generaliserade anfall**

Generaliserade anfall startar i delar av hjärnan som leder till en snabb spridning av den epileptiska aktiviteten i bilaterala nätverk till hjärnans båda hemisfärer. Hela eller stora delar av cortex engageras. Dessa anfall har tidigare kallats primär-generaliserade anfall. Generaliserade anfall indelas i olika typer enligt Tabell II. Tonisk-kloniska anfall, absenser och myoklona anfall är de vanligaste generaliserade anfallsformerna.

**Tabell II. Generaliserade anfall indelas i olika typer.**

Tonisk-kloniska anfall

Absenser

Myoklona anfall

Kloniska anfall

Toniska anfall

Atoniska anfall

**Tonisk-kloniska anfall**

Tonisk-kloniska anfall är den mest dramatiska anfallsformen som börjar plötsligt med generell epileptisk aktivitet i båda hemisfärerna, och yttrar sig i en kort muskelryckning följt av den toniska fasen med stelhet i hela kroppen som vanligen varar 10–30 sekunder. Den följs av den kloniska fasen som vanligen är 30–60 sekunder och karakteriseras av symmetriska ryckningar i hela kroppen, med avtagande frekvens. När anfallet upphör slappnar all muskulatur av och patienten blir stilla. Själva anfallet, den iktala fasen, är då över och den epileptiska aktiviteten i hjärnan har upphört. Den postiktala fas som sedan följer kännetecknas av initial okontaktbarhet varefter vakenhetsgraden successivt stiger inom några minuter med eventuell konfusion som kan vara i timmar. I början av den postiktala fasen kan urin- eller fecesavgång ske.

**Absenser**

Absensanfall kännetecknas av plötslig medvetandestörning med okontaktbarhet. Denna anfallstyp debuterar nästan alltid i barndagen och hos många upphör anfallen innan vuxenåldern. Anfallen varar i regel i 5–15 sekunder och slutar plötsligt. Graden av medvetandestörning kan variera från total till subtil. Under anfallen kan diskreta motoriska fenomen förkomma, till exempel små ryckningar i ansiktsmuskulatur och ögonlock, smackningar, tuggande, sväljningar eller minskad muskeltonus i nacken. Anfallsfrekvensen kan vara hög, flera hundra anfall per dag. EEG-bilden hos personer med absensanfall är typisk med tre per sekund spike and wave-mönster.

Atypiska absensanfall har ett annat EEG-mönster än vad som beskrivits ovan, och är ofta kopplade till mer påverkan på muskeltonus (ökad eller sänkt) än vanliga absensanfall.

### Myoklona anfall

Myoklona epileptiska anfall består av upprepade korta symmetriska muskelryckningar, vanligen bara i armarna. Föremål kan tappas. Medvetandet är inte påverkat. Myoklona anfall förekommer vid flera olika epileptiska syndrom. Det vanligaste syndromet med myoklonier är juvenil myoklon epilepsi. Denna epilepsiform debuterar vanligen mellan 10 och 20 års ålder, med högst anfallsfrekvens i samband med uppvaknandet på morgonen. De flesta med denna epilepsiform har också enstaka tonisk-kloniska anfall och mycket korta absensanfall kan också förekomma.

### Fokala anfall

Fokala anfall startar i ett neuronalt nätverk som är begränsat till ena hjärnhalvan. Anfallsaktiviteten kan vara begränsad till ett litet område eller mera spritt i hemisfären. Beroende på lokaliseringen av olika funktioner i specifika delar av hjärnan kan fokala anfall yttra sig på många sätt. Varje individ har dock som regel ett tämligen stereotypt anfallsmönster.

Fokala anfall kan ibland sprida sig till andra hemisfären och ge upphov till ett bilateralt konvulsivt anfall. Sådana anfall kallas också fokala anfall med sekundär generalisering. De flesta med bilateralt konvulsiva anfall, särskilt när anfällen uppträder i vuxen ålder, har fokala anfall med sekundär generalisering och inte ett generaliserat tonisk-kloniskt anfall med bilateral anfallsaktivitet från starten.

Tidigare klassifikationer av fokala anfall har för dessa använt begreppet partiella anfall, med undergrupperingen enkla eller komplexa partiella anfall (4). 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 (5). Fokala anfall kan benämnas och indelas enligt Tabell III med precisering av subjektiva och iakttagbara anfallstrytningar.

### Okänd anfallstyp

Hit räknas epileptiska spasmer (inkluderande bland annat infantil spasm) och andra anfallstyper där oklarhet råder om anfällen är fokala, generaliserade eller bådadera.

### Epilepsier

Klassifikationen av epilepsier baseras på anfallssjukdomens orsak. Tre kategorier finns:

1. Genetisk epilepsi (tidigare benämnd idiopatisk epilepsi). Denna klassificering är möjlig att använda för de idag fåtaliga fall med epileptiska anfall som orsakas av identifierade mutationer och/eller en påtaglig familjär förekomst. Exempel på epilepsier som klassificeras som genetiska är absensepilepsi hos barn, autosomal dominant nattlig frontallobsepilepsi (ADNFLE) och Dravet syndrom (5).
2. Strukturell/metabolisk epilepsi (tidigare benämnd symptomatisk epilepsi). Detta gäller främst personer med epilepsi som drabbats av en sjukdom eller skada som lett till en strukturell påverkan på hjärnan före epilepsidebutten och där studier visat en ökad epilepsirisk (till exempel stroke eller skalltrauma med upprepade anfall efter första veckan).
3. Epilepsi av okänd orsak (tidigare benämnd kryptogen epilepsi). Hit räknas alla personer med epilepsi där orsaken ännu är okänd. Detta är i dagsläget den vanligaste formen av epilepsi.

För epilepsier där man utöver kännedom om anfallstyp och specifika EEG-karakteristika, även finner en typisk debutålder och prognos och eventuella andra typiska karakteristika, kan begreppet elektrokliniska syndrom användas (5).

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

### Epidemiologi

#### Prevalens

Ungefär 0,6–0,7 % av befolkningen, med en något mindre andel hos barn, har aktiv epilepsi. Aktiv epilepsi innebär att oprovocerade epileptiska anfall förekommit under de senaste åren och/eller att epilepsimedicinering fortfarande pågår trots längre anfallsfrihet. Detta innebär att i Sverige finns cirka 60 000 personer med epilepsi, varav cirka 50 000 är vuxna och 10 000 barn.

**Tabell III. Fokala anfall – benämning och indelning.**

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 bilateralt konvulsivt anfall (toniskt, kloniskt, eller tonisk-kloniskt).

## Incidens

Epilepsi kan debutera i alla åldrar. Andelen årligen nydebuterade med epilepsi (årlig incidens) är högst under det första levnadsåret och från 65-årsåldern och därefter. 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 årligen motsvarar att 1 000 barn nyinsjuknar i landet. Den genomsnittligt höga incidensen hos barn beror främst på mycket hög incidens under första levnadsåret. Incidensen är lägre hos äldre barn och vuxna upp till pensionsåldern. Därefter ökar incidensen kraftigt och överträffar för den äldsta delen av befolkningen alla andra åldersgrupper.

## Orsaker

Orsaken till epilepsi är oftast okänd. En svensk studie av vuxna med nyinsjuknade i epilepsi visade ingen påvisbar orsak hos 40 %. Den vanligaste kända orsaken är stroke. I en incidensstudie omfattande både barn och vuxna var epilepsin strokeorsakad hos 11 %. Hos personer som får epilepsi efter 60–65 års ålder är stroke orsaken i 28–45 %. En annan vanlig orsak till epilepsi är tidig hjärnskada som ger symtom redan tidigt i livet i form av utvecklingsstörning och/eller cerebral pares (8 %). Andra orsaker till epilepsi är hjärntumör (4–10 %), degenerativa sjukdomar – främst demenssjukdomar (4–10 %), skalltrauma (3–6 %), och meningit/encefalit (1–3 %).

## Prognos

För anfallsprognos efter ett första och andra oprovocerat anfall, se ovan Definitioner samt Enstaka och upprepade anfall. En långvarig, minst femårig anfallsfrihet erhålls så småningom hos 65–85 % av alla med epilepsi. I en studie fann man hos överlevande 20 år efter diagnosen att 50 % var anfallsfria och hade slutat medicinera, 20 % hade minst fem års anfallsfrihet med fortsatt anti epileptisk medicinering och 30 % hade fortsatta anfall (6). Den sämsta prognosen hade personer med andra tecken på hjärnskada. En något ökad mortalitet, två till tre gånger högre än i den allmänna

befolkningen, finns vid epilepsi. Den ökade mortaliteten är mest uttalad under de första åren efter diagnosen och främst relaterad till den bakomliggande orsaken. Hos yngre vuxna är plötslig oväntad död den vanligaste epilepsirelaterade dödsorsaken. Plötslig död är drygt 20 gånger vanligare hos personer med epilepsi än i den allmänna befolkningen.

## Samsjuklighet

I prevalenspopulationer med epilepsi har nästan hälften någon annan sjukdom/åkomma, oftast beroende på att den hjärnskada som orsakat epilepsin också leder till andra störningar. Utvecklingsstörning är det vanligaste associerade tillståndet och ses hos cirka 40 % av barn med epilepsi och hos 23 % av vuxna (7–9). Motoriska störningar, till följd av cerebral pares (CP) ses hos 21–23 % av barn med epilepsi, samt hos 9 % av vuxna. De flesta med både epilepsi och CP har också en utvecklingsstörning.

## Referenser

1. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–5.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2.
3. Beghi E, Berg A, Carpio A, et al. Comment on epileptic seizures and epilepsy: Definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:1698–1702.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
5. Berg A, Bercovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51:676–85.
6. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979;30:729–37.
7. Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992;33:450–8.
8. Steffenburg U, Hagberg G, Viggedal K, et al. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuroimpairments. *Acta Paediatr* 1995;84:1147–52.
9. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in Northern Sweden. *Seizure* 1996;5:139–46.

# Principer för farmakologisk behandling

Eva Kumlien, Ingrid Olsson

## Sammanfattning

Behandling av epilepsi hos barn och vuxna ska initieras och, när så är aktuellt, avslutas av läkare med kompetens inom området.

Behandlingen anpassas efter anfallstyp, epilepsisyndrom, etiologi samt förekomst av samsjuklighet och annan pågående mediciner. Den enskilda individens eller familjens livssituation bör beaktas, och behandlingen ske i samråd med patienten och för barn med vårdnadshavare.

Läkemedelsbehandlingen är *en* del av det totala omhändertagandet av patienten med epilepsi, vilket i övrigt innefattar tvärprofessionella insatser av ett epilepsiteam (1).

## Inledning

Målet vid behandling av epilepsi med läkemedel är att uppnå anfallsfrihet utan besvärande biverkningar. All behandling är individuell och beslutet att inleda behandling grundas på förmodad prognos. Den genomsnittliga prognosen är i allmänhet god och två tredjedelar av patienterna kan förväntas uppnå anfallsfrihet med läkemedel (2). Läkemedelsbehandlingen vid epilepsi är symtomatisk och anses inte påverka det bakomliggande sjukdomsförloppet. De flesta läkemedel mot epilepsi verkar genom att förhindra uppkomst och spridning av epileptisk aktivitet.

## När ska behandling påbörjas?

Profylaktisk läkemedelsbehandling är indicerad när diagnosen epilepsi fastställts, när förväntad nytta med behandlingen överväger nackdelarna och då man tagit ställning till om det är möjligt att förebygga anfall genom att undanröja anfallsprovocerande omständigheter. Frågan när man ska inleda antiepileptisk behandling är svår och måste vägas mot risken för patienten att få upprepade anfall. Man brukar vanligtvis inte behandla patienter som har haft ett enstaka epileptiskt anfall. Skälet till det är att risken att få ett andra anfall inom två till tre år efter ett första tonisk-kloniskt anfall har rapporterats vara mellan 23 % och 71 % (3). Risken att drabbas av ytterligare anfall ökar efter upprepade anfall. Antiepileptisk behandling har rapporterats minska risken för upprepning av anfall men ändrar inte prognosen på lång sikt (4–7). Undantag finns där risken för upprepade epileptiska anfall är stor. Riskfaktorer är fokal epilepsi, EEG-abnormiteter och neurologiska bortfall (8). Det är sällan motiverat med profylaktisk behandling i samband med sjukdom eller skada hos patienter som inte haft epileptiska anfall. Efter till exempel stroke och skalltrauma har studier visat att förebyggande behandling inte lett till någon riskreduktion för uppkomst av epilepsi (9,10).

I praktiken blir behandling oftast aktuell sedan patienten haft ett andra oprovocerat anfall och det finns inga belägg för att denna strategi skulle leda till försämrade långtidsprognos (5,7). För patienter som så småningom utvecklar medicinskt refraktär epilepsi har epidemiologiska studier dock visat, att chansen att bli anfallsfri är omvänt proportionell till antal anfall före behandlingsstart (8). Den mest sannolika förklaringen till detta är att patienter med många anfall har en epilepsisjukdom som i sig är mer svårbehandlad. I beslutet att inleda behandling bör också körkortsfrågor, konsekvenser för utbildning, yrkesliv, fritidsaktiviteter och eventuell gravitet vägas in.

## Principer för terapival

Valet av preparat baseras bland annat på anfallstyp och epilepsisyndrom. Särskild hänsyn måste också tas vid behandling av kvinnor i fertil ålder, vid graviditet samt vid samsjuklighet, som till exempel utvecklingsstörning, autism, ångest- och depressionssyndrom som är vanligt förekommande vid epilepsi. Ytterligare aspekter som måste beaktas är sjukdomar som kan påverka läkemedlens farmakokinetik (lever- och njursvikt). Val av läkemedel baseras också på patientens ålder. Äldre personer tolererar vissa läkemedel sämre avseende biverkningar (11). Det finns otillräckligt med data om farmakokinetik och risk för biverkningar hos barn (12). Hänsyn bör vidare tas till interaktioner med annan pågående mediciner (13). Ett särskilt problem utgörs av antiepileptika som metaboliseras via levern och har enzyminducerande eller enzyminhiberande verkan (14). Samtidig hormonbehandling kan också komplicera valet av antiepileptisk mediciner (15). Vissa av de nyare läkemedlen mot epilepsi har en mer fördelaktig farmakokinetisk profil med färre interaktioner jämfört med äldre preparat (16). Enskilda läkemedels biverkningsprofiler kan också vara avgörande för val av preparat.

## Monoterapi eller kombinationsbehandling?

Den allmänna uppfattningen är att behandling bör inledas med *ett* läkemedel (monoterapi) (2). Majoriteten av patienter som blir anfallsfria blir det med monoterapi, vilket är att föredra på grund av mindre biverkningar, mindre risk för interaktioner, bättre följsamhet samt lägre kostnad. En mindre andel individer har nytta av kombinationsbehandling (2,17). Synergieffekt finns påvisad mellan ett fåtal läkemedel (18,19). En av de mest använda är kombinationen lamotrigin och valproat (20).

## Dosering av antiepileptika och koncentrationsbestämning

Dosrekommendationer bygger på kliniska prövningar av effekt och tolerabilitet. Doserna måste emellertid individualiseras, och den kliniska erfarenheten är att det är bättre att



börja med låg dos och öka tills anfallsfrihet uppnåtts, förutsatt att det inte ger oacceptabla biverkningar. Det är visat att risken för oönskade effekter av medicinen kan minskas genom en långsam dosökning och en strävan efter lägsta effektiva dos (21).

Som beredningsform är tabletter eller kapslar att föredra, eftersom de medger en exakt dosering. De flesta barn över fem år kan svälja tabletter eller kapslar. För preparat som har en hastig absorption eller elimination rekommenderas depåpreparat för att få en jämn läkemedelskoncentration. Om man byter från en beredningsform till en annan bör man vara observant på att läkemedelsnivåer i serum kan förändras (22).

För en del preparat finns riktområden för serumkoncentration angivna. Dessa värden bör användas med urskiljning, därför att den individuella terapeutiska koncentrationen (det vill säga då patienten uppnått optimal anfallsreduktion utan besvärande biverkningar) kan ligga utanför detta intervall. En person kan också få dosrelaterade biverkningar, även om serumkoncentrationen inte är påtagligt hög. Situationer när det kan vara särskilt värdefullt att mäta läkemedelskoncentration är kontroll av dosökning av läkemedel med icke-linjär kinetik eller autoinduktion, vid terapivikt, interaktionsproblematik, misstanke om dosrelaterade biverkningar, under graviditet samt vid misstanke om bristande följsamhet. Ett exempel på det senare är om en tidigare välbehandlad patient kommer till sjukhus på grund av anfallsrecidiv (23).

