

SBU UTVÄRDERAR • RAPPORT 281/2018

Diagnostik och behandling av epilepsi

En systematisk översikt och utvärdering av medicinska,
hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter

Rapportserie Denna rapport hör till serien SBU Utvärderar. En allsidig vetenskaplig utvärdering som innefattar systematisk översikt, ekonomiska/hälsoekonomiska analyser samt genomgång av sociala och etiska aspekter. Ämnessakkunniga deltar i arbetet med stöd av medarbetare på SBU, patienter/brukare. Rapporten granskas av oberoende experter. Graden av vetenskaplig tillförlitlighet i de sammanvägda resultaten bedöms på ett systematiskt sätt och rapportens slutsatser godkänns av SBU:s nämnd.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration

✓ Utvärdering av ny/etablerad metod	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga patienter/brukare medverkat
✓ Systematisk litteratursökning	✓ Etiska aspekter
✓ Relevansgranskning	✓ Ekonomiska aspekter
✓ Kvalitetsgranskning	✓ Sociala aspekter
✓ Sammanvägning av resultat	✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Godkänd av SBU:s nämnd
Evidensgradering gjord externt	
Baseras på en systematisk litteraturoversikt	
✓ Konsensusprocess	

Nyckelord Epilepsy, Epilepsi, Seizures, Anfall, Drug therapy, Läkemedelsbehandling, Diagnostic techniques, Diagnostik, EEG, Electroencephalogram, Computed tomography, Datortomografi, Magnetic resonance imaging, MRI, Magnetkamera, Magnetresonanskamera, Sömn-EEG, Sleep-EEG, Long term monitoring, Långtidsregistrering, Surgery, Kirurgi, Lobectomy, Lobektomi, Resection, Gamma knife, Laser ablation, Laserkirurgi, Corpus callosotomy, Ketogenic diet, Ketogen kost, Antiepileptika, Anti-epileptic drugs, Antipsychotic drugs, Antipsykotiska läkemedel, Antidepressiva läkemedel, Antidepressant drugs, CNS-läkemedel, Central nervous system drugs, Health economy, Hälsoekonomi

Utgiven Maj 2018

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Produktion Grafisk produktion av Anna Edling, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer UTV2017/88

Citera denna rapport SBU. Diagnostik och behandling av epilepsi. En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 281. ISBN 978-91-88437-23-5.

Innehåll

Sammanfattning och slutsatser	9
1 Syfte	15
Projektet	16
— SBU:s utvärderingsrapporter visar det samlade vetenskapliga underlaget	16
— Vetenskapligt underlag i förhållande till rekommendationer	16
2 Bakgrund	17
Vad är epilepsi?	17
Klassifikation av epileptiska anfall och epilepsi	18
Förekomst och orsaker	19
Utredning av epilepsi	20
— Basalutredning	20
— Utvidgad utredning vid behandlingssvikt eller diagnostiska svårigheter	21
Behandling av epilepsi	21
— Förebyggande läkemedelsbehandling	22
— Anfallskuperande läkemedelsbehandling	24
— Andra behandlingsmetoder än antiepileptika som tillägg vid läkemedelsresistens	24
Prognosen för anfallsutveckling	25
— Tidig prognos och indikation för behandling	25
— Långsiktig prognos	26
Konsekvenser av epilepsi	26
Samsjuklighet hos personer med epilepsi	27
Nulägesbeskrivning	28
— Vårdstatistik	28
— Epilepsikirurgi	29
— Vagusnervstimulering	31
— Ketogen kostbehandling	31
Hälsoekonomiska analyser	31
3 Metod för den systematiska översikten	33
Sökning och urval av litteratur	33
Vetenskaplig kvalitet, sammanvägning av resultat och evidensstyrka	34
Kvalitetsgranskning av relevanta hälsoekonomiska artiklar	36
4 Diagnos	37
EEG före respektive efter 24 timmar efter ett misstänkt epileptiskt anfall	38
— Bakgrund	38
— Litteratursökning och urvalskriterier	38
— Resultat	39
— Diskussion	40
EEG med sömndeprivering	40
— Bakgrund	40
— Litteratursökning och urvalskriterier	41
— Resultat	41
— Diskussion	42

Ambulatoriskt EEG och video-EEG	43
— Bakgrund	43
— Litteratursökning och urvalskriterier	43
— Resultat och diskussion	44
Magnetisk resonanstomografi och datortomografi	45
— Bakgrund	45
— Litteratursökning och urvalskriterier	46
— Resultat	46
— Diskussion	47

5 Läkemedelsbehandling vid epilepsi 49

Insättning av antiepileptika	51
— Bakgrund	51
— Litteratursökning och urvalskriterier	52
— Resultat	53
— Diskussion	54
Utsättning av antiepileptika vid anfallsfrihet	55
— Bakgrund	56
— Litteratursökning och urvalskriterier	56
— Resultat	56
— Diskussion	57
Koncentrationsbestämning av antiepileptika	59
— Bakgrund	59
— Litteratursökning och urvalskriterier	60
— Resultat	60
— Diskussion	62
Antiepileptika som tillägg till pågående behandling med antiepileptika vid läkemedelsresistent fokalt epilepsi	62
— Bakgrund	63
— Litteratursökning och urvalskriterier	64
— Resultat	64
— Diskussion	66
— Fördjupad analys av enskilda antiepileptika – fokalt anfall	67
Antiepileptika som tillägg till pågående behandling med antiepileptika vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall	71
— Bakgrund	71
— Litteratursökning och urvalskriterier	72
— Resultat	73
— Diskussion	74
— Fördjupad analys av enskilda antiepileptika –generaliserade tonisk-kloniska anfall	75
Anfallskuperande läkemedelsbehandling	76
— Bakgrund	77
— Litteratursökning och urvalskriterier	77
— Resultat	77
— Diskussion	80

6	Läkemedelsbehandling vid samsjuklighet	81
	Behandling med antidepressiva läkemedel	82
	— Bakgrund	83
	— Litteratursökning och urvalskriterier	83
	— Resultat	83
	— Diskussion	84
	Behandling med antipsykotiska läkemedel	85
	— Bakgrund	85
	— Litteratursökning och urvalskriterier	85
	— Resultat	86
	— Diskussion	86
	Behandling med centralstimulerande läkemedel	87
	— Bakgrund	87
	— Litteratursökning och urvalskriterier	87
	— Resultat	88
	— Diskussion	89
7	Kirurgi vid läkemedelsresistens	91
	Bakgrund	91
	Resektiv kirurgi	92
	— Litteratursökning och urvalskriterier	92
	— Resultat	92
	— Diskussion	93
	Tidigare respektive senare resektiv kirurgi	95
	— Bakgrund	95
	— Litteratursökning och urvalskriterier	95
	— Resultat	96
	— Diskussion	98
8	Annan behandling vid läkemedelresistent epilepsi	99
	Ketogen kost	99
	— Bakgrund	100
	— Litteratursökning och urvalskriterier	101
	— Resultat	101
	— Diskussion	103
	Vagusnervstimulering (VNS)	104
	— Bakgrund	104
	— Litteratursökning och urvalskriterier	105
	— Resultat	105
	— Diskussion	107
	Djup hjärnstimulering (DBS)	108
	— Bakgrund	108
	— Litteratursökning och urvalskriterier	109
	— Resultat och diskussion	109

9	Hälsoekonomiska aspekter	113
	Beslutsproblem	113
	— Diagnostiska metoder	113
	— Behandlingar	114
	Resultat av den systematiska litteraturöversikten	114
	Metod för kostnadsanalyser	114
	Kostnadsanalys av EEG med sömndeprivering	115
	— Resultat	115
	— Diskussion	116
	Kostnadsanalys av magnetisk resonanstomografi och datortomografi	116
	— Resultat	117
	— Diskussion	117
	Kostnadsanalys av ambulatoriskt EEG och video-EEG	118
	— Resultat	118
	— Diskussion	119
	Kostnadseffektivitet av resektiv kirurgi	120
	— Resultat	120
	— Diskussion	121
	— Tolkning	123
	Kostnadseffektivitet av ketogen kost	123
	— Resultat	123
	— Diskussion	124
	— Tolkning	126
	Kostnadseffektivitet av VNS	126
	— Resultat	126
	— Diskussion	126
	— Tolkning	127
	Kostnadseffektivitet av DBS	128
10	Etiska och sociala aspekter	129
	Livssituationen vid epilepsi	130
	Kunskapsluckor	130
	Integritet och autonomi	131
	Resursfördelning	132
	Balansen mellan nytta och risk	132
	Summering	133
11	Diskussion	135
	Inledning	135
	Jämförelser med resultat från andra översikter	137
	— Utredning av misstänkt epilepsi	137
	— Behandlingsstrategier	139
	— Behandling vid läkemedelsresistent epilepsi	141
	— Anfallskuperande behandling	147
	— Behandling av viss samsjuklighet	147

12 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd	149
Projektgrupp	149
— Sakkunniga	149
— Adjungerade under 2017	150
— SBU	150
Externa granskare	150
Bindningar och jäv	151
SBU:s vetenskapliga råd – Eira	151
SBU:s nämnd	151
13 Ordförklaringar och förkortningar	153
14 Referenser	157
Bilaga 1 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/281
Bilaga 2 Exkluderade studier	tillgänglig på www.sbu.se/281
Bilaga 3 Granskningsmallar	tillgänglig på www.sbu.se/281
Bilaga 4 Metaanalyser	tillgänglig på www.sbu.se/281
Bilaga 5 Tabeller över inkluderade studier	tillgänglig på www.sbu.se/281

Sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

- ▶ Mycket av det som görs i praktiken i epilepsivården avseende diagnostiska utredningar och behandling av epilepsi har vetenskapligt stöd.
- ▶ Epilepsikirurgi är en effektiv men lågt utnyttjad behandling med starkt vetenskapligt underlag för noggrant selekterade personer med läkemedelsresistent epilepsi. Den skattade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är låg till måttlig vid resektiv kirurgi.
- ▶ Ketogen kost är en effektiv behandling med måttligt starkt vetenskapligt underlag för noggrant selekterade barn med läkemedelsresistent epilepsi. Den skattade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är hög, men osäkerheten i skattningen är hög.
- ▶ Det är angeläget med mer forskning, avseende till exempel epilepsibehandling i vissa åldersgrupper samt behandling vid samsjuklighet såsom depression, psykos och ADHD.

Bakgrund

För diagnosen epilepsi krävs att en person haft oprovocerade och vanligtvis upprepade epileptiska anfall. Ett anfall bedöms som epileptiskt om det yttrar sig på ett typiskt sätt som följd av avvikande aktivitet i hjärnans celler. Epilepsi medför som regel medicinering och ofta mångårig sjukvårdskontakt. I Sverige beräknas mellan 60 000 och 70 000 personer ha epilepsi och varje år utreds minst 7 000 personer för misstänkt epilepsi. De metoder som granskats i rapporten berör diagnostik, läkemedelsbehandling, kirurgi samt vissa övriga behandlingar. Rapporten består av ett underlag som SBU tagit fram till Socialstyrelsen 2017 och som har kompletterats med en uppdaterad litteratursökning och en fördjupad analys.

Syfte

Rapporten utgör en systematisk och bred utvärdering av ett urval diagnostiska metoder och behandlingsalternativ inom epilepsisjukvården.

Metod

SBU:s rapport bygger på en systematisk översikt, inklusive evidensgradering, genomförd enligt SBU:s metod (SBU:s handbok, www.sbu.se). Rapporten omfattar personer med misstänkt eller diagnostiserad epilepsi.

Beträffande diagnostik har jämförelserna avgränsats till: tidigt utfört EEG jämfört med sent och EEG med sömndeprivering jämfört med standard-EEG, långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG jämfört med långtidsregistrering med video-EEG samt magnetresonanstomografi jämfört med datortomografi.

För läkemedelsbehandling har följande jämförelser gjorts: behandling med antiepileptiska läkemedel (AED) efter ett första oprovocerat epileptiskt anfall, jämfört med senare insatt behandling, AED-behandling med stöd av koncentrationsbestämning, jämfört med utan koncentrationsbestämning, jämförelser av olika lång tid av anfallsfrihet innan AED sätts ut, tillägg av ytterligare ett AED till pågående AED-behandling jämfört med tillägg av placebo och buckalt givet midazolam jämfört med rektalt givet diazepam som anfallskupering.

Avseende risk för försämrad anfallskontroll vid behandling av samsjuklighet, har följande jämförelser gjorts: antidepressiva läkemedel jämfört med placebo eller med inga antidepressiva läkemedel, antipsykotiska läkemedel jämfört med placebo eller med inga antipsykotiska läkemedel, samt centralstimulerande läkemedel jämfört med placebo eller med inga centralstimulerande läkemedel.

För kirurgisk behandling har resektiv kirurgi jämförts med AED utan operation. Vidare har operation efter kortare duration av epilepsi jämförts med operation efter längre duration. Ytterligare analyser avsåg: ketogen kost jämfört med ingen ketogen kost, vagusnervstimulering (VNS) jämfört med ingen VNS, samt djup hjärnstimulering (DBS) jämfört med ingen DBS.

Resultat

- EEG senare (inom 12 timmar jämfört med efter 12 timmar samt inom 24 timmar jämfört med efter 24 timmar) medför att epileptiform aktivitet påvisas i en större andelsundersökningar jämfört med senare EEG. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- EEG efter sömndeprivering medför att epileptiform aktivitet påvisas i en större andel undersökningar än vid EEG utan sömndeprivering. Det vetenskapliga underlaget är måttlig starkt.
 - Det kan under vissa förutsättningar vara kostnadsbesparande att, som första undersökning, genomföra EEG med sömndeprivering istället för standard-EEG.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att fastställa om det föreligger skillnad i diagnostisering av oklara anfall mellan ambulatoriskt EEG och video-EEG.
 - Ambulatoriskt EEG kan vara kostnadsbesparande jämfört med video-EEG, även om man för många av patienterna behöver komplettera med video-EEG.
- Magnetresonanstomografi påvisar strukturella avvikelser i en större andel undersökningar än datortomografi. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
 - Det finns inget tydligt stöd för att det skulle vara kostnadsminimerande att i första hand göra datortomografi istället för magnetresonanstomografi.
- Insättning av AED efter det första anfallet medför att en mindre andel personer får ytterligare anfall jämfört med insättning först efter fler anfall. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- Insättning av AED efter det första anfallet medför ingen säker skillnad i anfallskontroll på lång sikt jämfört med insättning först efter ytterligare anfall. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- Det finns inget tydligt samband mellan tidslängd av anfallsfrihet vid utsättning av AED och risken för nya anfall hos barn och ungdomar. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Underlag saknas för vuxna.

- Läkemedelsbehandling med stöd av koncentrationsbestämning ger en måttlig reduktion av anfallsfrekvens jämfört med att inte använda koncentrationsbestämning. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Vid läkemedelsresistent fokal epilepsi medför tillägg av ytterligare ett AED att en större andel personer uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall medför tillägg av ytterligare ett AED, att en större andel personer uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen eller anfallsfrihet jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Vid långvariga epileptiska anfall hos barn och ungdomar medför buckalt midazolam en större andel kuperade anfall jämfört med rektalt diazepam. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Vid epilepsi och samtidig depression medför behandling med selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) inte någon tydligt ökad risk för försämrad anfallskontroll. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om vanligen använda antipsykotiska läkemedel påverkar anfallskontrollen hos personer med epilepsi och samtidig psykos.
- För personer med epilepsi som får centralstimulerande läkemedel föreligger inte någon tydligt ökad risk för försämrad anfallskontroll. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Vid läkemedelsresistent epilepsi medför resektiv kirurgi på selekterade patienter, att en större andel personer blir anfallsfria vid ett till två års uppföljning jämfört med endast läkemedelsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
 - Resektiv kirurgi jämfört med endast behandling med AED hos selekterade patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi, har en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna skattning bedöms ha måttlig osäkerhet.
- Vid läkemedelsresistent epilepsi medför tidigare resektiv kirurgi på selekterade patienter, att en större andel personer blir anfallsfria jämfört med senare resektiv kirurgi. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

- Ketogen kost till barn och ungdomar medför en större andel personer med minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med standardkost. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Underlaget för vuxna är otillräckligt.
 - Ketogen kost som tillägg till behandling med AED jämfört med bara fortsatt behandling med AED vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn, kan medföra en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna skattning bedöms dock ha hög osäkerhet.
- Vagusnervstimulering som tillägg till AED vid läkemedelsresistent epilepsi hos ungdomar och vuxna, medför en större andel personer med minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med endast AED. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
 - VNS som tillägg till behandling med AED jämfört med fortsatt behandling med bara AED vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn kan medföra en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna skattning bedöms dock ha hög osäkerhet.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om djup hjärnstimulering till vuxna medför någon skillnad avseende andel personer med minst 50 procents anfallsreduktion.

Kunskapsluckor

Många personer med epilepsi som blir anfallsfria kan efter en viss tidsperiod avsluta medicineringen. Eftersom alla läkemedel medför risk för biverkningar, vore det önskvärt att veta efter hur lång tids anfallsfrihet och för vem som läkemedel kan sättas ut utan risk för anfallsåterfall, så att behandlingstiden kan göras så kort som möjligt. Rapporten visar att det saknas studier som ger sådant underlag för beslut.

För de personer som har behov av anfallskuperande behandling utanför sjukhus kan buckal administrering vara att föredra framför rektal, men det saknas studier på vuxna och på en mer enhetlig barnpopulation med epilepsi.

Behandling med ketogen kost hos vuxna har inte studerats tillräckligt och risker avseende långtidsbiverkningar behöver belysas bättre, även i barnpopulationen. För vagusnervstimulering saknas acceptabelt underlag för barn och därutöver bra studier av långtidseffekter. Inte minst för djup hjärnstimulering finns behov av fler studier.

Etiska och sociala aspekter

Epilepsi innebär risk för plötsliga epileptiska anfall som oftast medför förlust av kontroll och en oro för att få anfall i olämpliga situationer. Personen som har epilepsi är många gånger inte medveten om sina anfall, vet inte hur anfallen ser ut och därmed inte hur omgivningen ska reagera. Att ha epilepsi kan få allvarliga och i värsta fall fatala konsekvenser. Utredningar är inte alltid klargörande vad gäller orsak, och den behandling som kan erbjudas är som regel inte botande, utan lindrar eller tar i bästa fall bort symtomen. Behandlingen är ofta förenad med biverkningar. Både utrednings- och behandlingsbeslut måste individualiseras och fattas i samråd med den berörda personen själv och för barn och ungdomar även i samråd med föräldrarna. Riskerna med behandling måste alltid vägas mot nyttan.

Epilepsin påverkar inte bara livssituationen för personen själv, utan för hela familjen – inte minst gäller detta barn och ungdomar med epilepsi. Många personer med epilepsi har också andra funktionsnedsättningar. Det vanligaste är intellektuell funktionsnedsättning och dessa personer och deras familjer behöver ofta stödinsatser från samhället.

1 Syfte

Projektets har utvärderat ett antal diagnostiska metoder och behandlingar av personer som misstänks ha epilepsi och som har epilepsi. Rapporten omfattar inte specifikt barn under två år för vilka såväl utredning som behandling skiljer sig från övriga åldersgrupper.

De diagnostiska metoder som utvärderas är tidigt EEG (elektroencefalografi) jämfört med senare EEG med sömndeprivering (patienten har inte fått sova) jämfört med utan sömndeprivering, ambulatoriskt EEG jämfört med video-EEG samt magnetisk resonanstomografi jämfört med datortomografi. De läkemedelsbehandlingar som utvärderas rör insättning av antiepileptika efter ett första oprovocerat anfall jämfört med senare, utsättning av antiepileptika efter en viss tid av anfallsfrihet samt koncentrationsbestämning (TDM) av antiepileptika.

Personer med epilepsi som har fortsatta anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvata behandlingar med antiepileptika i relevanta doser, anses ha läkemedelsresistent epilepsi. För dessa har ytterligare antiepileptika som tillägg till befintlig läkemedelsbehandling utvärderats. Även anfallskuperande läkemedelsbehandling samt läkemedelsbehandling av viss samsjuklighet ingår i utvärderingen. Samsjukligheten avser personer som, förutom behandling med antiepileptika, är aktuella för depressionshämmande läkemedel, anti-psykotiska läkemedel samt centralstimulerande läkemedel. Det är risken för försämring i epilepsin med sådan behandling har utvärderats.

För personer med läkemedelresistent epilepsi omfattar rapporten även epilepsikirurgi, vagusnervstimulering (VNS), djup hjärnstimulering (DBS) samt ketogen kost. Inom kirurgi ingår frågan om effekten av epilepsikirurgi fungerar generellt samt vilken roll tid från epilepsidebut till operation spelar.

Projektet

Projektet har skett i samverkan med Socialstyrelsen inom ramen för framtagandet av nationella riktlinjer för epilepsisjukvården. De nationella riktlinjerna lyfter fram vilka insatser och åtgärder som hälso- och sjukvården bör satsa mest på och vilka åtgärder som kan prioriteras ner. Socialstyrelsen har gjort urvalet av de diagnostiska metoder och behandlingar där riktlinjer bedömts vara befogade medan SBU har tagit fram det vetenskapliga underlaget till en del av detta. SBU har även sammanställt en fullständig utvärderingsrapport baserad på det vetenskapliga underlaget.

Rapportens målgrupper är personer med epilepsi, anhöriga och närstående samt olika professioner och beslutsfattare inom den svenska hälso- och sjukvården.

SBU:s utvärderingsrapporter visar det samlade vetenskapliga underlaget

Jämfört med underlagen för nationella riktlinjer innehåller SBU-rapporterna utökad information, bland annat en beskrivning av metodiken för den systematiska översikten, etik, diskussion och överväganden för forskning.

SBU:s utvärderingar följer en väl genomarbetad och noggrann metod där experter inom området gör ett omfattande arbete genom att systematiskt söka, sälla, kvalitetsgranska och väga samman forskningsresultat från hela världen. SBU:s utvärderingar används som ett opartiskt och vetenskapligt tillförlitligt underlag för andra myndigheter, men även för forskare, brukare och anhöriga. SBU:s rapporter lyfter fram slutsatser, men inte några rekommendationer eller riktlinjer.

Vetenskapligt underlag i förhållande till rekommendationer

Det bör noteras att ett starkt vetenskapligt underlag inte per automatik innebär en stark rekommendation. Den instans som tar fram en rekommendation måste väga in mer än det vetenskapliga underlaget i sitt beslut. Som exempel kan nämnas ekonomiska aspekter, hur genomförbar en viss åtgärd är samt tillgängligheten till den metod eller behandling det gäller.

2 Bakgrund

Vad är epilepsi?

För att få diagnosen epilepsi krävs att en person haft epileptiska anfall som har uppträtt spontant, alltså varit oprovocerade och vanligtvis upprepade [1]. Ett anfall bedöms som epileptiskt om det yttrar sig på ett för epilepsi typiskt sätt till följd av avvikande aktivitet i hjärnans celler och är vanligtvis kortvarigt (oftast enstaka minuter).

Oprovocerade anfall innebär att anfällen uppträder under ganska normala förhållanden. Provocerade anfall, även kallade akutsymtomatiska anfall, är epileptiska anfall som enbart förekommer i direkt anslutning till en provocerande faktor. Exempel på sådana faktorer är hög feber hos barn, i samband med skallskador, stroke eller alkohol och eller annat missbruk. Alla människor kan drabbas av epileptiska anfall om den provocerande faktorn är mycket kraftig, som till exempel vid elektrokonvulsiv behandling (ECT) mot svåra depressioner där ett kort anfall provoceras i hjärnan av en kraftig elektrisk ström. Personer som enbart har provocerade anfall har inte epilepsi och eventuell behandling inriktas då mot den provocerande faktorn.

Den som har epilepsi har en benägenhet att få anfall utan påtagliga provocerande faktorer. Varför vissa individer, men inte andra, får anfall under i övrigt normala förhållanden är till stor del okänt. Ålder och genetiska faktorer kan bidra. Ett balanserat samspel mellan faktorer som stimulerar och hämmar hjärnans nervceller är viktigt för normal hjärnfunktion. Vid epilepsi är nervceller överretbara vilket kan orsakas av för mycket stimulering eller för lite hämning, eller bådadera.

Diagnosen epilepsi ställs oftast när en person haft upprepade, det vill säga minst två oprovocerade epileptiska anfall. När anfallet är orsakat av ett tillstånd som ger mycket hög risk för ytterligare anfall, kan dock diagnosen epilepsi ställas redan efter ett anfall.

Epilepsidiagnosen kan vara felaktig, ett anfall behöver inte vara epileptiskt. Det säkraste sättet att fastslå om anfall är epileptiska eller inte är att registrera hjärnans aktivitet i samband med ett anfall men i praktiken är detta sällan möjligt. Istället diagnostiseras oftast anfall som epileptiska eller inte genom en sammanvägd bedömning av anfallets karaktär och omständigheterna kring anfallet. Feldiagnostik är därför inte ovanligt och bland personer som remitterats till specialkliniker för utredning av svår anfallsjukdom och misstänkt epilepsi, har cirka 20 procent inte epilepsi. Exempel på tillstånd som felaktigt kan bedömas som epileptiska är syncope (svimning), särskilt när det samtidigt finns ryckningar i någon kroppsdel. Andra exempel är psykogena icke-epileptiska anfall som ofta misstas för epileptiska anfall, migränanfall, övergående cirkulationsrubbing i en del av hjärnan, så kallade transitoriska ischemiska attacker (TIA) och affektanfall hos små barn.

Klassifikation av epileptiska anfall och epilepsi

Epilepsi är ett samlingsbegrepp för en rad olika sjukdomar som ger upprepade oprovocerade epileptiska anfall. Epilepsi är heterogent avseende orsaker, uttryck och prognos. Det finns såväl olika typer av epileptiska anfall som olika epilepsier och för dessa finns klassifikationer som fastställts av the International League Against Epilepsy, ILAE [2,3]. Klassifikationerna tillhandahåller en gemensam terminologi och är viktiga för såväl kliniska beslut om utredning, bedömning av prognos och val av behandling.

Anfallsklassifikationen grundar sig på hur anfallet yttrar sig (vad personen upplever och vad omgivningen noterar) och på resultatet av undersökningar med elektroencefalografi (EEG). Anfallsstarten avgör hur anfällen benämns: anfall som startar i delar av ena hjärnhalvan kallas *fokala*, medan anfall som från start involverar stora delar av båda hjärnhalvorna benämns *generaliserade*. De anfall där starten inte kan avgöras benämns *anfall med okänd start*. Utifrån dessa tre huvudkategorier kan ytterligare precisering av anfallets karaktär göras.

Fokala anfall kan vara med eller utan påverkat medvetande och med eller utan motoriska uttryck eller andra manifestationer. Fokala anfall kan också genom spridning av anfallsaktiviteten till hela hjärnan utvecklas till bilateralt tonisk-kloniskt anfall och benämns då ”fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall”.

Generaliserade anfall kan också förlöpa med eller utan påverkat medvetande och med eller utan motoriska manifestationer. Det generaliserade tonisk-kloniska anfall är det vanligaste exemplet på ett generaliserat motoriskt anfall med påverkat medvetande. Absenser är exempel på generaliserade anfall med påverkat medvetande men med inga eller enbart diskreta motoriska manifestationer, medan ett myoklont anfall är ett generaliserat motoriskt anfall utan påverkat medvetande.

Ett fokalt till bilateralt tonisk-kloniskt anfall kan förväxlas med ett generaliserat tonisk-kloniska anfall. Om anfallsstarten är oklar benämns ett sådant anfall ”okänd start tonisk-kloniskt”. Distinktionen mellan fokala och generaliserade anfall är viktig. Den har betydelse för bedömning av underliggande orsaker, och därmed för utredning, samt för val av behandling.

Anfallsklassifikationen beskriver utifrån EEG och anfallets kliniska uttryck bara symtomet, *anfallet*. Nästa nivå i klassifikationen avser patientens sjukdom, *epilepsin*. Här väger man in eventuell kombination av olika anfall, och inte minst underliggande orsaker. Klassifikation av personens epilepsi bygger på samma huvudprincip som anfallsklassifikationen, det vill säga, anfallets start. Epilepsier indelas således i fokala, generaliserade, generaliserade och fokala (då patienten har båda anfallstyperna), samt epilepsi av okänd typ (då anfallsstarten är okänd). Till detta fogas information om epilepsins orsaker. Den internationella klassifikationen anger sex huvudgrupper: strukturell, genetisk, infektiös, metabol, immunmedierad, respektive okänd orsak.

Vissa patienter kan ha karakteristiska kombinationer av olika anfall, debutålder, orsaker och EEG-bild som tillsammans möjliggör diagnos av ett specifikt epilepsisyndrom. Som exempel kan nämnas Wests syndrom, Dravets syndrom, absensepilepsi, barnepilepsi med centrotemporala spikes och juvenil myoklon epilepsi. Fastställande av ett eventuellt epilepsisyndrom utgör den tredje och mest specifika nivån i klassifikationen av en persons epilepsi och underlättar bedömning av prognos och behandlingsbeslut.

