

## BEHANDLING OCH UPPFÖLJNING EFTER EPILEPSIDIAGNOS, LÄKARE

(Kristina Källén)

- symtomatisk läkemedelsbehandling av nydiagnostiserad epilepsi
- uppföljning av läkemedelsbehandling
- rådgivning och information till patienter och närstående
- överväganden och åtgärder vid recidivanfall
- överväganden och åtgärder vid terapiresistens
- utsättning av läkemedelsbehandling

### Inledning

Akutsymtomatiska anfall motiverar inte profylaktisk läkemedelsbehandling annat än under en kortare period, som regel avslutas behandlingen inom intervallet 3-6 månader.

Underhållsbehandlingen av epilepsi är symtomatisk och det finns inget stöd från studier för att tidig behandling påverkar långtidsprognosen. Epilepsidiagnos sätts i allmänhet först efter det att minst två oprovocerade anfall inträffat. Ett första oprovocerat anfall innebär en ca fyrtioprocentig risk för ytterligare anfall, efter två anfall ökar risken för recidivanfall till över 70 %.

Läkemedelsbehandling är i allmänhet motiverad först efter ett andra oprovocerat anfall. Undantag från denna rekommendation finns, t.ex. vid strukturell hjärnskada med epileptogen potential (exempelvis kortikal skada efter stroke, hjärntumör), eller om EEG påvisat synkron epileptiform aktivitet med bilateral utbredning. I dessa fall är det motiverat att diskutera läkemedelsbehandling redan efter ett första anfall eftersom risken för ytterligare anfall är stor. En annan faktor som kan tala för tidig behandling är sammanvägningen av förstagångsanfallens allvarlighetsgrad. Faktorer som kan tala emot läkemedelsbehandling är mycket lindriga anfallssymtom, eller långa intervall på ett till två år mellan upprepade anfall.

Inför behandlingsbeslut måste fördelar för individen vägas mot nackdelar.

Läkemedelsbehandling innebär en risk för idiosynkratiska biverkningar, teratogena effekter och kroniska biverkningar. Det kan vara skäl att avvakta med behandling när diagnosen är osäker. Diagnosen kan vara svår att ställa, epilepsi är en klinisk diagnos där en normal MR

och ett normalt EEG inte utesluter epilepsi om anfallsanamnesen ger starkt stöd för diagnosen.

### **Behandlingsstrategi vid nydiagnostiserad epilepsi**

Målet med behandling är anfallsfrihet utan biverkningar. Inled med monoterapi och trappa upp långsamt till lägsta effektiva måldos. En stegvis upptrappning ökar toleransen och minskar risken för idiosynkratiska reaktioner. Flertalet patienter svarar på låga doser (ref 1), i tabell 1 finns förslag på måldoser och titreringstid för läkemedel godkända för monoterapi.

1. Valet av läkemedel styrs i första hand av anfallstyp men också av en rad individberoende faktorer. Exempel på speciella överväganden som sammanställts i separata dokument i SES handläggningsstöd är:

- Behandling av kvinnor i fertil ålder inför planering av konception eller graviditet.
- Behandling av äldre. Allvarlig leversjukdom eller njurfunktionsnedsättning kan styra såväl läkemedelsval som dosering. Dosreduktion är vanligt vid behandling av äldre som ofta är biverkningskänsliga.

Finns ett behov av snabb upptrappning till skyddande dos? Förslag till titreringstider finner du i tabell 1 längst ner i detta dokument. Topiramats och lamotrigin måste alltid titreras långsamt för att undvika biverkningar och bör inte väljas till patienter som behöver ett snabbt skydd mot ytterligare anfall. Vissa läkemedel kan vid behov genast insättas i effektiv dos, man kan i sådana situationer välja valproat eller levetiracetam av de läkemedel som är godkända för monoterapi. Dessa två läkemedel finns även i intravenös beredningsform.

2. Stöd för läkemedelsval i förhållande till anfallstyp finns i rekommendationer från läkemedelsverkets expertgrupp (2011). Dokumentet kan hämtas från LMVs hemsida <http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Epilepsi/>

Anfallklassifikationen baserar sig på:

- klinisk information om semiologi: fokala retningsymtom vid anfallsstart?
- EEG-undersökning: fokal epileptiform aktivitet eller bilateral synkron epileptiform aktivitet?
- lesionsdiagnostiken vid strukturell avbildning: lesion som påverkar cortex?