## Biverkningar

Biverkningar vid antiepileptisk behandling är ett stort problem och information till patienten och anhöriga är viktig. De vanligaste dosberoende biverkningarna är CNS-relaterade och beroende av serumkoncentration och titreringshastighet. Genetisk predisposition, ålder samsjuklighet och annan behandling spelar också roll. Hos ett fåtal predisponerade individer förekommer idiosynkratiska ibland livshotande biverkningar som kan vara svåra att förutse. Regelbunden kontroll av laboratorieprover är inte motiverad, men däremot bör relevanta laboratorieprover kontrolleras före behandling och vid kliniska symtom som inger misstanke om biverkan. Det är viktigt att systematiskt fråga patienten och ibland anhöriga efter biverkningar då till exempel kognitiva och psykiatriska symtom inte alltid uppmärksammas av patienten själv.

## Strategi vid terapibyten

Om inte anfallsfrihet uppnås med det första preparatet eller om besvärande biverkningar uppträder, blir det aktuellt med terapibyten. Det saknas studier som grund till val av tillväggångssätt, som därför varierar. De flesta föredrar att titrera upp det andra läkemedlet till en rimlig underhållsdos och därefter successivt minska och sätta ut det första preparatet. Detta görs för att undvika anfall under utsättningsperioden, men det kan medföra risk för biverkningar av den tillfälliga kombinationsbehandlingen, och utvärdering av effekten kan ta lång tid (22).

## Läkemedelsresistens

En tredjedel av alla patienter med epilepsi uppnår aldrig anfallsfrihet (2). Skälen till detta kan vara många: felaktig diagnos, dålig följsamhet med medicinering, terapivikt på grund av biverkningar eller otillräcklig effekt eller terapiresistens. Det finns ingen självklar definition på läkemedelsresistent epilepsi, eftersom anfallsfrekvensen varierar vid olika epilepsisyndrom och vid olika åldrar. Dessutom kan epilepsin variera över tid hos den enskilda patienten (24). Ett förslag på definition av läkemedelsresistent epilepsi är att den föreligger när två adekvata och väl tolererade läkemedel, i optimala doser, prövats med utebliven effekt, antingen i monoterapi eller i kombination (25). Patienter med svårbehandlad epilepsi ska remitteras till regionspecialist för vidare utredning och behandling. I studier på vuxna med läkemedelsresistent epilepsi har det visat sig att ytterligare utprövning av antiepileptika kan ha positiv effekt (26). Denna läkemedelsbehandling bör dockskötas av erfaren epilepsispecialist (27). Barn som inte svarat på den initiala behandlingen ska också remitteras till epilepsiexpert, då dåligt kontrollerad epilepsi påverkar barnets utveckling negativt. Patienter med läkemedelsresistent epilepsi bör utredas med avseende på kirurgisk behandling.

## När kan man avsluta behandling?

Stödet från forskning för fasta riktlinjer avseende utsättning av läkemedel för epilepsi vid anfallsfrihet är svagt. I en kanadensisk studie uppskattas 61 % av vuxna och 69 % av barn kunna förbli anfallsfria utan medicinering efter ett till sex års anfallsfrihet (28). Det kan därför vara praktiskt att ta upp en diskussion om utsättning av behandling efter en viss tids anfallsfrihet, ett till två år hos barn (29) och fyra år hos vuxna (28). Risken för nya anfall är störst ett till två år efter utsättning. Vissa syndrom, till exempel benign epilepsi med centrotemporala spikes (rolandisk epilepsi) och absensepilepsi i barndomen, är förenade med god prognos. Andra epilepsityper såsom juvenil absensepilepsi och juvenil myoklon epilepsi kräver oftast livslång behandling. Vid fokal epilepsi, strukturella förändringar och avvikande EEG-fynd (barn) finns en ökad risk för anfallsrecidiv vid utsättning av medicinering (29). Beslutet att avsluta behandling tas i samråd med patienten eller föräldrarna. Körkort, yrke, fritidsaktiviteter och andra individuella skäl kan göra att man väljer att behålla medicinering trots en längre tids anfallsfrihet. Det saknas evidens för att ge rekommendationer angående under hur lång tid nertrappningen ska ske (30) men det är rimligt att sätta ut antiepileptisk medicinering långsamt under två till tolv månader för att undvika utsättningsanfall.

## Referenser

- 1 <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=227586>.
- 2 Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314–9.
- 3 Berg AT, Shinnar S. The risk of seizures recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–72.
- 4 First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993;43:478–83.
- 5 Camfield P, Camfield C, Smith S, et al. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia* 2002;43:662–3.

6. Marson A, Jacoby A, Johnson A, et al (MESS Study Group). Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007–13.
7. Leone MA, Solari A, Beghi E (FIRST Group). Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006;67:2227–9.
8. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. 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;5:317–22.
9. Beghi E. Overview of studies to prevent posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 10):21–6.
10. Kwan J, Wood E. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD005398.
11. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al.;VA Cooperative Study 428 Group. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868–73.
12. Chiron C, Dulac O, Pons G. Antiepileptic drug development in children: considerations for a revisited strategy. *Drugs* 2008;68:17–25.
13. www.janusinfo.se
14. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997;29:413–580.
15. Reddy DS. Clinical pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraceptives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:183–92.
16. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10:119–40.
17. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *New Engl J Med* 1985;13:145–51.
18. Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, et al. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983;40:797–802.
19. Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. 012 Study group. *Epilepsy Res* 1999;34:199–205.
20. Pisani F, Oteri G, Russo MF, et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40:1141–6.
21. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Spotlight on topiramate in epilepsy. *CNS Drugs* 2008;22:171–4.
22. Perrucca E. Principles of drug treatment in Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D eds. *The treatment of epilepsy*. Blackwell Science Limited. Oxford 1996 pp 152–68.
23. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. 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;49:1239–76.
24. Berg AT. Identification of pharmacoresistant epilepsy. *Neurol Clin* 2009;27:1003–13.
25. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069–77.
26. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382–9.
27. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375–81.
28. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia* 2008;49(S9):25–8.
29. Specchio LM, Beghi E. Should anti-epileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004;18:201–12.
30. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of anti-epileptic drugs. *The Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD005003.

Du vet väl att samtliga behandlingsrekommendationer finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Terapival vid nydebuterad epilepsi hos barn, vuxna och äldre

Paul Uvebrant, Elinor Ben-Menachem

## Sammanfattning

Val av läkemedel vid nydebuterad epilepsi hos barn, vuxna och äldre baseras på typ av anfall, patientrelaterade faktorer som ålder, samtidig sjukdom och medicinering samt läkemedelsegenskaper som effektivitet, farmakokinetik, interaktioner, säkerhet, tolerabilitet, beredningsformer och kostnad. Evidens för läkemedelseffekt kräver omfattande studier vilka ofta saknas, särskilt för de nyare läkemedlen och i synnerhet för barn. Evidensstudier ger ett begränsat beslutsunderlag men utgör ett värdefullt stöd vid val av läkemedel. Expertgruppen International League Against Epilepsy (ILAE) har bedömt ett stort antal läkemedelsstudier och angivit grad av evidens för effekt på fokala respektive generaliserade anfall samt i viss mån tolerabilitet. Information från dessa sammanställningar har tillsammans med faktorer som biverkningar, farmakologiska egenskaper och klinisk erfarenhet, legat till grund för de råd och synpunkter som presenteras.

För fokala anfall hos barn finns god evidens för effekt och gynnsam biverkningsprofil för oxkarbazepin som tillsammans med karbamazepin och lamotrigin kan rekommenderas som förstahandsval vid nydebuterade fokala anfall i denna åldersgrupp. För vuxna med fokala anfall finns förutom för karbamazepin och lamotrigin evidens för att levetiracetam har effekt och gynnsamma farmakologiska egenskaper. För äldre personer med fokala anfall finns stöd för att lamotrigin och gabapentin har effekt men även för karbamazepin givet i retardform vilket innebär att det tolereras bättre av denna biverkningskänsliga patientgrupp. Generaliserade anfall hos barn kan behandlas med valproat eller lamotrigin medan vuxna utöver dessa läkemedel, kan behandlas med topiramid. Det är ovanligt med debut av generaliserade anfall hos äldre men då det förekommer kan de behandlas i enlighet med rekommendationerna för vuxna. Förstahandsval vid behandling av absenser hos barn och ungdomar kan vara etosuximid, lamotrigin eller valproat.

Vid nydiagnostiserad epilepsi anges att cirka hälften av dem som behandlas kommer att bli anfallsfria på det först insatta epilepsiläkemedlet (1,2). Personer som blir anfallsfria är oftast inte intresserade av att byta medicin och vuxna som kan återgå till sina vanliga aktiviteter, inte minst bilkörning, vågar ibland inte sluta med sin medicinering för att se om anfallsfriheten består eller inte. Det kan således vara aktuellt med medicinering under många år och valet av det initiala läkemedlet behöver göras med omsorg och med hänsyn till såväl effekt som säkerhet och hur läkemedlet tolereras.

Vid val av anti epileptikum vid nydebuterad epilepsi kan anfallstyp eller epilepsisyndrom vara en utgångspunkt. Ibland kan det emellertid initialt vara svårt att avgöra vilken typ av anfall eller epilepsi som föreligger och ytterligare aspekter behöver beaktas vid val av preparat, såsom personens ålder, samtidig sjukdom eller funktionsstörning, liksom läkemedlets biverkningsprofil, farmakokinetik och beredningsformer samt pris.

En avgörande faktor är naturligtvis läkemedlets effekt. Hur effektivt förhindrar medicinen de epilepsianfall som skall förebyggas och hur stark är evidensen för att behandlingen är effektiv? Man brukar bedöma evidensgraden för medicinska effektmått genom att analysera hur läkemedelsstudier har genomförts. Randomiserade, dubbel-blinda och placebokontrollerade studier med tydliga definitioner samt inklusions- och exklusionskriterier, utförda på tillräckligt stora patientgrupper och med tillräcklig varaktighet har högst bevisvärde, medan anekdotiska fallbeskrivningar och okontrollerade studier har ett begränsat evidensvärde, se Tabell I och II (3).

Det finns emellertid betydande begränsningar vid användandet av evidensanalyser som enda metod vid val av preparat vid nydebuterad epilepsi. Evidensen avser i huvudsak effekt på en viss anfalls- eller epilepsityp samt tolerabilitet, men inte exempelvis biverkningar. På så vis kan preparat som fenytoin och fenemal visas vara lika effektiva för att förebygga anfall som karbamazepin eller lamotrigin, men där svårhanterlig farmakokinetik respektive ogynnsam biverkningsprofil inte framgår. Att läkemedelsprövning inte utförts enligt evidensskriterierna ovan betyder inte heller att läkemedlet saknar effekt. I den mån evidens för effekt föreligger, är det naturligtvis den bästa utgångspunkten för val av läkemedel. Internationella råd eller "guidelines" baseras på genomförda läkemedelsstudier och uppdateras återkommande. Den internationella expertgruppen ILAE (International League Against Epilepsy) presenterade 2006 (3) sin analys av förstahandsval av läkemedel vid nydebuterad epilepsi baserat på studier gjorda från 1940 till juni 2005. Dessa har 2010 uppdaterats med studier som tillkommit från juli 2005 till juni 2010 (Ben-Menachem, personligt meddelande). I dessa dokument samlas, granskas och evidensbedöms genomgångna läkemedelsprövningar. Det finns även behandlingsstudier med lägre evidensvärde där väsentlig information om effekter och bieffekter liksom patientrelaterade aspekter belyses på ett för preparatval användbart sätt. Som exempel på sådana studier kan nämnas de s.k. SANAD-studierna (4,5).

Framgångsrik behandling beror inte enbart på vilket läkemedel som väljs utan även på hur det introduceras. En för snabb insättning eller en dos som är högre än den lägsta effektiva kan medföra ökad risk för biverkningar och att läkemedlet väljs bort trots att det rätt introducerat skulle kunna ha inneburit anfallsfrihet utan negativa bieffekter (6,7).



Att starta med en låg dos som sedan ökas långsamt är önskvärt för de flesta epilepsiläkemedlen, en målsättning som motverkas av önskemålet att snabbt uppnå anfallsskydd.

Andra aspekter som behöver beaktas och som diskuteras i separata avsnitt är samtidig sjukdom, exempelvis lever- eller njursjukdom, liksom interaktionseffekter vid samtidig medicinering för annan sjukdom (8). Kognitiva funktionsstörningar och psykiatrisk sjuklighet är överrepresenterade vid epilepsi och kräver särskilda hänsynstaganden vid val av epilepsimedicinering, såväl avseende bieffekter som exempelvis doseringsförfarande.

Följande resonemang om förstahandsval vid nydebuterad epilepsi baseras på senast tillgänglig litteraturgenomgång (3–5, 7, 9–31) och utgår dels från de tre åldersgrupperna barn, vuxna och äldre, dels från anfallstyperna fokala och generaliserade anfall, inklusive absenser, medan preparatval vid specifika epilepsisyndrom diskuteras i ett separat avsnitt. Detta gäller även myokloniska, toniska och atoniska anfall som oftast ingår tillsammans med andra anfallstyper som del i epilepsisyndrom.

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

Klass	Kriterier
I	Prospektiva randomiserade kontrollerade studier eller metaanalyser på representativa patientgrupper som motsvarar samtliga sex kriterier: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primär resultatvariabel: effekt</li> <li>2. Behandlingsduration: &gt; 48 veckor</li> <li>3. Dubbel-blinddesign</li> <li>4. Statistiskt signifikanta effekter</li> <li>5. Patienter skall inte exkluderas även om exempelvis anfall motiverar förändrad behandling</li> <li>6. Adekvat statistisk analys</li> </ol>
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.

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

Evidenskriterier	Evidensgrad	Bedömning	Rekommendation
En eller fler klass I-studier eller meta-analyser, eller två eller fler klass II-studier.	A	Läkemedlet har visat 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 in-effektivt eller medföra risker för försämring.	Läkemedlet skall inte användas för initial monoterapi.

## Fokala anfall

### Fokala anfall hos barn

Baserat på de evidenskriterier som beskrivs i Tabell II (3) finns underlag för att oxkarbazepin kan vara ett lämpligt förstahandsval vid fokala anfall hos barn (evidensgrad A) (9–11). Med lägre evidensgrad finns karbamazepin (12), valproat (13), topiramamat (14,15), fenemal, fenytoin, vigabatrin samt lamotrigin (16,17). När det gäller lamotrigin fann man i SANAD-studien (4) att detta läkemedel hade kliniska fördelar som innebär att man där rekommenderar det som ett förstahandsval vid fokala anfall. Denna slutsats berörde dock i första hand vuxna och äldre patienter. För vuxna har levetiracetam etablerat sig som ett möjligt förstavalalternativ vid fokala anfall (18). På barnsidan saknas fortfarande tillräcklig dokumentation för en sådan rekommendation men studier som genomförts, exempelvis Perry et al. (19), talar för att läkemedlet kan komma att bli ett förstahandsval även för barn. Särskilt för yngre barn utgör beredningsformer en viktig faktor då de kan ha svårt att ta exempelvis stora tabletter.

### Fokala anfall hos vuxna

Karbamazepin (20,21), levetiracetam (18) och fenytoin har påvisad effekt som initial monoterapi för vuxna med nydiagnosticerade partiella anfall (evidensnivå A). På evidensnivå C finns lamotrigin, oxkarbazepin, topiramamat (4,22,23), fenemal och vigabatrin och där lamotrigin enligt SANAD-studien (4) anses sammantaget ha bäst förutsättningar att fungera som förstahandspreparat. Valproat har också effekt som initial monoterapi vid dessa anfall (evidensnivå B) (20).

### Fokala anfall hos äldre

Baserat på tillgängliga läkemedelsstudier utgör lamotrigin (24) och gabapentin (25) de preparat som visat effekt som initial monoterapi för äldre med fokala anfall på evidensnivå A. Det finns också stöd på evidensnivå C för karbamazepin i retardform (26) och på nivå D för valproat och topiramamat. Förstahandsvalet av läkemedel för äldre baseras i hög grad på patientspecifika kriterier som samsjuklighet, annan medicinering och liknande då evidensbedömningarna inte specifikt beaktar dessa aspekter (8).

## Generaliserade anfall

### Generaliserade tonisk-kloniska anfall hos barn

Det saknas läkemedelsstudier med de högre evidensgraderna A och B avseende effekt på generaliserade tonisk-kloniska anfall hos barn. Med evidensgrad C, det vill säga med möjlig effekt, finns läkemedlen valproat, karbamazepin, topiramamat (14), fenemal och fenytoin, medan lamotrigin och oxkarbazepin har evidensgrad D. Avseende karbamazepin och fenytoin finns studier som anger att dessa preparat kan utlösa eller förstärka generaliserade tonisk-kloniska anfall.