Förekomst och orsaker

Epilepsi kräver regelbunden medicinering och ofta mångårig sjukvårdskontakt. Prevalensen¹ för epilepsi, den andel av befolkningen som har en sjukdom vid en viss tidpunkt, är cirka 0,6 till 0,7 procent, det vill säga drygt 10 000 barn och 50 000 vuxna i Sverige har epilepsi, totalt mellan 60 000 och 70 000 personer [4]. Här inkluderas personer med aktiv epilepsi som har haft oprovocerade anfall under de senaste två till fem åren och personer som fortfarande medicinerar mot epilepsi trots längre anfallsfrihet. Var 25:e person (4 procent) har

¹ Enligt Socialstyrelsens datautdrag från det svenska patientregistret lever cirka 81 000 personer med epilepsidiagnos i Sverige; cirka 69 000 vuxna och 12 000 barn. Uppgifter från patientregistret indikerar, enligt Socialstyrelsen, att ungefär 5 500 får en epilepsidiagnos varje år (cirka 4 000 vuxna och cirka 1 500 barn).

epilepsi under någon fas av livet [5]. Andelen som någon gång under livet drabbas av enstaka epileptiskt anfall, oprovocerat eller provocerat, är ännu högre, drygt 10 procent. Flertalet av dessa kommer dock inte att få diagnosen epilepsi. Incidensen för epilepsi, andelen av befolkningen som under ett år insjuknar i en sjukdom, i Sverige är cirka 4 till 6 personer per 10 000. Det innebär att över 4 000 personer årligen insjuknar i epilepsi. Drygt 1 000 av de årligen nyinsjuknade är barn och drygt 3 000 är vuxna.

Risken att insjukna är störst under första levnadsåret och hos äldre efter 65 år. Hos barn som insjuknar med epilepsi under första levnadsåret är orsaken främst missbildningar eller infektioner under fosterlivet, eller förlossningsskador. Många som insjuknar i svår epilepsi under de två första levnadsåren visar sig ha genetisk orsak. Hos äldre vuxna är den ökande förekomsten främst orsakad av stroke. Epilepsi är också vanligare hos personer med demenssjukdom. Andra orsaker till epilepsi är skallskador och tumörer i hjärnan. Hos cirka hälften av alla med epilepsi finner man trots utredning ingen orsak.

Utredning av epilepsi

Basalutredning

Utredning av misstänkt epilepsi har två huvudmål: att avgöra om personens symtom beror på epilepsi respektive att fastställa eventuell orsak till epilepsin. Utredning inleds som regel efter ett första misstänkt oprovocerat epileptiskt anfall. Beskrivningen av anfallet, patientens egen beskrivning helst kompletterad med vittnesbeskrivning, utgör det viktigaste underlaget för att bedöma om ett anfall har varit epileptiskt eller inte. Omständigheterna kring anfallet vägs in för att avgöra om det varit oprovocerat eller akutsymtomatiskt (se ovan). EKG (elektrokardiografi) och vissa blodprover tas i allmänhet i samband med insjuknandet för att undanröja vissa differentialdiagnoser. Omfattningen av dessa undersökningar styrs av ålder och omständigheter kring insjuknandet.

Finns rimlig misstanke om oprovocerat epileptiskt anfall genomförs som regel en EEG-undersökning. Denna syftar dels till att ge stöd för epilepsidiagnosen genom att påvisa så kallad epileptiform aktivitet. Dels görs EEG för att underlätta klassifikationen av epilepsityp. En EEG-undersökning som inte påvisar epileptiform aktivitet utesluter dock inte epilepsi. Standardundersökning av EEG görs på neurofysiologiskt laboratorium och innebär att hjärnans elektriska aktivitet registreras under 20 till 30 minuter. När och hur EEG genomförs kan variera mycket. I vissa fall sker EEG-undersökningen redan inom ett till två dygn efter insjuknandet, i andra fall först veckor till någon månad efter anfallet. EEG kan utföras med patienten i vaket tillstånd, under dåsighet, sömn och ibland efter sömndeprivering. De olika sätten att genomföra EEG kan påvisa epileptiform aktivitet i olika hög grad.

Neuroradiologi (hjärnavbildning) används för att påvisa strukturella orsaker till epilepsi. Den vanligaste tekniken idag är magnetisk resonanstomografi (MRT), men ibland används datortomografi (DT) av hjärnan som en första screeningmetod, inte minst för att DT är lättare att få till stånd i samband med det akuta insjuknandet. Ålder och andra individuella omständigheter avgör om och hur neuroradiologi används vid utredning av orsaker till misstänkt epilepsi. Vid generaliserad epilepsi hos barn och ungdomar, samt den vanliga epilepsiformen barnepilepsi med centrotemporala spikes, behöver oftast inte MRT göras. I alla andra fall av epilepsi hos barn är MRT att föredra framför DT.

Utvidgad utredning vid behandlingssvikt eller diagnostiska svårigheter

Läkemedelsresistens eller annan form av terapissvikt föranleder omprövning av patientens diagnos och epilepsiklassifikation. Detta kan leda till utvidgad utredning som, utöver förnyad klinisk bedömning av anfallsregistrering och noggrannare neuroradiologisk undersökning, kan omfatta anfallregistrering med långtids-EEG med eller utan samtidig videoregistrering. Det senare sker som regel på sjukhus. Avsikten med dessa undersökningar är att få möjlighet att analysera EEG under det att patienten har anfall.

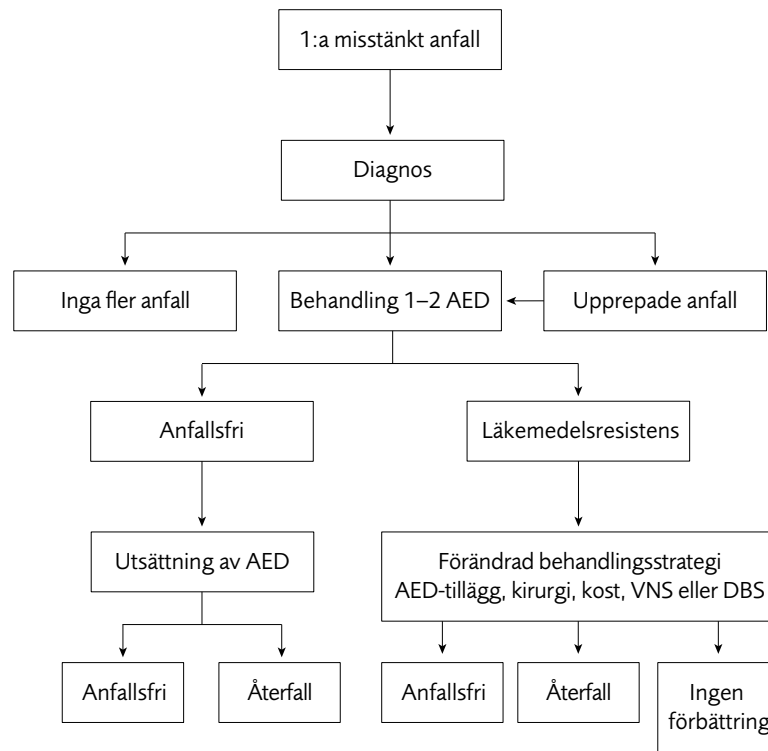
Om patienten bedöms vara kandidat för epilepsikirurgi eller annan icke-farmakologisk behandling, görs andra kompletterande utredningar.

Behandling av epilepsi

Behandling av epilepsi har som övergripande mål att personen med epilepsi ska kunna leva ett normalt liv och i så liten grad som möjligt begränsas av sjukdomen och dess konsekvenser. De behandlingar som diskuteras i detta avsnitt kompletteras ofta med råd- och stödinsatser, information och utbildning, som inte berörs vidare i denna rapport.

De flesta som får epilepsi behandlas med läkemedel, så kallad antiepileptika. För utvalda fall med svårbehandlad epilepsi kan andra metoder komma ifråga, till exempel operation, särskild kost eller elektrisk stimulering såsom vagusnervstimulering (VNS) eller djup hjärnstimulering (DBS). Läkemedel används dels i förebyggande syfte för att minska risken för fortsatta anfall, profylaktisk behandling, dels kan läkemedel användas akut för att bryta pågående anfall, anfallskuperande behandling. De stegvisa behandlingsbesluten och – alternativen – illustreras i flödesschemat i Figur 2.1.

Figur 2.1
Förenklad illustration
av patientflöden.



Förebyggande läkemedelsbehandling

Den förebyggande (profylaktiska) behandlingen syftar till att minska risken för ytterligare anfall medan behandlingen pågår. De antiepileptika som används idag har en symtomatisk effekt som varar så länge behandlingen pågår, men tycks inte påverka det underliggande sjukdomsförloppet. Behandlingen är mångårig, ibland livslång, varför beslutet om att inleda behandling har stor betydelse. Beslutet, som måste anpassas individuellt, grundar sig på bedömning av hur stor risken är för fortsatta anfall utan behandling, vilka konsekvenser sådana anfall kan få och inte minst på patientens egen inställning till behandling. Vid behandling av barn vägs även föräldrarnas inställning in. Ibland kan flera informerande samtal behövas.

För flertalet inleds behandling först efter att personen haft upprepade, minst två, anfall. Undantag finns dock. Ibland kan det finnas skäl att inleda behandling redan efter ett första oprovocerat anfall om risken för ytterligare anfall bedöms vara stor. I vissa fall avvaktar man med behandling även om personen haft upprepade anfall, till exempel om anfallen är lindriga eller kommer glest. Studier som jämför utfall mellan patienter som behandlas redan efter ett första anfall respektive först efter upprepade anfall utgör ett viktigt beslutsunderlag [6,7].

Nästa steg är att välja läkemedel. Läkemedlet ges som regel som monoterapi (ett enda läkemedel) och väljs främst utifrån visad effekt vid patientens epilepsi. Det finns mer än 20 olika antiepileptika godkända i Sverige. Den internationella epilepsiorganisationen, International League Against Epilepsy, ILAE, gjorde 2006 en analys av graden av evidens för effekt för olika antiepileptika som monoterapi vid olika former av nydebuterad epilepsi, vilken uppdaterades

2013 [8] www.ilae.org/. Med bland annat ILAE:s analys som grund utfärdade Läkemedelsverket behandlingsrekommendationer 2011 [9]. Ytterligare läkemedel har godkänts på denna indikation sedan dess.

Flertalet antiepileptika har visat effekt och är godkända för behandling av fokal epilepsi medan urvalet är mer begränsat vid generaliserade epilepsityper. Utöver dokumenterat god effekt och tolerabilitet, vägs patientens ålder in. Många läkemedel som är godkända för användning till vuxna saknar godkännande för behandling av barn, men används likväl för denna population.

Då påvisade skillnader i effekt mellan olika antiepileptika är små är biverkningar ett viktigt kriterium vid val av läkemedel. Särskilt för den äldre populationen, men även för barn och ungdomar kan biverkningar vara ett avgörande kriterium. Kön har stor betydelse särskilt som antiepileptika skiljer sig åt med avseende på risker i samband med graviditet. Eventuell samsjuklighet är också betydelsefull då olika antiepileptika kan ha såväl gynnsamma som ogynnsamma effekter på patientens andra sjukdomstillstånd och läkemedlen har olika profil i detta avseende.

Oavsett vilket läkemedel som väljs måste dosen individualiseras. Detta beror i stor utsträckning på skillnader i olika individers kapacitet att omsätta och utsöndra det givna läkemedlet. En standarddos resulterar därför i mycket olika läkemedelsnivåer i blod och därmed också i hjärnan hos olika individer. Detta bidrar till att somliga kan behöva högre doser för att uppnå god effekt, medan andra kan få biverkningar redan på jämförelsevis låga doser. Av dessa skäl används ibland bestämning av läkemedelskoncentrationen i serum som ett hjälpmedel för att finna optimal dos.

Under förutsättning att rätt läkemedel valts i förhållande till patientens epilepsi blir närmare hälften anfallsfria på det första läkemedel de prövar när man optimerat dosen. Om så inte är fallet, eller om behandlingen misslyckas på grund av biverkningar, byter man som regel till ett försök med en andra monoterapi. Den som prövat två korrekt valda och adekvat utprovade och tolererade behandlingar utan att uppnå anfallsfrihet betecknas ha ”läkemedelsresistent” epilepsi (eller ”svårbehandlad”) [10]. Denna gräns har satts då chansen att uppnå anfallsfrihet med ytterligare antiepileptika som tillägg minskar betydligt för den som inte svarat på de två först prövade läkemedlen.

I sådana situationer bör den initiala bedömningen av patienten ses över för att säkerställa att patienten verkligen har epilepsi och att klassifikationen är korrekt. Vidare tar man ställning till om patienten kan vara lämplig att utreda för annan typ av behandling, till exempel kirurgi. Vid läkemedelsresistens kan alltså förnyad eller utvidgad utredning bli aktuell (se avsnitt utredning). I flertalet fall resulterar denna bedömning i att man går vidare med ytterligare försök med läkemedelsbehandling och då ofta med antiepileptika i kombination (”add-on” dvs tilläggsbehandling).

Nya antiepileptika har nästan alltid först utprovats som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi innan de eventuellt prövats som monoterapi. I flertalet fall har studierna omfattat patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi. Antalet tänkbara kombinationer är närmast oändligt, och jämförelser mellan olika specifika kombinationer saknas. Endast en liten andel patienter med läkemedelsresistent epilepsi blir helt anfallsfria under tilläggsbehandling.

Totalt uppskattas närmare 70 procent av alla som får epilepsi bli anfallsfria med läkemedelsbehandling och för dessa uppkommer frågan om epilepsin har läkt ut och om behandlingen kan avslutas. Detta diskuteras kortfattat i avsnittet ”Långsiktig prognos”.

Anfallskuperande läkemedelsbehandling

Anfall upphör som regel spontant inom ett par minuter och behöver inte någon specifik anfallskuperande behandling. Enstaka gånger kan emellertid anfallen pågå längre, ibland kontinuerligt utan avbrott. Man talar då om status epilepticus. Detta är ett allvarligt tillstånd som kräver akut behandling med läkemedel för att bryta pågående anfall. På sjukhus sker det med intravenös behandling, ibland på intensivvårdsavdelning. Då tiden till insättande av effektiv behandling har betydelse för effekten finns olika sätt att vid behov ge anfallskuperande behandling utanför sjukhuset, till exempel av anhöriga. Traditionellt har dessa läkemedel getts i ändtarmen (rektalt) men beredningar för andra administrationsätt såsom i munnen (buckalt) används också. För att undvika onödig användning, med risk för trötthet och tillvänjning, behövs noggranna instruktioner för när och hur dessa läkemedel ska användas.

Andra behandlingsmetoder än antiepileptika som tillägg vid läkemedelsresistens

Andra behandlingsalternativ bör övervägas för personer med läkemedelsresistent epilepsi. I första hand övervägs om epilepsikirurgi kan vara ett alternativ. Kirurgi kan bli aktuellt om omfattande utredning och multidisciplinär bedömning kan fastställa anfallens ursprung och om detta område bedöms vara tillgängligt för kirurgi. Den vanligaste kirurgiska metoden innebär avlägsnande av den del av hjärnan som genererar de epileptiska anfallen, i flertalet fall delar av ena tinningloben. I väl utvalda fall, där utredningen ger en samstämmig bild av anfallens ursprung, kan sådana ingrepp ge varaktig anfallsfrihet hos cirka hälften av de opererade. Andra ingrepp är av mer palliativ (lindrande) karaktär och syftar till att begränsa spridning av anfallsaktivitet och därmed lindra anfallens svårighetsgrad.

Epilepsikirurgi kan i vissa fall ses som en botande behandling medan neurostimulering är lindrande. Neurostimulering övervägs framför allt till personer med läkemedelsresistent epilepsi som inte är lämpade för epilepsikirurgi eller som inte fått god effekt av ett sådant ingrepp. Mest etablerad är vagusnervstimulering (VNS) som kan leda till en minskning av antalet anfall, men endast i sällsynta fall till anfallsfrihet. Vagusnervstimulering innebär att man elektriskt stimulerar vagusnerven på halsens ena sida, och är inte något ingrepp i hjärnan. Det är däremot djup hjärnstimulering (Deep Brain Stimulation, DBS) som ännu inte är en etablerad rutinmetod för behandling av epilepsi.

För några, särskilt barn, med svårbehandlad epilepsi kan kostbehandling vara ett alternativ. Mest etablerad är varianter av vad som brukar kallas ketogen kostbehandling. Vid vissa mycket ovanliga epilepsityper kan ketogen kost vara den mest effektiva behandlingen [11,12].

Prognosen för anfallsutveckling

Tidig prognos och indikation för behandling

Majoriteten, cirka 60 procent, av personer som haft ett oprovocerat epileptiskt anfall får inga ytterligare anfall. Ett första anfall är således oftast en engångsföreteelse. Personer som haft två oprovocerade anfall har däremot en betydligt högre risk, cirka 70 procent, för fortsatta anfall. Denna riskökning för fortsatta anfall, från 40 procent vid ett anfall till 70 procent vid två anfall, ligger bakom den allmänt tillämpade praxisen att påbörja profylaktisk behandling med antiepileptika först när minst två epileptiska anfall inträffat.

Undantag från ovanstående praxis, det vill säga påbörjande av förebyggande medicinering redan efter första anfallet, görs när ett första anfall har en bakomliggande orsak som ger en hög risk för fortsatta anfall. När ett epileptiskt anfall uppträder veckor till månader efter ett strokeinsjuknande, eller hos barn eller ungdomar med cerebral pares (CP), är risken för fortsatta anfall stor och insättning av profylaktisk medicinering kan övervägas. Ett problem med beslut om insättning efter ett första eller andra anfall är att kunskapen om risken för fortsatta anfall saknas eller är begränsad för de flesta anfallsorsakande faktorer.

Studier som jämfört insättning efter ett första oprovocerat anfall (tidig behandling) med behandling insatt först efter återfall i ett andra anfall visar att i gruppen som fått tidig behandling är risken för ytterligare anfall lägre under de efterföljande ett till två åren samtidigt som biverkningar är vanligare. Ingen skillnad ses i uppnåendet av långvarig anfallsfrihet [13].

Långsiktig prognos

Behandling med läkemedel mot epilepsi ger långvarig anfallsfrihet hos de allra flesta. Långtidsuppföljning visar att bland dem som levde 20 år efter diagnosen var 50 procent anfallsfria och hade avslutat medicineringen. Av de resterande 50 procent som fortsatte medicinera hade 20 procent uppnått minst 5 års anfallsfrihet medan 30 procent hade fortsatt anfall. Personer med hjärnskador hade den sämsta prognosen [14].

Hur lång tids anfallsfrihet krävs innan medicinutsättning bör övervägas? Praxis har varit att trappa ut antiepileptisk medicinering efter ett till två års anfallsfrihet hos barn och efter fem års anfallsfrihet hos vuxna. I det enskilda fallet görs många avsteg från denna praxis beroende på bland annat typ av epilepsi och epilepsisyndrom och sociala faktorer. Avstegen innebär oftast längre snarare än kortare behandlingsperiod. Beslut om försök till utsättning kräver en individualiserad bedömning av risker och möjligheter. Biomarkörer saknas för att avgöra om ett försök till utsättning ska gå bra. Olika riskfaktorer för återfall har identifierats, men det vetenskapliga underlaget för hur längden av den anfallsfria perioden påverkar risken för fortsatt anfall vid medicinutsättning är magert [15].

Oftast går utsättningsförsöket av medicineringen bra men återfall efter utsättning är relativt vanligt. En stor studie på vuxna visar att om medicineringen avslutas efter två års anfallsfrihet får cirka 40 procent anfall igen, jämfört med 20 procent hos dem som fortsätter medicinera [16]. En mindre andel av dem som får återfall i samband med utsättningsförsök återfår inte full anfallskontroll trots återinsatt behandling [15].

Konsekvenser av epilepsi

Epilepsi kan ha allvarliga konsekvenser såväl för den enskilde som för familjen och samhället. Plötsliga och oförutsägbara funktionsavbrott, ofta med påverkat medvetande och vid tonisk-kloniska anfall, kan leda till osäkerhet, inskränkningar i vardagslivet och nedsatt livskvalitet. För barn kan både fritid och skolarbete påverkas; ofta påverkas hela familjen. För vuxna kan epilepsin ha negativa effekter på såväl familjeliv som yrkesval och arbete, med inskränkningar i rätt att framföra motorfordon, vilket är viktigt även för unga. Livskvaliteten är kopplad till graden av anfallskontroll [17].

Vissa anfallstyper medför en ökad risk för fysiska skador inklusive drunknings-tillbud. Personer med epilepsi har också en förhöjd mortalitet (dödlighet), två till tre gånger högre än förväntat [18]. Den som har epilepsi utan påvisad underliggande orsak har beräknats ha en förkortning av förväntad livslängd med två år. För den som har epilepsi med känd underliggande orsak har förkortningen av beräknad livslängd uppskattats till upp till tio år [19]. Denna skillnad avspeglar att den skada eller sjukdom som orsakar epilepsin (t.ex. medfödd hjärnskada, stroke eller hjärntumör) i sig bidrar till ökad dödlighet. Men den som har epilepsi kan också avlida i samband med anfall. Risken för plötslig

oväntad och oförklarad död är också kraftigt förhöjd hos personer med epilepsi och har uppskattats årligen drabba närmare 100 personer med epilepsi i Sverige [20].

Den totala sjukdomsördan för samhället kan analyseras med olika mått, till exempel DALY (disability adjusted life years, funktionsjusterade levnadsår). Med utgångspunkt från sådana skattningar har man jämfört tyngden av olika sjukdomar. I en sådan analys av 220 olika sjukdomsgrupper har sjukdomsördan för samhället av svår epilepsi rankats som nummer fyra [21].

Samsjuklighet hos personer med epilepsi

Många personer med epilepsi har en eller flera andra sjukdomar eller funktionsnedsättningar utöver epilepsi. Ibland kan ett annat tillstånd orsaka epilepsi och ibland kan det vara en konsekvens av epilepsi; det kan också finnas gemensamma bakomliggande orsaker till epilepsi och samsjuklighet [22,23].

Vanliga former av samsjuklighet är utvecklingsrelaterade tillstånd som intellektuell funktionsnedsättning, autism och ADHD. Psykisk sjukdom, såsom depression och psykos, är också tydligt överrepresenterade hos personer med epilepsi [22,23].

Det är likaså vanligt att personer med epilepsi har motoriska funktionsnedsättningar. Cerebral pares beror på en hjärnskada som uppstått tidigt, före två års ålder. CP förekommer hos drygt 20 procent av barn och knappt 10 procent av vuxna med epilepsi. De flesta med både epilepsi och CP har också en intellektuell funktionsnedsättning. Motoriska funktionsnedsättningar är även vanligt hos personer med epilepsi sekundärt till andra sjukdomar som stroke och hjärntumör.

Den höga förekomsten av andra sjukdomar och funktionsnedsättningar ökar patientens sjukdomsörda och behov av vårdinsatser. Samsjukligheten kan påverka prognosen vid behandling av epilepsi. Epilepsibehandlingen måste också anpassas efter patientens övriga sjukdomar, då till exempel vissa epilepsimedicineringar kan påverka patientens övriga symtom såväl negativt som positivt. I Kapitel 6 kommer problematiken kring behandling av vissa former av samsjuklighet att behandlas mera utförligt, särskilt de tillstånd där det är befogat med antidepressiv eller antipsykotisk medicinering eller medicinering med centralstimulerande medel. Det finns sedan gammalt en oro för att dessa läkemedel kan öka risken för epileptiska anfall.

Nulägesbeskrivning

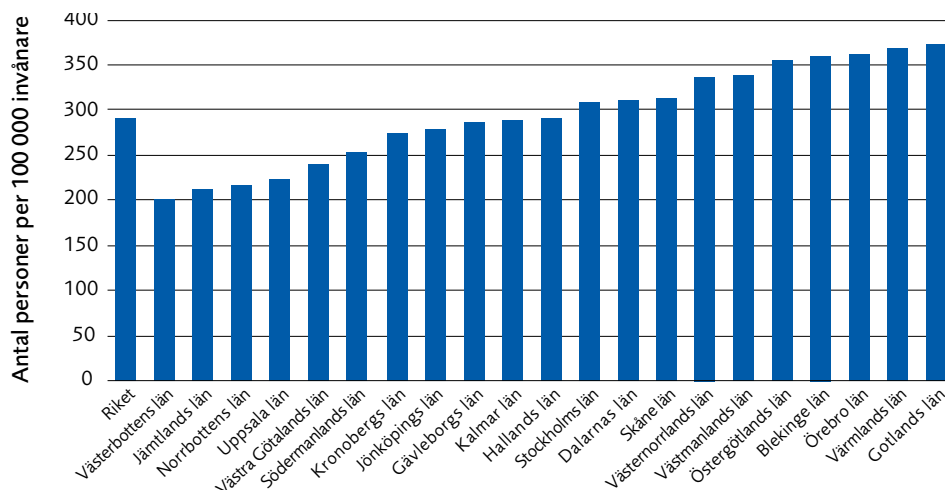
Vårdstatistik

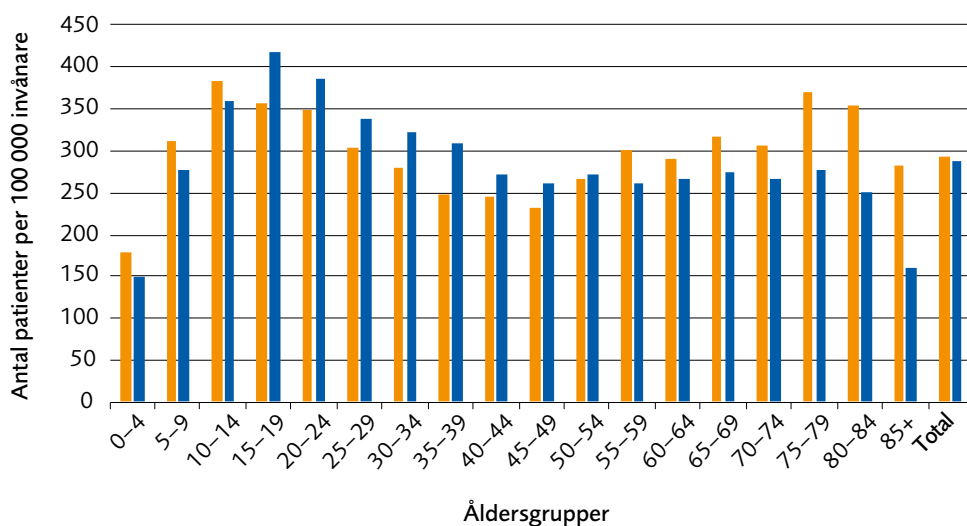
Statistik från Socialstyrelsen och från andra register kan användas för att belysa vårdssituationen för personer med epilepsi i Sverige idag. Epilepsibehandling förväntas huvudsakligen bedrivas i specialiserad öppenvård. Figur 2.2 visar antal personer per 100 000 med huvuddiagnoskod epilepsi (G 40) i öppenvård under år 2016 i Socialstyrelsens patientregister [24]. Detta register omfattar förutom slutenvård även sedan 2001 öppenvård med undantag för primärvård. Ett visst bortfall har angetts kunna föreligga bland annat från privata vårdgivare och för barn som sköts av barnläkare på barn- och ungdomsmottagningar.

Om man utgår från en prevalens (andel) för epilepsi om 0,6 till 0,7 procent talar tillgänglig statistik för att hälften av alla personer i landet med epilepsi har ett besök för sin epilepsi i specialiserad öppenvård under ett år i de län som har högst antal besök per 100 000 invånare. För invånare från län med lägre frekvens besök, till exempel Västerbotten, Jämtland och Norrbotten, motsvarar siffran cirka en tredjedel av alla förväntade personer med epilepsi.

Det finns ingen anledning att tro att förekomsten av epilepsi skulle skilja sig nämnvärt mellan olika län. Eventuell underrapportering från privata vårdgivare torde inte heller förklara den lägre frekvensen i Västerbotten, Jämtland och Norrbotten. Oavsett län är det uppenbart att en obestämmd andel av alla personer med epilepsi får sin behandling, till exempel receptförnyelse, förmedlad på annat sätt eller via andra vårdkontakter än besök i specialiserad öppenvård.

Figur 2.2
Antal personer per 100 000 invånare med huvuddiagnoskod epilepsi (G 40) i öppenvård under år 2016, uppdelat på län. Data från Socialstyrelsens statistikdatabas [24].

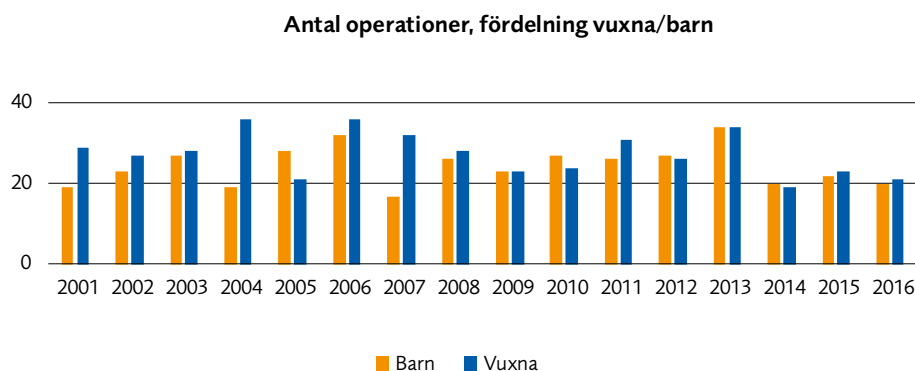




Figur 2.3
Ålders- och könsfördelning av personer med diagnosen epilepsi (G40) i öppenvård under år 2016. Data från Socialstyrelsens statistikdatabas [24].