Den internationella epilepsiorganisationen publicerade 2011 ett omarbetat förslag till klassifikationssystem (ref 2). I det inledande bakgrundsdokument till LMVs rekommendationer kan du läsa mer om den föreslagna klassifikation av epilepsier och anfall, en sammanfattning av anfallsklassifikationen hittar du även i faktarutan längre ner.

3. I vissa fall styrs läkemedelsvalet av speciella epilepsisyndrom. Ett sådant exempel är licenspreparat innehållande ethosuximid vid absensepilepsi. Klassifikation av ett epilepsisyndrom förutsätter kännedom om anfallstyp och specifika EEG-karakteristika. Ofta föreligger även en typisk debutålder och känd prognos. Några exempel på de vanligaste syndromen är: benign barnpilepsi, absensepilepsi, juvenil myoklon epilepsi (JME) och Lennox-Gastaut syndrom (LGS).
4. Följ den lokala läkemedelslistan för preparatval när det finns olika alternativ av samma generiska verksamma substans. Som regel rekommenderas något preparat av substanserna karbamazepin, levetiracetam eller lamotrigin vid fokala anfall och valproat eller lamotrigin som förstahandsval vid generaliserade anfall. Vid behandling av kvinnor där graviditet kan komma att bli aktuellt krävs särskilda överväganden och valproat bör om möjligt undvikas, se rekommendationer i separat handläggningsstöd för behandling av fertila kvinnor.

**Checklista - efter beslut om initiering av läkemedelsbehandling**

- Informera patienten om **utredningsresultat** (EEG och DT/MR).
- Kontrollera resultat från eventuella **blodprover** tagna i samband med tidigare akutbesök och ta ställning till om komplettering är motiverad innan behandling inleds.
- Informera om **valt läkemedel** samt upptrappningsschema och måldos (tabell1).
- Informera om vanliga **biverkningar** under titreringsfasen samt eventuella preparatspecifika biverkningar och kända men ovanliga idiosynkratiska reaktioner, mer om detta kan läsas i handläggningsstödet avseende biverkningar.
- Det kan vara lämpligt med provtagning för bestämning av **läkemedelskoncentration** efter det att en effektiv måldos uppnåtts. Syftet är att få ett utgångsvärde för den enskilde patienten. Ett mått på koncentrationen när patienten mår bra utan biverkningar samt ett utgångsvärde för handläggning vid recidivanfall. Några råd för standardisering av tidpunkt för provtagning finns under avsnittet om koncentrationsbestämningar.
- Informera **kvinnor i fertil ålder** om särskilda hänsyn vid planerad graviditet eller vad man bör tänka på inför val av preventivmedel.
- Informera närstående om lämpligt **förhållningssätt vid anfall**, mer information finns att läsa i rådgivningen som sammanställts av specialistsjuksköterskor.
- Informera om risker vid långdragna anfall och svårbehandlad epilepsi. Till ett fåtal patienter finns det anledning att förskriva **akut anfallsbrytande behandling**. Det gäller i första hand de som haft upprepade långdragna anfall eller status epileptikus. Tillgängliga alternativ är rektalt diazepam och buccalt midazolam (licenspreparat). Vid förskrivning av buccalt midazolam kan det vara aktuellt att ge en testdos under observation på öppenvårdsmottagning.
- Informera om livsföring för att förebygga **anfallsrelaterade olyckor** (t.ex. drunknings- och fall-olyckor). Mer information finns att läsa under avsnittet för uppföljning av sjuksköterska.
- Informera om regler för **bilkörning vid epilepsi**.  
Körkortsmyndigheten föreskriver minst ett halvårs körförbud efter debutanfall och minst ett års körstopp efter återkommande anfall. Detaljerad information avseende undantag från standardtiderna vid särskilda omständigheter kan inhämtas från regler för körkortsinnehav på transportsyrelsens hemsida TSFS 2010:125 ([www.transportstyrelsen.se](http://www.transportstyrelsen.se)).  
Vid körkort för högre behörighet (C,D,E), lastbil, buss och taxi, gäller minst 5 års körstopp efter första anfallet, och minst 10 års anfallsfrihet efter följande anfall. Patientens epilepsi ska vara utläkt under det körförbud som föreskrivs för yrkesförare.