SANAD-studien (5) anger att valproat tolererades bättre än topiramamat och var mer effektivt än lamotrigin, varför man där rekommenderar valproat som förstaval vid generaliserad epilepsi. Rekommendationen rör dock inte specifikt barn. Även levetiracetam kan komma att visa sig användbart som förstahandsval vid denna typ av epilepsi.

### Absenser hos barn

Etosuximid och valproat har evidensgrad A och lamotrigin evidensgrad C vid absensanfall hos barn (27,28). En aktuell artikel av Glauser och medarbetare i *New England Journal of Medicine* 2010 (29) anger att etosuximid och valproat var mer effektiva än lamotrigin och att etosuximid hade färre biverkningar än valproat och därför sammantaget hade störst fördelar. Att beakta är dock att etosuximid troligen inte skyddar mot de generaliserade tonisk-kloniska anfall som ibland förekommer vid absensepilepsi. Gabapentin har visats vara ineffektivt (evidensgrad F) och följande preparat kan utlösa eller förstärka absensanfall: karbamazepin, oxkarbazepin, fenemal, fenytoin och vigabatrin.

### Vuxna med generaliserade tonisk-kloniska anfall

Avsaknad av studier gör att underlag för preparatval med evidensgrad A och B saknas. På C-nivå, det vill säga preparat med möjlig effekt som initial monoterapi för vuxna med generaliserade tonisk-kloniska anfall, finns lamotrigin, valproat, topiramamat, karbamazepin, oxkarbazepin, fenemal och fenytoin. Av dessa har karbamazepin och fenytoin misstänkts kunna utlösa eller förstärka tonisk-kloniska anfall, varför de skall användas med försiktighet. På evidensnivå D, det vill säga med möjlig effekt, finns levetiracetam, gabapentin och vigabatrin. I SANAD-studien (5) bedöms valproat vara bättre tolererat än topiramamat och mer effektivt än lamotrigin och anges där som förstahandsval vid generaliserad epilepsi med förbehållet att man för kvinnor i barnafödande ålder behöver beakta risken för fosterpåverkan, varför lamotrigin i dessa fall anses mer lämpligt. Topiramamat (30,31) kan också användas.

### Äldre med generaliserade tonisk-kloniska anfall

Generaliserad epilepsi debuterar sällan vid hög ålder varför ställningstagande till behandling är ovanlig i denna åldersgrupp. Om så är fallet gäller samma synpunkter som beskrivits för vuxna (5, 24–26), men liksom vid fokala anfall baseras läkemedelsvalet vid behandling av äldre i stor utsträckning på patientrelaterade faktorer som samtidig medicinering och hälsotillstånd (6,8).

Sammanfattande råd för val av läkemedel vid nydebuterad epilepsi hos barn, vuxna och äldre där utöver grad av evidens för effekt också vägts in biverkningar, farmakologiska aspekter, klinisk erfarenhet och i viss mån kostnad, presenteras i Tabell III och IV.

**Tabell III. Läkemedelsalternativ vid nydebuterad epilepsi med fokala anfall hos barn, vuxna och äldre. Evidensgrad anges inom parentes.**

Fokala anfall	Läkemedel som kan övervägas som förstahandsval vid nydebuterad epilepsi med fokala anfall
Barn	Oxkarbazepin (A), karbamazepin (C), lamotrigin (C)
Vuxna	Karbamazepin (A), levetiracetam (A), lamotrigin (C)
Äldre	Lamotrigin (A), gabapentin (A), karbamazepin (retardform) (C)

**Tabell IV. Läkemedelsalternativ vid nydebuterad epilepsi med generaliserade anfall hos barn, vuxna och äldre. Evidensgrad anges inom parentes.**

Generaliserade anfall	Läkemedel som kan övervägas som förstahandsval vid nydebuterad epilepsi med generaliserade anfall
Barn	Valproat (C), lamotrigin (D)
Barn absenser	Etosuximid (A), valproat (A), lamotrigin (C)
Vuxna och äldre	Valproat (C), lamotrigin (C), topiramet (C)

**Referenser**

- Mattsson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313(3):145–51.
- Kwan P, Brodie KJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094–120.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, 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* 2007;369(9566):1000–15.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. 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.
- Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005;19(11):897–908.
- Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003;60(2):196–202.
- Levy RH, Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol* 2007;81:235–51.
- Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27(3):205–13.
- Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006453.
- Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003615.
- de Silva M, MacArdle B, McGowan M, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347(9003):709–13.
- Verity CM, Hosking G, Easter DJ, et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* 1995;37(2):97–108.
- Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007;22(6):693–9.
- Wheless JW, Neto W, Wang S, et al. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol* 2004;19(2):135–41.
- Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, et al. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006;66(9):1310–7.
- Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001031.
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, et al. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68(6):402–8.
- Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol* 2008;23(5):515–9.
- Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, et al. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(6):682–7.
- Steinhoff BJ, Ueberall MA, Siemes H, et al. 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.
- Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345(8948):476–9.
- Nieto-Barrera M, Brozmanova M, Capovilla G, et al. A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;46(2):145–55.
- 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 Res* 1999;37(1):81–7.
- Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64(11):1868–73.
- Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, et al. 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.

**Referenser, forts.**

27. Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45(9):1049–53.
28. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003032.
29. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362(9):790–9.
30. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005;112(4):214–22.
31. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107(3):165–75.

## Terapival vid behandlingssvikt

Kristina Källen, Per Åmark

### Sammanfattning

Vid behandlingssvikt föreslås i första hand övergång till alternativ monoterapi. Valet av nytt epilepsiläkemedel baseras på graden av evidens för behandling av generaliserad respektive fokal epilepsi i enlighet med terapival vid nydebuterad epilepsi. Förutom graden av evidens tas även hänsyn till patientens ålder, kön, samsjuklighet, annan samtidig läkemedelsbehandling och speciella aspekter som föreligger vid vissa anfallstyper och syndrom. Endast om minst två läkemedel givna i monoterapi har sviktat föreslås övergång till tilläggsbehandling. Liksom vid monoterapi måste terapival för tilläggsbehandling ske med hänsyn till epilepsityp. 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 vi saknar metoder att i förväg avgöra vilken patient som kan förväntas svara på ett speciellt läkemedel eller specifik kombination. Ett bra underlag för rangordning saknas och patienter med svårbehandlad epilepsi måste därför systematiskt pröva olika tilläggsbehandlingar med målsättning att uppnå tillfredsställande behandlingseffekt. Polyterapi med fler än två läkemedel bör som regel undvikas.

### Vad är behandlingssvikt?

Behandlingssvikt föreligger om ett anfallsrecidiv inträffar efter påbörjad läkemedelsbehandling mot epilepsi, förutsatt att behandlingen utprovats på ett riktigt sätt. En adekvat utprovning innefattar att rätt läkemedel valts med hänsyn till anfallstyp och epilepsidiagnos, att utprovning ordinerats med kunskap om insättningshastighet och upptrappnings-schema. Efter titrering upp till förmodad effektiv dosnivå ska utvärderingen av effekten göras under tillräckligt lång tid. Hur lång tid en ny medicin måste utvärderas efter uppnådd jämviktsnivå relaterar i första hand till anfallsfrekvensen före behandlingsstart. Som tumregel tillämpas ”regeln om tre”, det vill säga interventionen har sannolikt haft en klinisk effekt om anfallsfrihet föreligger under en tidsperiod som motsvarar tre gånger tiden för anfallsintervallet före behandlingsstart.

Vid mångårig epilepsi kan anfallskontrollen variera, perioder med längre tids anfallsfrihet kan växla med perioder med dålig anfallskontroll. Ibland kan sådana fluktuationer vara en följd av naturalförloppet hos den bakomliggande grundsjukdomen. Läkemedelsbehandling mot epilepsi kan också svikta av andra skäl, till exempel psykogena anfalls-

symtom, dålig patientföljsamhet till givna ordinationer, eller till följd av att patienten har utvecklat en refraktär epilepsi med farmakoresistens. Orsaken till behandlingssvikt måste alltså noggrant kartläggas innan beslut tas om lämplig åtgärd: justering av titreringshastighet, omvärdering av diagnosen, kontroll av ordinationsföljsamhet, doshöjning av tidigare ordinerat epilepsiläkemedel, eller övergång till alternativt epilepsiläkemedel alternativt till icke-farmakologiska behandlingsalternativ.

### Läkemedelsval vid behandlingssvikt

Läkemedlet måste vara anpassat både till patientens epilepsidiagnos och till den anfallstyp som ska behandlas. Vid primärgeneraliserad epilepsi kan vissa läkemedel vara anfallsprovocerande; ett exempel är karbamazepin vid juvenil myoklonisk epilepsi (1). Vid fokal epilepsi kan vissa läkemedel vara ineffektiva, till exempel ethosuximid som bara är verksamt mot absensanfall vid primärgeneraliserad epilepsi. Evidens ska finnas för att det valda läkemedlet är effektivt i den givna kliniska situationen.

Vid behandlingssvikt på första väl tolererade monoterapi kan man antingen välja en alternativ monoterapi, eller en kombinationsbehandling. Det finns idag inget underlag som entydigt talar för att endera alternativet är överlägset. En mindre observationsstudie från år 2000 visade att 6/35 patienter uppnådde anfallsfrihet genom byte till annan monoterapi, 11/42 genom introduktion av kombinationsbehandling (2). Deckers, et al. (3) randomiserade 130 patienter blint mellan monoterapi karbamazepin alternativt duoterapi karbamazepin/valproat, utan att kunna påvisa någon skillnad mellan grupperna i effekt och toxicitet. En större öppen randomiserad studie visade inga signifikanta skillnader mellan de två alternativa behandlingsstrategierna, varken för anfallskontroll eller för tolerabilitet (4).

### Alternativ monoterapi

Monoterapi har en rad fördelar även om effekt och tolerabilitet inte säkert är överlägsen en väl vald duoterapi vid behandlingssvikt. Det är lättare för patienten att hålla reda på ett läkemedel, vilket underlättar god följsamhet och om nya biverkningar uppträder råder det inget tvivel om vilket läkemedel som orsakat symtomen. Vi rekommenderar därför i första hand en övergång till alternativ monoterapi vid behandlingssvikt. Terapival vid övergång till alternativ monoterapi bygger på samma evidens som vid nydebuterad epilepsi. Rekommendationerna baseras på en bedömning av evidens avseende effekt och tolerabilitet gjord av en expertgrupp tillsatt av den internationella organisationen mot epilepsi, The International League Against Epilepsy (ILAE) (5). För detaljerad information avseende gradering av evidens hänvisas till bakgrundsinformationen för terapival vid nydebuterad epilepsi.

Ett omställningsschema förutsätter att det nya läkemedlet titrerats till en skyddande dos innan det tidigare insatta läkemedlet sätts ut (6). Omställningsfasen kan ge ett underlag för bedömning av effekten av kombinationsbehandling. Om en patient som varit anfallsfri under omställningsfasen får ett anfallsrecidiv efter seponering av det ursprungliga läkemedlet talar resultatet för gynnsam effekt av den duoterapi som tillämpats under omställningsfasen. Detta förutsätter att observationstiden varit tillräcklig i relation till den anfallsfrekvens som föregick omställningen.

### Kombinationsbehandling

Vid tilläggsbehandling kan de läkemedel som används i monoterapi kombineras. Dessutom är följande läkemedel registrerade för tilläggsbehandling vid fokala anfall: eslikarbazepinacetat, felbamat, lakosamid, pregabalin, vigabatrin och zonisamid. Av dessa har felbamat och vigabatrin så potentiellt allvarliga bieffekter att de endast bör användas i undantagsfall. Vid generaliserad epilepsi kan läkemedel som används i monoterapi kombineras; dessutom finns evidens för tilläggsbehandling med levetiracetam till valproat (7).

Studier som föregår godkännandet av nya epilepsiläkemedel värderar i allmänhet effekten genom att mäta 50 % anfallsreduktion under några månaders uppföljningstid. Direkt jämförande studier av effekt och tolerabilitet vid tilläggsbehandling saknas och i klinisk praxis måste valet av läkemedel

för tilläggsbehandling baseras på indirekta jämförelser mellan olika studier av effekt och tolerabilitet. Även om 50 % anfallsreduktion visar på effekt av det tillförda läkemedlet kan den kliniska betydelsen diskuteras. En rad studier har påvisat att anfallsfrihet är den parameter som har bäst korrelation till höga livskvalitetsmått (8). Andelen patienter som blir anfallsfria vid tilläggsbehandling är relativt liten oavsett vilket läkemedel som används. I en nyligen publicerad meta-analys granskades antiepileptikas nettoeffekt över placebo i tilläggsbehandlingsstudier (9). Evidensen för anfallsfrihet av tilläggsbehandling låg kring 6 % till fördel för epilepsiläkemedel. Mycket talar för att även dessa låga procenttal övervärderar nyttan av tilläggsbehandling. I ett flertal studier har andelen anfallsfria patienter inkluderat även de patienter som avbrutit studien i förtid, så kallade drop outs. Vid en eftergranskning av opublicerade data fann författarna en betydligt lägre andel anfallsfria patienter när enbart de som fullföljt respektive studie inkluderades i analysen (10).

Vid så kallad rationell tilläggsbehandling eftersträvas kombinationer som ger en förbättrad anfallskontroll utan ogynnsamma biverkningar. Målsättningen uppnås teoretiskt genom att kombinera preparat med olika verkningsmekanismer (11,12). En växande kunskap kring verkningsmekanismer har dock påvisat en stor komplexitet där flertalet epilepsiläkemedel har multipla och förmodligen ej helt kartlagda verkningsätt på receptor och jonkanalsnivå. Underlaget för rationellt terapival vid tilläggsbehandling är därför bristfälligt.

Terapivalet vid tilläggsbehandling bygger också på värderingen av andra farmakologiska egenskaper. Kunskaper om farmakokinetik är av betydelse vid förväntade metabola interaktioner (13). Fenobarbital, fenytoin och karbamazepin är enzyminducerande epilepsiläkemedel med hög interaktionsrisk. Även valproat, lamotrigin, topiramid, oxkarbazepin och zonisamid metaboliseras via levern. Vid tilläggsbehandling med läkemedel som huvudsakligen elimineras via njurarna kan man bortse från risken för metabola interaktioner. Gabapentin, lakosamid, levetiracetam, pregabalin och vigabatrin tillhör denna grupp. Fenytoin och valproat har båda en hög proteinbindning vilket kan kräva dossänkningar för att undvika biverkningar om dessa läkemedel kombineras. När lamotrigin kombineras med karbamazepin eller valproat krävs ofta justeringar av läkemedelsdos. Valproat har en uttalat hämmande effekt på lamotriginmetabolismen medan karbamazepin kraftigt förstärker lamotriginmetabolismen. Vid valproat/lamotriginkombination medför lamotrigindoser överstigande 200 mg per dygn höga serumkoncentrationsnivåer och en risk för toxiska biverkningar såsom yrsel, dubbelseende och balansstörning. Vid tillägg av karbamazepin till lamotrigin fordras en kompenserande höjning av lamotrigindos för att bibehålla samma serumkoncentrationsnivå.

Det vetenskapliga underlaget för synergistiska effekter vid vissa läkemedelskombinationer bygger på äldre och relativt begränsade patientmaterial. Den kombination som har bäst evidens för synergi är lamotrigin/valproatbehandling (14,15). Data från kombinationer med nyare läkemedel saknas. De epilepsiläkemedel som registrerats under de senaste tio åren har alla visat en anfallskontrollerande effekt i kliniska läkemedelsstudier vid tilläggsbehandling av patienter med svårbehandlad epilepsi men mångfalden av kombinationsmöjligheter medför att antalet patienter på varje duoterapi är



för litet för att statistiskt säkerställa skillnader mellan de många alternativen.

Polyterapi med fler än två läkemedel samtidigt bör endast tillämpas i undantagsfall, när särskilda skäl och individuell terapi visar att det kan vara till fördel. Vid tillstånd med flera olika anfallstyper kan ibland flera läkemedel behövas samtidigt för att få tillfredsställande effekt. Interaktionsproblematiken måste då särskilt beaktas. Polyfarmaci medför som regel större risk för biverkningar och begränsad chans till gynnsam effekt med förbättrad anfallskontroll (16,17).