Epilepsikirurgi

Epilepsikirurgi bedrivs vid universitetssjukhusen i Umeå, Uppsala, Stockholm, Linköping, Göteborg och Lund. Sedan 1990 rapporterar alla enheter sin verksamhet med ett gemensamt protokoll till ett Nationellt heltäckande epilepsikirurgiregister [25]. Under de senaste tre åren har i genomsnitt ett 20-tal barn respektive vuxna opererats i landet.



Figur 2.4
Antal operationer (epilepsikirurgi) i Sverige per år mellan åren 2001 och 2016, fördelning av barn (≤ 18 år) och vuxna med diagnosen epilepsi (G40) [25].

Tabell 2.1

Antal operationer för epilepsi per 100 000 invånare och år för personer från olika sjukvårdsregioner.

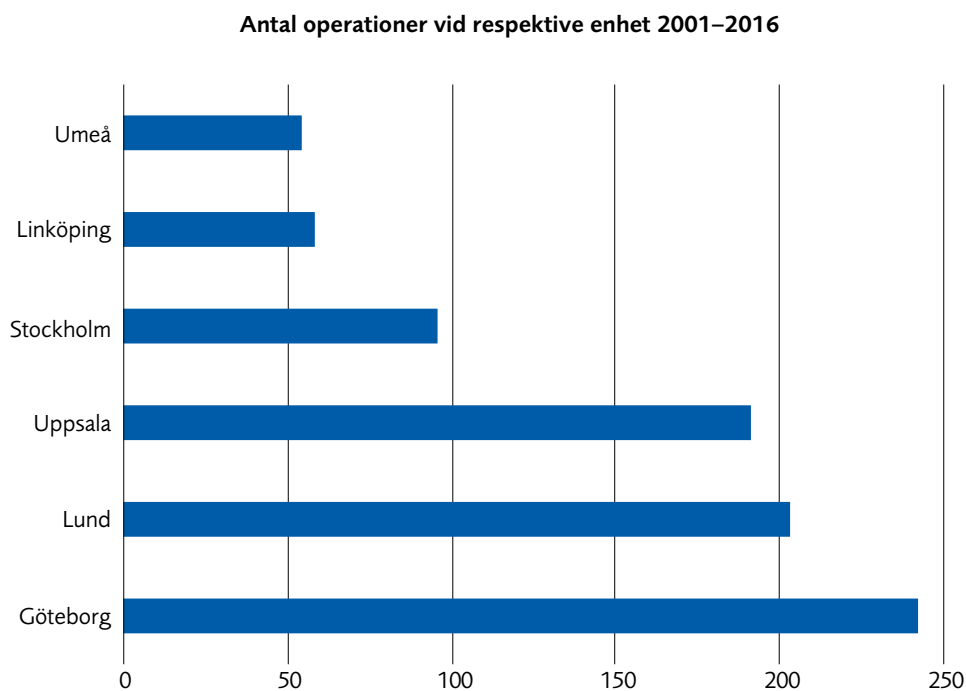
Tabellen visar regionala skillnader där personer från Stockholms sjukvårdsregion och under senare år Norra sjukvårdsregionen i mindre utsträckning blivit föremål för epilepsikirurgi jämfört med andra regioner.

Region	2001 till 2005 Operationer/ 100 000 invånare och år	2006 till 2010 Operationer/ 100 000 invånare och år	2011 till 2014 Operationer/ 100 000 invånare och år
Södra sjukvårdsregionen	0,9	0,7	0,6
Västra sjukvårdsregionen	0,5	0,6	0,7
Sydöstra sjukvårdsregionen	0,3	0,5	0,8
Stockholms sjukvårdsregion	0,2	0,3	0,4
Uppsala-Örebro regionen	0,9	0,7	0,6
Norra sjukvårdsregionen	0,6	0,5	0,3
Riket	0,6	0,5	0,5

Antalet operationer per center redovisas i Figur 2.5. Som framgår av denna har antalet operationer under tidsperioden 2001 till 2016 varit störst i Göteborg följt av Lund och Uppsala.

Figur 2.5

Antal operationer vid respektive enhet 2001 till 2016.



Vagusnervstimulering

Vagusnervstimulering (VNS) för behandling av epilepsi erbjuds vid nio olika sjukhus i Sverige, huvudsakligen men inte uteslutande vid regionsjukhusen. Statistik över nya implantationer och återimplantationer (batteribyten för personer som har VNS sedan tidigare) har tillhandahållits av Cyberonics som är enda leverantör av utrustningen i Sverige. Under de senaste åren har i Sverige 50 till 60 personer årligen fått nyimplantation av VNS på indikation epilepsi. Det saknas dock statistik över VNS-implantationer på personer från olika län.

Ketogen kostbehandling

Uppföljning av barn och ungdomar som behandlas med ketogen kost görs vid samtliga universitetssjukhus, medan Stockholm, Lund och Göteborg har största erfarenhet av att starta behandlingen och flest barn under behandling. Sammanlagt behandlas idag uppskattningsvis 130 till 140 barn och ungdomar med ketogen kost i Sverige, varav ett 20-tal på annan indikation än epilepsi.

Hälsoekonomiska analyser

Eftersom hälso- och sjukvårdens resurser är begränsade och därför bör användas där de gör störst nytta, är det ur ett beslutsfattarperspektiv väsentligt att utvärdera behandlingars kostnadseffektivitet. De hälsoekonomiska avsnitten i denna rapport belyser kostnadseffektiviteten av olika diagnostiska metoder och behandlingsalternativ för epilepsi. Behandlingarnas effekt på hälsa sätts då i relation till vad de kostar.

För att avgöra vilken av två metoder som är kostnadseffektiv behövs uppgifter om både kostnader och effekter. Om en studerad metod har högre kostnad och lägre hälsoeffekt än jämförd metod kan metoden aldrig anses vara kostnadseffektiv. Om den studerade metoden har en högre kostnad men även en högre hälsoeffekt jämförs de ökade kostnaderna med de ökade hälsoeffekterna ofta i en kvot, som kallas ICER (incremental cost-effectiveness ratio). Den studerade metoden anses vara kostnadseffektiv om kostnaden är lägre än samhällets betalningsvilja för en extra hälsoeffekt. I denna rapport finns skattningar av ICER av typen kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår QALYs (quality-adjusted life-years).

Hälsoekonomiska analyser använder ofta QALYs som effektmått. QALY mäter hälsa genom både livslängd och hälsorelaterad livskvalitet. Ett år i full hälsa ges värdet 1, medan år med sjuklighet ges en lägre vikt. Exempelvis innebär 5 år med en livskvalitetsvikt på 0,7 ($5 \times 0,7$) 3,5 QALY.

I Sverige har det inte satts någon exakt gräns för hur mycket en QALY får kosta för att anses som kostnadseffektiv. I denna rapport har vi dock använt oss av Socialstyrelsens riktmärken för sina Nationella Riktlinjer för vad som anses vara en låg respektive hög kostnad per QALY. En låg kostnad per QALY definieras som under 100 000 kronor, en hög kostnad per QALY som över 500 000 kronor och en mycket hög kostnad per QALY som över 1 miljon kronor [26,27].

3 Metod för den systematiska översikten

En systematisk översikt innebär att man identifierar, samlar in och väger samman forskningsresultat från flera olika studier. Tillvägagångssättet kännetecknas av systematik och öppenhet för att minska risken att resultaten snedvrids. Målet är att säkerställa tillförlitliga resultat och ge läsaren möjlighet att bedöma trovärdigheten i slutsatserna. I detta avsnitt beskrivs hur underlaget för översikten har tagits fram.

Projektets övergripande syfte är att utvärdera ett antal diagnostiska metoder, strategier och behandlingar av personer som misstänkts ha epilepsi och som har epilepsi. Urvalskriterierna, avseende de studier som granskats, beror på de specifika metoder som utvärderats. Detta framgår för varje resultat som redovisas nedan i rapporten.

Sökning och urval av litteratur

Flera litteratursökningar genomfördes i olika elektroniska databaser. Mycket omfattande och vida sökningar gjordes med utgångspunkt i de frågor som Socialstyrelsen formulerat.

Från dessa sökningar gjordes urval i flera steg. Först bedömdes identifierade elektroniska referenser innehållande författare, rubrik, publiceringsdatum, sammanfattning med mera. Denna granskning genomfördes av två av varandra oberoende bedömare. Om minst en granskare bedömde att studien uppfyllde

urvalskriterierna, så granskades studien i fulltext. Om båda var överens om att studien inte var relevant, så exkluderades den och beställdes inte. Beställda studier granskades därefter i fulltext på samma sätt av två av varandra oberoende granskare. Tveksamma fall diskuterades i projektgruppen innan slutgiltigt beslut fattades om urval. Sökningarna och sökstrategierna redovisas i Bilaga 1, www.sbu.se/281. För samtliga frågor har vi sökt efter och utnyttjat systematiska översikter, men de flesta resultat vi presenterar bygger på egna sammanvägningar.

Vetenskaplig kvalitet, sammanvägning av resultat och evidensstyrka

Studiernas tillförlitlighet bedömdes utifrån SBU:s formulär för bedömning av studiekvalitet. Kvalitetsbedömningen gjordes först parvis av två av varandra oberoende granskare. Därefter diskuterades bedömningen så att en samsyn uppnåddes. Resultaten vägdes samman i metaanalyser då sådana var motiverade och möjliga att genomföra.

Det sista steget i arbetet med en översikt är att bedöma hur tillförlitligt det samlade vetenskapliga underlaget är (evidensstyrkan). Vid denna bedömning använder SBU ett system som delvis baseras på det internationellt utarbetade GRADE-systemet (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) för att klassificera styrkan på det vetenskapliga underlaget. Innebörden av de fyra olika evidensnivåerna i SBU:s system framgår av Faktaruta 3.1.

Graderingen gjordes först av projektets medlemmar. Därefter prövades graderingen av SBU:s interna kvalitets- och prioriteringsgrupp.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är ett mått på hur tillförlitligt resultatet är. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande faktorer som studiekvalitet, samstämmighet, överförbarhet, precision i data och risk för publikationsbias.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

- **Starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Måttligt starkt vetenskapligt underlag** (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Begränsat vetenskapligt underlag** (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med kraftigt försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- **Otillräckligt vetenskapligt underlag** (⊕○○○). När studier saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet visar motsägande resultat, anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens, desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Evidensstyrkan för varje resultat baseras på bedömning av fem typer av problem som på olika sätt bidrar till osäkerheten:

1. **Bristande vetenskaplig kvalitet:** Resultaten riskerar att vara systematiskt snedvridna till exempel på grund av stort bortfall eller brister i randomiseringen.
2. **Bristande samstämmighet:** Resultaten i de olika studierna är inte entydiga.
3. **Bristande överförbarhet:** Studierna motsvarar inte fullt ut det som slutsatserna avser att omfatta. Studiepopulationen kan till exempel delvis inkludera personer som inte är relevanta och jämförelsealternativet kan delvis vara annorlunda än i Sverige.

4. **Bristande precision:** Antalet observationer är så få att skattningen av effekternas storlek blir osäker, det vill säga retrospektiv statistisk teststyrka samt långt konfidensintervall.
5. **Snedvriden publicering:** Publicerade forskningsresultat ger inte en representativ bild av faktiska forskningsresultat. Detta kan till exempel bero på att studier med statistiskt signifikanta resultat är lättare att publicera än de utan sådana resultat (publication bias).

Kvalitetsgranskning av relevanta hälsoekonomiska artiklar

De ekonomiska artiklarna granskades av två hälsoekonomer med hjälp av SBU:s mall för empiriska hälsoekonomiska studier, Bilaga 4, www.sbu.se/281. De studier som hade hög eller medelhög studiekvalitet samt överförbarhet till svenska förhållanden inkluderades i resultatet och granskades även av sakkunnig inom projektet. Artiklar med låg studiekvalitet eller låg överförbarhet redovisas i Bilaga 2, Exkluderade artiklar, www.sbu.se/281.

4 Diagnos

Vid misstanke om epilepsi genomförs som regel undersökning med EEG (elektroencefalografi). Denna syftar dels till att ge stöd för epilepsidiagnosen genom påvisande av så kallad epileptiform aktivitet (epileptiska urladdningar), dels görs EEG för att underlätta klassifikationen av epilepsityp. En standard EEG-registrering innebär 20 till 30 minuters registrering av hjärnans aktivitet i vila samt med provokationer i form av djupandning (hyperventilation) och visuell aktivering med blinkande ljus (fotostimulering).

Det varierar när i utredningen av en patient med misstänkt epilepsi som EEG-registreringen genomförs. I vissa fall genomförs den inom ett till två dygn efter misstänkt anfall, i andra fall först några veckor till en månad efter anfallet. En EEG-undersökning enligt standard som inte påvisar epileptiform aktivitet utesluter inte epilepsi. Man räknar med att cirka 50 procent av standard EEG-registreringar genomförda under vakenhet är falskt negativa.

Man kan utöka EEG-diagnostiken genom att göra en EEG-registrering med patienten sömndepriverad (sömnbrist). De olika sätten att genomföra EEG kan påvisa epileptiform aktivitet i olika hög grad. Även efter sömndeprivering kan EEG vara negativt med avseende på förekomst av epileptiform aktivitet.

Ett sätt att komma vidare i diagnostiken kan då vara att registrera EEG (med eller utan samtidig videoupptagning) under 24 timmar per dygn i flera dygn för att om möjligt registrera de episoder som misstänks vara epileptiska anfall. Registreringen kan göras med patienten inlagd på avdelning och med samtidig videoupptagning eller med EEG-utrustning som patienten kan bära med sig och registrera EEG i hemmet, under skoltid, på arbetet samt under sömn, kallad ambulatoriskt EEG registrering.

Vid misstanke om fokala anfall görs neuroradiologisk utredning för att påvisa eventuella strukturella förändringar i hjärnan som möjlig orsak till epilepsin. Den vanligaste tekniken som används idag är magnetisk resonanstomografi (MRT), men ibland används datortomografi (DT) av hjärnan som en första screeningmetod.

EEG före respektive efter 24 timmar efter ett misstänkt epileptiskt anfall

SBU har sammanställt forskning där man jämfört tidigt EEG med senare EEG (före respektive efter 12 timmar, <48 samt före respektive efter 24 timmar) vid misstänkt epileptiskt anfall.

- Resultatet visar att tidigare EEG medför att epileptiform aktivitet påvisas i en större andel undersökningar än vid senare EEG. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Patientnytta: tidigare EEG kan ge ett bättre underlag för att bedöma anfallstyp och prognos avseende ytterligare anfall.

Bakgrund

Vid utredning av misstänkt epilepsi utgör EEG (elektroencefalografi) en väsentlig del. Hjärnbarkens elektriska aktivitet registreras med hjälp av elektrodplattor som klistrats fast på huvudet. Vid EEG-undersökningen söker man efter epileptiform aktivitet på EEG. Vi har analyserat om EEG-registrering gjord tidigt efter ett misstänkt epileptiskt anfall i större utsträckning visar epileptiform aktivitet jämfört med EEG registrering utförd i ett senare skede.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under december 2016 och november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med misstänkt epileptiskt anfall.

Intervention: EEG enligt standard (varierar med ålder) inom ett visst antal timmar.

Kontrollgrupp: EEG enligt standard (varierar med ålder) efter ett visst antal timmar.

Utfallsmått: påvisad epileptiform aktivitet på EEG respektive frånvaro av epileptiform aktivitet på EEG.

Studietyper: observationsstudier samt randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I underlaget ingår två observationsstudier [28,29]. Slutsatserna baseras på 394 personer för påvisad epileptiform aktivitet med EEG. Av dessa var 228 barn under 16 år. I studien av King och medarbetare undersöktes samtliga patienter initialt av antingen neurolog eller specialist inom epilepsi och bara ifall det bedömdes att de hade haft ett misstänkt epileptiskt anfall inkluderades de i studien [28]. Interventionsgruppen fick EEG-registrering utförd inom 24 timmar och kontrollgruppen efter 24 timmar. I studien av Sofat och medarbetare [30] återanalyserades alla EEG-undersökningar av nya oprovocerade epileptiska anfall som undersökts under en 15 års period och förekomsten av epileptiform aktivitet vid EEG genomfört vid olika tidpunkter (inom 12 och efter 12 timmar <48) efter det epileptiska anfallet [29]

De båda inkluderade studierna visar att fler fall av epileptiform aktivitet detekteras när EEG-undersökningen utförs tidigare [28,29]. I studien gjord av King och medarbetare detekteras epileptiform aktivitet hos 51 procent (80 av 156) av patienterna när EEG-undersökningen utförs inom 24 timmar jämfört med 34 procent (49 av 144) när EEG-undersökningen utförs efter 24 timmar [28]. Sjuttionio procent (mellan 6 till 29 %) fler fall av epileptiform aktivitet detekteras således om EEG-undersökningen utförs inom 24 timmar jämfört med efter 24 timmar vid ett misstänkt epileptiskt anfall. I Kings studie framgår inte fördelningen mellan barn och vuxna i de bägge grupperna där EEG gjorts efter 24 timmar inom respektive grupp.

I studien av Sofat och medarbetare jämförs huvudsakligen de patienter som blir undersökta med EEG före och efter 12 timmar fram till 48 timmar. Vid EEG-undersökning utförd inom 12 timmar detekteras epileptiform aktivitet hos 53 procent (17 av 32) av patienterna jämfört med 23 procent (27 av 118) av patienterna när EEG-undersökningen utfördes efter 12 timmar. Trettio procent (mellan 11 till 49 %) fler fall av epileptiform aktivitet detekteras således om EEG-undersökningen utförs inom 12 timmar jämfört med efter 12 timmar vid ett misstänkt epileptiskt anfall. Majoriteten av de patienter (totalt 23 barn och 9 vuxna) som undersöktes inom 12 timmar efter ett misstänkt epileptiskt anfall var barn.

De sammanvägda resultaten redovisas i Tabell 4.1. Här framgår att andelen med påvisad epileptiform aktivitet är större vid tidigt EEG jämfört med senare EEG. Den absoluta skillnaden är 0,21 och ett konfidensintervall på 95 procent som går från 0,10 till 0,33. Ett annat sätt att uttrycka detta är att skillnaden är 21 procentandelar.

Tabell 4.1
Andel påvisad epileptiform aktivitet på EEG utförd inom 12 respektive inom 24 timmar jämfört med EEG utförd efter inom 12 respektive efter 24 timmar vid misstänkt epilepsi.

Effektmått	Jämförelse Deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE
Påvisad epileptiform aktivitet	Intervention Tidigt EEG	RD 0,21 (0,10 till 0,33)	Begränsad ⊕⊕○○ Olika tidsindelningar
	Kontroll Sent EEG		
	570 (2)		

KI = Konfidensintervall; RD = Riskskillnad

Tidigare EEG medför alltså att man kan påvisa epileptiform aktivitet i en större andel undersökningar än vid sent EEG. Evidensstyrkan är dock begränsad. Detta beror på att resultatet baseras på observationsstudier och att man inte gjort någon uppföljning av patienterna för att analysera återfall i epileptiska anfall eller hur många som slutligen fick diagnosen epilepsi.

Diskussion

Det kan i praktiken vara svårt att genomföra en EEG-registrering inom 24 timmar på grund av begränsade resurser vid EEG laboratorier när det gäller bemanning under jourtid, exempelvis helger. Frågeställningen i studierna har varit påvisad epileptiform aktivitet. Man har dock inte analyserat prediktion av epilepsi eller återfall i epileptiska anfall, varför inte sensitivitet och specificitet inte kunnat beräknas.

EEG med sömndeprivering

SBU har sammanställt forskning där man jämfört EEG efter sömndeprivering med EEG utan sömndeprivering vid misstänkt epilepsi.

- Resultatet visar att EEG efter sömndeprivering medför att epileptiform aktivitet påvisas i en större andel undersökningar än vid EEG utan sömndeprivering. Underlaget medger ingen precisering. Det vetenskapliga underlaget är måttlig starkt.

Patientnytta: EEG efter sömndeprivering kan ge ett bättre underlag för att bedöma anfallstyp och prognos avseende ytterligare anfall.

Bakgrund

EEG är en viktig undersökningsmetod för att påvisa epileptiform aktivitet som härrör från hjärnbarkens nervceller och är en markör för epileptisk hjärnaktivitet. Mängden epileptiform aktivitet som registreras vid en rutinundersökning som pågår i 20 till 30 minuter kan variera och i cirka hälften av fallen ser man inte någon epileptiform aktivitet hos personer med epilepsi. Man upprepar då ofta EEG-registreringen för att bättre avgöra om det finns förändringar i hjärnaktiviteten. Ett sätt att öka känsligheten i metoden är att göra EEG-registrering med

sömndepriverade patienter. Detta innebär att patienterna instrueras att förkorta sin nattsömn natten före planerad EEG-registrering.

Vi har analyserat om sömndeprivering före EEG-registrering i större utsträckning påvisar epileptiform aktivitet jämfört med EEG-registrering utan sömndeprivering. Vid båda undersökningarna användes sedvanlig provokation med hyperventilation och fotostimulering.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under december 2016 och november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med misstänkt epileptiskt anfall.

Intervention: EEG med sömnprovokation (sömndeprivering samt väckning med hyperventilering och/eller fotostimulering som tilläggsprovokationer).

Kontrollgrupp: EEG utan sömnprovokation men med provokation genom hyperventilering och/eller fotostimulering.

Utfallsmått: påvisad epileptiform aktivitet på EEG respektive frånvaro av epileptiform aktivitet på EEG.

Studietyper: observationsstudier samt randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I granskningen ingår sju studier, varav en är en randomiserad och kontrollerad studie [31] och sex är observationsstudier [28,30,32–35]. I tre av observationsstudierna genomgick samtliga patienter både standard EEG och sömndepriverat EEG [30,32,35]. I de resterande observationsstudierna gjordes initialt ett standard-EEG och om detta var normalt, det vill säga inte påvisade någon epileptiform aktivitet, eller om EEG-fyndet var inkonklusivt (slutsatser kunde inte dras), så gick man vidare med ett sömndepriverat EEG ([28,33,34]. SBU:s slutsatser baseras på 1 032 personer som genomgått EEG-registrering för påvisande av epileptiform aktivitet.

Interventionsgruppen var sömndepriverade före EEG. Graden av sömndeprivering (minskad nattsömn) var beroende av patientens ålder. På kontrollgruppen gjordes EEG enligt standard. Båda grupperna provocerades med hyperventilering och fotostimulering.

Fem av studierna visar att fler fall med epileptiform aktivitet detekteras när patienten är sömndepriverad före EEG-undersökningen [28,32–35]. I två av observationsstudierna där alla patienterna genomgick både standard och sömndepriverat EEG påvisades epileptiform aktivitet i mellan 26 till 38 procentenheter fler EEG-undersökningar när patienten var sömndepriverad [32,35].

I observationsstudierna, där alla patienter genomgick standard-EEG och endast patienter med normalt EEG fick sömndepriverat EEG, hade 19 av 134 (14 procent), 55 av 158 (35 procent) respektive 17 av ytterligare 60 patienter (28 procent) epileptiform aktivitet på EEG efter sömndeprivering [28,33,34]. I den randomiserade kontrollerade studien [31] och i Sadleir och medarbetares studie [30] sågs ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna vilket möjligen kan förklaras av att flertalet patienter somnade vid standard-EEG under sömningen utan föregående sömndeprivering.

Resultaten har sammanställts i Tabell 4.2, men har inte kunnat vägas samman statistiskt. Detta beror på att studiernas upplägg var väsentligt olika. Den sammanlagda bilden i tabellen är att EEG efter sömndeprivering medför att man påvisa epileptiform aktivitet i en större andel undersökningar än vid EEG utan sömndeprivering. Evidensstyrkan är måttlig. Ett avdrag gjordes enligt GRADE för studiekvalitet då inte alla patienter genomgick sömndeprivering före EEG.

Tabell 4.2
Andel påvisad epileptiform aktivitet på EEG efter sömndeprivation jämfört med standard EEG vid misstänkt epilepsi.

Effektmått	Deltagare (studier)	Samlad bedömning	Evidensstyrka GRADE
Påvisad epileptiform aktivitet	1 131 (7)	-1 studiekvalitet Alla patienter genomgår inte interventionen (SD-EEG)	Måttligt ⊕⊕⊕○

EEG-registrering efter sömndeprivering detekterar i större utsträckning epileptiform aktivitet jämfört med standard EEG i fem av de sju inkluderade studierna [28,32–35]. I två av studierna kan man inte påvisa någon statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna [30,31].

Diskussion

Att vid misstanke om epilepsi göra den första diagnostiska EEG-registrering med sömndeprivering skulle kunna innebära en besparing av EEG-laboratoriernas resurser och möjligen förkorta utredningstiden (utredningstid har dock inte undersökts för den aktuella frågeställningen). Men detta måste ställas i relation till den olägenhet som det kan innebära både för vuxna och barn att genomföra en adekvat sömndeprivering, en olägenhet som också noterats i en av de ingående studierna där man intervjuat familjer där barn med misstänkt epilepsi genomgått EEG-registrering efter sömndeprivering [30].

Sömndeprivering innebär, som nämnts ovan, att patienten uppmanas att förkorta sin nattsömn med upp till 50 procent natten före inplanerad EEG-registrering. Detta kan upplevas som besvärande för patienten och/eller patientens föräldrar. Sömndeprivering kan också vara anfallsprovocerande för vissa patienter.

Ambulatoriskt EEG och video-EEG

SBU har sammanställt forskning där man jämfört ambulatoriskt EEG med Video-EEG vid diagnostisering av epilepsi vid oklara eller svårklassificerade anfall.

- Resultatet visar att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna jämföra ambulatoriskt EEG med video-EEG vid diagnostisering av epilepsi vid oklara eller svårklassificerade anfall.

Patientnytta: underlag saknas för jämförelse, båda metoderna är etablerade vid utredning av oklara eller svårklassificerade anfall.

Bakgrund

Vid diagnostisering av epilepsi vid oklara eller svårklassificerade anfall görs ofta en iktal EEG registrering (EEG registrering av själva anfallsepisoden). Möjligheten att registrera ett anfall under en rutinregistrering är oftast mycket liten, undantaget barn med vissa epileptiska syndrom med täta dagliga anfall. Det finns två metoder för att göra anfallsregistreringar, bägge innebär långtidsregistrering av EEG och oftast under flera dagar. Patienten är inneliggande på sjukhusavdelning och EEG görs dygnet runt med videoövervakning, eller med kontinuerlig EEG-registrering dygnet runt med bärbar EEG-utrustning i hemmiljön, förskolan, skolan eller på arbetet, dock utan video (ambulatoriskt EEG).

Litteratursökning och urvalskriterier

För att jämföra de båda metodernas känslighet att påvisa förekomst av epileptiska anfall analyserades den vetenskapliga litteraturen i ämnet. Litteratursökningen genomfördes under november 2016:

Population: personer med oklara eller svårklassificerade anfall.

Indextest: långtidsregistrering med ambulatoriskt EEG.

Referenstest: långtidsregistrering med EEG med videoregistrering på sjukhus.

Utfallsmått: konstaterade epileptiska anfall respektive konstaterad frånvaro av anfall samt diagnostiska resultat, skillnad avseende sensitivitet och specificitet.

Studietyper: antingen observationsstudier eller randomiserade kontrollerade studier.

Resultat och diskussion

I granskningen ingår en kontrollerad studie [36]. Slutsatserna baseras på 45 personer för besvarad klinisk frågeställning vid oklara eller svårklassificerade anfall. Indextestet var ambulatoriskt EEG i sjukhusmiljö och referenstestet var långtidsregistrering med video-EEG i sjukhusmiljö. Noteras bör att inga ambulatoriska registreringar utfördes i hemmiljö. Studien beskriver inte huruvida indextest och referenstest har bedömts oberoende av varandra. Den beskriver inte heller några biverkningar eller oönskade effekter.

Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av ambulatoriskt EEG jämfört med långtidsregistrering med video-EEG vid diagnostisering av epilepsi vid oklara eller svårklassificerade anfall.

Tabell 4.3
Video-EEG på sjukhus jämfört med ambulatoriskt EEG på sjukhus.

Effektmått	Deltagare (studier)	Resultat av referenstest – video-EEG	Resultat av indextest – ambulatoriskt EEG	Skillnad indextest minus referenstest (95 % KI)	Evidensstyrka
Besvarad klinisk frågeställning	45 (1)	Besvarad klinisk frågeställning med långtidsregistrering med video-EEG i 89 % av patienterna.	Besvarad klinisk frågeställning med ambulatoriskt EEG i 80 % av patienterna.	Besvarad klinisk frågeställning med indextest jämfört med referenstest i -9 % (80 %–89 %) av patienterna Beräknade resultat för ambulatoriskt EEG med långtidsregistrering med video-EEG som referenstest: Sensitivitet 0,9 (0,76 till 0,97) Specifitet 1 (0,48 till 1.00)	Otillräcklig* ⊕○○○

KI = Konfidensintervall

* SBU:s generella bedömning är att en enda studie av begränsad omfattning eller av högst medel-hög kvalitet är otillräckligt för att bedöma evidensen.

Magnetisk resonanstomografi och datortomografi

SBU har sammanställt forskning där man jämfört magnetresonanstomografi med datortomografi vid utredning av epilepsins orsaker.

- Resultatet visar att magnetresonanstomografi medför att strukturella avvikelser påvisas i en större andel undersökningar (22 procentenheter) än vid datortomografi. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Patientnytta: magnetresonanstomografi ger ett bättre underlag för att påvisa orsaken till epilepsin och har därmed betydelse för behandlingsval och prognosbedömning.