Det innebär att de 5 respektive 10 anfallsfria åren som gäller ska vara utan behandling med epilepsiläkemedel. Inga undantag finns för den högre körkortsbehörigheten

Bilkörningsförbud innebär som regel ett stort ingrepp i patientens liv, det kan få omfattande sociala konsekvenser såväl yrkesmässigt som privat. Läkarens rapportskyldighet till myndigheten kan inverka på patient-läkar-relationen och inte minst på patientens benägenhet att rapportera anfallsrecidiv. Ofta kan en överenskommelse mellan läkare och patient träffas kring tid och omfattning av körstoppet. Om läkaren tvivlar på patientens förmåga att följa de föreskrifter som överenskommit ska en anmälan göras. Vid epilepsi hos yrkesförare får det långa körförbudet alltid omfattande konsekvenser, i praktiken innebär det ett alternativt yrkesval för patienten. Det vilar alltså ett tungt ansvar på läkaren i körkortsfrågan vid kontakter med yrkesförare. En anmälan till transportstyrelsen rekommenderas alltid vid nydebuterad anfallssjukdom hos yrkesförare, även vid provocerade anfall kan myndigheten kontaktas för samråd.

- Var beredd att svara på frågor om plötslig oväntad död vid epilepsi (**SUDEP**) (ref 3).
- En **klassifikation** av etiologi och anfallstyp sammanfattar mycket information inför kommande vårdkontakter. Detaljnivån måste anpassas till den information du har tillgång till och klassifikationen ändras efterhand som nya resultat från utredningen tillkommer.  
Ett exempel:  
Initial klassifikation ”*Epilepsi av okänd orsak med fokala anfall*” kan ersättas av en mer precis klassifikation när information avseende etiologi och semiologi finns tillgänglig, t.ex. ”*Epilepsi orsakad av stroke. Anfall utan medvetandepåverkan med ryckningar i höger arm*”.
- Lämna **kontaktinformation** till mottagningen, och om möjligt även till epilepsisjuksköterska. Uppmana patienten att ta kontakt vid behov av kompletterande information eller vid eventuella biverkningar, eller vid recidivanfall.
- Boka in återbesök.** Tid till läkarbesök varierar beroende på etiologi och hur patienten svarar på insatt behandling samt eventuella biverkningar. För anfallsfria patienter som tolererar behandlingen väl rekommenderas ett återbesök till läkare inom 6 – 12 månader.

## Behandlingsuppföljning

Observationsstudier visar att hälften av patienterna i en vuxenpopulation uppnår anfallskontroll på det först insatta läkemedel som tolereras väl efter upptrappning till effektiv dos. Vid toleransproblem, d.v.s. om ett läkemedelsbyte föranleds av biverkningsproblematik, bör man tänka på risken för korsallergi. Särskilt hög risk för korsallergi ses vid byten mellan karbamazepin och lamotrigin (20%) eller oxkarbazepin (33%). Avstå från återinsättande av annat epilepsiläkemedel tills reaktionen avklingat om patientens anfallsbild så tillåter.

Vid anfallsrecidiv ska olika alternativa förklaringar till behandlingssvikt övervägas. Finns det misstanke om fel diagnos eller dålig ordinationsföljsamhet?

Vid primär terapissvikt ökas dosen av tidigare insatt läkemedel tills klinisk effekt uppnås:

1. Ordinera stegvis dosökning tills anfällen är under kontroll. Om patienten inte har uppnått anfallskontroll på högsta tolerabla dosnivå kan ett byte till ett annat epilepsiläkemedel i monoterapi provas. Ordinationsval för alternativ monoterapi styrs liksom vid nyinsättning av en rad faktorer och måste alltid individualiseras.
2. En upptrappning av det nya läkemedlet till lägsta effektiva måldos bör ske innan den tidigare monoterapi fasas ut. Beakta interaktioner mellan de två läkemedel som kombineras under en övergångsfas, speciellt vid insättning av valproat till en patient som står på lamotrigin.
3. En anfallsdagbok underlättar fortsatt utvärdering av behandlingseffekten. Det finns olika varianter där den oftast använda anfallsdagboken är ett hopvikbart papper som kan förvaras i plånboken. Trots det lilla formatet gör denna typ av dagbok det lätt att snabbt bilda sig en uppfattning om förändringar över tid.
4. Om fortsatt behandlingssvikt föreligger trots byte till alternativ monoterapi i adekvat dos är nästa steg i behandlingstrappan att introducera en kombinationsbehandling. Stöd för vilket läkemedel som ska väljas kan fås i den tidigare nämnda rekommendationen från läkemedelsverkets expertgrupp  
<http://www.lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Behandlings--rekommendationer/Behandlingsrekommendation---listan/Epilepsi/>