## Farmakoresistent epilepsi

När anfallsrecidiv inträffar hos en patient som provat ett visst antal läkemedel på ett riktigt sätt är epilepsin per definition svårbehandlad. Men hur många läkemedel måste provas innan misstanken om farmakoresistens väcks? Och hur många läkemedelsbyten är det meningsfullt att göra vid behandling av farmakoresistent epilepsi?

En expertgrupp tillsatt av ILAE, professionens internationella organisation mot epilepsi, har nyligen föreslagit en ny definition för farmakoresistens. Enligt expertgruppen föreligger farmakoresistens när patienten ej uppnår varaktigt anfallsfrihet trots att två rätt valda, och väl tolererade, läkemedel mot epilepsi provats på ett adekvat sätt. Läkemedlen kan ha förskrivits antingen som monoterapi eller som kombinationsbehandling. Målgruppen för ILAEs arbete var i första hand kliniskt verksamma specialister som handlägger patienter med epilepsi. Den nya definitionen bygger på en rad förutsättningar samt att samstämmighet råder om vad som menas med rätt läkemedelsval, läkemedelsbiverkningar, rätt utförd utprovning och behandlingsmål (18).

Underlaget för definitionen vilar inte på stora, prospektiva, populationsbaserade långtidsstudier. Kunskapen har genererats genom att observationsstudier med kohorter av kliniska patientmaterial visat att chansen till anfallsfrihet minskar betydligt vid utebliven effekt av två väl utprovade läkemedel (18–22). Dock finns det mer optimistiska rapporter från två relativt nyligen publicerade retrospektiva studier (23,24). Även efter bristande anfallskontroll av fem till sex tidigare läkemedel sågs sex månaders remission hos kring 10 % av patienterna. Sannolikt har alla sex behandlingsalternativ inte utprovats i effektiv dos då även patienter med läkemedel utsatta till följd av biverkningar inkluderats i studierna.

Det är viktigt att identifiera patienter med svårbehandlad epilepsi i ett tidigt skede eftersom dessa bör diskuteras med läkare med stor erfarenhet av epilepsibehandling, lämpligen genom kontakt med epilepsigrupperna på regionnivå. Ibland kan förslag till rationellare farmakologisk behandling vara av stor betydelse för patientens livskvalitet, ibland kan andra icke-farmakologiska behandlingsalternativ såsom epilepsikirurgi eller vagusnervstimulator behöva diskuteras.

## Behandlingssvikt hos barn och äldre

*Vid behandling av barn* måste hänsyn tas till ålder, kön, neuropsykiatrisk samsjuklighet och läkemedlets biverkningsprofil samt även anfallstyp, epilepsisyndrom och eventuellt känd sjukdomsorsak.

I regel är valet av möjliga läkemedel relativt stort när första valda läkemedel sviktar. Vi föreslår att använda monoterapi vid val av såväl första som andra utbytesbehandlingen vid terapivikt. Vissa kombinationer är dock möjliga redan i detta skede grundat på farmakokinetiska och/eller farmakodynamiska hänsyn. De viktigaste exemplen är valproat/lamotrigin och valproat/bensodiazepiner. En del barn med mer komplicerad epilepsi har flera anfallstyper varför man ibland måste välja kombinationsbehandling.

När två, eller möjligen tre, försök gjorts med monoterapi finns ökad anledning att välja tilläggsbehandling med ledning av anfallstyp och syndrom. Likaså skall vid sviktande resultat efter två prövade terapiförsök en förnyad analys göras med tanke på: Rätt diagnos? Icke-epileptiska anfallsymtom? Föreligger möjlighet till kirurgisk behandling? Man ska överväga om alternativen vagusnervstimulering eller kostbehandling (ketogen kost/Atkins kost) kan vara aktuella för patienten.

Vid behandling av barn, särskilt de yngsta under cirka fyra års ålder, behöver man ta hänsyn till att halveringstiderna ofta är kortare och därför kan man behöva använda jämförelsevis högre doser relaterat till kroppsvikten.

Barn kan ofta få kognitiva och neuropsykiatriska biefteker eller försämring av redan existerande sådana symtom, undantagsvis förbättring.

## Första levnadsåret

Under de första 12–18 levnadsmånaderna debuterar en rad allvarliga och även mindre allvarliga syndrom. Den etiologiska bakgrunden är av största vikt när det gäller beslut om antiepileptikaval. Detta beror bland annat på biverkningspektrum med risk för allvarliga biverkningar. Vidare måste man i vissa fall ta hänsyn till risker för bland annat försämrad anfallssituation som bieffekt. Vissa epilepsisyndrom kan behandlas med för syndromet särskilt effektiva läkemedelsval, till exempel infantila spasmer/West syndrom. I denna åldersgrupp blir anfallsklassifikation och etiologisk diagnostik avgörande för läkemedelsvalet. Särskild hänsyn ska tas till biverkningsrisker med valproat och risk för anfallsprovokation av karbamazepin vid de generaliserade anfallsformerna, särskilt syndrom med myoklona symtom. Beträffande vissa svåra syndrom hos barn hänvisas till kapitlet om speciella syndrom.

*Vid behandling av äldre* måste särskilda hänsyn tas på grund av en med åldern ökande känslighet för läkemedelsbiverkningar. Äldre får en successivt nedsatt eliminationskapacitet till följd av minskande njurclearance och försämrad leverfunktion vilket ökar risken för biverkningar. Det finns inga studier avseende specifika läkemedels effekter vid behandlingssvikt hos patienter över 65 års ålder. Generellt rekommenderas av tolerabilitetsskäl lägre doser och långsammare titreringschema till de äldre. Monoterapi bör eftersträvas genom övergång till alternativ monoterapi istället för tilläggsbehandling.

Sjukdomspanoramat ser annorlunda ut hos den äldre populationen och det etiologiska spektrat domineras av epilepsi efter stroke. Hög samsjuklighet kräver en observans för möjliga interaktioner med andra läkemedel.

Läkemedel som elimineras via njurarna är ibland att föredra när patienten behandlas med en rad läkemedel på grund av samsjuklighet. För att undvika biverkningar vid nedsatt clearanse kan lågdosbehandling och längre dosintervall än vad som rekommenderas i FASS tillämpas.

## Referenser

- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain and Development* 2000;22(2):75–80.
- Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006;66(14):1817–29.
- Deckers CLP, Hekster YA, Keyser A. Monotherapy versus Polytherapy for Epilepsy: A Multicenter Double-Blind Randomized Study. *Epilepsia* 2001;42(11):1387–95.
- Beghi E, Gatti G, Tonini C, et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomized, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; 57(1):1–13.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE Treatment guidelines. *Epilepsia* 2006;47(7):1094–120.
- Garnett WR, St Louis EK, Henry TR, et al. Transitional polytherapy: tricks of the trade for monotherapy to monotherapy AED conversions. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(2):83–95.
- Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, et al. 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.
- Birbeck GL, Hays RD, Cui X, et al. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(5):535–58.
- Beyenburg S, Stawem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010;51(1):7–26.
- Gazzola D, Balcer L, French JA. Seizurefree outcome in randomized add-on trials of the new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48(7): 1303–7.
- French A, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia* 2009;(8):63–8.
- St Louis EK, Gidal BE, Henry TR, et al. Monotherapy to polytherapy: antiepileptic drug conversions through the spectrum of epilepsy care. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(2):75–6.
- Johannessen C, Patsalos P. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother* 2010;10(1):119–40.
- Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997;26(3):423–32.
- Pisani F, Oteri G, Russo MF, et al. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999;40(8):1141–6.
- Chen CC, Chiu PC, Chen MT. Reinvestigation and reduction of polytherapy in children with chronic seizures. *J Child Neurol* 2007;22(1):15–20.
- Holmes GL. Overtreatment in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 2002;52:35–42.
- 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.
- Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9:464–98.
- Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006;13(3):277–82.
- Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127(Pt 8):1774–84.
- Geerts A, Arts WF, Stroink H, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 2010;51(7):1189–97.
- Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382–9.
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375–81.

Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket  
2001–2010 finns på  
[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)



# Behandling av vissa epilepsisyndrom

Tove Hallböök

## Sammanfattning

Epilepsisyndrom med debut i barnaåldern kan definieras utifrån noggrann beskrivning av anfallstyp(er), ålder vid insjuknande, EEG-bild och ibland etiologi. Syftet med att urskilja ett epilepsisyndrom är att underlätta utredning och val av behandling, information till patient och familj samt bedömning av prognos. Underlaget för evidensbaserade behandlingsrekommendationer är dock ofta bristfälligt.

## Rolandisk epilepsi/benign barnepilepsi med centrotemporala spikes

I den typiska situationen med få anfall talar befintliga studier för att avvakta med förebyggande läkemedelsbehandling. 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 %. Vid frekventa anfall och anfall dagtid kan läkemedelsbehandling övervägas (1–3). Utifrån ILAEs behandlingsrekommendationer utgående från evidensbaserade data finns inga anti-epileptiska mediciner som uppfyller nivå A- eller B-evidens vid behandling av rolandisk epilepsi (4). Befintliga studier talar dock för att flertalet antiepileptiska mediciner har profylaktisk effekt framför allt mot sekundärt generaliserade anfall. Vid fokala anfall hos barn finns god evidens för effekt och gynnsam biverkningsprofil för karbamazepin, oxkarbazepin och lamotrigin varför detta kan rekommenderas som förstahandsval vid rolandisk epilepsi (5,6). God evidens talar också för att Sultiam (licenspreparat) kan rekommenderas som förstahandsval (7). Levetiracetam har etablerat sig som ett möjligt förstavalsalternativ vid fokala anfall hos vuxna. På barnsidan saknas fortfarande tillräcklig dokumentation för en sådan rekommendation (8,9).

Senare tids forskning talar för associerad neuropsykologisk komorbiditet hos barn med rolandisk epilepsi. Tillräcklig kunskap om hur neuropsykologisk komorbiditet påverkas av antiepileptisk medicinering direkt eller indirekt via påverkan på interiktal epileptiform aktivitet i EEG saknas. Beslut om antiepileptisk behandling bör tas individuellt utifrån behandlingsmål och värdering av risker och fördelar av medicinsk behandling (3–6).

Då rolandisk epilepsi anses ha en god prognos och flertalet barn endast uppvisar ett begränsat antal anfall rekommenderas tidigt utsättningsförsök efter ett till två års anfallsfrihet (10).

## Absensepilepsi i barnaåldern

Absensepilepsi i barnaåldern är den vanligaste genetiska epilepsin hos barn. Den anses ärftlig och drabbar i övrigt friska barn vid fyra till tio års ålder. Två tredjedelar är flickor. Prognosen är mycket god och > 80 % tillfrisknar. Anfallen

består av frekventa (10–100/dag), korta (< 30 sekunder) absenser med eller utan milda ögonlocksryckningar och total medvetandeförlust. Anfällen provoceras av hyperventilation (två till tre minuter). EEG-bilden är typisk med generaliserad synkron 3 Hz spike-wave-aktivitet och normal bakgrundsaktivitet (1,2). Tidigare studier på evidensnivå C enligt ILAE talar för etosuximid eller valproat som förstahandsval. Dessa kontrollerar mer än 80 % av anfällen. I en nyligen publicerad dubbelblind, randomiserad, kontrollerad studie kunde man visa att etosuximid och valproat var mer effektiva än lamotrigin och att etosuximid hade färre biverkningar än valproat och därför sammantaget hade störst fördelar. Vid otillräcklig effekt kan valproat och etosuximid kombineras. Vid valproatbehandling kan initialt höga doser upp till 60 mg/kg behövas som sedan kan sänkas utan att anfällen reciderar. Vid otillräcklig effekt eller biverkningar av valproat kan kombination med lamotrigin vara ett alternativ. Behandlingen syftar till anfallsfrihet och normaliserat EEG. Vissa antiepileptika som fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan förvärra anfallsituationen (4,11–14).

## Juvenil absensepilepsi

Juvenil absensepilepsi är en mindre vanlig genetisk epilepsi än absensepilepsi i barnaåldern. Pojkar och flickor drabbas lika. Insjuknandeåldern är senare (5–20 år) och frekvensen av absenser lägre (1–10/dag). De flesta utvecklar generaliserade tonisk-kloniska anfall och cirka 20 % utvecklar myokloniska anfall. EEG visar generaliserad 3–4 Hz poly spike-wave-aktivitet och normal bakgrundsaktivitet. Det är en livslång sjukdom med chans till anfallsfrihet vid behandling hos cirka 70–80 % (1,2). Studier på evidensnivå C enligt ILAE tillsammans med klinisk erfarenhet ger stöd för valproat som förstahandsval med tillägg av lamotrigin om generaliserade tonisk-kloniska anfall kvarstår och etosuximid vid kvarstående absenser (4,11–14). En öppen RCT (SANAD-studien) visade att valproat var effektivare vid genetisk epilepsi än både lamotrigin och topiramet men att topiramet var effektivare än lamotrigin. Resultaten var dock ej analyserade för specifika epilepsisyndrom (15). Valproats hormonella och teratogena effekter bör beaktas hos flickor från tonåren. Studier på vuxna (evidensnivå C) talar för att levetiracetam har god effekt och tolerabilitet (16–18). Vissa antiepileptika som fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan förvärra anfallsituationen.

## Juvenil myoklon epilepsi

Juvenil myoklon epilepsi är en av de vanligaste genetiska epilepsierna. Absenser debuterar vid 5–16 års ålder. Myoklonier ses framför allt i samband med uppvaknandet. Generaliserade tonisk-kloniska anfall tillkommer ofta efter ett par år. EEG visar korta (1–3 s) 3–6 Hz multipla poly spike slow-wave-komplex som provoceras av flimmerljus och sömnbrist. Juvenil myoklon epilepsi är lika vanlig hos flickor

och pojkar och anses vara en livslång sjukdom (1,2). En långtidsuppföljning 2007 visade att cirka 25 % av patienterna var anfallsfria utan medicinering efter 25 år (19). Information om anfallsprovocerande faktorer är en viktig del av behandlingen. Baserat på erfarenhet och studier med lägre evidensgrad anses valproat, trots avsaknad av RCT, vara mest effektivt mot alla tre typerna av anfall och rekommenderas som förstahandsmedel. Liksom vid juvenil absensepilepsi bör valproats hormonella och teratogena effekter beaktas hos flickor från tonåren. Andra preparat med låg evidensgrad som kan komma i fråga är lamotrigin, levetiracetam och topiramamat (15–18,20–22). Viss antiepileptika som fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin kan provocera myoklonier och absenser.

### Myoklon astatisk epilepsi/myoklon atonisk epilepsi/Dooses syndrom

I ILAEs nya klassifikation anses Dooses syndrom vara en genetisk epilepsi (1). Tidigare normalutvecklade barn (2/3 pojkar) mellan två och fyra år insjuknar med myoklona och atoniska anfall, atypiska absenser och icke-konvulsiva (myoklona-atoniska) status epileptikus. En tredjedel har epilepsi i släkten och två tredjedelar har haft feberutlösta generaliserade tonisk-kloniska anfall. EEG visar i samband med anfall generaliserad 2–5 Hz spike-wave, poly spike-wave och slow-wave-aktivitet med hög amplitud. Bakgrundsaktiviteten i EEG är ofta normal. Efter ett par år stabiliseras anfallssituationen och de flesta blir anfallsfria. Mer än hälften av barnen utvecklar stora kognitiva problem, ataxi och dysartri. RCT saknas. Utifrån mindre fallstudier rekommenderas valproat i första hand med tillägg av lamotrigin och etosuximid vid atypiska absenser, topiramamat vid atoniska anfall och levetiracetam vid myoklonier (23–27). Bensodiazepiner kan också övervägas. Ketogen kost bör tidigt övervägas (28). Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra myoklonier och bör undvikas. Även lamotrigin kan förvärra myoklonier.

### Infantila spasmer/Wests syndrom

Wests syndrom är en åldersrelaterad encefalopati. Den karaktäriseras av anfall i form av infantila spasmer, ett kraftigt avvikande EEG i form multifokala högvoltiga spikes och slow-wave-komplex och en abnormt långsam bakgrund, så kallad hypsarytmi, samt avstannad utveckling. Prognosen anses pessimistisk och avhängig bakomliggande etiologi. Cirka 60 % utvecklar andra typer av anfall, hälften utvecklar en permanent motorisk påverkan och 2/3 får en måttlig till svår kognitiv och beteendepåverkan. De cirka 20 % med initial normal utveckling och okänd etiologi anses ha bäst prognos och kallas idiopatiska. Vanliga orsaker till symtomatiskt Wests syndrom är pre-, peri-, postnatal hjärnischemi, kortikal dysplasi, tuberös skleros, kromosomal avvikelse, kongenital infektion, neurometabol sjukdom, hypotalamus-hamartom (1,2,29,30).