Bakgrund

Vid utredning av misstänkt epilepsi är det viktigt att inte bara fastställa om epilepsi föreligger, utan också att i möjligaste mån utreda orsaken till epilepsi-anfallen. I denna utredning är neuroradiologiska metoder en viktig del då man med dessa påvisa strukturella förändringar i hjärnan som kan generera epileptisk anfallsaktivitet (t.ex. tumörer, missbildningar i hjärnbarken, kärlmissbildningar m.m.). Genom att hitta strukturella förändringar i hjärnan kan man lättare välja rätt behandling och bättre bedöma prognosen. Av denna anledning vill man välja den neuroradiologiska metod som har störst möjlighet att påvisa strukturella förändringar.

De flesta som får epileptiska anfall utreds med datortomografi (DT) eller magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan för att se om det finns någon synlig förklaring till anfallet. Datortomografi är en röntgenmetod där hjärnan avbildas i tunna skikt och där bilderna bearbetas med en dator. På bilderna kan man eventuellt se kärlmissbildningar, förändringar efter infarkter eller blödningar i hjärnan, tumörer och resttillstånd efter svårare skallskador. Förkalkningar syns bättre på DT än MRT. Vid MRT skapas bilderna med ett kraftigt magnetfält och radiovågor. Detta innebär att vattenmolekylernas rörelse i magnetfältet kan mätas, och med hjälp av datorer kan en bild byggas upp av olika vävnader. Bilderna är mer detaljerade än vid DT.

Litteratursökning och urvalskriterier

SBU har analyserat skillnaden i andel undersökningar som påvisat strukturella förändringar hos patienter med misstänkt epilepsi där man använt dator-tomografi respektive magnetresonanstomografi. Litteratursökningen genomfördes under november 2016:

Population: personerna har epilepsi eller misstänks ha epilepsi.

Indextest: datortomografi (DT).

Referenstest: magnetresonanstomografi (MRT).

Utfallsmått: andel fynd med strukturella avvikelser.

Studietyper: observationsstudier samt randomiserade studier med minst 30 deltagare och tidigast publiceringsdatum år 2000¹.

Resultat

I granskningen ingår tre studier där deltagarna undersökts med både DT och MRT. Slutsatserna baseras på totalt 181 personer i åldern 6 till 81 år. I två av studierna består studiepopulationerna av patienter med diagnostiserad epilepsi, dels fokala anfall [37], dels läkemedelresistenta anfall [38]. I en av studierna utgörs populationen av patienter med ett första oprovocerat anfall [39]. I studierna framgår inte om man vid bedömningen av MRT-undersökningen haft tillgång till resultatet av DT-undersökningen och vice versa. I en av studierna ingick barn ner till sex års ålder [37].

Resultatet visar att man med magnetresonanstomografi kan påvisa strukturella avvikelser i större utsträckning (22 procentenheter) än då datortomografi används². Evidensstyrkan är måttlig. I Tabell 4.4 redovisas den absoluta skillnaden, avseende andelen undersökningar med påvisade strukturella avvikelser mellan MRT och DT. Skillnaden är 0,22 och ett konfidensintervall på 95 procent från 0,06 till 0,45.

¹ Ålderkriterium motiverat av tekniska framsteg inom MR-teknologin.

² För två studier har sensitivitet och specificitet för DT beräknats med MRT är referensstandard. I Olszewska och medarbetares studie är sensitiviteten 0,74 (95 % KI, 0,54 till 0,89) och specificiteten 0,91 (95 % KI, 0,75 till 0,98) [39]. I Dzienis och medarbetares studie är sensitiviteten 0,55 (95 % KI, 0,40 till 0,69) och specificiteten 0,85 (95 % KI, 0,69 till 0,95) [37].

Effektmått	Jämförelse, studier (deltagare)	Absolut skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Påvisad strukturell förändring	Intervention MRT	RD 0,22 (0,06 till 0,45)	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studie kvalitet, studierna överensstämmer alla med slutsatsen att MRT visar fler fynd med strukturella avvikelser än DT. Patientselektion, patientflöde samt oberoende bedömning av referens och indextest har varit grund för avdrag
	Kontroll DT 181 (3)			

Tabell 4.4
Andel undersökningar med påvisad strukturell förändring med magnetresonanstomografi (MRT) jämfört med datortomografi (DT) inför utredning av epilepsins orsaker.

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad

Diskussion

Resultaten i samtliga studier pekar alltså på att MRT visar fler strukturella avvikelser än DT. Olikheter mellan studierna gör dock att det är mer osäkert exakt hur många fler fynd med strukturella avvikelser det rör sig om. Det redovisade effektmåttet (andel undersökningar med strukturella avvikelser) skiljer inte på fynd som är orsak till epilepsi och falska positiva fynd. Stråldosen vid DT undersökning är inte försumbar vilket bör beaktas speciellt hos barn vid val av neuroradiologisk metod för att detektera strukturella förändringar i hjärnan vid utredning av misstänkt epilepsi.

5 Läkemedelsbehandling vid epilepsi

Läkemedel ges vid epilepsi av två olika skäl: kontinuerlig behandling för att förebygga ytterligare anfall (profylaktisk behandling) respektive akut behandling för att bryta pågående anfall (anfallskuperande behandling).

Den profylaktiska (förebyggande) behandlingen innehåller flera strategiska ställningstaganden:

1. beslut om när det är motiverat att inleda behandling,
2. val av läkemedel, vanligen som monoterapi,
3. val av initial individuellt anpassad dos och strategi för dosjustering,
4. strategi och läkemedelsval vid otillfredsställande resultat av först prövade behandlingar, (läkemedelsresistens) samt
5. beslut om att pröva avslutande av behandling hos personer som uppnått långvarig anfallsfrihet.

SBU har analyserat underlag för samtliga dessa ställningstaganden med undantag för val av läkemedel som monoterapi.

Den profylaktiska läkemedelsbehandlingen betraktas i huvudsak som symtomatisk. Den minskar risken för anfall medan behandlingen pågår, men verkar inte påverka sjukdomsprocessen i övrigt. Detta gör att beslutet om att inleda behandling förutsätter en särskilt noggrann avvägning mellan risk och nytta. För vissa ovanliga epilepsiformer hos små barn (t.ex. Wests syndrom och epilepsi vid tuberös skleros) kan behandling ske enligt andra principer och mål. Denna typ av läkemedelsbehandling berörs inte vidare i denna rapport.

Läkemedel för profylaktisk behandling väljs i första hand med utgångspunkt från patientens typ av anfall och epilepsi, fokal eller generaliserad epilepsi. För behandling av fokal epilepsi som monoterapi finns det idag 13 olika läkemedel registrerade. Motsvarande siffra för generaliserad epilepsi är sex läkemedel. Samtliga är godkända för användning till vuxna. Betydligt färre läkemedel är registrerade för behandling av barn. I de studier som ligger till grund för registreringen har som regel det nya läkemedlet jämförts med etablerad läkemedelsbehandling. Läkemedelsverket har utfärdat rekommendationer för val av antiepileptika som förstahandsläkemedel vid inledande behandling av nydebuterad epilepsi men detta diskuteras inte vidare här.

För tilläggsbehandling vid läkemedelsresistens finns för närvarande 17 olika läkemedel registrerade för fokal epilepsi och 9 för tilläggsbehandling vid epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall. Dessa läkemedel har i allmänhet jämförts med placebo som tillägg till pågående otillräcklig behandling. Endast undantagsvis har olika läkemedel jämförts sinsemellan som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi. Tydliga riktlinjer saknas för vilka läkemedel som i första hand bör väljas som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistens. I denna SBU-rapport görs en samlad värdering av nyttan i form av tydlig anfallsreduktion och anfallsfrihet av tilläggsbehandling med olika antiepileptika.

Oavsett vilket läkemedel som väljs för profylaktisk behandling behöver dosen anpassas individuellt. Det är svårt att göra det enbart utifrån patientens symtom eller det kliniska svaret eftersom behandlingen är profylaktisk och terapeutiska misslyckanden såsom epileptiska anfall helst bör undvikas. Koncentrationsbestämning av antiepileptika i blod, TDM (Therapeutic Drug Monitoring), används som en metod för att underlätta justering till rätt dos för den enskilde patienten. Sättet att använda koncentrationsbestämningar varierar både avseende omfattning och hur metoden utnyttjas. Här analyseras det potentiella värdet av ett sätt att använda koncentrationsbestämningar för att styra läkemedelsbehandlingen.

Att ta ställning till att avsluta den profylaktiska läkemedelsbehandlingen är ett både viktigt och svårt beslut. Risker med att pröva utsättning av behandling hos personer som är anfallsfria vägs mot nackdelar med fortsatt behandling. Riskfaktorer för återfall har identifierats och används för att bedöma den individuella risken för återfall. En faktor som har tillmätts stor betydelse är hur länge patienten varit anfallsfri under behandling och av detta skäl har SBU valt att analysera underlaget för detta.

För att bryta långvariga anfall som inte går över spontant ger man anfallskuperande behandling. På sjukhus ges sådana läkemedel, ofta bensodiazepiner, intravenöst. Motsvarande läkemedel kan också ges utanför sjukhus, till exempel av anhöriga och närstående eller personal på boenden. Läkemedlen kan i dessa situationer istället ges i ändtarmen (rektalt) eller i munnen (buckalt). Rektal administrering har varit rutin men kan uppfattas som integritetskränkande och opraktiskt, varför det kan finnas mer fördelar med buckal användning. Ytterligare administreringsätt är under utveckling. SBU-rapporten jämför därför evidens avseende effekt och biverkningar för rektalt respektive buckalt administrerad bensodiazepin vid anfallskuperande behandling.

Insättning av antiepileptika

SBU har sammanställt forskning där man jämfört insättning av antiepileptika efter ett första oprovocerat epileptiskt anfall med insättning först efter ytterligare anfall. Tre resultat redovisas:

- Insättning av antiepileptika efter första anfallet medför att en mindre andel personer (26 procentenheter) får ytterligare anfall jämfört med insättning först efter ytterligare anfall. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- Insättning av antiepileptika efter första anfallet medför att en större andel personer (9 procentenheter) rapporterar biverkningar jämfört med insättning först efter ytterligare anfall. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- Det kan föreligga en liten skillnad mellan insättningsalternativen rörande långvarig anfallsfrihet (två år), till förmån för tidig insättning. Men detta är förenat med statistisk osäkerhet. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Patientnytta: för patient och närstående talar en lägre risk för fortsatta anfall för insättning efter första anfallet men ökad förekomst av biverkningar talar emot detta; eftersom ingen säker skillnad påvisats mellan alternativen i uppnående av långvarig anfallsfrihet är det rimligt att individualisera beslutet om insättning.

Bakgrund

Den som fattar beslut om insättning av långvarig profylaktisk behandling för att minska risken för fortsatta anfall måste vara säker på att anfällen är epileptiska (och inte felbedömt till exempel konvulsivt syncop eller TIA) och oprovocerade (ej akutsymtomatiska i samband med en akut hjärnsjukdom eller skada, såsom stroke, encefalit, hög feber, eller i samband med alkohol och substansmissbruk).

Ett första oprovocerat epileptiskt anfall motiverar i regel inte insättning av profylaktisk medicinering eftersom majoriteten inte kommer att få ytterligare anfall. Risken för fortsatta anfall är betydligt större efter ett andra oprovocerat anfall, cirka 70 procent, vilket tillsammans med risken för biverkningar är motiven för praxis att inleda behandling först efter ett andra anfall. Undantaget är när det första oprovocerade anfallet orsakats av en hjärnskada som ger hög risk för fortsatta anfall, till exempel ett anfall veckor-månader efter en stroke.

Beslut om när antiepileptisk medicinering ska inledas baseras främst på risken för fortsatta anfall, risker orsakade av fortsatta anfall och risk för biverkningar av medicinering. Eftersom epilepsi är ett heterogent tillstånd varierar risken för fortsatta anfall mellan olika epilepsityper och olika åldrar, vilket försvårar bedömningen av anfallsprognosen. Anfallsprognosen för enskilda epilepsiformer borde därför idealt sett baseras på ett underlag som omfattar ett stort antal individer. Problemet är bristen på studier som undersökt risken för fortsatta anfall för enskilda epilepsityper och med olika specifika orsaker. Beslut om insättning efter ett första anfall är därför svårt.

Profylaktisk behandling kräver att personen i fråga är motiverad, vilket för barn omfattar föräldrar. De allra flesta som haft mer än ett anfall väljer att medicinera eftersom osäkerheten om och när nästa anfall kommer skapar osäkerhet och otrygghet. Beslutet att inte medicinera kan ha motiverats av en situation där vederbörande haft glesa mindre anfall som inte lett till någon risk för skada och påverkan på familj- och yrkesliv, eller behovet av ett körkort. För barn kan det ibland handla om att enstaka anfall har bedömts som mindre skadliga än en läkemedelsbehandling med risk för biverkningar.

SBU har analyserat det vetenskapliga underlaget för möjligheter till anfallskontroll på kort och lång sikt. Dessutom har skillnaden avseende risk för läkemedelsbiverkningar mellan två olika strategier studerats. Den ena strategin är att inleda behandling redan efter ett första oprovocerat anfall och den andra att inleda behandling först efter återfall.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj och juni 2016 samt under november 2017. De studier som inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer som haft ett första oprovocerat epileptiskt anfall.

Intervention: behandlingsprincip att sätta in antiepileptika efter ett första oprovocerat anfall.

Kontrollgrupp: behandlingsprincip att inte sätta in antiepileptika efter ett första oprovocerat anfall.

Utfallsmått: förekomst av anfall.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

Sju randomiserade och kontrollerade studier¹ ingår i granskningen [40–46]. Studiepopulationen i de olika studierna var följande:

Marson och medarbetare: barn (över 1 månad) och vuxna;
 Leone och medarbetare: barn från två år och äldre;
 Das och medarbetare: personer från 0 till 50 år;
 Chandra och medarbetare: vuxna (16 år och äldre);
 Gilad och medarbetare: 18 till 50 år;
 Camfield och medarbetare: barn (1 månad till 16 år);
 Assarzagdean och medarbetare: medelålder 35 år (åldersintervall saknas).

I vuxenstudierna var andelen över 60 till 65 år låg. Uppföljningsperioderna varierar mellan studierna från 6 till 36 månader. I några studier finns flera olika uppföljningstillfällen. Från studien av Marson och medarbetare inkluderades endast de patienter som randomiserats efter det första anfall [46].

De sammanvägda resultaten redovisas i Tabell 5.1. Där framgår för det första, att insättning av antiepileptika efter ett första anfall medför att en mindre andel personer (26 procentenheter) får ytterligare anfall. Evidensstyrkan är måttlig. Andelsskillnaden avseende anfallskontroll är –0,26 till fördel för insättning efter ett första anfall och med ett konfidensintervall på 95 procent från –0,42 till –0,11. Den relativa skillnaden är 0,31 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,16 till 0,62.

Effektåtgärd	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Anfallsförekomst*	Intervention Insättning efter första anfall Kontroll Insättning efter två eller fler anfall 1 754 (7)	RD –0,26 (–0,42 till –0,11)	RR 0,31 (0,16 till 0,62)	Måttligt stark ⊕⊕⊕○	–1 bristande studiekvalitet
Två års remission	Intervention Insättning efter första anfall Kontroll Insättning efter två eller fler anfall 1 231 (2)	RD 0,06 (0,01 till 0,11)	RR 1,08 (0,99 till 1,18)	Måttligt stark ⊕⊕⊕○	–1 bristande studiekvalitet

Tabell 5.1
Insättning av antiepileptika efter ett första oprovocerat anfall jämfört med efter insättning efter två eller fler anfall.

Tabellen fortsätter på nästa sida

¹ Beghi et al 1993 och Leone 2006 FIRST bygger på samma studiepopulation.

Tabell 5.1
fortsättning

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Förekomst av biverkningar	<p>Intervention Insättning efter första anfall</p> <p>Kontroll Insättning efter två eller fler anfall</p> <p>1 577 (5)</p>	RD 0,09 (0,05 till 0,14)	RR 5,58 (1,28 till 24,28)	Måttligt stark ⊕⊕⊕○	-1 bristande studiekvalitet

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

* Minskning av antalet personer som får ytterligare anfall vid antiepileptisk läkemedelsbehandling efter ett första anfall.

För det andra medför insättning av antiepileptika efter första anfallet, att fler personer rapporterar biverkningar (9 procentenheter). Evidensstyrkan är måttlig. Andelsskillnaden är 0,09 till nackdel för insättning efter första anfall och ett konfidensintervall på 95 procent går från 0,01 till 0,11. Den relativa skillnaden är 5,58 med ett konfidensintervall från 1,28 till 24,28.

Slutligen framgår det av Tabell 5.1 att den absoluta skillnaden mellan insättningsalternativen, avseende två års anfallsfrihet, är statistiskt säkerställd till förmån för insättning efter ett första anfall. Den absoluta andelsskillnaden är 0,06 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,01 till 0,11. Den relativa andelsskillnaden (riskkvoten) är 1,08 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,99 till 1,18. Statistiskt sett rör det sig alltså om ett gränsfall². Evidensstyrkan är sammantaget måttlig.

Diskussion

Flertalet av de inkluderade studierna har korta uppföljningsperioder, där risken för nya anfall är störst i gruppen som inte satts in på antiepileptisk medicinering efter första anfallet. Få studier har längre uppföljning för värdering av långvarig anfallsfrihet (remission). De studier som finns visar att andelen som når långvarig anfallsfrihet inte verkar påverkas väsentligt av tidpunkten (efter första anfallet eller efter senare anfall) för insättning av antiepileptisk medicinering [45,46]³. En del av dem som sätts in på medicinering får biverkningar.

Det statistiska gränsfallet avseende skillnader i andelen som når långvarig anfallsfrihet samt förekomsten av biverkningar och den kroniska mediciner-

² Den relativa effekten är avhängig hur den beräknas. Om man ser till anfallsförekomst istället för anfallsfrihet, så blir resultatet statistiskt säkerställt till förmån för insättning efter ett första anfall 0,81 (95 % KI, 0,68 till 0,96). Om man använder oddskvot istället för riskkvot så blir skillnaden statistiskt säkerställd till förmån för insättning efter ett anfall 1,36 (1,06 till 1,74).

³ Efter ungefär tre och ett halvt år var andelen i remission ungefär lika i båda grupperna i studien av Marson och medarbetare [46].

ringens påverkan på vardagslivet är möjliga huvudskäl till dagens praxis att påbörja medicinering först efter ett andra oprovocerat anfall. Undantaget är när risken är hög (över 50 till 60 %) för fortsatta anfall redan efter ett första anfall (Läkemedelverkets rekommendationer) [9]. I de inkluderande studierna finns en underrepresentation av stora befolkningsgrupper såsom barn och äldre personer, något som bör man bör ta hänsyn till.

Det bör noteras att tiden från ett första anfall till randomisering varierar mycket i de inkluderade studierna (från 24 timmar till tre månader). Risken för fortsatta anfall avtar med tiden vilket innebär att studiepopulationer med lång tid till randomisering utan återfall är en grupp med bättre anfallsprognos än studiepopulationer med tidig randomisering. I beslut om eventuell insättning av antiepileptisk läkemedelsbehandling bör man därför ta hänsyn till tiden från senaste anfall.

Resultaten från hela MESS-studiepopulationen (Multicentre trial for Early Epilepsy and Single Seizures), där även personer med mer än ett anfall före randomisering inkluderats, ligger till grund för en prognostisk modell för att bedöma risken för fortsatta anfall [46]. Här identifierades tre risknivåer [47]. Baserat på tre faktorer (antal anfall vid första sjukvårdskontakten, förekomst av neurologisk störning, avvikande EEG-fynd) bedömdes risken för fortsatta anfall under de kommande fem åren som hög (minst 50 procent), mellan (30 till 49 procent) eller låg (mindre än 30 procent). Lågriskgruppen utgjordes av personer som bara haft ett anfall och avsaknad av de övriga faktorerna. Mellanriskgruppen var de med två till tre anfall eller de med en av de två andra faktorerna. Högriskgruppen kännetecknades av förekomst av minst två faktorer och/eller av mer än tre anfall före randomisering.

Utsättning av antiepileptika vid anfallsfrihet

SBU har sammanställt forskning avseende risk för återfall i samband med utsättning av antiepileptika i förhållande till hur länge personen varit anfallsfri före utsättning.

- Det finns inget tydligt samband mellan tidslängd av anfallsfrihet vid utsättning av AED och risken för nya anfall vid hos barn och ungdomar. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Underlag saknas för vuxna.

Patientnytta: enbart varaktighet av anfallsfrihet ger bristfällig vägledning avseende risk för återfall vid utsättning av antiepileptika; det är rimligt att väga in andra riskfaktorer som identifierats i en individuell bedömning av om utsättning är lämplig.

Bakgrund

Flertalet patienter blir anfallsfria under behandling med läkemedel och hos många kan epilepsin så småningom läka ut. Det kan då bli aktuellt att överväga att avsluta läkemedelsbehandlingen. En sådan utsättning sker gradvis under en viss tid, vanligen veckor till månader. Vissa riskfaktorer för nya anfall efter utsättning har identifierats, men det går inte att med säkerhet i det enskilda fallet i förväg avgöra om utsättningen går bra. En faktor som vägs in i diskussionen om försök till utsättning är hur länge patienten varit anfallsfri under behandling. SBU har analyserat det vetenskapliga underlaget för vägledning till när utsättning av antiepileptika kan ske i förhållande till den anfallsfria periodens längd.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under januari och maj 2017 samt under november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med epilepsi, med längre tids anfallsfrihet (i remission).

Intervention: utsättning av antiepileptika efter ett givet antal månader utan anfall.

Kontrollgrupp: utsättning av antiepileptika efter fler månader utan anfall än i interventionsalternativet.

Utfallsmått: antal personer med anfall under eller efter utsättning.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I granskningen ingår fyra randomiserade och kontrollerade studier med data från sammanlagt 451 personer [48–51]. Dessa studier inkluderar endast barn och ungdomar. De studier som inkluderats har var och en jämfört risk för nya anfall vid utsättning efter olika lång tid av anfallsfrihet under behandling.

I resultaten redovisade i Tabell 5.2 framgår att det inte finns något tydligt samband mellan tidslängd av anfallsfrihet vid utsättning av AED och risken för nya anfall hos barn och ungdomar. Evidensstyrkan är begränsad. Underlag saknas för vuxna.

Effektått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Förekomst av epileptiska anfall	Intervention 6 månader Kontroll 12 månader 1 (161)	RD 0,00 (-0,16 till 0,15)	RR 1,00 (0,72 till 1,38)	–	
Förekomst av epileptiska anfall	Intervention 12 månader Kontroll 24 månader 1 (89)	RD 0,04 (-0,15 till 0,22)	RR 1,16 (0,58 till 2,30)	–	
Förekomst av epileptiska anfall	Intervention 18 månader Kontroll 24 månader 1 (80)	RD -0,07 (-0,30 till 0,16)	RR 0,83 (0,45 till 1,53)	–	
Förekomst av epileptiska anfall	Intervention 24 månader Kontroll 48 månader 1 (133)	RD 0,16 (0,00 till 0,32)	RR 1,52 (0,97 till 2,37)	–	
Totalt	452 (4)			Begränsat ⊕⊕○○	-1 studie-kvalitet (ingen blindning eller oklar blindning), -1 överförbarhet (olika perioder)

Tabell 5.2
Utsättning av antiepileptika efter olika långa perioder av anfallsfrihet.

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

Diskussion

För personer som blir anfallsfria under behandling uppkommer så småningom frågan om epilepsin läkt ut och om behandlingen kan avslutas. Här vägs nackdelarna med fortsatt läkemedelsbehandling mot konsekvenserna av ett eventuellt nytt anfall om utsättningsförsöket skulle misslyckas. Konsekvenserna av ett nytt anfall varierar bland annat med typ av anfall och livssituation, men kan vara betydande. Det går inte att med säkerhet avgöra om fortsatt behandling behövs utan att pröva utsättning, men risken för nya anfall har ansetts variera bland annat med typ av epilepsi, patientens ålder, förekomst av andra neurologiska funktionsbortfall och med hur lång tid patienten varit anfallsfri. Det är den senare aspekten som analyserats här. Genomgången identifierade endast ett fåtal kontrollerade studier som genomförts för att undersöka effekten av den anfallsfria tidens längd och risken för nya anfall efter utsättning av antiepileptika. Studierna har enbart handlat om barn och ungdomar.

Det är viktigt att göra en individuell riskbedömning för nya anfall inför det beslut om ett eventuellt utsättningsförsök som patienten eller patientens vårdnadshavare tar i samråd med behandlande läkare. Den individuella bedömningen baseras på flera aspekter och för vissa av dessa finns statistiska analyser av risker associerade med olika kliniska faktorer.

Från metaanalysen har en modell för samlad riskbedömning baserad på flera faktorer nyligen presenterats i form av ett nomogram innehållande åtta faktorer: anfallsfri tid före uttrappning av antiepileptika, antal år med epilepsi, ålder vid epilepsidebut, tidigare feberutlösta anfall, antal anfall före anfallsfrihet, förekomst av självbegränsande epilepsisyndrom, intellektuell funktionsnedsättning och EEG-fynd [15].

Antal anfallsfria år före uttrappning angavs vara en svag riskfaktor vid univariat analys, men det är oklart om sådant samband sågs vid multivariat analys. Denna studie [15] visar att ju längre tids anfallsfrihet innan utsättning av antiepileptika, desto lägre risk för nya anfall. Studien ger dock ringa vägledning om när utsättning kan övervägas.

En motsvarande samlad bedömning från en stor multicenterstudie, baserad på sju faktorer, har tidigare presenterats som ett prognostiskt index: anfallsfri tid före uttrappning av antiepileptika, ålder vid uttrappning, antal antiepileptika, anfall efter påbörjad medicinering, förekomst av generaliserade tonisk-kloniska anfall, eller myoklona anfall, EEG-fynd [16]. I studien ingick alla åldrar (medelålder 26 år, 17 till 41 år inom den 25:e och den 75:e percentilen) med en förmodad underrepresentation av äldre deltagare.

Angivna nomogram och index är svåra att använda i kliniskt vardagsarbete då de förutsätter stor sakkunskap. Utöver de faktorer som ingår i ovanstående nomogram och index tillkommer en rad andra faktorer såsom körkortskrav, yrkesuppgifter och inte minst den enskilde patientens riskbenägenhet som måste vägas in i det individuella beslutet om när och hur utsättning ska ske. För barn och ungdomar gäller också tilltagande oberoende av föräldrarna.

Gällande praxis i Sverige har tidigare varit att överväga utsättning av antiepileptika efter ett till två års anfallsfrihet hos barn och fyra till fem år hos vuxna [52]. I regel går utsättningsförsöket bra. Nya anfall efter utsättning är dock relativt vanliga och kan inträffa redan under uttrappningsfasen eller efter avslutningen med avtagande risk ju längre anfallsfri tid som gått efter avslutad medicinering. En stor studie visar att om medicineringen avslutas efter två års anfallsfrihet får cirka 40 procent anfall igen [16]. Fortsatt medicinering innebär inget absolut skydd mot nya anfall vilket visas av att nya anfall uppkom hos 20 procent av dem som fortsatte medicinera [16]. En mindre andel av dem som får återfall i samband med utsättningsförsök återfår inte full anfallskontroll trots återinsatt behandling [15].

Koncentrationsbestämning av antiepileptika

SBU har sammanställt forskning där man jämfört koncentrationsbestämning som stöd vid antiepileptisk läkemedelsbehandling med antiepileptisk läkemedelsbehandling utan koncentrationsbestämning som stöd. Två resultat redovisas.

- Läkemedelsbehandling med stöd av koncentrationsbestämning ger en måttlig reduktion av anfallsfrekvens jämfört med att inte använda koncentrationsbestämning. Det vetenskapliga underlaget är begränsat
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om koncentrationsbestämningar bidrar till mindre läkemedelsbiverkningar.

Patientnytta: Koncentrationsbestämning är en för flera antiepileptika etablerad metod vid exempelvis läkemedelsinteraktioner, andra förväntade förändringar i läkemedelskoncentration, vid biverkningar, dålig behandlingseffekt och misstanke om bristande följsamhet till ordination. Vid rutinmässig användning såsom analyserats i denna rapport kan i vissa fall läkemedelsbehandlingen bli mer effektiv med hjälp av koncentrationsbestämning.

Bakgrund

Den profylaktiska (förebyggande) behandlingen med antiepileptika har som syfte att minska risken för ytterligare anfall. Behandlingen måste anpassas individuellt såväl avseende val av läkemedel som dosering. Optimal dos, med bäst effekt och minst risk för biverkningar, varierar mycket mellan olika personer men ibland även för samma person vid olika tillfällen. Denna variabilitet beror i hög grad på skillnader i hur läkemedel omsätts i kroppen. Somliga har en hög kapacitet att eliminera ett läkemedel (t.ex. genom metabolism i lever eller utsöndring genom njurar) och kan behöva en hög dos för att uppnå effekt av behandlingen. Andra har en lägre kapacitet och skulle riskera biverkningar om de gavs samma dos även om dosen anpassas efter ålder.

Att använda standarddoser till alla patienter var en vanlig rutin innan möjligheten att mäta läkemedelskoncentration i blod introducerades under 1960- och 1970-talet, varefter behovet av individualisering blev uppenbart. Den enskilde personens förmåga att omsätta ett läkemedel kan dock även förändras till exempel genom interaktion med andra läkemedel eller födoämnen, genom fysiologiska förändringar som stigande ålder eller graviditet, eller genom förändrad njur- och leverfunktion av andra skäl. Förändringar av detta slag kan påverka sambandet mellan den dos som förskrivs och läkemedlets önskade och oönskade effekter.