### Checklista för behandlingsuppföljning

- Uppgifter om eventuella **biverkningar** måste alltid efterfrågas och dokumenteras, både vid god anfallskontroll på en stabil läkemedelsdos och när fortsatta försök till optimering av en suboptimal behandling är aktuell. Om ospecifika symtom, såsom trötthet eller måttlig yrsel, rapporteras under titreringsperioden kan det finnas skäl att avvakta med åtgärd då sådana symtom ofta avklingar. Vid behov kan dosnivån vid ospecifika CNS-relaterade biverkningar sänkas och därefter inleds en fortsättningsvis långsammare upptrappning.
- Patient med nyttillkomna symtom som inger misstanke om allvarlig **allergisk reaktion** bör söka sjukvården akut för bedömning. Vissa tillstånd kan kräva inläggning för observation och abrupt läkemedelsutsättning.
- Rutinmässig kontroll av **allmänna blodprover** är inte motiverat. Riktad kontroll av t.ex. blodbild, leverstatus eller elektrolyter bör göras om symtom tyder på organpåverkan, särskilt om ett tidssamband föreligger med exposition för nytt läkemedel.
- Det kan finnas skäl att ordinera förnyad **koncentrationsbestämning** av epilepsiläkemedel, indikationerna finns listade i avsnittet om koncentrationsbestämningar.
- Upprepa **informationen om levnadssätt och risker**. Glöm inte att informera fertila kvinnor vid upprepade tillfällen att särskilda hänsyn kan krävas vid val av preventivmedel och att höra av sig inför planering av framtida graviditet.
- EEG** kan ibland vara till hjälp för utvärdering av behandling, detta gäller framför allt vid absensanfall. Det finns en mycket tydlig relation mellan effekt och förekomst av 3 per sekund spike and wave-aktivitet vid absensepilepsi. Det prognostiska värdet av förekomsten av bilateral synkron epileptiform aktivitet vid andra former av generaliserade anfall är mer komplext. Ett helt normalt EEG utesluter inte recidivanfall av generaliserad tonisk-klonisk typ. Förekomsten av fokal interiktal epileptiform aktivitet säger mycket lite om hur effektiv insatt behandling är för att förebygga fokala anfall.
- När en stabil anfallskontroll uppnåtts kan olika strategier tillämpas för fortsatta epilepsikontroller. Några patienter vill själva ta ansvar för **bokning av återbesökstid**, andra önskar att bli kallade till regelbundna återbesök i samband med årlig förnyelse av recept. Många saker kan inträffa under vuxenlivets gång som kräver omvärdering av behandlingen vilken som regel sköts bäst av läkare med neurologisk kompetens.

## **Terapisvikt**

Ungefär 20-30% av de patienter som inte svarat på först insatt läkemedel uppnår anfallskontroll efter ett byte till alternativ monoterapi eller till en kombinationsbehandling.

Om patienten utan framgång provat två läkemedel i förväntad effektiv dosnivå, i monoterapi eller kombination, minskar chansen till anfallskontroll efter ytterligare byten. Mindre än 20% av dem som provar en tredje regim har god effekt på anfallen. När ett flertal mediciner prövats är chansen till anfallkontroll efter ytterligare byten ännu lägre. Baserat på denna kunskap har den internationella epilepsiorganisationen definierat terapiresistens som utebliven anfallskontroll efter behandling i adekvat dos med två tolererade läkemedel.

Rekommendationen i detta läge är att kontakt tas med det regionala epilepsiteamet, t.ex. genom ett första orienterande samtal per telefon. Epilepsikirurgi är ett effektivt alternativ till läkemedelsbehandling i vissa fall. Stöd för överväganden inför remittering till regionteamets specialister kan fås från ett dokument framtaget av en arbetsgrupp på uppdrag av SES, [http://www.epilepsisallskapet.se/?p=vsamhet\\_show&menu\\_sh=vsamhet&typ=riktlinjer&PHPSESSID=c27e38eab02e2ff3843a8b0af1a3a57c](http://www.epilepsisallskapet.se/?p=vsamhet_show&menu_sh=vsamhet&typ=riktlinjer&PHPSESSID=c27e38eab02e2ff3843a8b0af1a3a57c)

## **Utsättning av epilepsiläkemedel**

Det finns inget starkt vetenskapligt stöd som underlag till fasta riktlinjer för utsättning av läkemedel vid anfallsfrihet. I många fall kommer patientens önskemål att väga tungt – vissa patienter upplever besvärande biverkningar och oro för långtidseffekter medan andra inte vill ta risker med utsättning med sociala konsekvenser. Särskilt viktig är frågan om körkort.