Behandlingen syftar till klinisk spasmfrihet och fullständig regress av hypsarytmi i EEG. Övertygande placebokontrollerade RCT saknas men utifrån data av lägre evidensgrad är tetrakosaktid i depåberedning intramuskulärt (Synacthen

Depot) och vigabatrin förstahandsalternativ. Vid tuberös skleros rekommenderas i första hand vigabatrin och i övriga fall tetrakosaktid. En multicenterstudie som utvärderar kombinationsbehandling pågår. För tetrakosaktid saknas stöd för högre doser än 0,25–0,5 mg varannan dag. För vigabatrin finns evidens för snabbare effekt av behandling med högdos (100–150 mg/kg) jämfört med lägre dos.

Förutom vid tuberös skleros föreslås som förstahandsval 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. Vid utebliven eller otillräcklig effekt kliniskt och EEG-mässigt efter en vecka adderas vigabatrin (75–150 mg/kg). Vid tuberös skleros inleds behandlingen med vigabatrin. Vid utebliven eller otillräcklig effekt efter två veckor adderas tetrakosaktid. Vid god effekt av vigabatrin bör behandling ges i lägsta möjliga dos 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 (p.o. ex tempore-beredning) i tre dagar bör därför övervägas tidigt vid idiopatiska spasmer, eventuellt redan innan tetrakosaktidbehandling inleds (31–37). Om utebliven behandlingseffekt bör epilepsikirurgi och ketogen kostbehandling övervägas (38,39). Vid tillkomst av/övergång till andra anfallstyper och annan patologi än hypsarytmi i EEG rekommenderas annan för anfallen passande antiepileptisk behandling.

### Lennox Gastauts syndrom

Vid Lennox Gastauts syndrom ses en mångfald typer av anfall. Den karaktäristiska typen är toniska anfall. EEG visar episoder av 1–2,5 Hz spike-wave-aktivitet utan aktivering av fotostimulering och under sömnepisoder med > 10 Hz epileptiform aktivitet eller generaliserad paroxysmal snabb polyspike-aktivitet. Etiologin är symtomatisk i 75 % av fallen (1,2). 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 lamotrigin, rufinamid eller topiramamat adderas. För felbamamat 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 ej möjlig att uppnå. Behandling med mer än tre antiepileptika samtidigt ökar risken för biverkningar och är sällan motiverad (13,27,40–46). Epilepsikirurgi, ketogen kostbehandling och vagusnervstimulering bör tidigt övervägas (47,48). Fenytoin, karbamazepin, oxkarbazepin och vigabatrin kan förvärra eller utlösa myoklonier och atypiska absenser och undviks vanligen. Även lamotrigin kan förvärra myoklonier.

### Referenser

- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
- Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006;47:1558–68.
- Peters JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed? *Neurology* 2001;57(3):537–9.



4. Glauser T, Ben-Menachen E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094–120.
5. Marson AG, Appleton R, Baker GA, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007;11(37):iii–iv,ix–x,1–134.
6. Tziritidou M, Panou T, Ramantani G, et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 2005;7(3):458–67.
7. Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000;41(10):1284–8.
8. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* 2007;29(5):281–4.
9. Verrotti A, Coppola G, Manco R, et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 2007;16(3):271–5.
10. Camfield P, Camfield C. When is it safe to discontinue AED treatment? *Epilepsia* 2008;49(9):25–8.
11. Coppola G, Auricchio G, Federico R, et al. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004;45(9):1049–53.
12. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003032. Review.
13. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord* 2007;9(4):353–412.
14. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362(9):790–9.
15. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, 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.
16. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, et al. Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69(18):1751–60.
17. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. N166 Levetiracetam Study Group. *Neurology* 2008;70(8):607–16.
18. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, et al. 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.
19. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73(13):1041–5.
20. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984;34:285–94.
21. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: A 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35:285–96.
22. Levisohn PM, Holland KD. "Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison." *Epilepsy Behav* 2007;10(4): 547–52.
23. Doose H, Baier WK. Epilepsy with primarily generalized myoclonic-astatic seizures: a genetically determined disease. *Eur J Pediatr* 1987;146(6):550–4.
24. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992;6:163–8.
25. Mikaeloff Y, de Saint-Martin A, Mancini J, et al. Topiramate: efficacy and tolerability in children according to epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003;53(3):225–32.
26. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33(3):122–32.
27. Wheless JW. Managing severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol* 2009;24(Suppl 8):24–32.
28. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007;48(9):1703–7.
29. Dulac O, Chiron C, Robain O, et al. Infantile spasms: a pathophysiological hypothesis. *Semin Pediatr Neurol* 1994;1:83–9.
30. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology* 1993;43:2322–7.
31. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD001770.
32. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms: Final Report of a Randomized Trial. *J Child Neurol* 2010 Apr 19 [epub ahead of print].
33. Mikati MA, Cornett KM. Therapy of infantile spasms: new opportunities and emerging challenges. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1773–8.
34. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010;51(10):2168–74.
35. Darke K, Edwards SW, Hancock E, et al. trial steering committee on behalf of participating investigators. 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(5):382–6.
36. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: A U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;1–15.
37. Wang H-S, Kuo M-F. Vitamin B6 Related Epilepsy during Childhood. *Chang Gung Med J* 2007;30:396–401.
38. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010 Apr 30 [Epub ahead of print].
39. Chugani H, Asano E, Sood S. Infantile spasms: Who are the ideal surgical candidates? *Epilepsia* 2010;51(Suppl1):94–6.
40. Hancock EC, Cross HJ. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003277. DOI: 10.1002/14651858. CD003277.pub2
41. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *EJPN* 2009;13:493–504.
42. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut Syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999;52(9):1882–7.
43. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, et al. Rufinamide for Generalised Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome. *Neurology* 2008;70(21):1950–8.
44. 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.
45. Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009;50(5):1158–66.
46. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8:82–93.
47. Lee YJ, Kang HC, Lee JS, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics* 2010;125(1):e58–66.
48. Neal EG, Chaffé HM, Edwards N, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500–66.



# Behandling av epilepsi vid utvecklingsstörning och autism

Susanna Danielsson

## Sammanfattning

Vid utvecklingsstörning är epilepsi vanligt och det finns en hög samsjuklighet med autism. Även om gruppen inte är stor i samhället, är det en vanlig patientgrupp framför allt vid svårbehandlad epilepsi. Det saknas vetenskapligt underlag för att hävda att dessa individer ska ha en annan behandlingsrekommendation än personer utan utvecklingsstörning. Utredning för korrekt epilepsidiagnos ska erbjudas, liksom uppföljning anpassad till individens funktionsnedsättning. Remiss till specialistenhet rekommenderas vid osäkerhet kring anfallstyp, val av antiepileptika eller vid terapivikt. Det är visat i randomiserade studier att i majoriteten av fallen med epilepsi och utvecklingsstörning erhålls en måttlig anfallsreduktion och ibland anfallsfrihet när annan läkemedelsbehandling ges anpassad till korrekt epilepsidiagnos. Gruppen är heterogen, och har en hög förekomst av sömnstörning och somatisk och psykiatrisk sjuklighet som kan påverka anfallssituationen. Många behöver psykiatrins insatser och läkemedelsinteraktioner ska uppmärksammas. Det är väsentligt att mäta utfall utöver effekter avseende anfallsfrekvens, vilket gör att kontinuitet gällande behandlingsansvariga är av vikt. Utredning och behandling kan fördröjas av att dessa individer som vuxna inte självklart har läkarkontakt. Det är nödvändigt med en tillgänglig och anpassad specialistsjukvård även i vuxenlivet, och att samarbetet mellan neurologi, psykiatri, allmän-/barnmedicin och habilitering vidareutvecklas.

## Behandling av epilepsi vid utvecklingsstörning och autism

### Introduktion

Utvecklingsstörning med eller utan autism hos en individ innebär att personen har särskilda behov även inom hälso- och sjukvårdsområdet. Epilepsi är klart vanligare än hos övrig befolkning och debuterar inte bara under barndomen. Bland vuxna och barn med svårbehandlad epilepsi möter behandlande läkare många individer med utvecklingsstörning.

### Utvecklingsstörning

I befolkningen har cirka 1 % utvecklingsstörning, definierad som en intelligenskvot (IQ) < 70 med behov av stöd och samhällets resurser före 18 års ålder. Förekomsten hos barn med epilepsi är cirka 40 % (1). Utvecklingsstörning delas in i nivåer från lindrig (IQ 50–69) till djup (IQ < 20). Funktionsnedsättningen är bestående och lindrig utvecklingsstörning är vanligast. Vid lindrig utvecklingsstörning har cirka 10 % autism och vid IQ < 50 var tredje individ. Enligt

ICD-10 innebär IQ 50 en mental ålder av max nio år som vuxen (2). Det är individer med IQ < 50, det vill säga med måttlig, svår eller djup utvecklingsstörning, som ofta har kommunikationsproblem och hög förekomst av autism, epilepsi, rörelsehinder, syn- och hörselnedsättning och psykisk ohälsa (3).

Etiologin är okänd hos cirka en tredjedel. Genetisk etiologi (kromosomavvikelse, mikrodeletioner/-duplikationer, monogena sjukdomar med mera) dominerar (4), men det finns en mängd olika orsaker såsom till exempel miljöfaktorer under fostertid och tidig barndom. Att sträva efter en orsaksdiagnos är av vikt i och med att det kan finnas specifika hälsoproblem som ska uppmärksammas. Fenotypen vid vissa syndrom, till exempel tuberös skleros, Retts syndrom och fragilt X-syndrom, kännetecknas av hög förekomst av kombinationen utvecklingsstörning, autism och epilepsi.

Epilepsi är en ovanlig orsak till utvecklingsstörning med eller utan autism, utan oftast är det den bakomliggande hjärnskadan/dysfunktionen som även orsakar epilepsi. Epilepsi – framför allt vid frekventa anfall eller kontinuerlig utbredd epileptiform aktivitet – kan dock vara ett hinder för kognitiv utveckling och stimulans, vilket leder till en långsammare utvecklingstakt och i vissa fall stagnation eller regression av mental förmåga.

### Autismspektrumtillstånd

Psykisk ohälsa och odiagnostiserade beteendeproblem är vanliga hos både barn och vuxna med epilepsi och ökar stressen hos individerna och omgivningen. Vart tredje barn med epilepsi har psykiatrisk sjuklighet, vilket är fyra gånger vanligare än hos barn utan epilepsi (5). I gruppen med utvecklingsstörning och epilepsi har majoriteten neuropsykiatrisk sjuklighet (6). Vanligaste tillstånden vid medicinskt terapiresistent epilepsi är uppmärksamhetsstörning med eller utan hyperaktivitet (ADHD) och autismspektrumtillstånd (7,8).

Vid autismspektrumtillstånd (här förkortat till autism) är individens förmåga till ömsesidigt samspel och ömsesidig kommunikation inte i nivå med generell kognitiv förmåga. Dessutom föreligger ofta snäva intresseområden, rutinbundenhet och stereotypa beteenden. Förekomsten i befolkningen är minst 0,5 %. Personer med autism kan ha olika begåvningsnivå – allt från hög normal begåvning till djup utvecklingsstörning. Etiologin är heterogen, men genetiska orsaker dominerar. När utvecklingsstörning föreligger samtidigt bedöms orsaken ofta vara gemensam. Enligt de långtidsuppföljande studier som hittills har publicerats är autism oftast ett varaktigt funktionshinder. Negativa prognosfaktorer för ett självständigt liv är samtidig utvecklingsstörning och epilepsi.

Diagnoserna inom autismspektrum är symtomdiagnoser enligt DSM-IV (9) och ICD-10 (2). Vanligast vid utvecklingsstörning och epilepsi är *autistiskt syndrom* där tecken på försenad eller avvikande utveckling funnits redan före tre års

ålder eller *autismliknande tillstånd/atypisk autism* där funktionsnedsättningen avseende samspel och kommunikation är tydlig, men där kriterierna för autistiskt syndrom inte är uppfyllda. En tredjedel av individerna med kombinationen autism i barndomen och utvecklingsstörning får under uppväxten epilepsi. IQ < 50 och kvinnligt kön är riskfaktorer (10). Kombinationen epilepsi, utvecklingsstörning och autism innebär en högre förekomst av psykopatologi och sämre funktionsförmåga än utvecklingsstörning och autism utan epilepsi (11).

### Vad kännetecknar epilepsi vid utvecklingsstörning med eller utan autism?

Bland individer med utvecklingsstörning har 20 % aktiv epilepsi och fyra av fem har anfallsdebut före vuxen ålder (12). Ju lägre IQ, desto högre förekomst av epilepsi. Det föreligger en signifikant ökad mortalitet upp till 19 års ålder hos individer med kombinationen jämfört med enbart utvecklingsstörning. Multipla anfallstyper är vanligare än hos normalbegåvade. Vissa epilepsisyndrom, framför allt Lennox Gastauts syndrom, är förknippade med utvecklingsstörning (13). Det är mer vanligt med längre anfallsduration, tätare anfall och status epilepticus (14). I två olika populationsbaserade studier har det påvisats svårbehandlad epilepsi med mer än ett anfall per vecka hos 45 % av sex till tolv år gamla barn (15), respektive att remission inte äger rum hos två av tre individer före 22 års ålder (16). Vid autism med utvecklingsstörning är fokala anfall med eller utan sekundär generalisering den vanligaste anfallstypen. Epilepsin är varaktig i majoriteten av fallen, är svårbehandlad hos en tredjedel och är en negativ prognosfaktor avseende IQ och funktionsnivå (10).

Trots gruppens svårighet att uppnå anfallskontroll tyder mycket på att specialistvården underutnyttjas när det gäller vuxna och att gruppen utreds i mindre utsträckning än andra med epilepsi (10,17). En oro finns att omgivningen inte förväntar sig att anfallssituationen är påverkbar hos en vuxen med multipla funktionshinder (18). Utredning och behandling kan därmed försenas. Boendepersonal har sällan medicinsk utbildning och personalomsättningen kan vara hög. Inom vuxenhabiliteringen, till skillnad från barn- och ungdomshabiliteringen, saknas ofta läkarresurser.

Det finns risk för såväl under- som överdiagnostik. Differentialdiagnoser till anfall i gruppen med IQ < 50 med eller utan autism är bland annat dyskinesier, stereotypier, självstimulerande beteende, gastroesofageal reflux och uppstannanden i samband med egna tankegångar. Särskilt vid autism eller oklara anfall kan möjligheten att utnyttja video-EEG eller portabel EEG-monitorering för differentialdiagnostik vara av värde (19).

### Läkemedelsbehandling vid epilepsi och utvecklingsstörning med eller utan autism

Bristen på dubbelblinda placebokontrollerade studier avseende läkemedelsbehandling mot epilepsi vid utvecklingsstörning gör att de allmänna rekommendationer som finns ska användas (20). Enligt Cochrane Epilepsy Group finns det 2010 inga randomiserade kontrollerade studier när det

gäller icke-farmakologiska interventioner gällande epilepsi vid utvecklingsstörning (21). Konsensus kring kliniska guidelines angående epilepsibehandling hos vuxna med utvecklingsstörning har publicerats i Storbritannien där man betonar att även om konsensus kan uppnås är evidensen begränsad (19). Det finns tolv randomiserade kontrollerade studier enligt en uppföljande Cochrane-rapport 2009 avseende farmakologiska interventioner gällande epilepsi vid utvecklingsstörning hos personer över tolv års ålder (22). En måttlig anfallsreduktion och ibland anfallsfrihet erhålls när dessa individer deltar i läkemedelsprövningar. Hittills genomförda studier ger inte vägledning kring vilka läkemedel som har bäst anfallsreducerande effekt och/eller minst biverkningar. De flesta studier saknar mått på effekter avseende beteende och kognition, och studier som försöker mäta detta påvisar sällan någon säker effekt.

Målsättningen är anfallsfrihet, vilken leder till mindre risk för skador i samband med anfall, minskad psykisk ohälsa och ofta förbättrad funktionsnivå. Minskad anfallsfrekvens ger ökad vakenhet, men antiepileptika, framför allt i polyterapi, kan ge sänkt vakenhet och negativa beteende- och humöreffekter. Begränsade slutsatser kan dras från hittills gjorda studier angående antiepileptikas biverkningsprofil hos personer med utvecklingsstörning med eller utan autism. Det behövs fler randomiserade studier kring biverkningar hos dessa individer, och det är väsentligt att notera att de få studier som finns inte påvisar högre förekomst av bieffekter i gruppen. Enligt icke-randomiserade studier och fallrapporter föreligger dock en stor individuell känslighet, och negativa beteendeffekter av antiepileptika tycks mer vanligt förekommande (23). Polyterapi ökar risken för biverkningar och läkemedelsinteraktioner. Personer med begränsad uttrycksmöjlighet kan reagera med beteendestörning vid till exempel diplopi, yrsel eller trötthet och ett rörelsehinder kan förvärras av tremor och ataxi på grund av antiepileptika. Att långsamt ta bort fenobarbital kan innebära att personen blir mindre trött, rastlös, irriterad eller beteendestörd, om det ersätts av ett mindre sederande läkemedel (14).