Bestämning av läkemedlets koncentration i blod används därför som ett hjälpmedel för att finna optimal dos för den enskilde patienten. Hur och hur ofta denna metod tillämpas varierar påtagligt. För en del antiepileptika finns riktområden för serumkoncentration angivna. Somliga har använt koncentrationsbestämning för att anpassa patientens dos så att serumkoncentrationen

ligger inom sådana riktområden, till exempel när behandling inleds med ett nytt läkemedel. Dessa värden bör dock användas med urskiljning, eftersom den individuella terapeutiska koncentrationen kan ligga utanför detta intervall.

En annan tillämpning kan vara att mäta läkemedelsnivån vid befarad eller förmodad förändring i serumkoncentration för att kunna anpassa dosen med mål att upprätthålla en optimal effekt. Vid terapivikt kan metoden användas för att klargöra om denna kan förklaras av ändrad serumkoncentration till exempel till följd av förändrad omsättning, läkemedelsinteraktion eller ändrad följsamhet till given ordination. Vi har analyserat det vetenskapliga underlaget för effekt av rutinmässig koncentrationsbestämning på anfallskontroll och biverkningar vid behandling med antiepileptika.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj och juni 2016 samt november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med epilepsi.

Intervention: koncentrationsbestämningar vid antiepileptisk läkemedelsbehandling (kan ske vid flera olika skeden av behandling).

Kontrollgrupp: antiepileptisk läkemedelsbehandling utan koncentrationsbestämningar.

Utfallsmått: resultat avseende anfall under ett visst antal dagar efter insättning.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier⁴ [53–55]. Slutsatserna baseras på 203 personer för reduktion av epileptiska anfall. Koncentrationsbestämningar vid antiepileptisk läkemedelsbehandling har jämförts med läkemedelsbehandling utan koncentrationsbestämning.

Den första studien inkluderade personer mellan 11 och 74 år, och delade in resultaten i fyra kategorier efter hur anfallsfrekvensen förändrats från baslinjen: stor förbättring, måttlig förbättring, ingen förbättring samt försämring [53]. Den andra studien [55], med personer mellan 18 och 50 års ålder, redovisar kontinuerliga effekter medan effekterna i den tredje studien [54], med personer mellan sex och 65 års ålder, är binära.

Resultaten redovisas i Tabell 5.3. Här framgår det att läkemedelsbehandling med stöd av koncentrationsbestämning ger en måttlig reduktion av anfalls-

⁴ Det kan nämnas att det finns många TDM-studier som bygger på annan design än randomiserade och kontrollerade studier men som inte uppfyllde våra urvalskrav.

frekvensen i jämförelse med läkemedelsbehandling utan detta stöd. Den standardiserade medelvärdeskillnaden är $-0,37$ till förmån för koncentrationsbestämning med ett 95 procents konfidensintervall från $-0,66$ till $-0,08$. Evidensstyrkan för detta är begränsad⁵. Det vetenskapliga underlaget är dock otillräckligt för att avgöra om koncentrationsbestämningar bidrar till mindre läkemedelsbiverkningar jämfört med om denna metod inte används.

Hypotetiskt kan man tänka sig att en felaktig användning med strikt styrning till så kallade riktområden riskerar medföra överbehandling i vissa fall och biverkningarna kopplade till läkemedlen.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Medelvärdeskillnad	Standardiserad medelvärdeskillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Anfallsfrekvens	Intervention TDM Kontroll Inte TDM 203 (3)	Kan inte skattas	SMD $-0,37$ ($-0,66$ till $-0,08$)	Begränsad ⊕⊕○○	Avdrag Heterogenitet -1 , Överförbarhet -1 TDM lämpligare för population i Sivasankaris studie [55].
Effektmått	Deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Förekomst av milda biverkningar	Intervention TDM Kontroll Inte TDM 167 (2)	RD 0,01 ($-0,11$, 0,13)	RR 1,02 (0,82 till 1,28)	Otillräcklig ⊕○○○	Resultaten är inte statistiskt säkerställda.

Tabell 5.3
Koncentrationsbestämning vid behandling med antiepileptika jämfört med behandling med antiepileptika utan koncentrationsbestämning.

KI = Konfidensintervall; MD = Medelvärdeskillnad; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot; SMD = Standardiserad medelvärdeskillnad

Sivasankari och medarbetare har uteslutande inkluderat patienter som behandlas med fenytoin, det läkemedel där man på grund av dess unika mätnadskinetik har anledning att anta störst nytta av koncentrationsbestämningar [55]. I två studier hade en mindre andel detta läkemedel [53,54].

Studierna gjorda av Sivasankari och medarbetare respektive Jannuzzi och medarbetare inkluderade endast patienter med ett antiepileptikum i monoterapi, medan patienterna i Fröschers och medarbetares studie fick polyterapi.

⁵ Om man använder "random effects model" (REM) vid metaanalysen, så är skillnaden inte längre statistiskt säkerställd: $-0,60$, (95 % KI, $-1,59$ till $0,38$).

Diskussion

De tre inkluderade studierna analyserar endast en applikation av koncentrationsbestämningar vid behandling av epilepsi, som rutinmetod för dosindividualisering i tidigt behandlingsskede. I studierna utförda av Jannuzzi och medarbetare samt Fröscher och medarbetare tillämpas strikt styrning av patienternas doser i interventionsgruppen till i förväg fastställda riktområden för läkemedelskoncentration [53,54]. Medan Sivasankari och medarbetare selekterar patienter som har nivåer under motsvarande i förväg fastställt riktområde, men behandlande läkare är inte bunden att styra doseringen mot sådant riktområde [55].

Den eventuella nyttan med koncentrationsbestämning av antiepileptika är beroende av såväl populationen, behandlingssituationen som frågeställningen, hur informationen om läkemedelsnivån tolkas och används, behandlande läkares kompetens, liksom vilket antiepileptikum som analyseras.

I modern tillämning av läkemedelsanalys använder man inte generella riktområden på detta sätt utan optimal dos eller koncentration bedöms vara individuell och fastställs genom provtagning när patienten är i gott behandlingsskick. Denna koncentrationsnivå används sedan som referens för provtagning i samband med sviktande behandlingsresultat [56]. Detta sätt att använda koncentrationsbestämning har inte utvärderats i inkluderade studierna eller i andra studier. Andra applikationer som inte analyserats är värde vid förväntade intraindividuell förändringar i farmakokinetik (t.ex. läkemedelsinteraktioner, graviditet, ändrad njur- eller leverfunktion) eller vid misstänkt bristfällig ordinationsföljsamhet. Man har inte heller analyserat eventuella värdet av läkemedelsanalys för att reducera risken för långtidsbiverkningar.

Antiepileptika som tillägg till pågående behandling med antiepileptika vid läkemedelsresistent fokal epilepsi

SBU har sammanställt forskning om personer med läkemedelsresistent fokal epilepsi. I denna forskning har man jämfört tillägg av ytterligare ett antiepileptikum med tillägg av placebo. Fyra resultat redovisas.

- Tilläggsbehandling medför att en större andel personer (18 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför att en något större andel personer (3 procentenheter) uppnår anfallsfrihet jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför att en större andel personer (21 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen specifikt av fokalt till bilat

teralt tonisk-kloniska anfall jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

- Tilläggsbehandling medför att en något större andel personer (5 procentenheter) avbryter denna behandling på grund av biverkningar. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

Patientnytta: för personer med läkemedelsresistent fokal epilepsi innebär tilläggsbehandling en möjlighet till anfallsreduktion, medan chansen till anfallsfrihet är liten.

Bakgrund

Även om flertalet patienter med fokala anfall blir anfallsfria under behandling med det första eller andra läkemedlet de får pröva som monoterapi, kommer åtminstone var tredje person med epilepsi att bli föremål för kombinationsbehandling med två eller fler antiepileptika. Det stora flertalet av dessa uppfyller kriterierna för läkemedelsresistens. De fortsätter med andra ord att ha anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvata behandlingar med antiepileptika i relevanta doser som monoterapier eller kombination.

I Sverige finns för närvarande 17 olika antiepileptika godkända för tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokal epilepsi [57]. Tolv av dessa har studerats i randomiserade och placebo-kontrollerade studier. Det aktuella tillagda läkemedlet har alltså jämförts med placebo som tillägg till patientens befintliga antiepileptiska behandling i studier med likartad design. De övriga fem är äldre antiepileptika som godkänts innan denna typ av randomiserad och kontrollerad studie blev standard.

Med några enstaka undantag har därmed nyare antiepileptika jämförts med placebo som tillägg i dessa randomiserade och kontrollerade studier. Direkt jämförelse mellan olika antiepileptika som tillägg vid läkemedelsresistens har endast gjorts i enstaka undantagsfall. Den basmedicinering till vilken det nya läkemedlet eller placebo adderas har inte standardiserats utan varierar mellan patienter. Därigenom är det inte specifika läkemedelskombinationer som jämförts och värderats.

SBU har primärt utvärderat strategin att lägga till ett antiepileptikum vid läkemedelsresistens i en metaanalys där randomiserade och kontrollerade studier inkluderats oavsett vilket antiepileptikum som jämförts med placebo. Därutöver särredovisas resultat för de olika läkemedlen, vilket gör det möjligt att göra en indirekt jämförelse mellan läkemedlen. SBU har analyserat följande utfall:

1. andelen med minst 50 procents minskning av anfallsfrekvens
2. andel anfallsfri
3. andel personer som avbryter behandlingen på grund av biverkningar.

Fokala anfall kan ibland genom spridning till båda hjärnhalvorna utvecklas till fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall. Denna typ av anfall har i allmänhet en betydligt större påverkan på livskvalitet och risker än fokala anfall som inte har denna spridning. Där så varit möjligt har SBU särredovisat resultat avseende kontroll av fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj, juni och oktober 2016 samt november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelresistent fokalt epilepsi.

Intervention: tilläggsbehandling med antiepileptikum till pågående anti-epileptisk behandling.

Kontrollgrupp: tillägg med placebo till pågående antiepileptisk behandling.

Utfallsmått:

- andel som uppnår minst en halvering av anfallsfrekvens jämfört med baslinjenivån.
- andel som uppnår anfallsfrihet.
- andel som avbryter studien på grund av biverkningar.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I SBU:s utvärdering ingår 63 randomiserade kontrollerade studier. Slutsatserna bygger på sammanlagt 16 390 personer avseende anfallsreduktion (minst 50 % minskning av anfallsfrekvens) och 13 937 personer rörande anfallsfrihet. Resultat om studieavbrott på grund av biverkningar baseras på 16 308 personer. Studiepopulationen inkluderar personer i alla åldrar med undantag för barn under två år.

Studiedeltagarna i interventionsgruppen fick tillägg av ett antiepileptikum till pågående behandling med antiepileptika medan kontrollgruppen fick placebo som tillägg till antiepileptika. De inkluderade studierna analyserade var och en effekten av olika läkemedel som tillägg: brivaracetam [58–63]; eslikarbazepin-acetetat [64–68], gabapentin [69–73,251], lakosamid [70–73] levetiracetam [74–81], lamotrigin [82–84], oxkarbazepin [85–90], pregabalin [91–94], topiramid [95–105], vigabatrin [106–109] och zonisamid [110–115]. Behandlingstiden som utvärderades i studierna varierade mellan 7 och 36 veckor. Studier av läkemedel som inte godkänts i Sverige på aktuell indikation (tilläggsbehandling vid fokalt epilepsi) har inte inkluderats.

Fyra statistiskt sammanvägda resultat redovisas i Tabell 5.4. Här framgår att tilläggsbehandling medför att en större andel personer uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen (18 procentenheter) jämfört med placebo. Evidens-

styrkan stark. Den absoluta andelsskillnaden är 0,18 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,16 till 0,20.

Andelen med tilläggsbehandling som uppnår anfallsfrihet är emellertid liten jämfört med placebo som tillägg (3 procentenheter). Den absoluta andelsskillnaden är 0,03 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,02 till 0,04. Även här är evidensen stark.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE
Andel patienter med $\geq 50\%$ anfallsreduktion	Intervention Tillägg	RD 0,18 (0,16 till 0,20)	RR 1,89 (1,74 till 2,05)	Stark ⊕⊕⊕⊕
	Kontroll Placebo			
	16 390 (63)			
Andel patienter med anfallsfrihet	Intervention Tillägg	RD 0,03 (0,02 till 0,04)	RR 3,08 (2,40 till 3,95)	Stark ⊕⊕⊕⊕
	Kontroll Placebo			
	13 937 (49)			
Andel patienter som avbryter studien p.g.a. biverkningar	Intervention Tillägg	RD 0,05 (0,04 till 0,07)	RR 2,14 (1,85 till 2,48)	Stark ⊕⊕⊕⊕
	Kontroll Placebo			
	16 308 (61)			
Andel patienter med $\geq 50\%$ anfallsreduktion för fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall	Intervention Tillägg	RD 0,21 (0,12 till 0,31)	RR 1,52 (1,28 till 1,81)	Stark ⊕⊕⊕⊕
	Kontroll Placebo			
	983 (13)			

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

Tabell 5.4
Antiepileptika som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokalt epilepsi.

Tilläggsbehandling medför att en något större andel personer avbryter behandlingen på grund av biverkningar (5 procentenheter). Detta resultat baseras på ett starkt vetenskapligt underlag. Andelsskillnaden i absolut mening är 0,05 till nackdel för tilläggsbehandling och konfidensintervallet på 95 procent går från 0,04 till 0,07.

I tretton studier redovisades resultat avseende fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall som kunde sammanvägas. Studierna innefattade åtta läkemedel: brivaracetam, gabapentin, lakosamid, lamotrigin, pregabalin, topiramid, vigabatrin och zonisamid.

Tilläggsbehandling medför att en större andel uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen specifikt av fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall (21 procentenheter). Motsvarande andelskillnad är 0,21 och konfidensintervallet 0,12 till 0,31 till fördel för tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

I samtliga 63 studier redovisades resultat till fördel för tilläggsbehandling avseende minst 50 procents anfallsreduktion. Denna effekt är statistiskt säkerställd i 50 av dessa studier (Bilaga 4, www.sbu.se/281). I flera studier analyserade man olika läkemedelsdoser och ofta var effekten dosberoende. I de enskilda studierna där anfallsfrihet har redovisats (48 stycken), är resultaten till fördel för tilläggsbehandling och statistiskt säkerställt i tolv studier (Bilaga 4, www.sbu.se/281). Skillnaden mellan tilläggsbehandling och placebo är inte statistiskt säkerställd i övriga studier.

Andelen patienter som avbrutit behandlingen och deltagandet i studien på grund av biverkningar, finns redovisat i 61 studier (Bilaga 4, www.sbu.se/281). Statistiskt säkerställda skillnader, till nackdel för tilläggsbehandling, påvisades i 20 studier. I sju studier var resultaten till fördel för tilläggsbehandling men inte statistiskt säkerställda (Bilaga 4, www.sbu.se/281). I fyra studier av tretton var resultaten statistiskt säkerställda avseende minst en halvering av frekvensen av fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall.

Diskussion

För de patienter som inte svarar på de första läkemedelsbehandlingarna, vilka ofta prövas som monoterapier, uppkommer i allmänhet frågan om att pröva tillägg av ytterligare ett läkemedel till befintlig behandling. Det är då angeläget att veta hur stor möjligheten är att uppnå anfallsfrihet eller väsentlig förbättring av anfallskontroll.

Det som utvärderats i SBU:s rapport är i första hand själva principen att ge tilläggsbehandling oavsett typ av epilepsiläkemedel, trots att det är rimligt att anta att det föreligger skillnader mellan olika läkemedel. Detta kommer att utvecklas i avsnittet "Fördjupad analys av enskilda läkemedel – fokala anfall" nedan. Vid behandling av en enskild patient avgörs valet av läkemedel av individuella faktorer, där man gör en avvägning mellan förväntade effekter och biverkningar för olika behandlingsalternativ.

Ett flertal studier har, utöver placebo, inkluderat tilläggsbehandling med anti-epileptika i mer än en dosnivå med avsikten att undersöka dos-effekts samband. Samtliga redovisade dosnivåer har inkluderats i den aktuella metaanalysen, utan att ta hänsyn till att vissa nivåer kan understiga rekommenderad dos. Detta kan bidra till en underskattning av effektstorleken.

Även om de inkluderade studierna visar att tillägg av ytterligare ett antiepileptikum till den pågående behandlingen gör att ett större antal patienter får minst en halvering av anfallsfrekvensen, så är andelen patienter som uppnår anfallsfrihet låg (ungefär 4 procent i interventionsgruppen jämfört med cirka 1 procent i kontrollgruppen). De aktuella studierna värderar dessutom effekter under 7 till 36 veckor, vilket är en kort tid med tanke på att behandling i allmänhet pågår under flera år och ibland även livslångt.

Tillägsbehandling med ytterligare ett läkemedel kan medföra risk för överbehandling med vanliga biverkningar, till exempel trötthet och kognitiv påverkan samt i enstaka fall försämrade anfallskontroll. Tillägsbehandling kan också medföra ökad risk för läkemedelsinteraktioner.

Fördjupad analys av enskilda antiepileptika – fokalt anfall

I Tabell 5.5 redovisas separata resultat för de tolv olika läkemedlen. Resultaten omfattar tre variabler:

1. minst 50 procents anfallsreduktion,
2. anfallsfrihet
3. andel som avbryter behandlingen på grund av biverkningar
4. minst 50 procents anfallsreduktion avseende fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall.

Figur 5.1 visar effekten avseende anfallsreduktion per läkemedel.

Alla studier har inte rapporterat andelen anfallsfria personer. Därför kan inte rapporteringsbias uteslutas och uppgifterna bör tolkas med stor försiktighet. Detta gäller framför allt gabapentin, topiramid och inte minst lamotrigin, där uppgifterna bygger på endast en av tre randomiserade och kontrollerade studier och totalt 243 patienter. Rapporteringsbias kan även finnas för utfallsmåttet fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall där endast ett fåtal studier har rapporterat data.

Kompleta resultat för alla tolv antiepileptika i Tabell 5.5 avser som regel alla former av fokala anfall sammantaget. En mindre andel av de inkluderade studierna särredovisar förekomst av fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall och då i huvudsak avseende minst 50 procents anfallsreduktion. Effekt på fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall redovisas för åtta antiepileptika i Tabell 5.5. Utfallsmåttet anfallsfrihet rapporteras endast för ett fåtal studier avseende fokalt till bilateralt tonisk-kloniska anfall och redovisas inte här.

Tabell 5.5
Effekt per läkemedel
som tilläggsbehandling
vid läkemedelsresistens
jämfört med placebo
vid epilepsi med fokala
anfall.

Antiepileptika	Anfallsreduktion ≥50 % Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Anfallsfrihet Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Studieavbrott p.g.a. biverkningar Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Anfallsreduktion ≥ 50 %, fokalt till bilateralt tonisk- kloniska anfall Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)
Brivaracetam	RD 0,14 (0,10 till 0,18) 2 358 (6)	RD 0,03 (0,02 till 0,04) 2 358 (6)	RD 0,02 (0,00 till 0,04) 2 407 (6)	RD 0,15 (0,02 till 0,28) 288 (2)
Eslikarbazepi- nacetat	RD 0,13 (0,09 till 0,18) 1 842 (5)	RD 0,03 (0,02 till 0,05) 1 842 (5)	RD 0,09 (0,06 till 0,12) 1 842 (5)	–
Gabapentin	RD 0,09 (0,05 till 0,13) 1206 (6)	RD 0,01 (–0,01 till 0,03) 456 (2)	RD 0,03 (0,01 till 0,06) 1161 (5)	–
Lakosamid	RD 0,18 (0,14 till 0,23) 1 856 (4)	RD 0,03 (0,01 till 0,04) 1 856 (4)	RD 0,08 (0,06 till 0,11) 1 856 (4)	RD 0,28 (0,12 till 0,44) 176 (1)
Lamotrigin	RD 0,17 (0,10 till 0,24) 658 (3)	RD 0,12 (0,04 till 0,19) 243 (1)	RD 0,05 (0,02 till 0,09) 658 (3)	RD 0,27 (0,06 till 0,47) 86 (1)
Levetiracetam	RD 0,20 (0,16 till 0,24) 1 681 (8)	RD 0,05 (0,04 till 0,07) 1 681(8)	RD 0,02 (–0,00 till 0,04) 1 681 (8)	–
Oxkarbazepin	RD 0,14 (0,06 till 0,21) 633 (2)	RD 0,04 (0,01 till 0,07) 633 (2)	RD 0,11 (0,06 till 0,16) 633 (2)	–
Perampanel	RD 0,13 (0,09 till 0,18) 1 613 (4)	RD 0,03 (0,01 till 0,04) 1 613 (4)	RD 0,05 (0,03 till 0,08) 1 613 (4)	–
Pregabalin	RD 0,22 (0,17 till 0,26) 1 434 (4)	RD 0,02 (0,01 till 0,03) 1 109 (3)	RD 0,10 (0,06 till 0,13) 1 434 (4)	–
Topiramet	RD 0,27 (0,22 till 0,31) 1 441 (11)	RD 0,04 (0,01 till 0,06) 882 (6)	RD 0,07 (0,04 till 0,10) 1 355 (10)	RD 0,29 (0,18 till 0,40) 290 (6)
Vigabatrin	RD 0,28 (0,20 till 0,36) 512 (4)	RD 0,06 (0,02 till 0,09) 512 (4)	RD 0,06 (0,02 till 0,11) 512 (4)	RD –0,03 (–0,29 till 0,22) 60 (1)
Zonisamid	RD 0,18 (0,13 till 0,24) 1 156 (6)	RD 0,05 (0,02 till 0,08) 752 (4)	RD 0,06 (0,03 till 0,09) 1 156 (6)	RD 0,04 (–0,17 till 0,25) 83 (2)

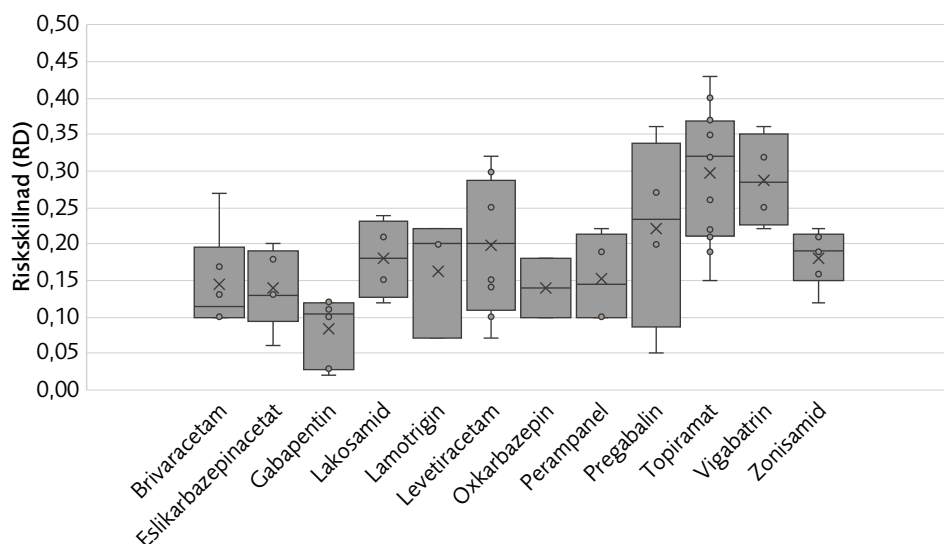
Tabellen fortsätter på nästa sida

Antiepileptika	Anfallsreduktion $\geq 50\%$ Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Anfallsfrihet Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Studieavbrott p.g.a. biverkningar Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Anfallsreduktion $\geq 50\%$, fokalt till bilateralt toniskloniska anfall Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)
Totalt (alla läkemedel sammanslagna)	RD 0,18 (0,16 till 0,20) 16 390 (63)	RD 0,03 (0,02 till 0,04) 13 937 (49)	RD 0,05 (0,04 till 0,07) 16 308 (61)	RD 0,21 (0,13 till 0,29) 944 (11)

Tabell 5.5
fortsättning

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad

Låddiagrammet i Figur 5.1 visar median, medelvärde, övre och undre kvartil samt min- och maxvärden beräknat för den absoluta andelsskillnaden mellan tillägg av aktivt läkemedel och placebo per studie uppdelat på läkemedel. Ringar indikerar värdet från enskilda studier.



Figur 5.1
Effekt i form av minst 50
procents anfallsreduktion
per läkemedel.

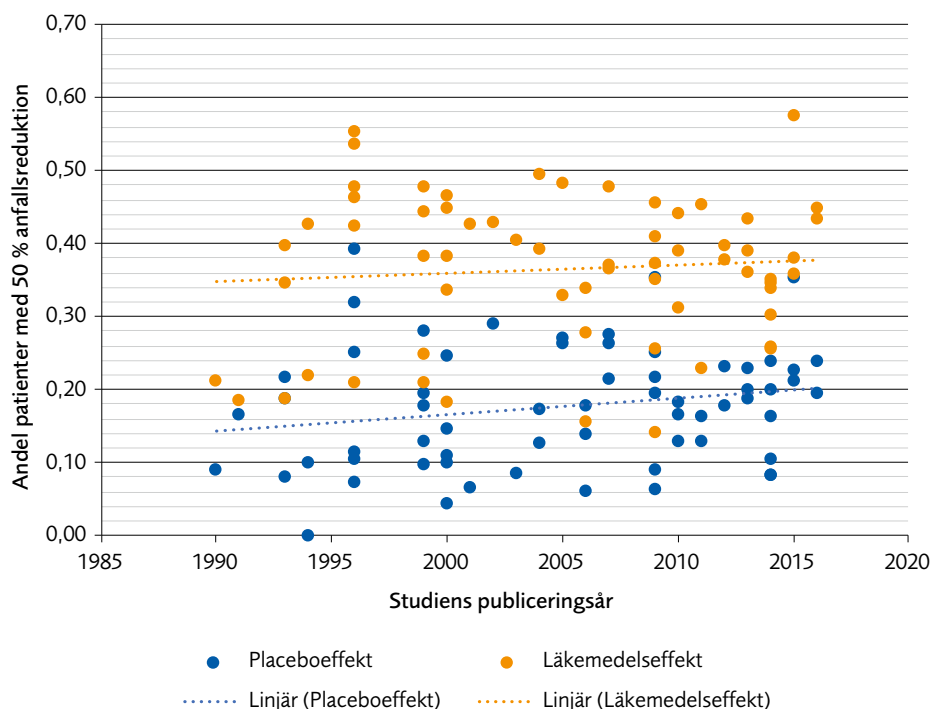
Några ytterligare aspekter bör beaktas vid försök till jämförelse mellan olika antiepileptika:

1. Medan vissa studier endast analyserat en (fast) dosnivå av läkemedlet inkluderar andra studier flera behandlingsarmar med det aktuella läkemedlet i flera olika dosnivåer. De senare syftar bland annat till att undersöka ett dos-effektsamband och inkluderar därför i allmänhet en medvetet vald låg dosnivå. I SBU:s analys har inte olika doser hållits isär, vilket kan medföra att effekten av studier som på detta sätt omfattar flera behandlingsarmar kan vara underskattad.

2. När en randomiserad och kontrollerad studie planeras kan en studiesponsor välja dos utifrån olika strategier. Jämförelsevis hög dos väljs om man vill profilera läkemedlet som en särskilt effektiv tilläggsbehandling. Konsekvensen kan då bli en jämförelsevis stor andel responders men också en större andel som avbryter behandlingen på grund av biverkningar. Om syftet är att visa att läkemedlet tolereras väl kan man välja en lägre dos.

3. De antiepileptika som redovisas här har utprovats i randomiserade och kontrollerade studier som spänner över en tidsperiod om 25 år. Det är möjligt att studiepopulationernas sammansättning förändrats under denna långa tidsperiod så att resultat från mer än 20 år sedan inte kan jämföras med resultat från dagens studier. En analys av effektstorleken i inkluderade studier visar att den förefaller minska något över tid, beroende på när studien är publicerad (Figur 5.2). Detta tycks huvudsakligen bero på en ökad andel som erhåller anfallsreduktion med placebo vilket har noterats i tidigare analyser [116]. En sådan förändring försvårar jämförelsen mellan läkemedel som prövats under senare år med sådana som värderats tidigare.

Figur 5.2
 Effekt av läkemedel respektive placebo över tid. Andel patienter med 50 procents anfallsreduktion för interventions- respektive kontrollgrupp mot publiceringsår.



Antiepileptika som tillägg till pågående behandling med antiepileptika vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall

SBU har sammanställt forskning om patienter med läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall. I denna forskning har man jämfört tillägg av ytterligare ett antiepileptikum med tillägg av placebo. Tre resultat redovisas.

- Tilläggsbehandling medför att en större andel personer (27 procentenheter) uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför att en större andel personer (19 procentenheter) uppnår anfallsfrihet jämfört med ingen tilläggsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.
- Tilläggsbehandling medför ingen betydelsefull skillnad i andel personer som avbryter denna behandling på grund av biverkningar. Detta är dock behäftat med statistisk osäkerhet. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Patientnytta: för personer med läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall innebär tilläggsbehandling en möjlighet till anfallsreduktion och anfallsfrihet.

Bakgrund

Även om flertalet patienter med generaliserade tonisk-kloniska anfall blir anfallsfria under behandling med det första eller andra läkemedlet de får pröva som monoterapi (endast ett läkemedel), kommer många att bli föremål för kombinationsbehandling med två eller fler antiepileptika. Kriterierna för läkemedelsresistens är då i allmänhet uppfyllda. De har med andra ord fortsatt att ha anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvata behandlingar med antiepileptika i relevanta doser som monoterapier eller kombination.