När patienten uppnått en stabil anfallskontroll bör tidigt information lämnas om hur förutsättningarna ska se ut inför en eventuell framtida läkemedelsutsättning. Det kan därefter vara praktiskt att ta upp en diskussion om utsättning efter 3 års anfallsfrihet med patienter som saknar riskfaktorer för anfallsrecidiv, att därefter fördjupa diskussionen under det fjärde året och efter 5 år efterhöra om patienten önskar göra ett försök.

Anfallsfria patienter som satt ut epilepsiläkemedel har en fördubblad risk att återinsjukna med nya anfall i jämförelse med dem som inte satt ut läkemedel. I en metaanalys var 35-57%



fortsatt anfallsfria 2 år efter utsättning av läkemedel. Risken för nya anfall var som störst de första sex månaderna (ref 4). Risken för återfall är större i en vuxenpopulation än för barn. Det kan vara svårt att återfå full anfallskontroll igen i en så stor grupp som 20% av patienterna som drabbats av anfallsrecidiv efter planerad långsam seponering.

1. Gör en individuell bedömning av riskfaktorer för anfallsrecidiv inför en diskussion om utsättning. Den högsta risken för recidivanfall efter läkemedelsutsättning föreligger vid: juvenil myoklon epilepsi, progressiv etiologi inklusive tumörsjukdom, EEG med generaliserad epileptiform aktivitet *och* fotosensitivitet vid ljusstimulering. Symtomatisk epilepsi, då en epileptogen lesion identifierats vid DT eller MR, utgör sannolikt också en ökad risk för recidivanfall vid läkemedelsutsättning. Om anfallskontroll uppnåtts först efter lång tid, efter det att ett flertal läkemedel provats, rekommenderas restriktivitet med utsättningsförsök.
2. Seponera långsamt, som regel under minst 2-3 månader för att undvika utsättningsanfall. Uttrappning av benzodiazepiner och barbiturater bör ske under betydligt längre tid (åtminstone 6–12 månader).
3. Diskutera riskerna med bilkörning efter utsättning. Recidivrisken på gruppnivå är störst under de första 6 månaderna vilket talar för att det är klokt att avstå från bilkörning under denna tid.

## Referenser

1. Perruca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011 May; 0(5):446-56
2. Berg A et al. *Epilepsia*, 2010; 51(4):676–685,
3. Tomson T *et al.* [Lancet Neurol.](#) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. 2008 Nov;7(11):1021-31.
4. [Specchio LM](#), [Beghi E](#). Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients. [CNS Drugs.](#) 2004;18(4):201-12.

**Tabell 1. Epilepsiläkemedel godkända för monoterapi,  
Förslag till intervall för första måldos och tid för titrering.**

Läkemedel	Initial måldos (mg/dag)	Titreringstider
gabapentin	900 - 1200	2 veckor
karbamazepin (slow release)	400 - 600	4 veckor
lamotrigin	100 - 150	6 veckor
levetiracetam	1000	2 veckor
oxkarbazepin	600 - 900	3 veckor
topiramat	100 - 150	6 veckor
valproat	500 - 1000	2 veckor

**Klassifikation av epileptiska anfall enligt förslag från den internationella epilepsiorganisationen ILAEs (ref 2)**

**A. Fokala anfall**

*Utan medvetandepåverkan*

- med observerbara motoriska eller autonoma symtom
- med enbart subjektiva sensoriska eller psykiska symtom
- med både subjektiva och observerbara symtom

*Med medvetandepåverkan*

- föregånget av fas utan medvetandepåverkan
- med medvetandepåverkan från start

*Med utveckling till ett bilateralt konvulsivt anfall*

(tidigare kallat sekundärt generaliserat)

**B. Generaliserade anfall**

*Absenser*

*Myoklona*

*Kloniska*

*Toniska*

*Tonisk-kloniska*

*Atoniska*

**C. Oklassificerade anfall**

När osäkerhet råder om anfällen är fokala eller generaliserade.