Patienter med svårbehandlad epilepsi – oavsett utvecklingsstörning/autism eller ej – bör remitteras till neurolog för kompletterande utredning för korrekt diagnos och ställningstagande till ändrad antiepileptikabehandling. I en öppen studie kunde cirka 40 % uppnå anfallsfrihet med antiepileptika utan sidoeffekter på en specialistklinik (24). Neurolog/neuropediatriker kan ta ställning till behovet av remiss för utredning inför ställningstagande till epilepsikirurgi eller palliativ behandling med vagusnervstimulator eller ketogen kost. Anfallsfrihet efter resektiv kirurgi uppnåddes hos 48 % hos barn och vuxna med utvecklingsstörning och terapiresistens i en fallserie (25). Kognitiv och psykosocial funktion påverkades inte negativt av ingreppen.

### Särskilda behov och aspekter

Mer tid behöver avsättas vid besök och anamnes kan vara svår att ta från personen själv. Behandlingsuppföljning och information måste anpassas till individens behov och förmåga att förstå. Kontakt får tas med vårdnadshavare och/eller boendepersonal både före och efter besöket och rutiner för detta underlättar.

En epilepsikunnig sjuksköterska kan vara en nyckelperson för en fungerande vårdkedja mellan öppenvård och specialistvård.

Ökad anfallsfrekvens kan till exempel bero på dålig compliance, stress, svårighet att hitta strategier för att undvika anfall, samtidig refluxsjukdom, obstipationsproblematik, sömnstörning eller obehandlad depression. Helhetsmännertagande tycks hittills vara lättare genomförbart inom barn- än vuxensjukvården. Att uppmärksamma och diagnostisera psykiatrisk samsjuklighet, sömnstörning, synnedsättning eller annan somatisk sjukdom är något som kan kräva remiss från epilepsibehandlande doktor till rätt instans. Kunskapen kring hur symtom yttrar sig i gruppen och tillgängligheten i sjukvården är begränsade (26). Vid överanvändning av vid behovsmedicinering med bensodiazepiner kan paradoxala effekter uppstå i form av ökad anfallsfrekvens, sedation, abstinensreaktioner och toleransutveckling (27).

Övervikt och fetma kan vara ett problem bland framför allt vuxna med utvecklingsstörning. En inaktiv livsstil och övervikt kan bli förvärrad av svår anfallssituation, och/eller uppkomma som bieffekt av antiepileptika och psykotrop medicinering. Inaktivitet, för lite ute-aktiviteter och rörelsehinder kan även innebära en ökad risk för osteoporos.

Sömnstörning är vanligt förekommande. Smärta och nattliga anfall som orsak ska uteslutas. Melatoninbehandling kan möjliggöra välstrukturerade sömnrutiner, ge bättre allmäntillstånd och färre anfall. En meta-analys är nyligen publicerad som visar att melatonin minskar tiden det tar att somna och antalet uppvaknanden, samt ökar total sovtid hos barn och vuxna med utvecklingsstörning (28). I analysen ingick bland annat tre studier av grupper med hög epilepsiförekomst (Angelmans syndrom, Retts syndrom respektive tuberös skleros) med samma goda resultat.

Epilepsibehandling vid Downs syndrom (trisomi 21) ska följa generella behandlingsrekommendationer. Epilepsidebut efter 30 års ålder kan vara tecken på samtidig demens (19).

## Interaktioner mellan antiepileptika och psykofarmaka

Psykotrop medicinering ska användas vid vissa psykiska sjukdomar/tillstånd och kan vara symtomlindrande vid vissa beteendestörningar. Moderna psykofarmaka, såsom atypiska neuroleptika, selektiva serotoninåterupptagshämmare och metylfenidat förvärrar sällan anfallssituationen vid epilepsi (19). Dessa läkemedel används i hög utsträckning hos personer med utvecklingsstörning med eller utan autism (29). Det är väsentligt att noga utvärdera möjliga läkemedelsinteraktioner och överväga koncentrationsmätning av antiepileptika, speciellt efter nyinsättning eller om individens psykotropa medicinering har förändrats. Om patienten behandlas med fenytoin bör koncentrationsmätning utföras frikostigt, och vid monoterapi åtminstone årligen (19). Såväl subjektiva som objektiva fynd ska beaktas i och med att många av individerna inte har förmågan att rapportera själva. Beteende- och humörpåverkan beror inte självklart på läkemedelsinteraktion utan kan vara avhängigt stressande omgivningsfaktorer eller odiagnostiserad behandlingsbar psykiatrisk/somatisk sjukdom.

## Referenser

1. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure* 1996;5:139–46
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva, World Health Organization; 1993
3. Steffenburg U, Hagberg G, Viggedal G, et al. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuroimpairments. *Acta Paediatr* 1995;84:1147–52.
4. Anderlid B-M, Blennow E, Giacobini M, et al. Gendos-array upptäcker även små kromosomförändringar. *Läkartidningen* 2010;107:1144–9.
5. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:292–5.
6. Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with active epilepsy and mental retardation. *Arch Neurol* 1996;53:904–12.
7. McLellan A, Davies S, Heyman I, et al. Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:666–72.
8. Danielsson S, Viggedal G, Steffenburg S, et al. Psychopathology, psychosocial functioning, and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14:330–7.
9. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
10. Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia* 2005;46:918–23.
11. Smith KR, Matson JL. Psychopathology: differences among adults with intellectually disabled, comorbid autism spectrum disorders and epilepsy. *Res Dev Disabil*. 2010;31:743–9.
12. Forsgren L, Edvinsson S-O, Blomquist H K:son et al. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Res* 1990;6:234–48.
13. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009;8:82–93.
14. Pellock J, Morton L. Treatment of epilepsy in the multiply handicapped. *Ment Retard Dev Dis* 2000;6:309–23.
15. Steffenburg U, Hagberg G, Kyllerman M. Characteristics of seizures in a population-based series of mentally retarded children with active epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:850–6.
16. Airaksinen EM, Matilainen R, Mononen T, et al. A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia* 2000;41:1214–20.
17. Reuber M, Gore J, Wolstenhome J, et al. Examining a community model of epilepsy care for people with learning disabilities. *Seizure* 2008;17:84–91.
18. Devinsky O. What do you do when they grow up? Approaches to seizures in developmentally delayed adults. *Epilepsia* 2002;43(Suppl.3):71–9.
19. Kerr M, Arvio M, Beavis J, et al. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2009;53:687–94.
20. Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand* 2009;120:1–15.
21. Beavis J, Kerr M, Marson AG. Non-pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005502. Edited and published in Issue 2, 2010 (no change of conclusions).
22. Beavis J, Kerr M, Marson AG. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005399. Edited and published in Issue 4, 2009 (no change of conclusions).
23. Besag FM. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Safety* 2001;24:513–36.
24. Kelly K, Stephen L, Brodie M. Pharmacological outcomes in people with mental retardation and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:67–71.
25. Bjornas H, Stabell KE, Heminghyt E, et al. Resective surgery for intractable focal epilepsy in patients with low IQ: predictors for seizure control and outcome with respect to seizures and neuropsychological and psychosocial functioning. *Epilepsia* 2004;45:131–9.
26. Gustavson K-H, Umb-Carlsson O, Sonnander K. Fysiskt integrerade i samhället, men psykiska problem negligeras ofta. *Läkartidningen* 2005;102:388–91.
27. Brodtkorb E, Sand T, Kristiansen A, et al. Non-convulsive status epilepticus in the adult mentally retarded – classification and role of benzodiazepines. *Seizure* 1993;2:115–23.
28. Braam W, Smits MG, Didden R, et al. Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:340–9.
29. Myers S. The status of pharmacotherapy for autism spectrum disorders. *Expert Opin, Pharmacother* 2007;8:1579–1603.



# Behandling av epilepsi i samband med graviditet

Torbjörn Tomson

## Sammanfattning

De allra flesta kvinnor med epilepsi har normala graviditeter och föder fullt friska barn. Behandling av epilepsi under graviditet innebär dock 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 2–3 gånger högre än normalt vid användning av antiepileptika. Behandling med antiepileptika är dock indicerad även under graviditet om modern annars förväntas riskera tonisk-kloniska anfall. Målet med behandlingen är att söka undvika dylika anfall genom att använda lägsta effektiva dos av lämpligt antiepileptikum. Detta bör provas ut i god tid före planerad graviditet, medan större förändringar av läkemedelsbehandlingen (t.ex. utsättande eller byte av läkemedel) bör undvikas under pågående graviditet. Risken för missbildningar är sannolikt högre i samband med behandling med valproat jämfört med karbamazepin och lamotrigin och möjligen finns också en viss risk för påverkan av 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. Kvinnor med epilepsi bör följas noggrannare under graviditet såväl kliniskt som med bestämning av läkemedelskoncentration. Graviditeten kan påverka plasmakoncentrationen av antiepileptika och dosen kan behöva justeras för att upprätthålla anfallskontroll. Kvinnor som behandlas med antiepileptika bör också erbjudas möjlighet till fosterdiagnostik.

## Inledning

Uppskattningsvis har 0,3 % till 0,5 % av alla gravida kvinnor aktiv epilepsi. Andelen gravida som behandlas med antiepileptika är dock betydligt större då många av dessa läkemedel även används på andra indikationer såsom smärta, migrän och vissa psykiska sjukdomar. Det stora flertalet som behandlas med antiepileptika har en fullständigt normal graviditet och föder friska barn, men behandling med antiepileptika under graviditet är förenad med viss ökad risk för fosterskador (1). Samtidigt kan vissa epileptiska anfall innebära en fara för moder såväl som för foster och okontrollerade tonisk-kloniska anfall anses vara mer skadliga för fostret än läkemedlen. Därför ges i allmänhet behandling med antiepileptika till kvinnor med aktiv epilepsi även under graviditeten.

Flera evidensbaserade behandlingsrekommendationer har publicerats under de senaste åren (2–5). Dessa har sammanfattat och värderat tillgängliga data utifrån gängse evidensbaserade principer. Emellertid kan man inte förvänta sig att behandling av epilepsi under graviditet värderas i

randomiserade jämförande studier, som ju representerar den högsta evidensnivån. Rekommendationerna har därför varit vaga och kanske inte lika användbara som i många andra sammanhang.

I det följande ges en kortfattad översikt av fakta av betydelse för behandling av epilepsi under graviditet med tonvikt på data från studier publicerade under de senaste 15 åren. Översikten avslutas med rekommendationer för handläggning av patienter med epilepsi inför och under graviditet.

## Risker för fostret med okontrollerade anfall

Det är rimligt att utgå ifrån att epileptiska anfall av tonisk-klonisk typ kan påverka fostret även om direkt evidens från systematiska studier är bristfällig. Denna typ av stora krampanfall kan orsaka fall och traumatiska skador men kan också inducera laktacidosis och bradykardi hos fostret (1). Status epilepticus innebär en allvarlig risk för moder och foster. Tidigare fallbeskrivningar och retrospektiva analyser rapporterade missfall i en stor andel av sådana graviditeter. I den största prospektiva studien hittills, med 1 956 graviditeter och 36 fall av status epilepticus, observerades dock endast ett fall av fosterdöd (6).

Andelen missfall och dödfödda var inte högre vid graviditet med anfall jämfört med vid anfallsfrihet (6). I en registerstudie från Taiwan fann man dock något större andel barn som var lätta för tiden när modern med epilepsi haft anfall under graviditeten jämfört med anfallsfria, odds ratio (OR) 1,34; 95 % CI, 1,01–1,84 (7).

Det finns inget stöd för att anfall under graviditeten skulle öka risken för missbildningar. Däremot har en mindre retrospektiv studie rapporterat lägre verbal IQ i skolåldern hos barn vars mödrar haft minst fem tonisk-kloniska anfall under graviditeten (8).

## Anfallskontroll under graviditet

Av de 1 956 graviditeter som analyserades i EURAP förblev 58 % anfallsfria genom hela graviditeten, 18 % hade åtminstone ett tonisk-kloniskt anfall (6). När data från 20 andra studier sammanställdes (sammanlagt 2 249 graviditeter) befanns 62,5 % bibehålla samma anfallskontroll under graviditet som före, 11,4 % förbättrades under graviditeten, medan 24,6 % fick försämrade anfallskontroll under graviditeten (9). Den som varit anfallsfri under året som föregått graviditeten har störst möjlighet att förbli anfallsfri under graviditeten (10). Många olika faktorer kan orsaka en försämring av anfallskontrollen. En bidragande orsak kan vara förändringar i läkemedelsnivåer under graviditeten.

## Farmakokinetiska förändringar under graviditet

Under graviditeten inträder en rad fysiologiska förändringar som kan påverka antiepileptikas farmakokinetik. Kliniskt viktigast är ökad metabolism och elimination eftersom detta

leder till fallande nivåer av aktivt läkemedel och därmed också minskad effekt. Det föreligger stora skillnader i detta avseende mellan olika antiepileptika (11). Störst förändringar har noterats för lamotrigin, där serumkoncentrationen under graviditeten kunnat sjunka till en tredjedel jämfört med före graviditeten. Jämförbara förändringar har rapporterats för oxkarbazepins aktiva metabolit, som liksom lamotrigin metaboliseras genom glukuronidering. För lamotrigin har ett samband påvisats mellan fallande serumkoncentration och försämrad anfallskontroll under graviditet (12). Det är rimligt att anta att dessa farmakokinetiska förändringar har bidragit till att några observationella studier noterat att risken för försämring i anfall och behov av dosjusteringar under graviditet är större vid behandling med lamotrigin och oxkarbazepin än med vissa andra antiepileptika (6,13).

Graviditetens effekt på läkemedelskoncentrationer varierar också mellan individer. Därför rekommenderas ofta läkemedelsanalys som underlag för dosjusteringar under graviditeten.

## Risk för fosterskador

### Missbildningar

Allvarliga missbildningar brukar definieras som strukturella abnormiteter av kirurgisk, medicinsk eller kosmetisk betydelse. Sedan första rapporten 1968 har ett stort antal studier bekräftat en ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som behandlats för epilepsi under graviditeten. I studier från 1980- och 1990-talen har prevalensen allvarliga missbildningar varierat från 4 % till 10 % vilket motsvarar en 2–3-faldig riskökning (1,4,9). Några studier från senare år antyder att riskökningen idag inte är lika stor (14,15). En populationsbaserad registerstudie från Norge fann att missbildningsfrekvensen hos barn till mödrar som behandlats med antiepileptika (3,3 %) inte var signifikant förhöjd jämfört med hos kontrollbarn (2,5 %) (15).

### Missbildningsrisk med olika antiepileptika

Eftersom kvinnor med aktiv epilepsi i allmänhet behöver behandling även under graviditeten är det angeläget att klargöra vilka läkemedel som kan vara lämpligast och vilka som särskilt bör undvikas. Stora material krävs för att på ett meningsfullt sätt sinsemellan jämföra olika antiepileptika avseende risk för fosterskador. Under de senaste fem till tio åren har ett antal studier publicerats, vilka tillhandahållit jämförelser av våra mest använda antiepileptika.

Från det svenska medicinska födelseregistret har utfallet av 1 398 graviditeter med exponering för antiepileptika sammanställts (16). Behandling med antiepileptika i monoterapi var förenat med en något högre risk för missbildningar jämfört med befolkningsdata, OR 1,61 (1,18–2,19). Riskökningen var högre vid polyterapi, 4,20 (2,42–7,49). Valproat var förenat med högre risk än karbamazepin monoterapi, OR 2,59 (1,43–4,68).

Det norska medicinska födelseregistret inkluderade 961 graviditeter med antiepileptika under åren 1999–2005 (15). En förhöjd risk för missbildningar noterades bara efter exponering för valproat i monoterapi (5,6 % jämfört med 2,5 % i populationen) och för antiepileptika i polyterapi (6,1 %).