I Sverige finns för närvarande nio olika antiepileptika som är godkända för tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall. Fyra av dessa har studerats i randomiserade placebo-kontrollerade studier. I dessa studier har det aktuella läkemedlet som tillägg jämförts med placebo som tillägg till patientens befintliga antiepileptiska behandling [57]. De övriga fem är äldre antiepileptika som godkänts innan denna typ av randomiserade kontrollerade studier blev standard.

Direkt jämförelse mellan olika antiepileptika som tillägg vid läkemedelsresistens har inte gjorts i några vetenskapliga studier. Den basmedicinering till vilken det nya läkemedlet eller placebo adderas har inte standardiserats utan varierar mellan patienter. Därigenom är det inte specifika läkemedelskombinationer som jämförts och värderats.

SBU har primärt analyserat strategin att lägga till ett antiepileptikum vid läkemedelsresistens i en metaanalys där randomiserade och kontrollerade studier inkluderats oavsett vilket antiepileptikum som jämförts med placebo. Därutöver särredovisas resultat för de olika läkemedlen separat, vilket möjliggör en indirekt jämförelse mellan läkemedlen.

SBU har analyserat utfallen:

1. andelen personer med minst 50 procents minskning av anfallsfrekvens,
2. andelen anfallsfria samt
3. andel personer som avbryter behandlingen på grund av biverkningar.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj, juni och oktober 2016 samt november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Intervention: tilläggsbehandling med antiepileptikum till pågående antiepileptisk behandling.

Kontrollgrupp: tillägg med placebo till pågående antiepileptisk behandling.

Utfallsmått:

- Andel som uppnår minst 50 procents minskning av anfallsfrekvens jämfört med baslinjenivån.
- Andel som uppnår anfallsfrihet.
- Andel som avbryter studien på grund av biverkningar.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I utvärderingen ingår fem randomiserade och kontrollerade studier [117–121]. Slutsatserna baseras på 676 personer avseende andel med minst 50 procents anfallsreduktion, andel anfallsfria och andel som avbryter på grund av biverkningar. Studierna inkluderar både barn och vuxna.

Deltagarna i interventionsgruppen fick tillägg av ett antiepileptikum till pågående behandling med antiepileptika, kontrollgruppen fick placebo som tillägg till pågående behandling med antiepileptika. De fem inkluderade studierna analyserar var och en effekten av olika antiepileptika som tillägg: levetiracetam, topiramet, lamotrigin (i två olika tablettformer) och perampanel.

Effektått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Andel patienter med $\geq 50\%$ anfallsreduktion	Intervention Tillägg	RD 0,27 (0,20 till 0,35)	RR 1,65 (1,42 till 1,91)	Stark $\oplus\oplus\oplus\oplus$	Precision –1 För att statistisk ekvivalens ska kunna säkerställas krävs att absoluta skillnader upp till tre procent antas vara så små att de är kliniskt irrelevanta.
	Kontroll Placebo 676 (5)				
Andel patienter med anfallsfrihet	Intervention Tillägg	RD 0,19 (0,11 till 0,26)	RR 2,44 (1,79 till 3,33)	Stark $\oplus\oplus\oplus\oplus$	
	Kontroll Placebo 676 (5)				
Andel patienter som avbryter studien pga. biverkningar	Intervention Tillägg	RD 0,00 (–0,03 till 0,03)	RR 1,32 (0,63 till 2,77)	Måttligt stark $\oplus\oplus\oplus\circ$	
	Kontroll Placebo 676 (5)				

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

Tabell 5.6
Antiepileptika som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall.

I tabellen framgår att tilläggsbehandling medför att en större andel personer uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen (27 procentenheter) jämfört med placebo. Den absoluta skillnaden i andelar mellan de två grupperna är 0,27 och konfidensintervallet på 95 procent går från 0,20 till 0,35. Evidensstyrkan är stark.

Vidare framgår att tilläggsbehandling medför att en större andel uppnår anfallsfrihet (19 procentenheter). Här är motsvarande andelsskillnad och konfidensintervall 0,19 respektive 0,11 till 0,26. Även här är det vetenskapliga underlaget starkt. Det föreligger ingen skillnad i andel personer som avbryter denna behandling på grund av biverkningar (0 procentenheter). Den statistiska osäkerheten är emellertid stor. Om man ser till den absoluta andelsskillnaden ligger konfidensintervallet på 95 procent mellan $-0,03$ och $+0,03$. För att likvärdighet ska kunna konstateras, måste en skillnad på tre procentenheter anses vara så liten att den är kliniskt irrelevant. Dessutom ligger den relativa skillnaden – riskkvoten – på 1,32 till nackdel för tilläggsbehandling med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,63 till 2,77.

Samtliga fem studier redovisade var för sig, en statistiskt säkerställd behandlingseffekt till förmån för tilläggsbehandling vad gäller minst en halvering av anfallsfrekvensen (Bilaga 4, www.sbu.se/281). Tre av fem enskilda studier redovisade statistiskt säkerställda resultat avseende anfallsfrihet (Bilaga 4, www.sbu.se/281). När det gäller andelen personer som avbröt behandlingen på grund av biverkningar varierade resultaten i de enskilda studierna, men ingen skillnad var i dessa fall statistiskt säkerställd.

Diskussion

För de patienter som inte svarar på de först givna läkemedelsbehandlingarna, vilka ofta prövas som monoterapier, uppkommer i allmänhet frågan om att pröva tillägg av ytterligare ett läkemedel till befintlig behandling. Det är då angeläget att veta hur stor möjligheten är till anfallsfrihet eller substantiell förbättring av anfallskontroll.

I värderingen av denna åtgärd har här principen om tilläggsbehandling bedömts oavsett typ av epilepsiläkemedel, trots att det är rimligt att anta att det kan föreligga skillnader mellan olika läkemedel. Vid behandling av en enskild patient avgörs valet av läkemedel av individuella faktorer, där man gör en avvägning mellan förväntade effekter och biverkningar för olika behandlingsalternativ.

De inkluderade studierna visar att tillägg av ytterligare ett antiepileptikum till pågående behandling ger större andel patienter med anfallsreduktion med en relativ skillnad på 1,65 med ett konfidensintervall på 95 procent, från 1,42 till 1,91 och en absolut skillnad på 0,27 ett konfidensintervall på 95 procent, från 0,20 till 0,35. En relativt stor andel patienter uppnår också anfallsfrihet. Den relativa skillnaden är 2,44 med ett konfidensintervall på 95 procent, från 1,79 till 3,33. Den absoluta skillnaden är 0,19 och motsvarande konfidensintervall går från 0,11 till 0,26.

De aktuella studierna värderar effekter under 12 till 20 veckor, vilket är en kort tid med tanke på frekvensen av generaliserade tonisk-kloniska anfall (väsentligt lägre än för fokala anfall) samt att behandling i allmänhet pågår under flera år, ibland livslångt.

Tilläggsbehandling med ytterligare läkemedel kan medföra risk för överbehandling med sedvanliga biverkningar såsom trötthet och kognitiv påverkan och i enstaka fall försämrade anfallskontroll. Tilläggsbehandling kan också medföra ökad risk för läkemedelsinteraktioner.

Fördjupad analys av enskilda antiepileptika – generaliserade tonisk-kloniska anfall

I Tabell 5.7 redovisas resultat avseende minst 50 procents anfallsreduktion, anfallsfrihet respektive andel som avbryter behandlingen på grund av biverkningar separat för de fyra olika läkemedlen. För levetiracetam, perampanel och topiramater baseras resultaten på en studie vardera. För lamotrigin finns två studier med olika tablettformer. De ena tablettformen kallas konventionell medan den andra formen innebär att läkemedlet tas upp långsamt från tarmen till blodbanan (extended release). Vid jämförelse mellan de olika läkemedlen bör man ta hänsyn till att studierna genomförts under olika tidsperioder från 1999 då en studie om topiramater publicerades till 2015 då en perampanelstudie publicerades. Man bör även beakta att behandlingstiden varit olika, 20 veckor för levetiracetam jämfört med 12 till 13 veckor för de övriga läkemedlen.

För samtliga fyra antiepileptika som undersökts, gav tillägg till pågående behandling en statistiskt säkerställd skillnad avseende andel patienter med minst 50 procents anfallsreduktion jämfört med tillägg av placebo. Andelen anfallsfria var större vid tillägg av lamotrigin, levetiracetam och perampanel jämfört med placebo och även här är skillnaderna statistiskt säkerställda.

Tabell 5.7
Effekt per läkemedel som tilläggsbehandling jämfört med placebo vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Antiepileptika	Anfallsreduktion $\geq 50\%$ Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Anfallsfrihet Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)	Studieavbrott p.g.a. biverkningar Absolut skillnad (95 % KI) Deltagare (studier)
Lamotrigin	RD 0,28 (0,16 till 0,39) 270 (2)	RD 0,23 (0,12 till 0,33) 270 (2)	RD 0,02 (-0,03 till 0,06) 270 (2)
Levetiracetam	RD 0,23 (0,09 till 0,38) 164 (1)	RD 0,23 (0,11 till 0,35) 164 (1)	RD -0,04 (-0,09 till 0,02) 164 (1)
Perampanel	RD 0,25 (0,10 till 0,40) 163 (1)	RD 0,19 (0,06 till 0,31) 163 (1)	RD 0,05 (-0,04 till 0,14) 163 (1)
Topiramet	RD 0,36 (0,17 till 0,56) 79 (1)	RD 0,08 (-0,05 till 0,20) 79 (1)	RD 0,00 (-0,07 till 0,07) 79 (1)
Totalt (alla läkemedel sammanlagda)	RD 0,27 (0,20 till 0,34) 676 (5)	RD 0,19 (0,11 till 0,26) 676 (5)	RD -0,00 (-0,03 till 0,03) 676 (5)

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad

Anfallskuperande läkemedelsbehandling

SBU har sammanställt forskning om anfallskuperande behandling av långvariga epileptiska anfall. I denna forskning har man jämfört buckalt midazolam (via munslemhinnan) med rektalt diazepam (via ändtarmen). Två resultat redovisas för barn och ungdomar. Studier på vuxna saknas.

- Buckalt midazolam medför en större andel kuperade anfall (18 procentenheter) än rektalt diazepam. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Buckalt midazolam medför inte fler rapporterade biverkningar än rektalt diazepam. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Patientnytta: för barn och ungdomar har buckalt midazolam fördelar avseende effekt och administrationsätt jämfört med rektalt diazepam.

Bakgrund

De allra flesta epileptiska anfall går över spontant inom ett par minuter. Personer med tendens att få långvariga anfall behöver få anfallskuperande behandling i form av bensodiazepiner utanför sjukhus. Denna behandling kan till exempel ges av anhörig eller personal på boenden. Läkemedlet ges då antingen i ändtarmen (rektalt) eller i munnen (buckalt). Rektal administrering har varit rutin medan det kan finnas fördelar med buckal användning. I denna SBU-rapport har rektalt respektive buckalt bensodiazepin jämförts som anfallskuperande behandling avseende effekt och biverkningar.

Enstaka gånger kan anfallen pågå längre och man talar då om status epilepticus. Det är viktigt att försöka bryta ett anfall som pågått i fem minuter eller mer så snabbt som möjligt. Ett konvulsivt status epilepticus är ett allvarligt tillstånd som kräver intravenös behandling och ibland nedsövning och därmed intensivvård men denna typ av behandling tas inte upp i denna rapport.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj och juni 2016 och november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med långvariga eller hopade epileptiska anfall.

Intervention: anfallskuperande behandling med bensodiazepiner, buckalt (via munslemhinnan).

Kontrollgrupp: anfallskuperande behandling med bensodiazepiner, rektalt (ändtarmen).

Utfallsmått:

- Skillnad i anfallskupering inom ett visst antal minuter efter behandling.
- Skillnad i förekomst av biverkningar efter behandling.
- Skillnad i antal inläggningar på sjukhus.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I granskningen ingår fem randomiserade och kontrollerade studier [126–130]. Slutsatserna är baserade på 444 personer och 547 episoder för anfallskupering och biverkningar. Scott och medarbetare har studerat barn och ungdomar med svårbehandlad epilepsi med flera olika anfallstyper på institution [130] medan McIntyre och medarbetare [128] har undersökt barn med anfall med eller utan feber, såväl med som utan diagnostiserad epilepsi. I de båda studierna av Bay-sun och medarbetare [127] och Mpimbaza och medarbetare [129] ingår barn med epilepsi och barn med olika infektionssjukdomar. Ashrafi och medarbetare inkluderar barn med anfall som pågått mer än 5 minuter [126]. I studien av Scott och medarbetare gav sjuksköterskan på institutionen behandlingen [130].

I de fyra senare studierna gavs behandlingen på akutmottagning [126–129], vilket innebär att längden på anfallen varierade och kan vara svår att uppskatta samt att vissa barn kunde ha fått behandling före ankomsten till sjukhuset [128]. De flesta barnen hade generaliserade tonisk-kloniska anfall (inkluderande fokalt till bilateralt tonisk-kloniska enligt nuvarande klassifikation), men vissa studier inkluderade även barn med andra typer av anfall [126–128,130].

I samtliga studier är populationen barn och ungdomar där akut anfallskupering bedömts vara befogad, inklusive barn med långdragna feberutlösta anfall samt akutsymtomatiska anfall i samband med infektion. Av den anledningen har ovanstående artiklar bedömts vara relevanta för frågeställningen och således inkluderats i granskningen och metaanalysen, trots att många av personerna i studierna inte uppfyller kriterierna för epilepsidiagnos. I Mpimbaza och medarbetares studie, där en stor del av barnen hade malaria, har resultaten särredovisats för dem som inte hade malaria [129]. Endast en liten andel hade diagnostiserad epilepsi (12 %)

Interventionsgruppen fick midazolam buccalt och kontrollgruppen diazepam rektalt vid akut behandling av epileptiskt anfall. I de flesta studierna [126–128, 130] noterades blodtryck åtminstone tio minuter efter administration av läkemedlet, andningsfrekvens [126–129], puls [126,127,129] och syremättnad (pO_2) [127–130].

I två studier fick alla patienter syrgas via näsan [126,129]. Andningsdepression ansågs föreligga om patienten behövde assisterad andning (med mask och blåsa eller respirator) [126–128]. I McIntyre och medarbetares studie [128] förekom flera andningsdepressioner jämfört med i de andra inkluderade studierna [126,127,129,130].

Skillnad i antal inläggningar på sjukhus gick inte att utvärdera eftersom klara indikationer för detta inte fanns redovisat. I två av studierna lades samtliga patienter in på sjukhus för att man skulle observera effekten av behandlingarna [126,129]. Fem patienter lades in för intensivvård i McIntyre och medarbetares studie, två patienter från interventionsgruppen och tre från kontrollgruppen [128].

De sammanvägda resultaten redovisas i tabell 5.5. Här framgår att buccalt midazolam ger större andel kuperade anfall än rektalt diazepam (18 procentenheter). Den absoluta skillnaden mellan andelar är 0,18 till fördel för buccalt midazolam med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,04 till 0,31. För vuxna saknas randomiserade och kontrollerade studier. I en studie hade samtliga anfall kuperats i båda grupper efter tio minuter, varför dessa resultat inte kan användas i den statistiska sammanvägningen⁶ [126].

⁶ Standardfelet blir 0,00 varför studien skulle bli oändligt tung i metaanalysen. En simulering med $n_1=n_2=25$ och $N_1=N_2=50$ ger ungefär samma resultat som i Ashrafi och medarbetares studie för 10 minuter. Därför tas detta resultat inte med [122].

Den relativa skillnaden (riskkvoten) är 1,32 med ett konfidensintervall på 95 procent, från 0,99 till 1,77. Denna relativa skillnad är inte statistiskt säkerställd. Två avdrag gjordes i GRADE för bristande överförbarhet då populationerna inte helt motsvarade urvalskriterierna och på grund av att det fanns skillnader i dos mellan studierna. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Effektmått	Jämförelse, episoder (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Andel kuperade anfall inom 10 minuter utan återfall inom en timme	346 (4) 359	RD 0,18 (0,04 till 0,31)	RR 1,32 (0,99 till 1,77)	Begränsad ⊕⊕○○	–2 överförbarhet, olika design heterogen population och skillnad i dos mellan studierna
Andel kuperade anfall inom 5 minuter utan återfall inom en timme	98 (1) 98	RD 0,18 (0,07 till 0,30)	RR 1,30 (1,05 till 1,59)	Otillräcklig ⊕○○○	Endast en liten studie
Biverkningar	444 (5)			Begränsad ⊕⊕○○	Ingen redovisad statistik

Tabell 5.8
Anfallskuperande behandling – buckalt midazolam jämfört med rektalt diazepam.

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

¹ En oddskvot ger ett statistiskt säkerställt resultat med god marginal 2,43 (95 % KI, 1,51 till 3,91) till fördel för buckalt midazolam. Dessutom, om man skiftar händelser (kuperade anfall) med icke-händelser (ej kuperade anfall) så blir även här resultatet en statistiskt säkerställd relativ skillnad (riskkvot) på 0,58 (95 % KI, 0,46 till 0,74) till fördel för buckalt midazolam.

En av studierna visar att större andel anfall (18 procentenheter) upphör inom fem minuter med buckalt (via munslemhinnan) midazolam jämfört med rektalt (via ändtarmen) diazepam [126]. Den absoluta skillnaden 0,18 är statistiskt säkerställd (95 % KI, 1,05 till 1,59), men eftersom det rör sig om en enda liten studie är evidensstyrkan otillräcklig.

Buckalt midazolam ger inte fler rapporterade biverkningar än rektalt diazepam, men underlaget medger ingen precisering eftersom någon regelrätt statistik inte redovisats. Det vetenskapliga underlaget är begränsat. Ingen skillnad i syremättnad (pO₂) mellan interventions- och kontrollgrupp rapporterades [127–130].

I Ashrafi och medarbetares studie konstaterades inte några biverkningar i de två grupperna [126]. Komplikationsfrekvensen och dödligheten var hög i Mpimbaza och medarbetares studie, vilket berodde på den bakomliggande orsaken till anfallen, som i de flesta fall var malaria eller annan svår infektion [129].

En mer detaljerad information om resultaten i de enskilda studierna kan vara av intresse. Två studier redovisar att en större andel anfall upphör inom 10 minuter utan återfall inom en timme med buckalt midazolam jämfört med rektalt diazepam [128,130], medan skillnaden inte går att statistiskt säkerställa i två studier [127,130]. I Ashrafi och medarbetares studie var samtliga anfall kuperade efter 10 minuter i båda grupperna [126].

Det är också värt att nämna att i Ashrafis och medarbetare studie var 94 procent av föräldrarna nöjda med den buckalt administrerade behandlingen och 14 procent med den rektalt administrerade [126]. Samma studie visade även att det gick snabbare att administrera läkemedel buckalt än rektalt. I en annan studie var 56 procent av föräldrarna nöjda med administrationen buckalt jämfört med 34 procent för den rektala [129].

Diskussion

Att tidigt kunna bryta ett epileptiskt anfall som inte går över spontant på några minuter kan minska risken för status epilepticus och därmed sjuklighet och dödlighet. Därför är det viktigt att man kan ge anfallskuperande behandling utanför sjukhus på ett så praktiskt och lätt sätt som möjligt. Det är också viktigt att medlet ges på ett sätt som tar hänsyn till individens integritet. Ur den synvinkeln är buckal administration att föredra framför rektal under förutsättning att det inte är mindre effektivt.

Feberutlösta anfall hos små barn kan vara långdragna och behöva brytas med anfallskuperande medicin, även om barnen inte har diagnosen epilepsi. Inkluderade studier omfattar bara barn och/eller ungdomar. Dokumentation i form av randomiserade och kontrollerade studier saknas för vuxenpopulationen även om buckalt midazolam förskrivs även till vuxna patienter i relativt stor omfattning.

6 Läkemedelsbehandling vid samsjuklighet

Flera olika och samverkande faktorer kan orsaka samsjuklighet mellan epilepsi och andra tillstånd. Samma genetiska avvikelser kan finnas hos personer med varierande sjukdomar och funktionsnedsättningar, som epilepsi, intellektuell funktionsnedsättning, autism med mera. Det kan röra sig om avgränsade genetiska faktorer, men också en komplex kombination av olika gener eller varianter av gener, som kan öka benägenheten för att få epileptiska anfall.

Epigenetiska faktorer i miljön, som påverkar hur gener kommer till uttryck hos den enskilde individen, kan också vara av betydelse såväl under fosterstadiet som senare i livet. Medfödda eller förvärvade hjärnskador och effekter av annan svår sjukdom kan också orsaka samsjuklighet. Epilepsisjukdomen i sig och effekter av behandlingen kan påverka individens övriga hälsotillstånd. Till detta kommer livsstilsfaktorer som uppkommer sekundärt till en allvarlig sjukdom som epilepsi och som påverkar hälsan negativt [22].

Vissa av de epilepsisyndrom som finns i barndomen har allvarlig prognos och är i hög grad kombinerade med avvikande utveckling (Wests syndrom, Dravets syndrom m.fl.). En del epilepsisyndrom är kombinerade med förlust av färdigheter, till exempel Landau-Kleffners syndrom som innefattar tillbakagång i språket och ibland autism. Utvecklingsrelaterade svårigheter kan finnas också vid tillstånd med god prognos vad gäller anfallsfrihet. Exempelvis kan barnepilepsi med centrotemporala spikes vara förknippad med kognitiva svårigheter och tecken på ADHD (attention deficit hyperactivity disorder). Vid syndromet juvenil myoklon epilepsi beskrivs också vissa kognitiva svårigheter [23,131].

Intellektuell funktionsnedsättning är ett vanligt tillstånd som är associerat med epilepsi och som finns hos cirka 40 procent av barn och hos 23 procent 1 000 av vuxna med epilepsi [4]. Omvänt så har ungefär var fjärde person med intellektuell funktionsnedsättning också epilepsi [132]. Många av dessa har också autism och/eller ADHD. Autism karakteriseras av svårigheter med socialt samspel, kommunikation och upprepande eller stereotyp beteende. Barn och vuxna med epilepsi har klart ökad risk att också få diagnosen autism, visat exempelvis i svenska registerstudier [133].

Epilepsi är vanligt framför allt i gruppen personer med autism i kombination med intellektuell funktionsnedsättning, men också hos personer med autism utan intellektuell funktionsnedsättning, än i befolkningen i övrigt [134,135]. Ett antal genetiska tillstånd är associerade både med epilepsi, intellektuell funktionsnedsättning och/eller autism. Ofta finns epilepsi med från låg ålder men kan också debutera senare under barndomen och upp i vuxen ålder [136].

I följande avsnitt diskuteras den typ av samsjuklighet som ger anledning till att behandla med antidepressiva eller antipsykotiska läkemedel, eller med centralstimulantia. I SBU:s litteraturgenomgång har studier av förändrad anfalls-situation ingått men inte studier som beskriver andra potentiella risker vid kombination av antiepileptika med annan medicin, då detta inte har ingått i SBU:s uppdrag. Det bör dock noteras att interaktioner mellan antiepileptika och läkemedel för behandling av depression, psykos och ADHD är vanliga [137].

Behandling med antidepressiva läkemedel

SBU har sammanställt forskning om personer med epilepsi som får medicinering mot depression. I denna forskning har man undersökt om antidepressiva läkemedel kan öka risken att få epileptiska anfall.

- Resultatet visar att det inte föreligger någon tydligt ökad risk för försämrade anfallskontroll vid behandling med selektiva serotonin-återupptagshämmare (SSRI) av personer med epilepsi. Underlaget medger inte precisering. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Patientnytta: patienter med epilepsi och samtidig depression kan erbjudas adekvat depressionsbehandling.

Bakgrund

Depression och ångestsymtom är vanligt vid epilepsi. Dessa tillstånd kan vara allvarliga, bland annat med en ökad risk för suicid. Det finns flera möjliga orsaker till samsjukligheten för epilepsi och depression – bland annat gemensamma neurobiologiska orsaker [134]. Psykiska symtom är vanliga som biverkningar till antiepileptisk medicinering (men beskrivs också vid utsättande av behandlingen).

Epilepsi är dessutom en sjukdom med hög risk för sekundär psykosocial påverkan till följd av oro för anfall, upplevelse av stigmata med negativa reaktioner från omgivningen, lägre grad av autonomi och negativa konsekvenser av sjukdomen för utbildning, yrkesliv och familjebildning. Depression och ångesttillstånd förekommer hos barn och ungdomar med epilepsi, men är underdiagnostiserade [139].

De mediciner som är mest använda av personer med depression hör till gruppen SSRI. Det är därför viktigt att det inom vården finns god kunskap om anti-depressiv medicinering till personer med epilepsi.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj, juni och oktober 2016 samt november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med epilepsi och samsjuklighet för vilken behandling med antidepressiva läkemedel är indicerad.

Intervention: behandling med antidepressiva läkemedel.

Kontrollgrupp: placebo, ingen behandling, anfallsfrekvens under en jämförelseperiod före intervention.

Utfallsmått: skillnad i antal anfall under ett visst antal dagar efter insättning.

Studietyper: prospektiva observationsstudier eller randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

Två öppna observationsstudier med prospektiv datainsamling har inkluderats där anfall under period före (baslinje) och under interventionen har registrerats [140,141]. I den första studien noterades inte någon signifikant skillnad i anfallsfrekvens mellan perioden före behandling (två månader) och behandlingsperioden med citalopram (två månader) [140]. Studiepopulationen bestod av 43 vuxna personer med epilepsi.

Den andra studien omfattade 36 barn och ungdomar med depression och epilepsi, vilka behandlades med sertralin eller fluoxetin under 12 månader [141]. Registreringsperioden före behandlingen pågick tre till sex månader. I denna studie försämrades anfallskontrollen för två av patienterna. En av dessa

blev anfallsfri efter justerad dos av det antiepileptiska läkemedlet. För den andra patienten avbröts behandlingen med sertralin. Anfallssituationen var oförändrad för övriga patienter.

Sammantaget tyder resultaten på att det inte uppkommer någon tydligt ökad risk för epileptiska anfall hos personer med epilepsi som får SSRI-preparat. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat.

Det primära effektmåttet för inkluderade studier har varit minskning av symtomen på depression [142,143], vilket inte redovisas här eftersom genomgång av effekten på psykiatriska symtom inte ingår i SBU:s uppdrag. Jämsides har författarna registrerat anfallsfrekvens som ett led i bedömningen av biverkningar.

Diskussion

De vanligaste formerna av behandling mot depression är idag kognitiv beteendeterapi och medicinering med SSRI-preparat. Rapporter om att viss antidepressiv medicinering kan öka benägenheten att få epileptiska anfall har lett till försiktighet med att starta medicinering. Många personer med epilepsi har därför under långa perioder fått leva med obehandlad depression. Detta gäller för såväl barn och ungdomar som för vuxna.

Det har publicerats ytterligare studier som inte uppfyller våra urvalskriterier [144–148]. Totalt deltog 389 patienter i dessa exkluderade studier som utvärderade olika antidepressiva läkemedel, huvudsakligen men inte enbart SSRI-preparat. Studierna gav resultat som stämmer väl med det som beskrivs i de inkluderade studierna, det vill säga att man i huvudsak finner oförändrad anfallsfrekvens men med fall av såväl förbättrad som försämrad anfallssituation [140,141].

År 2007 publicerade Alper och medarbetare en metaanalys av data från kliniska prövningar av medicinering med antidepressiva (fas II och III) utförda under perioden 1985 till 2004 [149]. Populationen var personer med psykisk sjukdom, inte epilepsi. Man studerade incidensen av epileptiska anfall i gruppen som behandlades med aktiv substans jämfört med placebo samt incidens i placebogruppen jämfört med siffror från befolkningsstudier. Andra generationen av antidepressiva läkemedel ingick, framför allt SSRI-preparat (samt dessutom klomipramin från första generationen).

Dessa dubbelblinda studier visade sammanfattningsvis att risken för epileptiska anfall var lägre för dem som randomiserats till antidepressiva läkemedel jämfört med placebo, med undantag för bupropion där en måttlig riskökning noterades. Förekomsten av anfall var högre i gruppen som fick placebo jämfört med studier i befolkningen [149]. Det finns enligt denna studie inte hållpunkter för att medicinering med antidepressiva (av den typ som vanligen används idag) skulle ha någon påverkan på benägenheten att få anfall hos personer utan epilepsi – enligt SBU:s genomgång verkar situationen inte vara annorlunda för personer med epilepsi (även om det vetenskapliga underlaget är begränsat). Riskbedömningen vid medicinering av den enskilde patienten bör övervägas i förhållande till de övergripande målen att förbättra livskvaliteten och minska risken för suicid.

Behandling med antipsykotiska läkemedel

SBU har sammanställt forskning om personer med epilepsi som får medicinering mot psykos.

- Det saknas relevanta studier som undersökt om antipsykotiska läkemedel påverkar anfallskontrollen hos personer med epilepsi. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Patientnytta: en möjlig låg risk för försämrad anfallskontroll måste vägas mot den allvarliga risk för ökat lidande och försämrad funktion som uppkommer när en individ med psykos eller jämförbart tillstånd inte får adekvat behandling.

Bakgrund

Det finns samsjuklighet mellan epilepsi och psykossjukdomar. Enligt en systematisk litteraturgenomgång drabbas 5 till 6 procent av personer med epilepsi också av psykos [150] men även omvänt, personer med psykos har ökad benägenhet att få epileptiska anfall.