I det finska födelseregistret och läkemedelsregistret identifierades 1 411 graviditeter med antiepileptikabehandling

(17). Missbildningsfrekvensen var högre efter exponering för valproat i monoterapi jämfört med hos barn till kvinnor med epilepsi utan behandling (10,7%; OR=4,18; 2,31–7,57). Någon riskökning kunde inte fastställas i samband med exponering för karbamazepin, oxkarbazepin, eller fenytoin i monoterapi. Dessa nordiska populationsbaserade register har fördelen att ge representativa resultat. Dessvärre är det relativt få graviditeter på enskilda läkemedel. Andra nackdelar är att det ofta saknas information om indikation för behandlingen, läkemedelsdosering, typ av epilepsi, anfallskontroll under graviditet och andra faktorer som kan inverka på utfallet av graviditeten.

Andra, icke populationsbaserade, register har etablerats i Nordamerika, Storbritannien, Australien och i internationella samarbeten för att specifikt samla information om graviditetsutfall vid användning av antiepileptika. Dessa prospektiva observationella studier har inkluderat ett större antal graviditeter och innehåller också mer detaljerad information än våra nordiska medicinska födelseregister (18).

Tabell I sammanfattar resultaten från dessa och några andra aktuella studier. Här anges missbildningsfrekvens för de fem mest förekommande antiepileptika under aktuell tidsperiod (valproat, karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital och fenytoin). För övriga antiepileptika av den nyare generationen finns idag ännu inte tillräckligt med data för en meningsfull jämförelse.

Det nordamerikanska registret har rapporterat ökad risk för fosterskador jämfört med normalbefolkningen vid exponering för fenobarbital monoterapi (6,5 %), relativ risk (RR) 4,2 (1,5–9,4) (19), och valproat (10,7 %) RR 7,3 (4,4–12,2) (20). Missbildningsfrekvensen med lamotrigin var 2,8 % (21), 2,5 % (n = 873) med karbamazepin, och 2,6 % (n = 390) med fenytoin monoterapi (22). För inget av dessa läkemedel skilde sig risken signifikant från bakgrundsrisken på 1,6 %.

Den första rapporten från det brittiska epilepsi- och graviditetsregistret baserades på 3 607 graviditeter (14). Missbildningsfrekvensen med valproat monoterapi var 6,2 % (4,6 %–8,2 %) jämfört med 2,2 % (1,4 %–3,4 %) för karbamazepin och 3,2 % (2,1 %–4,9 %) för lamotrigin.

Av Tabell I framgår att frekvensen missbildningar varierar påtagligt mellan olika studier. Det beror bland annat på att kriterierna för missbildningar är något olika men också på andra skillnader i metodologi och i patientpopulationer. Det finns dock ett likartat mönster i flertalet studier: missbildningsprevalensen är högre med valproat och lägre med karbamazepin och lamotrigin. Dock bör även detta mönster tolkas med viss försiktighet då det rör sig om observationella studier. Kvinnorna har inte randomiserats till respektive behandling och det är inte uteslutet att andra riskfaktorer (t.ex. typ av epilepsi, anfallskontroll, hereditet för fosterskador, socioekonomiska förhållanden) kan vara associerade med läkemedelsvalet. Multivariata analyser som inkluderar sådana potentiella confounders bör göras när materialen är tillräckligt stora. En annan begränsning är att i dessa jämförelser har olika typer av allvarliga missbildningar slagits samman till en grupp oavsett karaktär och svårighetsgrad. Det är sannolikt att olika antiepileptika är associerade till olika mönster avseende missbildningar. Så har en fall-kontrollstudie nyligen bekräftat att valproat var associerat med ökad risk särskilt för spina bifida, gomspalt, kraniosynostos, hypospadi, förmaksseptumdefekt och polydaktyli (23).



**Tabell I. Missbildningsfrekvens, %, (och antal graviditeter med monoterapiexponering) med olika antiepileptika i monoterapi.**

Studie/register (referens)	valproat	karbamazepin	lamotrigin	fenobarbital	fenytoin
GlaxoSmithKline (24)			2,9 % (802)		
Finnish Drug prescription (17)	10,6 % (263)	2,7 % (805)			
UK Register (14)	6,2 % (715)	2,2 % (900)	3,2 % (647)		3,7 % (82)
North American Registry (19–22)	10,7 % (149)	2,5 % (873)	2,8 % (684)	6,5 % (77)	2,6 % (390)
Australian Register (13)	13,3 % (166)	3,0 % (234)	1,4 % (146)		3,2 % (31)
Norska Födelseregistret (15)	5,9 % (204)	2,6 % (454)	2,7 % (260)	0 % (14)	0 % (19)

**Missbildningsrisk med olika antiepileptika, forts.**

Idealt bör därför de olika läkemedlen jämföras avseende risk för enskilda specifika missbildningar.

Dosen är ytterligare en faktor som måste beaktas i dessa jämförelser. Ett flertal studier har påvisat ett samband mellan valproatdos och risk för missbildningar, med högre risker vid dygnsdoser över 800–1 000 mg under första trimestern (9,13,17). Det brittiska registret noterade också ett dossamband för lamotrigin. Risken för missbildningar var högre vid doser över 200 mg/dag och för dessa doser jämförbar med risken med valproatdos under 1 000 mg/dag (14). Andra studier har dock inte bekräftat ett dossamband för lamotrigin (24).

I sin evidensbaserade genomgång konstaterade American Academy of Neurology att ”it is highly probable that valproate exposure during the first trimester is associated with higher risk of major congenital malformations compared to taking carbamazepine, and possibly compared to phenytoin or lamotrigine” (4). Andra antiepileptika av den nyare generationen nämns inte.

**Postnatal kognitiv utveckling**

En viktig fråga är om behandling med antiepileptika under graviditet kan påverka barnets kognitiva utveckling. Detta är svårt att studera, kräver lång uppföljning och resultaten kan påverkas av en rad andra faktorer. En Cochrane-rapport från 2004 konstaterade att det då ”was little evidence about which drugs carry more risks than others to the development of children exposed” (25). Sedan dess har några studier publicerats som indikerar särskild riskökning med exponering för valproat (8,26). En liten retrospektiv studie från England fann lägre verbal IQ i skolåldern hos barn vars mödrar under graviditeten behandlats med valproat (n = 41) jämfört med oexponerade (n = 80) eller barn exponerade för karbamazepin (n = 52) (8). Barn som exponerats för valproat upp till 800 mg/dygn skilde sig dock ej från oexponerade.

Två mycket små prospektiva finska studier med vardera 13 barn exponerade för valproat i monoterapi har också antytt möjligheten av lägre verbal IQ efter exponering för valproat men inte medgett säkra slutsatser (27,28).

En större prospektiv studie från USA och England avser jämföra effekten av exponering för fyra olika antiepileptika under graviditet på kognitiv utveckling vid sex års ålder. En interimanalys från tre års ålder publicerades nyligen (26).

Barn som exponerats för valproat (n = 53) hade i genomsnitt 9 poäng lägre IQ än dem vars mödrar använt lamotrigin (n = 84), 7 poäng lägre än fenytoin (n = 48) och 6 poäng lägre än barn exponerade för karbamazepin (n = 73). Där emot fanns ingen inbördes skillnad mellan lamotrigin, fenytoin och karbamazepin. Dessa angivna skillnader förelåg efter justering för maternell IQ, gestationsålder vid födelsen och en del andra potentiella confounders (26). Det bör dock noteras att IQ låg inom normala gränser också hos de barn som exponerats för valproat. Vidare förelåg ett dossamband: barn som exponerats för valproatdos < 1 000 mg/dag hade inte lägre IQ än barn exponerade för andra antiepileptika.

American Academy of Neurology konstaterade att ”cognitive outcomes are probably reduced in children exposed to valproate compared to carbamazepine and possible also compared with phenytoin” (4).

**Slutsatser och rekommendationer**

Målet är att motverka epileptiska anfall, särskilt tonisk-kloniska, med en behandling som är förenad med så liten risk för negativa effekter på fostret som möjligt. Tillgängliga data talar för att det finns vissa relevanta skillnader mellan olika antiepileptika med större risk för fosterskador med valproat i doser över 800–1 000 mg/dygn. Skillnader i teratogen potential måste dock vägas mot eventuella skillnader i behandlingseffekt under graviditet för den enskilda kvinnan. Eventuella, mer omfattande planerade förändringar i behandling, 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 bör inkludera:

1. Ställningstagande till behandlingsindikation. För kvinnor som varit anfallsfria i några år kan uttrappning av behandling övervägas om risken för återfall bedöms som låg och konsekvenser vid eventuellt återfall är acceptabla.
2. Övervägande om eventuell polyterapi kan förenklas till monoterapi.
3. Val och eventuellt byte till mest lämpligt läkemedel med avseende på såväl anfallskontroll som risk för fosterskador: Om möjligt undviks valproat, särskilt i doser över 800 mg/dygn, om andra effektiva alternativ finns för aktuell patient.

4. Utprovning av lägsta effektiva dos och plasmakoncentration: Bör fastställas i god tid före graviditet oavsett antiepileptikum. När dosen är utprovad 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 informera om att evidens saknas för att detta minskar risker relaterade till antiepileptika (29).

Optimering av behandling under graviditet:

1. Etablera samverkan mellan mödravård och epilepsivård.
2. Erbjud fosterdiagnostik.
3. Noggrannare klinisk kontroll av anfall än eljest. 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.

Referenser

1. Tomson T, Hiilesmaa V. Epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2007;335:769–73.
2. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, 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;50(5):1247–55.
3. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: 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;50(5):1229–36.
4. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, 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. *Epilepsia* 2009;50:1237–46.
5. Aguglia U, Barboni G, Battino D, et al. Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, öabor and puerperium. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 1):7–23.
6. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* 2006;66(3):354–60.
7. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, et al. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009;66(8):979–84.
8. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1575–83.
9. Tomson T, Battino D. The management of epilepsy in pregnancy. In: Shorvon S, Pedley TA (eds) *The Blue Books of Neurology, The Epilepsies 3*. Saunders Elsevier, 2009 Philadelphia, pp 241–64.

10. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia* 2008;49(1):172–6.
11. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2):157–61.
12. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2130–6.
13. Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, et al. The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:468–74.
14. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193–8.
15. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, et al. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2130–9.
16. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93:174–6.
17. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874–8.
18. Tomson T, Battino D, Craig J, et al. Pregnancy registries: Differences, similarities, and possible harmonization Report of a working group of the Commission on Therapeutic Strategies of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):909–15.
19. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E, et al. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol* 2004;61:673–8.
20. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961–5.
21. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 2008;70:2152–8.
22. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Wyszynski DF, et al. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Def Res* 2007;(Part A): Clin Mol Teratol 79:357.
23. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al.; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23):2185–93.
24. Cunnington M, Ferber S, Quartey G. Effect of dose on the frequency of major birth defects following fetal exposure to lamotrigine monotherapy in an international observational study. *Epilepsia* 2007;48:1207–10.
25. Adab N, Tudur SC, Vinten J, et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane Review) The Cochrane Library. John Wiley & Sons, Ltd, 2004, Chichester, UK
26. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597–605.
27. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004;62:28–32.
28. Eriksson K, Viinikainen K, Monkkinen A, et al. Children exposed to valproate in utero-Population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development. *Epilepsy Res* 2005;65:189–200.
29. Morrow JI, Hunt SJ, Russell AJ, 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;80:506–11.

# Behandling av status epilepticus

Maria Dahlin, Kristina Malmgren

## Sammanfattning

Status epilepticus (SE) är ett allvarligt akut tillstånd där epileptiska anfall inte upphör spontant utan fortsätter mer än 30 minuter. Konvulsivt SE är särskilt allvarligt varför behandling oftast rekommenderas efter fem till tio minuter. Prospektiva studier talar för att 35–45 % av SE inte bryts med förstahandsbehandling. Antalet randomiserade kontrollerade studier (RCT) vid SE är begränsat, många av de nyare läkemedlen har inte prövats och det föreligger metodologiska problem som försvårar jämförelser av studierna. Behandling vid SE bygger därför delvis på evidens av klass A men i hög grad på evidens av klass B och C.

Det finns stark vetenskaplig evidens för att bensodiazepiner (diazepam, lorazepam, midazolam) är effektiva i tidig fas av SE hos barn och vuxna. Hos vuxna talar en metaanalys för att lorazepam är något mer effektivt än diazepam. Hos barn finns stöd för att lorazepam har förmånligare effektduration och färre biverkningar. Hos barn indikerar en metaanalys vidare att buckalt midazolam är mer effektivt än rektalt diazepam och att intranasalt midazolam är lika effektivt som intravenöst diazepam. Det finns konsensus kring vikten av behandlingsprotokoll med en tidsplan.

Fortsatta behandlingsval vid etablerat SE inkluderar fenytoin/fosfenytoin, fenobarbital, valproat och levetiracetam men det finns inte evidens för bättre effekt av något av läkemedlen. Det finns konsensus kring att en rad faktorer, såsom samsjuklighet, ålder och epilepsisyndrom, påverkar valet av läkemedel.

Om anfallskontroll inte uppnåtts efter behandling med två konsekutiva läkemedel finns det konsensus att narkosbehandling bör övervägas vid refraktärt konvulsivt SE och att EEG-övervakning behövs för att styra narkosdjupet. Det finns en större restriktivitet när det gäller narkosbehandling vid refraktärt icke-konvulsivt SE.

## Bakgrund

Status epilepticus (SE) är ett tillstånd av långdragna eller upprepade epileptiska anfall och kan gälla alla anfallstyper. Definitionen är anfall som varat 30 minuter eller mer eller upprepade anfall utan återhämtning. Behandling behöver dock initieras tidigare och för långdragna tonisk-kloniska anfall används ofta en tidsgräns på fem minuter. Det finns flera förslag till mycket detaljerad klassifikation av SE som relaterar inte bara till anfallstyp utan till anfallssemiologi, epileptiskt syndrom, till patientens ålder och till den bakomliggande etiologin. I akut klinisk praxis indelar man dock ofta enbart i konvulsivt SE (toniskt, kloniskt, tonisk-kloniskt, myokloniskt) och i icke-konvulsivt SE (absens SE eller fokalt SE med medvetandestörning).

SE indelas också i olika faser beroende på duration: en

förebådande fas med hopade anfall följt av *tidigt* SE (5–30 min), *etablerat* SE (30–60 min) och *refraktärt* SE (> 60–90 min, eller då två till tre läkemedel prövats utan att SE brutits). Vi begränsar oss i denna litteraturgenomgång till konvulsivt SE och icke-konvulsivt SE och kommer inte att ta upp behandling vid exempelvis myoklont SE efter hjärtstopp, epilepsia partialis continua eller icke-konvulsivt SE vid epileptiska encefalopatier hos barn.

Incidensen för SE är åldersspecifik och är högst under första levnadsåret och efter 65 år.

Incidensen är cirka 17–36/100 000 personår. Över hälften av de personer som drabbas av SE har ingen epilepsisjukdom. Vanligaste orsaken hos barn är akut infektion med feber. Hos vuxna är stroke, hypoxi, metabolisk störning och alkohol (intoxikation eller abstinens) de vanligaste orsakerna. Hos personer som har epilepsi kan SE också utlösas av utsättande av antiepileptika. SE är betydligt vanligare hos barn med epilepsi än hos vuxna med epilepsi.

Mortalitet och morbiditet vid SE relaterar i hög grad till den bakomliggande etiologin och varierar därför påtagligt mellan olika rapporter (från 3 till 33 %). Hos vuxna är prediktorer för mortalitet och morbiditet framför allt hög ålder, akutsymtomatiskt SE (särskilt på grund av stroke och hypoxi) och lång duration av SE. Hos barn är mortaliteten lägre och prediktorerna framför allt akutsymtomatiskt SE med CNS-infektion, svår bakomliggande neurologisk sjukdom samt, liksom hos vuxna, lång duration av SE (1,2).

Vid SE är det viktigt att behandla så tidigt i förloppet som möjligt och med adekvata läkemedelsdoser. Under SE leder minskad inhibition och ökad excitation till att de normala mekanismer som bryter epileptiska anfall successivt sätts ur spel. Under långdragna anfall påverkas vidare GABA<sub>A</sub> och NMDA-receptorfunktionen dynamiskt på ett sätt som leder till progressiv farmakoresistens för vissa läkemedel som bensodiazepiner, barbiturater och propofol som verkar på GABA<sub>A</sub>-receptorn (3). Därigenom bidrar bland annat dessa faktorer till att SE blir självunderhållande och allt svårare att bryta ju längre det varar.

## Studier av behandling vid status epilepticus

Litteraturen om behandling av SE baserar sig dels på ett fåtal randomiserade kontrollerade studier (RCT), dels på retrospektiva eller prospektiva observationsstudier och fallrapporter. Av flera skäl (bland annat det europeiska regelverket för studier som rör medvetandestörda patienter) är RCT svåra att genomföra vid SE och detta medför att det för flera nyare läkemedel inte genomförts några RCT utan litteraturen består av fallserier.