En psykos som debuterar utan nära tidssamband med anfall ger oftast samma symtombild som annan kronisk psykossjukdom och behandlas enligt samma principer inklusive med neuroleptika. Det kan bli aktuellt att behandla med neuroleptika också vid det som beskrivs som postiktal psykos som uppträder sekundärt till en svår anfallsperiod (ibland efter ett fritt intervall). Dessutom kan symtom som påminner om psykos uppstå under, och vara uttryck för, ett pågående epileptiskt anfall (där EEG-undersökning krävs för att klargöra diagnos). Sådana tillstånd behandlas i första hand med antiepileptika.

Medicinering med neuroleptika (antipsykotiska läkemedel) är ofta ett viktigt led vid behandling av psykos, liksom vid samsjuklighet med epilepsi. Det är dock sällsynt med en tydlig psykosbild som kräver behandling hos barn men kan förekomma hos ungdomar. En annan godkänd indikation för behandling med neuroleptika (risperidon) av barn (från fem år) och ungdomar, är ihållande beteendeproblem (uppförandestörning med aggressivitet) vid intellektuell funktionsnedsättning. Det är också vanligt att dessa barn och ungdomar har autism och ett självskadande beteende.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj, juni och oktober 2016 samt november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med epilepsi och samsjuklighet för vilken behandling med antipsykotiska läkemedel är indicerad.

Intervention: behandling med antipsykotiska läkemedel.

Kontrollgrupp: placebo, ingen behandling, anfallsfrekvens under en jämförelseperiod före intervention.

Utfallsmått: skillnad i antal anfall under ett visst antal dagar efter insättning.

Studietyper: prospektiva observationsstudier eller randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

Det saknas randomiserade och kontrollerade studier som jämför anfallskontrollen i grupper med epilepsi som får behandling med antipsykotiska läkemedel respektive placebo. Det har inte heller gått att identifiera några observationsstudier som uppfyller urvalskriterierna.

Diskussion

Några av de studier som exkluderats kan ändå vara intressanta att beskriva. En studie omfattar 21 barn och ungdomar med epilepsi som behandlades med risperidon [151]. Den vanligaste uppföljningslängden var ett och ett halvt till två år. Behandlingstiden varierade dock från bara två månader till över tre år. Ingen i gruppen fick försämrad anfallskontroll.

I en annan studie gjorde man en journalgenomgång av 150 konsekutivt behandlade patienter med epilepsi som fått behandling med neuroleptika [152]. Som jämförelsegrupp använde man patienter med epilepsi, men utan behov av neuroleptika, matchade för bland annat typ av epilepsi och ålder och så vidare (309 patienter ingick i jämförelsegruppen). Samtliga personer i båda grupperna hade antiepileptisk medicinerings. Anfallskontrollen var signifikant bättre i gruppen som behandlades med neuroleptika jämfört med kontrollgruppen, såväl under som vid avslutad behandlingsperiod på 12 månader. Författarna påpekar att preparatet klozapin inte användes (det var inte tillgängligt när studien gjordes).

Alper och medarbetare presenterade 2007 en metaanalys av data från kliniska fas II- och III-studier av medicinerings med neuroleptika utförda under perioden 1985 till 2004; populationen var personer med psykiatrisk sjukdom, men utan diagnosen epilepsi [149]. Man jämförde incidensen av epileptiska anfall i gruppen som behandlades med olika neuroleptika jämfört med placebo. Incidensen av anfall var klart ökad vid behandling med klozapin. Preparatet klozapin, som är särskilt förknippat med ökad anfallsrisk, har också andra svåra biverkningar och ingår inte bland de läkemedel som i första hand rekommenderas. Klozapin noterades ha en lägre riskökning än olanzapin och quetiapin.

Det framkom ingen skillnad i anfallsfrekvens jämfört med placebo för övriga läkemedel som testades. De äldre läkemedlen, första generationen av antipsykotiska läkemedel, ingick inte i metaanalysen [149]. I gruppen som fick placebo var incidensen av epileptiska anfall förhöjd jämfört med data från befolkningen, vilket stämmer med andra rapporter om samsjuklighet mellan psykos och epilepsi.

Risk för försämrad anfallskontroll måste vägas mot bakgrunden av den risk för ökat lidande och försämrad funktion som uppkommer när en individ med psykos eller jämförbart tillstånd inte får adekvat behandling.

Behandling med centralstimulerande läkemedel

SBU har sammanställt forskning om personer med epilepsi som får centralstimulerande läkemedel. I denna forskning har man undersökt om centralstimulerande läkemedel kan påverka anfallskontrollen hos personer med epilepsi.

- Resultatet visar att det inte föreligger någon tydligt ökad risk för försämrad anfallskontroll vid behandling med centralstimulerande läkemedel av personer med epilepsi. Underlaget medger inte precisering. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Patientnytta: patienter med epilepsi och samtidig ADHD kan erbjudas adekvat läkemedelsbehandling av sin ADHD.

Bakgrund

Huvudsymtomen vid ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) är bristande förmåga att reglera uppmärksamhet, impulser och aktivitetsnivå. Kriterierna för diagnosen ADHD är uppfyllda hos cirka 30 procent av de barn som har epilepsi och det finns flera orsaker till samsjukligheten. Ett exempel är gemensam neurobiologisk bakgrund. Hos barn och vuxna med epilepsi är det viktigt att särskilja andra anledningar till en liknande symtombild. Vid vissa former av epilepsi kan den epileptiska aktiviteten i sig bidra till uppmärksamhetsproblem (som vid absensepilepsi). Symtomen kan också vara en bieffekt till behandling med antiepileptika. Svårigheter av den här formen kan också uppstå eller förvärras som en reaktion på sjukdomen och på grund av andra psykosociala faktorer.

Behandlingen vid ADHD inkluderar familjestöd och föräldraträning, pedagogiska insatser i förskola eller skola samt medicinering, framför allt med centralstimulantia (sympatikomimetika med central verkningsmekanism). Metylfenidat är det som används mest. Ökad tendens till epileptiska anfall kan vara en möjlig biverkan.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under maj, juni och oktober 2016 samt november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med epilepsi och samsjuklighet för vilken behandling med centralstimulerande läkemedel är indicerad.

Intervention: behandling med centralstimulerande läkemedel.

Kontrollgrupp: placebo, ingen behandling, anfallsfrekvens under en jämförelseperiod före intervention.

Utfallsmått: skillnad i antal anfall under ett visst antal dagar efter insättning.

Studietyper: prospektiva observationsstudier eller randomiserade kontrollerade studier.

Resultat

I underlaget ingår två randomiserade kontrollerade studier med cross-over metodik [153,154]. Detta betyder att deltagarna i studien randomiserats till att börja med antingen centralstimulantia (metylfenidat) som tillägg eller placebo som tillägg till antiepileptika. Därefter följer en period utan vare sig centralstimulantia eller placebo så att påverkan från dessa insatser elimineras ("wash-out"). Efter denna period skiftar man grupp så att de som fick placebo under den första perioden nu får centralstimulantia och de som fick centralstimulantia får placebo. Patienterna utgjorde således sina egna kontroller. Båda studierna var dubbel-blinda.

I den första studien behandlades 10 barn med metylfenidat och placebo i vardera fyra veckor med en mellanliggande wash-out-period på två veckor. Inga patienter fick några anfall under studietiden [153].

I den andra studien behandlades 33 barn och ungdomar med metylfenidat i jämförelse med placebo [154]. Det primära målet för studien var att finna god metodik för en större klinisk studie. Det sekundära målet var att bedöma säkerheten vid olika doseringar av metylfenidat med bland annat rapport av anfallsfrekvens. För en tredjedel av patienterna pågick behandlingen med metylfenidat eller placebo i en vecka, för en tredjedel ökades dosen metylfenidat under en andra studievecka och den tredje gruppen fick ytterligare dosökning under en tredje vecka. Vid övergången mellan placebo och metylfenidat fanns en wash-out-period på en vecka. Det inträffade alltför få anfall under studietiden för att säkert kunna bedöma risken för försämrade anfallskontroll under behandling med metylfenidat.

SBU har identifierat tre kohortstudier utan kontrollgrupp men med prospektiv datainsamling under en förberedande observationsperiod (baslinje) och en studieperiod med medicinering med metylfenidat. I den första studierades anfallsfrekvens hos 24 barn under 6 månader före starten och sedan under sex månader med metylfenidat [155]. Samtliga barn hade haft minst två anfall under de sex månaderna före starten. Under perioden med metylfenidat rapporterades ingen försämring för 22 barn medan anfallssituationen försämrades för 2 barn.

Den andra studien omfattade 30 personer med epilepsi vilka behandlades med metylfenidat under en månad [156]. Huvudsyftet var att bedöma den kognitiva effekten. Vid en jämförelse mellan anfallssituation månaden före behandling jämfört med månaden med behandling, konstaterades att situationen inte hade förändrats. Två patienter avbröt dock studien på grund av biverkningar, men inte i beroende på försämring av epileptiska anfall.

I den tredje studien behandlades 30 barn med metylfenidat under två månader [157]. Av dessa hade 25 varit anfallsfria under observationsperioden på två månader före intervention, varav samtliga var fortsatt anfallsfria under behandlingsperioden. Av de fem som inte varit anfallsfria under perioden före behandlingen fick tre en försämrad kontroll under behandlingen.

SBU genomförde inte någon metaanalys eftersom skillnader mellan studiernas upplägg var alltför stora. Sammantaget tyder resultaten på att det inte finns någon tydligt ökad risk för epileptiska anfall vid behandling med metylfenidat av ADHD hos barn och ungdomar med epilepsi. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat.

Den begränsade evidensstyrkan i underlaget beror på att studierna är små, att kvarstående effekt i cross-over studier kan störa tolkningen av effekten av metylfenidat samt att det kan vara svårt att genomföra fullgod blindning på grund av typiska effekter och bieffekter av medicinen.

Diskussion

Hos personer som har diagnosen ADHD är risken att få epilepsi något förhöjd jämfört med förekomsten i befolkningen, och i gruppen med epilepsi är symtom på ADHD vanligt förekommande. För att med säkerhet avgöra om eller i vilken grad risken för epileptiska anfall ökar hos personer med epilepsi vid medicinering med centralstimulantia som metylfenidat, skulle det krävas randomiserade kontrollerade studier med tillräckligt antal deltagare och där patienterna observeras över lång tid. Långtidsstudier med god kvalitet saknas. Långtidseffekterna inklusive biverkningar av behandling med metylfenidat är ofullständigt undersökta också för grupper utan epilepsi.

Resultaten av de inkluderade studierna tyder på att risken är låg för försämrad anfallskontroll när personer med epilepsi får behandling med metylfenidat. All behandling av ADHD måste vara individualiserad med vaksamhet för biverkningar. Risken att enstaka patienter får en försämrad anfallskontroll måste vägas mot de nackdelar som alltför stor återhållsamhet med behandling kan medföra.

7 Kirurgi vid läkemedelsresistens

Bakgrund

Omkring två tredjedelar av dem som medicinerar mot epilepsi blir anfallsfria. Av den resterande tredjedelen får de flesta en tydlig minskning av frekvensen och svårighetsgraden av anfallen, men för en mindre grupp är det svårt att komma till rätta med anfallssituationen. En del personer med läkemedelsresistent epilepsi kan utredas för epilepsikirurgi. Vid denna utredning försöker man kartlägga ett avgränsat område i hjärnan som orsakar anfallen.

I vissa fall leder utredningen till att man kan rekommendera resektiv kirurgi, det vill säga att man tar bort hjärnvävnad i det område där anfallen startar. Utöver resektiv kirurgi finns det andra typer av epilepsikirurgiska ingrepp som har lindrande syfte. Såväl chanserna till förbättring som riskerna med ingreppet bör alltid diskuteras noga i samråd mellan patienten, anhöriga och behandlande team. Målsättningen är anfallsfrihet eller en förbättring av anfallssituationen och en förbättrad livskvalitet.

SBU har utvärderat följande två frågeställningar gällande kirurgisk behandling:

- Vilken effekt har resektiv kirurgi för selekterade patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi jämfört med behandling enbart med antiepileptika?
- Har det betydelse för utfallet om kirurgin utförs tidigare eller senare under sjukdomsförloppet?

Resektiv kirurgi

SBU har sammanställt forskning om personer med läkemedelsresistent epilepsi. I denna forskning har man jämfört effekten av resektiv kirurgi med enbart fortsatt läkemedelsbehandling.

- För selekterade patienter medför resektiv kirurgi att en större andel personer (49 procentenheter) är anfallsfria vid ett till två års uppföljning jämfört med endast läkemedelsbehandling. Det vetenskapliga underlaget är starkt.

Patientnytta: för selekterade patienter med läkemedelsresistent epilepsi ger resektiv kirurgi en stor möjlighet till anfallsfrihet.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningarna genomfördes under augusti 2016 och november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelsresistent epilepsi, studiepopulation fler än 30 personer.

Intervention: resektiv kirurgi som tillägg till antiepileptika.

Kontrollgrupp: behandling enbart med antiepileptika.

Utfallsmått: anfallsfrihet vid ett till två års uppföljning.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier eller observationsstudier med kontrollgrupp.

Resultat

I granskningen ingår åtta studier, varav tre är randomiserade och kontrollerade [158–160] och fem är observationsstudier med kontrollgrupp [161–165]. Slutsatserna baseras på sammanlagt 791 personer.

I samtliga studier hade interventionsgruppen genomgått resektiv kirurgi som behandling av läkemedelsresistent fokal epilepsi. Både interventions- och kontrollgrupp erhöll fortsatt behandling med antiepileptika. Den vanligaste epilepsiformen i både de randomiserade studierna och i observationsstudierna var tinninglobsepilepsi (temporallobsepilepsi).

Två randomiserade och kontrollerade studier hade en population bestående av vuxna och ungdomar (åldersgränserna var över 11 [159] respektive över 15 år [160]) medan en tredje bestod av barn och ungdomar (under 19 år) [158] som genomgått olika epilepsikirurgiska ingrepp. Två observationsstudier avser vuxna [163,165], en inkluderar både barn och vuxna [161] medan en studie uteslutande rör barn [162]. Den femte observationsstudien omfattar personer 15 till 60 år [164]. Resultaten redovisas i Tabell 7.1.

I tabellen framgår att resektiv kirurgi för selekterade patienter, leder till att en större andel är anfallsfria vid ett till två års uppföljning. Den sammanvägda skillnaden är 49 procentenheter i de randomiserade och kontrollerade studierna och 62 procentenheter i observationsstudierna. Andelsskillnaderna är 0,49 respektive 0,62 med motsvarande konfidensintervall från 0,33 till 0,65 respektive 0,51 till 0,73. Effekten var statistiskt säkerställd till fördel för kirurgi i alla de enskilda studierna. Det vetenskapliga underlaget är starkt. Effekten var statistiskt säkerställd till fördel för kirurgi i samtliga enskilda studier.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad	Evidensstyrka GRADE
Anfallsfrihet vid ett års uppföljning	Intervention Resektiv kirurgi Kontroll Ingen resektiv kirurgi Randomiserade studier 234 (3)	RD 0,49 (0,33 till 0,65)		
Anfallsfrihet vid 1 till 2 års uppföljning	Intervention Resektiv kirurgi Kontroll Ingen resektiv kirurgi Observationsstudier 561 (5)	RD 0,62 (0,51 till 0,73)		
Anfallsfrihet vid 1 till 2 års uppföljning	Intervention Resektiv kirurgi Kontroll Ingen resektiv kirurgi Totalt 795 (8)			Stark ⊕⊕⊕⊕ Bedömningen av evidensstyrka baseras på samtliga studier.

Tabell 7.1
Resektiv kirurgi jämfört med enbart läkemedelsbehandling.

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad

Diskussion

Studiepopulationen som ingår i denna granskning består av en selekterad grupp av patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi, vilka bedömts som lämpliga kandidater för epilepsikirurgi utifrån en prekirurgisk utredning. Den vanligaste epilepsitypen i studiepopulationen är tinninglobsepilepsi (temporallobsepilepsi) som också är den vanligaste orsaken till läkemedelsresistens, men andra epilepsityper är också representerade i en av de ingående studierna.

Eftersom endast två studier utvärderar kirurgi uteslutande på barn, har inte separata bedömningar av utfallsmåtten för barn respektive vuxna gjorts [158,162].

De två studierna indikerar att utfallet för anfallsfrihet hos barn är jämförbart med utfallet hos vuxna. Barn med tinninglobsepilepsi utgjorde en mindre del av den populationen. Barn som är aktuella för epilepsikirurgi har ofta epilepsifokus i andra lobar eller i större delen av ena hjärnhalvan, varför det är vanligt med andra typer av operationer än tinninglobskirurgi. I en studie med data för barn från det Svenska Nationella Epilepsikirurgiregistret (Swedish national epilepsy register, SNESUR) [166] hade 53 procent av de opererade barnen varit anfallsfria sedan operationen vid uppföljning två år efter kirurgi [167], vilket stöder bedömningen att även barn har god effekt av kirurgi.

De randomiserade och kontrollerade studierna har en uppföljningstid på ett eller två år, varför detta utfallsmått också använts för de ingående observationsstudierna. Det är förstås angeläget att utvärdera utfallet på längre sikt men det är varken etiskt eller praktiskt att genomföra randomiserade långtidsuppföljningar. Detta förklarar varför långtidsuppföljningar efter epilepsikirurgi som regel är observationsstudier, varav de flesta saknar kontrollgrupp. Ett undantag är långtidsuppföljningen (fem eller tio år) som baseras på det svenska kvalitetsregistret SNESUR, som visar en statistiskt säkerställd skillnad vad gäller bestående anfallsfrihet hos de opererade jämfört med en kontrollgrupp bestående av patienter som utretts men som inte bedömts vara lämpliga för resektiv kirurgi och som därför enbart behandlats med läkemedel [167].

Vid granskningen var anfallsfrihet det primära utfallsmåttet, men även andra utfallsmått redovisas i studierna. Bland annat uppmättes signifikanta effekter på studiedeltagarnas livskvalitet i kirurgigruppen jämfört med kontrollgruppen i de randomiserande studierna [158–160]. Statistiskt säkerställda effekter avseende livskvalitet uppmättes också i vissa av observationsstudierna [161, 162, 165].

Effekter i form av minskad eller ökad användning av antiepileptika hos studiedeltagarna redovisas inte i de inkluderade studierna. För att utvärdera sådana effekter behövs sannolikt längre uppföljningstid än ett eller två år. I den tidigare nämnda svenska registerstudien hade 86 procent av barnen respektive 43 procent av de vuxna som var bestående anfallsfria 10 år efter epilepsioperationen slutat med epilepsiläkemedel, jämfört med ingen av de anfallsfria i kontrollgruppen [167].

De positiva effekter som resektiv kirurgi leder till ska vägas mot negativa effekter i form av komplikationer och biverkningar. Negativa effekter har dock inte utvärderats systematiskt utifrån de ingående studierna eftersom sådana utfall är sällsynta och lämpar sig bättre att utvärdera utifrån registerstudier och andra stora observationsstudier. Exempelvis har risken för allvarliga kirurgiska eller neurologiska komplikationer (som kvarstår mer än tre månader och påverkar individens dagliga liv) uppskattats till tre procent utifrån det svenska kvalitetsregistret SNESUR med data från 865 kirurgiska ingrepp utförda 1996 till 2010 [163]. Risken för övergående mindre allvarliga komplikationer var i samma studie 7,5 procent.

Bland kirurgiska komplikationer återfanns infektioner, blödningar, lungemboli (blodpropp i lungan), hydrocefalus (läckage av ryggvätska och hjärnödem).

De vanligaste neurologiska komplikationerna var förlamningstillstånd, känselbortfall, synfältpåverkan, hjärnnervspåverkan och språkpåverkan. Inget fall av perioperativ död inträffade i den kohorten.

Vid epilepsikirurgi finns också en risk för förväntade negativa effekter på grund av resektioner i eller nära områden med viktiga funktioner. Ett exempel på det är att vid det största epilepsikirurgiska ingreppet – hemisfärotomi – där en hel hjärnhalva kopplas ur, kan den hemipares (halvsidiga förlamning) som alltid föreligger preoperativt förvärras något. Detta diskuteras alltid noga i den preoperativa rådgivningen. I studien utförd av Dwivedi och medarbetare anges en mycket högre komplikationsrisk än i de övriga randomiserade och kontrollerade studierna vilket beror på att dessa förväntade negativa effekter medräknats [158].

Tidigare respektive senare resektiv kirurgi

SBU har sammanställt forskning om personer med läkemedelsresistent epilepsi. I denna forskning har man utvärderat effekten av tidigare kirurgi jämfört med senare kirurgi.

- Vid läkemedelsresistent epilepsi medför tidigare resektiv kirurgi på selekterade patienter, att en större andel personer blir anfallsfria jämfört med senare resektiv kirurgi. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.

Patientnytta: för selekterade patienter med läkemedelsresistent epilepsi ger tidigare resektiv kirurgi en något större möjlighet till anfallsfrihet.

Bakgrund

En viktig fråga är om tiden från patientens sjukdomsdebut till dess att resektiv kirurgi utförs (epilepsidurationen) har betydelse för utfallet efter operationen. De flesta patienter som genomgår epilepsikirurgi har haft sin epilepsi halva livet. Om kort tid till operation medför att fler blir anfallsfria i jämförelse med om tiden till operation är längre, så motiverar detta tidig utredning och behandling.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under augusti 2016 och november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelsresistent epilepsi, studiepopulation fler än 30 personer.

Intervention: resektiv kirurgi som tillägg till antiepileptika vid olika tidpunkter från epilepsidebut.

Jämförelse: olika tid (duration) som förklarande variabel.

Utfallsmått: andel anfallsfria patienter vid tidigare kirurgi jämfört med senare kirurgi (uppföljningstid tidigast ett år efter kirurgi¹). Samband² mellan preoperativ sjukdomstid och anfallsfrihet. Skillnad i förekomst av komplikationer vid tidigare jämfört med senare kirurgi eller samband mellan komplikationer och preoperativ sjukdomstid.

Övriga villkor: studier har exkluderats om de som utfallsmått enbart jämfört medelvärden av duration i grupper uppdelat på anfallsfria eller icke anfallsfria patienter efter kirurgi.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier och observationsstudier.

Resultat

I granskningen ingår 24 observationsstudier med data från patientjournaler, lokala databaser eller prospektiva nationella register. Slutsatserna baseras på 3 418 personer för effektmåttet anfallsfrihet efter kirurgi.

Studiepopulationerna består av personer med läkemedelsresistent fokal epilepsi av varierande duration, vilka genomgått resektiv kirurgi. Område som resekerats och kirurgisk metod varierar mellan studierna liksom studiepopulationens ålder. Patienternas epilepsiduration varierar i studierna från ett år upp till över 20 år. Ingen studie identifierades som rapporterar skillnad i förekomst av komplikationer i relation till epilepsiduration (epilepsins varaktighet). De inkluderade studierna hade olika typer av studiedesign men alla undersökte sambandet mellan preoperativ sjukdomstid och utfallsmåttet anfallsfrihet efter operation.

Resultaten redovisas i Tabell 7.2. Den absoluta skillnaden, avseende andelen anfallsfria om man jämför kortare tid till operation än tio år med längre tid än tio år, är 0,15 till fördel för kortare tid jämfört med längre tid. Ett konfidensintervall på 95 procent går här från 0,05 till 0,25. Andelskillnaden på 0,15 motsvarar en skillnad på 15 procentenheter. Om man jämför kortare tid än fem år med längre tid än fem år är skillnaden 17 procentenheter till fördel för kortare tid. Andelskillnaden är därmed 0,17 med ett konfidensintervall från 0,07 till 0,27. Om tidsgränsen sätts till 20 år blir skillnaden 19 procentenheter till fördel för operation inom 20 år jämfört med operation efter 20 år. Den absoluta andelsskillnaden är 0,19 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,07 till 0,32.

Sammantaget visar resultaten från de inkluderade studierna att tidigare kirurgi medför fler anfallsfria personer än senare.

¹ Undantag har gjorts om endast en mindre andel av patienterna hade en kortare uppföljningstid.

² Oddsquot, riskquot, hasardquot, korrelation eller liknande.

Vid evidensgraderingen gjordes en generell bedömning avseende jämförelsen mellan tidigare och senare utförd kirurgi, med den narrativa bedömningen och metaanalyserna som underlag. Alla studier som ligger till grund för evidensbedömningen kunde inte användas i metaanalyserna på grund av skillnader i studiedesign. Bedömningen utgick från evidensstyrkan begränsad, eftersom utgångsmaterialet bestod av observationsstudier. Materialet är heterogent med avseende på populationens ålder, kirurgisk metod och statistiska modeller som använts i studierna. Om det funnits bakomliggande orsaker som samtidigt bidrar till tidig operation och till anfallsfrihet, så kan en snedvridning uppstå. Dessa omständigheter bedömdes dock inte motiverar några avdrag utöver det generella avdrag på två som görs initialt för observationsstudier.

I den ursprungliga frågeställningen ingick också att bedöma effekter på förekomst av komplikationer i relation till epilepsiduration. Eftersom ingen studie identifierades som redovisade detta utfallsmått är det vetenskapliga underlaget otillräckligt angående denna fråga.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Anfallsfrihet	Intervention Duration <2 år Kontroll Duration >2 år 288 (3)	RD 0,15 (0,06 till 0,24)	RR 1,20 (1,05 till 1,39)		
Anfallsfrihet	Intervention Duration <5 år Kontroll Duration >5 år 551 (4)	RD 0,17 (0,07 till 0,27)	RR 1,24 (1,08 till 1,42)		
Anfallsfrihet	Intervention Duration <10 år Kontroll Duration >10 år 1 147 (9) ¹	RD 0,15 (0,05 till 0,25)	RR 1,24 (1,07 till 1,44)		
Anfallsfrihet	Intervention Duration <20 år Kontroll Duration >20 år 346 (3)	RD 0,19 (0,07 till 0,32)	RR 1,33 (1,08 till 1,65)		

Tabell 7.2
Kirurgi utförd tidigare under sjukdomsförloppet jämfört med senare.

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 7.2
fortsättning

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Anfallsfrihet	Intervention Duration <5 år	RD 0,21 (0,14 till 0,29)	RR 1,32 (1,19 till 1,46)		
	Kontroll Duration >10 år				
	430 (4)				
Anfallsfrihet ²	Intervention Tidigare operation			Begränsad ⊕⊕○○	-2 observationsstudier
	Kontroll Senare operation				
	3 418 (24)				

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

¹ En studie med data före och efter 12,5 års duration har inkluderats [164].

² Sammanvägd bedömning av alla ingående studier med stöd från metaanalyser avseende 2, 5, 10 och 20 års duration.

Femton studier redovisade var för sig skillnader som var statistiskt säkerställda till fördel för tidigare kirurgi. Detta gäller i åtminstone en av analyserna per studie [167–181]. Flera av dessa studier rapporterade olika analyser från samma studiepopulation (t.ex. en riskkvot av två olika grupper och en regressionsanalys från samma material) och i några fall var endast en av de redovisade analyserna statistiskt säkerställd.

Ytterligare fem studier redovisade en skillnad till fördel för tidigare kirurgi men som inte var statistiskt säkerställd [173,182–185]. Två studier rapporterade att det inte fanns något samband [186,187], en studie rapporterade att det inte fanns något signifikant samband (utan ytterligare information [188]) och en studie redovisade ett omvänt samband till fördel för senare utförd kirurgi [189]. Denna studie granskades ytterligare men inga uppenbara förklaringar till resultatet identifierades.

Diskussion

Det är viktigt att notera vid tolkningen av resultaten, att endast en generell bedömning har gjorts och att effekten av tidigare jämfört med senare kirurgi kan påverkas av exempelvis studiepopulationens ålder och orsaken till epilepsin. Detta har inte analyserats i denna granskning. Inte heller har någon bedömning gjorts avseende vilken tidpunkt som är optimal för att utföra resektiv epilepsikirurgi. En sådan bedömning skulle behöva ta hänsyn även till andra utfallsmått som till exempel barns utveckling samt kognitiv och social funktion både för barn och vuxna.

8 Annan behandling vid läkemedelresistent epilepsi

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av mediciner är det många som fortsätter att ha anfall trots läkemedelsbehandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan andra kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger dagligen. Om en person har provat två adekvata läkemedel i tillräckligt höga doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, kallas det läkemedelresistens. Flertalet fortsätter ändå att pröva antiepileptika i olika kombinationer, några är lämpliga för kirurgisk behandling medan det för andra kan bli aktuellt med ketogen kostbehandling eller neurostimulerande behandling.

Ketogen kost

SBU har sammanställt forskning om personer med läkemedelsresistent epilepsi. I denna forskning har man jämfört effekten av ketogen kost som tillägg till antiepileptika med standardkost och antiepileptika.

- Ketogen kost till barn och ungdomar medför att en större andel personer (38 procentenheter) får minst en halvering av anfallsfrekvensen. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.
- Underlaget för vuxna är otillräckligt.

Patientnytta: ketogen kost är ett behandlingsalternativ för selekterade barn och ungdomar med läkemedelsresistent epilepsi som inte är lämpliga för resektiv kirurgi.

Bakgrund

En alternativ tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn är ketogen kost, en specialkost som innehåller mycket fett, tillräckligt med protein och lite kolhydrater. Kroppen ändrar då energiomsättning och använder fett i stället för kolhydrater som huvudsaklig energikälla.