I en meta-analys där målsättningen bland annat var att bedöma RCT i olika SE-stadier konstaterades att detta inte var möjligt (4). I många studier där inklusionskriterierna är tio eller 20 minuters anfallsaktivitet har patienterna i genomsnitt varit i SE över 30 minuter (ofta med stor spridning

av durationen) och vi har därför inte systematiskt kunnat skilja på studier som rör behandling av tidigt eller etablerat SE. Andra problem vid värdering av litteraturen är att olika läkemedelsdoser används i olika studier, att doserna av läkemedlen som ska jämföras inte alltid är ekvipotenta, att tiden till bedömning av effekt varierar och ibland är så kort att effekt inte kan förväntas av det ena läkemedlet samt att det inte alltid går att utläsa om patienterna erhållit behandling mot SE utanför sjukhuset innan de inkluderats i studien.

## Allmänt om behandling

Målet för behandling av SE är att häva anfällsaktivitet och att förebygga och behandla komplikationer. För detta behövs en fungerande vårdkedja, snabb diagnos och ett snabbt medicinskt omhändertagande. Det finns en konsensus kring betydelsen av att ha ett behandlingsprotokoll vid SE, där man definierar första, andra och tredje behandlingssteget och tidsramarna för initiering av de olika stegen (5).

Administrationsvägar för läkemedelsbehandling vid hopade anfall eller SE utanför sjukhus är rektalt, intranasalt, buckalt och intravenöst, på sjukhus i första hand intravenöst. För personer med epilepsi som ofta har hopade eller långa anfall kan behandling utanför sjukvårdsinrättning med till exempel diazepam rektalt eller midazolam buckalt förebygga SE (sådan behandling förutsätter noggranna instruktioner till patient och vårdgivare då det annars finns risk för överanvändning). 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 etiologin till SE. Det finns konsensus kring att en rad faktorer påverkar val av läkemedel, såsom samsjuklighet, ålder och epilepsisyndrom (5).

Om SE inte bryts inom 60–90 minuter eller med två till tre behandlingsalternativ föreligger refraktärt SE och ställning bör tas till narkos vid 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.

## Behandling vid tidigt och etablerat status epilepticus

### Konvulsivt SE

#### Vuxna

Det finns stark vetenskaplig evidens (klass A) för initial farmakologisk behandling av konvulsivt SE med bensodiazepiner. Det finns flera RCT (klass A) som har jämfört rektal administration av diazepam vid hopade anfall med placebo och visat att diazepam är mer effektivt än placebo i att bryta de repetitiva anfällen (6,7). I en studie som jämfört rektal administration av 20 mg diazepam med 30 mg fann man att den högre dosen var mer effektiv (8). I en RCT där patienter behandlades i ambulansen inkluderades 205 patienter med konvulsivt SE (definierat som pågående eller upprepade anfall  $\geq 5$  min) och randomiserades till behandling med antingen 2 mg lorazepam iv, 5 mg diazepam iv eller placebo. Lorazepam bröt SE hos 59,1 % av patienterna och var lika effektivt som diazepam (42,6 %). Båda läkemedlen var signifikant

bättre än placebo (21,1 %) (9). Denna studie kunde också visa att det var dubbelt så stor risk för andningsdepression hos patienter som fick placebo än hos dem som fick någon av bensodiazepinerna.

Flera randomiserade men inte placebokontrollerade studier (10–12) har jämfört olika behandlingsval vid etablerat SE. I en randomiserad dubbelblind studie jämfördes 4 mg lorazepam iv med 10 mg diazepam iv hos 81 patienter med olika typer av SE utan att någon skillnad i behandlings svar framkom (10). Den största studien (12), (klass A) jämförde fyra olika, i USA, vanligt förekommande behandlingar vid konvulsivt SE hos 384 patienter. Intravenös behandling med lorazepam 0,1 mg/kg bröt SE hos 64,9 % av patienterna; fenobarbital 15 mg/kg hos 58,2 % och diazepam 0,15 mg/kg omedelbart följt av fenytoin 18 mg/kg bröt SE hos 55,8 % av patienterna. Ingen av dessa behandlingar var statistiskt överlägsen någon av de andra. I samma studie visades att lorazepam var mer effektivt än monoterapi med fenytoin 18 mg/kg. Om SE inte bröts med första behandlingen randomiserades patienterna till en av de andra behandlingarna. Studien visade också att oavsett vilken behandlingsarm patienterna randomiserades till så bröt första behandlingen SE i mycket större utsträckning (56 %) än andra behandlingen (7 %).

Flera öppna studier har jämfört tidig intravenös behandling med valproat 30 mg/kg och fenytoin 18 mg/kg (13) (klass B), (14) (klass C) och i den ena (13) bröt valproat SE hos 66 % av patienterna och fenytoin i 42 % när läkemedlen gavs som första behandling. Det finns dock flera metodologiska problem med denna studie och resultaten bör tolkas med försiktighet.

Flera fallserier (klass D) rapporterar god effekt av levetiracetam intravenöst (1). I en fallserie där levetiracetam 1 000–2 000 mg intravenöst använts hos 43 patienter med olika former av SE efter behandlingssvikt med bensodiazepiner bröts dock konvulsivt SE inte hos någon av de åtta patienterna med denna SE-form (15). Behandling med lakosamid intravenöst har också i en fallserie rapporterats vara av värde.

#### Barn

De RCT som gjorts av bensodiazepiner beskrivna nedan är alla öppna (utom [16], enkelblind) och utan placebokontroll. Buckalt givet midazolam har jämförts med rektalt diazepam i fyra RCT där två visade bättre effekt av midazolam än av diazepam (16), klass A; (17), klass B, och två visade likvärdig effekt (18), klass B; (19), klass B. Ingen av studierna kunde påvisa skillnad i biverkningsfrekvens. Alla studierna utfördes på sjukhus utom en som utfördes på ett handikappboende (18). I studien av Mpimbaza med 330 barn gav midazolam anfallskontroll i 69,7 % mot 57 % av diazepam. Majoriteten av SE orsakades av cerebral malaria men subgruppsanalys visade att bara den icke-malariaorsakade SE hade signifikant bättre effekt av midazolam. Alla barn i denna studie fick både buckalt och rektalt tillförd substans med dels ena läkemedlet, dels placebo (singelblind). I studien av McIntyre med 177 barn och 219 anfall, bröts SE hos 56 % med midazolam och hos 27 % med diazepam. Båda dessa studier, liksom studien av Ashrafi, använde dosen 0,5 mg/kg av både midazolam



och diazepam vilket torde vara en relativt sett högre dos av midazolam. I studien av Scott av barn med epilepsi deltog 18 barn med totalt 79 anfall men två barn hade 24 respektive 15 anfall vardera. Fyra av deltagarna var 19 år, övriga ≤ 18 år. Ett problem i randomiseringen är att man bara inkluderade barn som fått rektalt diazepam tidigare.

Intranasalt midazolam har jämförts med intravenöst diazepam i två RCT (20), klass B; (21), klass B, där båda studierna visade att midazolam hade likvärdig effekt som diazepam. Midazolam gavs i dosen 0,2 mg/kg och diazepam i 0,3 respektive 0,2 mg/kg. Ingen skillnad påvisades vad gäller biverkningar och säkerhet.

Intramuskulärt midazolam 0,2 mg/kg jämfördes med intravenöst diazepam 0,3 mg/kg i en RCT som inkluderade 24 barn och man fann likvärdig effekt men tiden till anfallskontroll var kortare med midazolam (22). En systematisk metaanalys har gjorts på studier där icke-intravenöst midazolam jämförts med intravenöst/rektalt diazepam (23). Slutsatsen var att buktalt midazolam var mer effektivt än rektalt diazepam och att icke-intravenöst (intranasalt/intramuskulärt) midazolam var lika effektivt som intravenöst diazepam. Midazolam kunde jämfört med diazepam intravenöst administreras 2,46 minuter snabbare medan tid från givet läkemedel till att anfallet hävts inte skilde sig. Mängden respiratoriska komplikationer var lika mellan läkemedlen oavsett administrationsväg.

Lorazepam (0,05–0,1 mg/kg) och diazepam (0,3–0,4 mg/kg) intravenöst hade likvärdig effekt men lorazepam gav mindre andningsdepression och mindre risk för återfall och/eller intensivvård (24). Studien har flera svagheter: kvasi-randomisering (jämna och ojämna datum), ojämna gruppstorlekar och 16 % följde inte protokollet och blev exkluderade.

Intranasalt lorazepam befanns vara lika effektivt som intramuskulärt paraldehyd i en RCT av 160 barn där majoriteten hade CNS-infektioner, mest cerebral malaria och bakterieell meningit (25) (klass B).

Få studier på barn jämför effekt av läkemedel som steg 2 efter bensodiazepin vid etablerat SE. I de flesta protokoll används då fosfentoin/fenytoin eller fenobarbital men inga RCT finns som jämför effekt av dessa läkemedel hos barn.

## Icke-konvulsivt SE

### Vuxna och barn

Varken hos barn eller vuxna finns det studier som enbart inkluderat patienter med icke-konvulsivt SE. Vissa studier inkluderar även patienter med fokalt SE med medvetandestörning men rapporterar inte behandlingsresultat separat för dem.

Det finns konsensus kring att valet av och intensiteten i behandlingen av patienter med icke-konvulsivt SE är avhängigt patientens ålder, grad av nivå-sänkning och etiologi, och att EEG är av stor betydelse för diagnostiken. Behandlingsalternativ inkluderar bensodiazepiner, fenobarbital, fenytoin eller fosfentoin och valproat (5).

## Behandling av refraktärt status epilepticus

### Refraktärt konvulsivt SE

#### Vuxna

Det finns inga RCT som jämfört narkosbehandling vid refraktärt konvulsivt SE med fortsatt behandling med icke-anestetiska läkemedel. I retrospektiva och i några fall prospektiva icke-randomiserade fallserier (klass D) har effekten av olika läkemedel efter initial behandlingssvikt rapporterats. Fenobarbital används inte sällan som tredje läkemedel men saknar dokumentation vid refraktärt SE. I flera fallserier rapporteras god effekt av levetiracetam 1 000–2 000 mg intravenöst (1,26). Det finns en konsensus kring vikten av att inte fördröja behandling med narkosmedel vid refraktärt konvulsivt SE och kring nödvändigheten av att styra narkosdjupet med EEG (5). Det EEG-mässiga behandlingsmålet är oftast så kallad burst suppression men kan också vara anfallssuppression, det vill säga utsläckning av anfallsaktivitet i EEG oberoende av den farmakologiska sedationens djup.

Det finns inte heller några RCT som jämfört behandling med olika narkosmedel. Barbiturater, propofol och midazolam är vanligen använda narkosmedel vid refraktärt SE. I en systematisk översiktartikel jämfördes data från 193 patienter i 28 retrospektiva fallserier som behandlats med pentobarbital, propofol eller midazolam (27) (klass D). Det fanns inga samband mellan läkemedelsval och behandlingseffekt eller mortalitet. Det var färre genombrottsanfall men mer hypotension vid pentobarbitalbehandling och fler genombrottsanfall och mindre hypotension vid midazolambehandling, vilket kan ha haft samband med narkosdjup. Det finns dock flera rapporter om att långvarig behandling med höga doser propofol medför särskilda risker i form av det så kallade propofol-infusionssyndromet (28).

I några fallrapporter och fallserier har positiv effekt av ketamin vid refraktärt SE efter behandlingssvikt med GABA-erga narkosmedel beskrivits (1).

#### Barn

Det finns få studier på barn genomförda under refraktärt konvulsivt SE. Det finns inga RCT som utvärderar effekt av barbiturater, isofluran eller propofol, men ett flertal fallrapporter (klass D) har beskrivit god anfalleffekt (29). Barbiturater är mest använt. Propofol bör ej ges till mindre barn på grund av risken för propofol-infusionssyndrom (se ovan vuxna). EEG-övervakning behövs för att styra behandlingen med narkosmedel.

Två RCT har jämfört valproat mot diazepam respektive fenytoin vid refraktärt SE. I en studie av 40 barn upp till tolv år med behandlingssvikt av diazepam och fenytoin fann man att valproat intravenöst 30 mg/kg var lika effektivt som diazepam intravenöst men valproat gav snabbare effekt och färre biverkningar (30). I annan RCT visade valproat och fenytoin givna intravenöst likvärdig effekt vid bensodiazepinrefraktära SE hos barn och vuxna (31) (klass C). Flera fallserier på barn (klass C, D) talar också för god effekt av valproat (29).

Kontinuerlig intravenös infusion av midazolam respektive diazepam jämfördes i en RCT av 40 barn två till tolv år med refraktärt SE trots behandling med bensodiazepin och fenytoin (32).

Effekten på anfall var likvärdig. Midazolamgruppen hade fler återfall.

Levetiracetam har börjat användas vid SE hos barn men det finns inga RCT. Flera fallserier rapporterar god effekt och säkerhet vid doser på 30 mg/kg intravenöst (29).

Lidokain har använts länge vid SE men det finns inga RCT. Två större fallstudier (klass D) av barn med refraktärt SE gav anfallskontroll i 36–44 % av fallen (29).

## Refraktärt icke-konvulsivt SE

### Vuxna och barn

Liksom vid refraktärt konvulsivt SE finns det inga RCT avseende någon behandlingsform vid refraktärt icke-konvulsivt SE. Generellt finns dock en betydligt större restriktivitet när det gäller att använda narkosmedel vid icke-konvulsivt SE, med tanke på den inte obetydliga komplikationsrisk behandlingen medför och den bristande kunskap som finns kring hur stor risken för neuronskada är vid icke-konvulsivt SE. I en europeisk enkät av behandlingsval svarade 75 % av vuxenneurologerna att de aldrig sövde patienter med icke-konvulsivt SE (33).

### Referenser

- Meierkord H. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *European Journal of Neurology* 2010;17:348–55.
- Raspall-Chaure M, Chin RF, Neville BG, et al. Outcome of paediatric convulsive status epilepticus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5(9):769–79.
- Naylor DE, Liu H, Wasterlein CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005;25:7724–33.
- Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan P, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):CD003723 Review.
- Shorvon S, Baulac M, Cross H, et al. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008;49:1277–85.
- Milligan NM, Dhillon S, Griffiths A, et al. A clinical trial of single dose rectal and oral administration of diazepam for the prevention of serial seizures in adult epileptic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1984;47:235–40.
- Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI. Rectal diazepam gel for the treatment of acute repetitive seizures in adults. *Archives of Neurology* 2002;59(12):1915–20.
- Remy J, Jourdil N, Villemain D, et al. Intrarectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia* 1992;33(2):353–8.
- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345:631–7.
- Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, et al. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249:1452–4.
- Shaner DM, Mc Curdy SA, Herring MO, et al. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988;38:202–7.
- Treiman D, Meyers PD, Walton NY. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:792–8.

- Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus. *Neurology* 2006;67:340–2.
- Gilad R, Izkovitz N, Dabby R. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118:296–300.
- Eue S, Grumbt M, Müller M, et al. Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy and Behavior* 2009.
- Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008;121(1):58–64.
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;16–22;366(9481):205–10.
- Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999;20;353(9153):623–6.
- Ashrafi M, Khosroshahi N, Karimi P, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(5):434–8.
- Lahat E, Goldman M, Barr J, et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ* 2000;321(9522):1591–7.
- Mamoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy and Behavior* 2004;5(2):253–5.
- Chamberline JM, Altieri MA, Futterman C, et al. A prospective, randomised study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997;13(2):92–4.
- McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010;17(6):575–82.
- Appleton R, Sweeney A, Choonara I, et al. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:682–8.
- Ahmad S, Ellis J, Kamwendo H, et al. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. *Lancet* 2006;13(367):1591–7.
- Whelless JW, Treiman D. The role of the newer antiepileptic drugs in the treatment of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 9):74–8.
- Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, et al. Treatment of refractory status epilepticus with phenobarbital, propofol, or midazolam: a systemic review. *Epilepsia* 2002;43:146–53.
- Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: An 11-year clinical experience\*. *Crit Care Med* 2009;37(12):3024–30.
- Abend N, Marsh E. Convulsive and nonconvulsive status epilepticus in children. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11(4):262–72.
- Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22(10):1191–7.
- Agarwal P, Kumar N, R C, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16(6):527–32.
- Singhi S, Murthy S, Singhi P, et al. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002;17(2):106–10.
- Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, et al. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1095–9.