I den klassiska ketogena kosten beräknar en dietist ett individuellt kostupplägg för varje barn och tar fram måltidsförslag. Kostregimen kan innehålla olika hög andel fett vilket uttrycks som kvoten fett i förhållande till protein och kolhydrater. Kvoten 4:1 är striktast, men ofta används en lägre kvot på 2:1. Fettet kan ges i form av långa eller medellånga triglycerider (long chain triglycerides, LCT respektive medium chain triglycerides, MCT) eller en blandning av dessa.

En mindre strikt variant som ofta används till äldre barn och vuxna är så kallad modifierad Atkinsdiet (MAD). Där komponerar man måltiderna själv men begränsar kraftigt mängden kolhydrater per dag. En annan ännu mindre strikt diet vid epilepsi är så kallad lågt-glykemiskt-index-kost, där mängden kolhydrater är mindre begränsad, men man intar bara kolhydrater med lågt glykemiskt index som ger långsammare blodsockerstegring.

I tillägg till den ketogena kosten får barnet nödvändiga vitaminer och mineraler och för att utesluta vissa sjukdomar som kan försämrats av ketogen kost. Det görs även en provtagning innan behandlingen inleds. Behandlingen kräver en mycket detaljerad instruktion, kontroll och uppföljning av vad barnet äter. Ketogen kost ställer stora krav på engagemang från närstående och förskola eller skola samt stöd från ett team av specialister med dietist, läkare och sjuksköterska, särskilt vid start av behandlingen. Behandlingen kan utvärderas efter cirka tre månader och avslutas om den inte har haft tydlig effekt på anfallen. Vid förbättring brukar man fortsätta med behandlingen i ett par år. En del kan avsluta ketogena kostbehandlingen med bibehållen anfallsförbättring eller anfallsfrihet, medan andra försämrats igen.

Behandlingen har huvudsakligen använts på barn, men det har länge saknats randomiserade kontrollerade studier. I retrospektiva uppföljningar har man funnit att en fjärdedel av barnen haft mycket god effekt av behandlingen (anfallsfria eller 90 procent reduktion av anfallsfrekvens) efter ett års behandling med en kvarstående effekt efter tre till sex år [190,191]. Endast ett fåtal mindre observationsstudier på vuxna patienter med läkemedelsresistent epilepsi har publicerats fram till 2017 [192,193].

Ketogen kost används också vid vissa behandlingsbara neurometabola sjukdomar såsom pyruvatdehydrogenasbrist (PDH-brist, pyruvate dehydrogenase complex deficiency) och GLUT1-defekt (glucose transport protein type 1 deficiency syndrome), där epilepsi kan vara ett av symtomen [11,12]. Vid dessa sjukdomar fortsätter man med behandling upp i vuxen ålder. De olika varianterna av ketogen kost har ingått i underlaget till SBU-rapporten.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under juni 2016 och november 2017.

De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelsresistent epilepsi.

Intervention: ketogen kost som tillägg till antiepileptika.

Kontrollgrupp: fortsatt antiepileptika (utan ketogen kost).

Utfallsmått:

- andel med minst en halvering av anfallsfrekvensen efter införandet av ketogen kost.
- skillnad i förekomst av biverkningar efter införandet av ketogen kost.

Studietyper: randomiserade kontrollerade studier.

Litteratursökningen bygger på samma sökstrategi som i den systematiska översikten gjord av Martin och medarbetare [199]. En del av studierna som ingår i den systematiska översikten har dock exkluderats för att kontrollgruppen också fått någon form av ketogen kost.

Resultat

I granskningen ingår fem randomiserade kontrollerade studier [190–194]. Slutsatserna för antal patienter med minst 50 procent reduktion av anfallsfrekvens från baslinjen baseras på 385 barn och ungdomar i åldern 2 till 18 år [194–197] och 66 vuxna [198]. Interventionsgrupperna fick ketogen kost som tillägg till antiepileptika. Kontrollgrupperna fick enbart antiepileptika.

Man har använt olika varianter av ketogen kost. I Lambrechts och medarbetares studie använde man huvudsakligen MCT [194]. I studien gjord av Sharma och medarbetare [196,197] använde man en förenklad MAD, där man ersatt kraven på vägning av ingredienser till måttenheter av i Indien välkända ingredienser och man gav också recept samt en enkel, på bilder baserad instruktionsbok [192]. I Zare och medarbetares studie använde man enbart MAD [198], medan personerna i Neals och medarbetare studie fick hälften klassisk (LCT) och hälften MCT [195].

I Tabell 8.1 framgår att ketogen kost till barn och ungdomar som får anti-epileptika medför en större andel med minst en halvering av anfallsfrekvensen (38 procentenheter) i jämförelse med standardkost. Den absoluta skillnaden i andelar mellan grupperna är 0,38 till fördel för ketogen kost med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,30 till 0,46. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt. Underlaget för vuxna är otillräckligt eftersom det endast finns en enda liten studie. Det vetenskapliga underlaget medger inte att olika typer av ketogen kost jämförs mot varandra.

Tabell 8.1
Ketogen kost och anti-epileptika jämfört med standardkost och anti-epileptika.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Andel patienter (barn) med $\geq 50\%$ anfallsreduktion	Intervention Ketogen kost	RD 0,38 (0,30 till 0,46)	RR 5,01 (3,11 till 8,08)	Måttlig $\oplus\oplus\oplus\circ$	-1 studie-kvalitet
	Kontroll Ingen ketogen kost				-1 överförbarhet
	Randomiserade studier 385 (4)				+1 effektstorlek Ingen studie var blindad. Ett litet antal deltagare som kanske inte är representativt
Andel patienter (vuxna) med $\geq 50\%$ anfallsreduktion	Intervention Ketogen kost	RD 0,35 (0,19 till 0,52)	Kan ej skattas då antalet händelser i kontrollgruppen är noll	Otillräcklig $\oplus\circ\circ\circ$	-3 endast en liten studie
	Kontroll Ingen ketogen kost				
	Randomiserade studier 66 (1)				

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

I studierna har man rapporterat att ketogen kost gav biverkningar i form av förstopning hos en stor andel av deltagarna [195–198]. Kräkningar, kraftlöshet, hunger, anorexi, diarré, smärtor i magregionen, trötthet, nedre luftvägsinfektioner och metabol störning var andra rapporterade biverkningar. I vuxenstudien har inte biverkningar redovisats [198]. Biverkningar av ketogen kost på längre sikt har inte utvärderats i någon av de inkluderade studierna. En sammanvägd bedömning av rapporterade biverkningar var inte möjlig att genomföra då de inte var rapporterade på samma sätt i de inkluderade studierna.

Samtliga studier [194–198] visar att en stor andel barn, ungdomar och vuxna får åtminstone en halvering av antal anfall med tillägg av ketogen kost i jämförelse med endast läkemedelsbehandling efter två [198], tre [195–197] eller fyra månaders behandling [194]. SBU bedömer att det finns ett måttligt starkt

vetenskapligt stöd för att barn och ungdomar får färre antal epileptiska anfall vid tillägg av ketogen kost.

Två GRADE-avdrag gjordes för studiekvalitet och överförbarhet på grund av att deltagarna inte var blindade för vilken behandling de fick och att det var få personer som ingick i studierna. Ett GRADE-tillägg gjordes för den stora effekten på anfallsreduktion som uppnåddes vid tillägg av ketogen kost. Detta resulterade i totalt ett GRADE-avdrag.

Diskussion

Majoriteten av barn och ungdomar som är aktuella för behandling med ketogen kost har en mycket svårbehandlad epilepsi med dagliga anfall eller minst sju per anfall per vecka. Detta gäller även de barn och unga som ingår i SBU:s underlag. Deltagarna i vuxenstudien hade också läkemedelsresistent epilepsi men inte lika hög anfallsfrekvens som barn och ungdomsstudierna [198]. I vuxen-studien klassificerades epilepsin som fokal respektive generaliserad, men orsaken angavs inte.

Det finns svagheter i barn och ungdomsstudierna som bör nämnas. I en studie är skillnaderna betydande i hur patienter med olika orsaker till sin epilepsi (genetisk respektive strukturell) fördelats mellan interventions- och kontrollgruppen [194]. I En annan studie har man inte tydligt redovisat denna fördelning [195]. Dessutom redovisas resultat enbart på de patienter som fullföljt studien [194,195]. SBU har emellertid gjort en omräkning som kompenserar för detta (intent-to-treat).

En sammanställd analys och evidensgradering av biverkningar som ketogen kost gav upphov till kunde inte genomföras på grund av olikheter i rapportering mellan studierna. Biverkningar från magtarmkanalen är dock vanliga. De granskade studierna har inte rapporterat biverkningar på längre sikt.

I de fall där bedömningen är att ungdomar med god effekt av ketogen kost måste fortsätta med denna behandling efter 18 års ålder, är det trots det otillräckliga vetenskapliga underlaget viktigt att behandlingen inte avbryts för att patienten når vuxen ålder.

Resultaten i studierna rörande barn och unga har inte vägts samman med resultaten i vuxenstudierna. Det kan dock nämnas att effekten i vuxenstudien motsvarar effekten i barn och ungdomsstudierna. Skälet till att inte väga samman resultaten rörande vuxna med resultaten för barn och ungdomar har att göra med två populationernas lämpligt att behandlas med ketogen kost. Det framgår tydligt att populationerna i barn och ungdomsstudierna kan vara lämpliga för ketogen kost. I vuxenstudien är emellertid populationen inte tillräckligt tydligt beskriven för att det ska vara möjligt att bedöma denna lämplighet. Dessutom beskrevs inte orsakerna till den bristande följsamheten i vuxenstudien. En orsak kan ha varit svårigheter att inta kosten och kan ha varit oacceptabla biverkningar.

Ketogen kostbehandling till barn har förekommit länge, även om det först på senare år kommit randomiserade kontrollerade studier. Eftersom det finns positiva resultat rörande vuxna kan det kanske bli aktuellt att starta ketogen kostbehandling även av dem, alltså vuxna med läkemedelsresistent epilepsi. Det behövs dock fler randomiserade studier på vuxna.

De skandinaviska erfarenheterna av behandling av läkemedelsresistent epilepsi med ketogen kost på barn har presenterats i en retrospektiv deskriptiv studie [199]. Totalt behandlades 315 barn under en tioårsperiod. Flertalet av barnen hade flera funktionsnedsättningar och cirka hälften av dem hade tio eller fler epileptiska anfall dagligen. Majoriteten hade intellektuell funktionsnedsättning, hälften hade autism och hälften motorisk funktionsnedsättning. Av de 315 barnen följdes 290 barn i två år, 120 hade fortsatt med ketogen kost under hela perioden. En tiondedel av de 290 blev anfallsfria, och en knapp femtedel hade mer än 50 procent reduktion av anfallsfrekvensen.

Till SBU rapporten har inte underlag tagits fram för att jämföra olika typer av kost. Det kan dock nämnas att klassisk ketogen kost jämförts med MCT och funnit dem likvärdiga i en randomiserad studie både vad gäller effekt och biverkningar [200].

Vagusnervstimulering (VNS)

SBU har sammanställt forskning om personer med läkemedelsresistent epilepsi. I denna forskning har man jämfört effekten av högre (förmodat terapeutisk) vagusnervstimulering (VNS) som tillägg till antiepileptika med lägre (förmodat subterapeutisk) VNS och antiepileptika.

- Vagusnervstimulering som tillägg till AED vid läkemedelsresistent epilepsi hos ungdomar och vuxna, medför en större andel personer med minst en halvering av anfallsfrekvensen jämfört med endast AED. Det vetenskapliga underlaget är måttligt starkt.

Patientnytta: VNS innebär en viss möjlighet till anfallsreduktion hos ungdomar och vuxna med läkemedelsresistent epilepsi.

Bakgrund

En möjlig tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi är vagusnervstimulering (VNS). Syftet med VNS-behandlingen är att minska antalet anfall, reducera anfallens längd och minska anfallens svårighetsgrad. Den ersätter inte läkemedelsbehandling eller epilepsikirurgisk behandling. Behandling med vagusnervstimulator, VNS, innebär att en liten medicinteknisk apparat, liknande en pacemaker, opereras in under vänster nyckelben. Den sänder regelbundet elektriska impulser via en elektrod till den vänstra vagusnerven på halsen. Signalerna från denna pacemaker når hjärnan via vagusnerven och förmodas bromsa nervcellsaktivitet som kan ge upphov till epileptiska anfall.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under augusti 2016 och november 2017. De studier som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelsresistent epilepsi.

Intervention: behandling med vagusnervstimulering (VNS) som tillägg till antiepileptika.

Kontrollgrupp: behandling med antiepileptika (och inopererad VNS med förmodat subterapeutisk stimulering).

Utfallsmått:

- andel med minst en halvering av anfallsfrekvens efter införandet av VNS-stimulering.
- skillnad i förekomst av biverkningar efter införandet av VNS-stimulering.

Studietyper: kontrollerade prospektiva studier med eller utan randomisering.

Resultat

I granskningen ingår tre randomiserade kontrollerade studier [201–203]¹. Resultaten omfattar 348 personer, varav 38 inom intervallet fyra till 18 år, 114 inom 13 till 60 år och 196 som var tolv år eller äldre. Interventionsgrupperna och kontrollgrupperna fick båda inopererade vagusnervstimulatorer med elektroder. Interventionsgruppen fick hög stimulering av vagusnerven medan kontrollgruppen fick låg stimulering (den låga nivån valdes med syfte att inte ge någon terapeutisk effekt).

Behandlingstiden pågick 12 till 20 veckor. Effekterna som redovisas avser alltså relativt korta behandlingstider och det saknas data från randomiserade kontrollerade studier av långtidseffekten. Studierna i detta underlag har inte mätt anfallsfrihet utan anfallsreduktion med 50 procent eller mer.

¹ I studier där blindningen bröts efter en viss tid och kontrollgruppen fick samma behandling som interventionsgruppen, så ingår endast resultaten från den första blindade fasen.

Tabell 8.2
Vagusnervstimulering (VNS) som tillägg till antiepileptika jämfört med enbart antiepileptika.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE	Kommentar
Andel patienter (barn) med ≥ 50 % anfallsreduktion	Intervention VNS	RD 0,05 (-0,30 till 0,19)	RR 0,75 (0,19 till 2,91)	Otillräcklig $\oplus\circ\circ\circ$	-3 endast en studie
	Kontroll Ingen VNS				
	38 (1)				
Andel patienter (vuxna, unga) med ≥ 50 % anfallsreduktion	Intervention VNS	RD 0,12 (0,02 till 0,22)	RR 1,77 (1,12 till 2,80)	Måttligt stark $\oplus\oplus\oplus\circ$	-1 för bristande precision
	Kontroll Ingen VNS				
	310 (2)				
Andel patienter (vuxna, unga, barn) med ≥ 50 % anfallsreduktion	Intervention VNS	RD 0,09 (-0,01 till 0,20)	RR 1,61 (1,00 till 2,60)	Otillräcklig $\oplus\circ\circ\circ$	Skillnaden är inte statistiskt säkerställd OR ger 1,81 (95 % KI, 0,98 till 3,36).
	Kontroll Ingen VNS				
	310 (3)				

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

Resultaten redovisas i Tabell 8.2. Endast en studie i underlaget har med barn under 12 år [198]. Denna studie är liten och visar inte någon statistiskt säkerställd effekt av VNS. Evidensstyrkan är därmed otillräcklig.

Det sammanvägda resultatet av studier på vuxna och ungdomar visar att VNS som tillägg till antiepileptika medför att en större andel (12 procentenheter) får åtminstone en halvering av anfallsfrekvensen i jämförelse med endast läkemedelsbehandling [201,203]. Evidensstyrkan är måttlig. Den absoluta andelsskillnaden är 0,12 med ett konfidensintervall på 95 procent från 0,02 till 0,22 medan den relativa andelsskillnaden är 1,77 med ett intervall från 1,12 till 2,80.

En sammanvägning av samtliga studier i alla åldersgrupper medför att den absoluta skillnaden (9 procentenheter) inte är statistiskt säkerställd [201,202]. Andelsskillnaden är 0,09 och konfidensintervallet på 95 procent går från -0,01 till 0,20. Den relativa andelsskillnaden är ett statistiskt gränsfall. Skillnaden är 1,61 och intervallet går från 1,00 till 2,50. Om Oddsquot används istället är skillnaden inte statistiskt säkerställd. Evidensstyrkan är därmed otillräcklig.

De inkluderade studierna rapporterade biverkningar i form av röstförändringar, hosta eller heshet, smärta (hals, runt implantatet, muskel), dyspné, infektion, feber, huvudvärk, parestesier, illamående, dyspepsi, faryngit och beteendeförändringar [201,202]. Resultaten i en registerstudie utan kontrollgrupp kan komplettera bilden om biverkningar [204]. I denna studie rapporteras att nästan fyra procent av patienterna fick operera om implantatet inom ett år, efter ytterligare ett år tillkom drygt tre procent. Inom de första 30 dagarna hade mindre än 2 procent av patienterna någon form av komplikation.

Vid bedömning av evidensstyrkan av huruvida vuxna och ungdomar får större andel med minst 50 procents anfallsreduktion vid tillägg av VNS till antiepileptika finns det måttligt starkt vetenskapligt stöd. Ett avdrag gjordes enligt GRADE för precision på grund av att den sammanvägda effekten inte tydligt visade på en bättre effekt av VNS-behandling, det vill säga nya studier kan påverka resultatet i någon riktning.

Diskussion

Sedan VNS introducerades som behandling har rapporter kommit att effekten ofta blir bättre över tid. I de randomiserade och kontrollerade studier som redovisas här har man valt att låta den blindade delen av studien brytas efter tre månader. Den öppna delen av studierna talar för att effekten kan öka med tiden, men man måste vid bedömningen av dessa resultat ta i beaktande att behandlingen med antiepileptika kan ha ändrats och att kontrollgrupp saknas [201]. I studien på barn hade 26 procent minst en halvering av anfallsfrekvensen i slutet av tilläggsfasen på 19 veckor. Av 198 barn som deltog i den blindade fasen av studien, fullföljde 86 procent behandling i 15 månader – 39 procent hade då >50 procent minskning av anfallsfrekvensen [206].

I en liten prospektiv observationsstudie på barn fem till tolv år med läkemedelsresistent epilepsi och flera anfallstyper (Lennox-Gastauts syndrom och liknande tillstånd) använde man utfallsmåttet halvering av anfallsfrekvensen för en av anfallstyperna [207]. Detta utfallsmått gör studien svår att jämföra med andra.

Det är inte tydligt vad som är den optimala stimuleringen med VNS vad gäller strömstyrka, pulsvidd, frekvens och på eller av cykler. Inställningarna på stimuleringen är varierade både mellan individerna i studierna och mellan studierna.

Djup hjärnstimulering (DBS)

SBU har sammanställt forskning om personer med läkemedelsresistent epilepsi. I denna forskning har man jämfört effekten av djup hjärnstimulering (i thalamus) som tillägg till enbart läkemedelsbehandling.

- För vuxna kan djup hjärnstimulering medföra en något större minskning av anfallsfrekvensen. Underlaget medger ingen precisering. Det vetenskapliga underlaget är begränsat.
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att kunna bedöma om djup hjärnstimulering till vuxna medför någon skillnad avseende andel personer med minst 50 procents anfallsreduktion. Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt.

Patientnytta: DBS kan bli ett framtida behandlingsalternativ för selekterade personer med läkemedelsresistent fokal epilepsi som inte är lämpliga för resektiv kirurgi.

Bakgrund

Även om de flesta som får epilepsi blir hjälpta av mediciner är det många som fortsätter att ha anfall trots läkemedelsbehandling. En del kan ha anfall med årslånga mellanrum medan några kan ha så svår epilepsi att de får anfall flera gånger varje dag. Om en person har provat två adekvata läkemedel i tillräckligt höga doser, ensamt eller i kombination, utan att bli anfallsfri, kallas det läkemedelresistens. I sådana fall behövs andra behandlingsmetoder.

Djup hjärnstimulering (DBS) är sedan ett par decennier en väletablerad behandling vid rörelserubbningar som till exempel Parkinsons sjukdom. Metoden har också prövats vid epilepsi med stimulering av flera olika målområden, framför allt i främre thalamuskärnan eller hippocampus. Det finns två större randomiserade och kontrollerade studier, en med DBS i främre thalamuskärnan och en med så kallad respons-stimulering i hippocampus. Den senare metoden är inte godkänd för europeiskt bruk och har därför inte ingått i SBU:s bedömningen.

Efter noggrann kartläggning av hjärnan med magnetresonanstomografi (MRT), opereras elektroder in i ett visst område i hjärnan, med så kallad stereotaktisk operation. De kopplas till en pacemaker som opereras in under huden, vid nyckelbenet eller bålen. Stimuleringspunkt och stimuleringsparametrar individanpassas och ställs in på stimulatorn.

Litteratursökning och urvalskriterier

Litteratursökningen genomfördes under juni och augusti 2016 samt under november 2017. Den studie som har inkluderats uppfyller följande villkor:

Population: personer med läkemedelresistent epilepsi².

Intervention: djup hjärnstimulering (DBS) som tillägg till antiepileptika.

Kontrollgrupp: antiepileptika (utan DBS).

Utfallsmått:

- anfallsfrekvens
- andel personer med minst en halvering av anfallsfrekvens
- andel anfallsfria personer
- förekomst av kirurgiska, neurologiska komplikationer, respektive biverkningar.

Studietyper: randomiserade och kontrollerade studier

² Minst två adekvata antiepileptika i relevanta doser som monoterapier eller kombination.

Resultat och diskussion

I granskningen ingår en randomiserad och kontrollerad studie med DBS i främre thalamuskärnan [208]. Resultaten baseras på 108 personer (18–65 år) vad gäller genomsnittlig skillnad i anfallsfrekvens efter införandet av djup hjärnstimulering (DBS).

DBS-elektroder opererades in i främre thalamuskärnan på samtliga patienter. En månad efter operationen påbörjades stimulering (5V, 90µs pulsar, 145 pulsar/s, ”PÅ” 1 min, ”AV” 5 min) i interventionsgruppen vilket jämfördes med ingen stimulering i kontrollgruppen under tre månader (blindad period). Därefter fick både interventions- och kontrollgruppen stimulering. Endast data från den blindade perioden (3 månader) redovisas här (Tabell 8.3).

Tabell 8.3
Djup hjärnstimulering.

Effektmått	Jämförelse, deltagare (studier)	Absolut skillnad (95 % KI)	Relativ skillnad (95 % KI)	Evidensstyrka GRADE
Andel patienter med ≥ 50 % anfallsreduktion ¹	Intervention DBS	RD 0,04 (-0,13 till 0,21)	RR 1,14 (0,62 till 2,10)	Otillräcklig ³ ⊕○○○
	Kontroll DBS-placebo			
	108 (1)			
Andel patienter med anfallsfrihet ¹	Intervention DBS	RD -0,02 (-0,07 till 0,03)	Kan ej skattas	Otillräcklig ³ ⊕○○○
	Kontroll DBS-placebo			
	109 (1)			
Skillnad i justerad medelförändring av anfallsfrekvens från baslinjen ²	Intervention DBS	RD -0,29 (-0,47 till -0,11)		Begränsad ⊕⊕○○
	Kontroll DBS-placebo			
	108 (1)			

KI = Konfidensintervall; RD = Risk skillnad; RR = Riskkvot

- ¹ Resultatet bygger på underlag från Spengers och medarbetares studie (s.4 och 75 till 76) [209] då dessa inte enkelt finns tillgängliga i Fisher och medarbetares studie [208].
- ² Konfidensintervallet har räknats fram med underlag från Fisher (p-värde och punktskattning).
- ³ Resultatet är otillräckligt då det inte är statistiskt säkerställt.

Studien visar att djup hjärnstimulering inte medför en statistiskt säkerställd skillnad vad gäller andelen personer med minst en halvering av anfallsfrekvensen samt andelen anfallsfria. Eftersom effekten inte är statistiskt säkerställd är evidensstyrkan otillräcklig för dessa mått.

När forskarna däremot använder det mindre vanliga utfallsmåttet skillnad i justerad medelförändring av anfallsfrekvens från baslinjen (primärt utfallsmått i studien), är resultatet statistiskt säkerställt till fördel för DBS. Evidensstyrkan är begränsad eftersom underlaget endast består av en liten studie. Studien är dock i övrigt mycket välgjord vilket motiverar bedömning begränsad evidensstyrka istället för otillräcklig, för detta effektmått.

De biverkningar som rapporterades i studien var bland annat depression och minnesförsämring. Riskskillnaden för depression var 13 procent till nackdel för DBS. Motsvarande risk för minnesförsämring var 11 procent. Båda dessa skillnader är statistiskt säkerställda. Utöver detta rapporterades förekomst av oönskade effekter som inte var statistiskt säkerställda mellan grupperna avseende förvirring (7 %), ångest (7 %), parestesier (6 %), influensa (6 %), fokala till bilateralt tonisk-kloniska anfall (4 %), fokala anfall utan medvetandestörning (4 %), samt fokala anfall utan medvetandestörning (2 %). Ingen deltagare avslutade studien på grund av biverkningar under den blindade fasen. Kirurgiska komplikationer var sårinfektion (9 %) och felplacering av elektroderna som ledde till att dessa fick läggas in igen (8 %).

Efter den blindade perioden följdes 108 av patienterna i en oblidad fas till månad 13. Under denna period tilläts vissa förändringar i stimuleringsparametrarna. Efter månad 13 fortsatte en öppen långtidsuppföljning av 105 av patienterna varav 81 följdes till 25 månader. Under denna tid kunde anti-epileptika och stimuleringsparametrar ändras enligt klinisk bedömning. Medianminskningen i anfallsfrekvens för patienter som fört anfallskalender åtminstone 70/84 dagar före återbesök var 41 procent (n=99) vid 13 månader och 56 procent (n=81) vid 25 månader.

Biverkningarna följdes också upp till 13 månader: sammanlagt 808 biverkningar rapporterades hos 109 patienter, varav 55 bedömdes vara allvarliga, huvudsakligen på grund av behov av ytterligare sjukhusvård. Arton patienter (16,4%) avslutade studien på grund av biverkningar under denna fas. I en fortsatt öppen långtidsuppföljning på 5 år rapporterades medianminskningen i anfallsfrekvens vara 69 procent [210].

I artikeln framgår att effekten var bäst vid temporallobsepilepsi, men det går inte att dra någon slutsats om detta gäller generellt eftersom underlaget är otillräckligt [208]. Studien är gjord på vuxna, studier på barn saknas. Information om effekt på lång sikt saknas. Det behövs fler studier gjorda på en större population.

9 Hälsoekonomiska aspekter

För att utvärdera metodernas kostnadseffektivitet genomfördes en litteraturöversikt över hälsoekonomiska studier på området. För de diagnostiska metoderna genomfördes kostnadsanalyser. Dessa resultat presenteras och diskuteras under rubrikerna för respektive metod. De hälsoekonomiska begreppen i detta avsnitt beskrivs närmare i SBU:s metodbok [211] och SBU:s miniordlista [212] samt i bakgrundskapitlet (Kapitel 2).

Beslutsproblem

Syftet med det hälsoekonomiska kapitlet är att belysa kostnadseffektiviteten av olika diagnostiska metoder och behandlingar för epilepsi. För detta genomfördes en litteraturöversikt och kostnadsanalyser. Som grund för analysen ligger resultaten från den systematiska litteraturöversikten avseende åtgärdernas effekt.

De diagnostiska metoder som utvärderas är de som ingick i underlaget från SBU till Socialstyrelsens nationella riktlinjer.

Följande åtgärder ingår:

Diagnostiska metoder

- EEG med sömndeprivering jämfört med EEG enligt standard
- Magnetisk resonanstomografi jämfört med datortomografi
- Ambulatoriskt EEG jämfört med video-EEG

Behandlingar

- Resektiv kirurgi jämfört med endast standardbehandling
- Ketogen kost jämfört med endast standardbehandling
- VNS jämfört med endast standardbehandling
- DBS jämfört med endast standardbehandling
- Resektiv kirurgi, ketogen kost och VNS är behandlingar som kan bli aktuella för olika patienter vid läkemedelsresistent. Att dessa metoder inte jämförs med varandra, utan endast med standardbehandling, beror på att det i huvudsak rör sig om olika patientpopulationer.

Resultat av den systematiska litteraturöversikten

Litteratursökningen grundade sig på sökningen av klinisk litteratur med tillägg av hälsoekonomiska termer (Bilaga 1, www.sbu.se/281). Totalt identifierades 4 154 referenser i databassökningarna och 81 av dessa lästes i fulltext (Figur 9.1). Av dessa bedömdes 27 vara relevanta och kvalitetsgranskades av två hälsoekonomer med SBU:s hälsoekonomiska granskningsmallar (Bilaga 4, www.sbu.se/281). Fem av dessa publikationer bedömdes ha tillräcklig kvalitet och överförbarhet för att inkluderas i analyserna för resektiv kirurgi, ketogen kost och VNS. Studier som bedömdes vara av låg metodologisk kvalitet listas i Bilaga 3, www.sbu.se/281. En översikt över inkluderade studier av medelhög eller hög kvalitet presenteras i tabell i Bilaga 5, www.sbu.se/281.

SBU gjorde även kompletterande sökningar i registren CEA registry, CRD Database och Paediatric Economic Database Evaluation, utan att relevant information hittades.

Metod för kostnadsanalyser

För beräkningen av kostnader och kostnadseffektivitet för de diagnostiska åtgärderna har SBU genomfört kostnadsanalyser.

Hälso- och sjukvårdens kostnad för åtgärden och jämförelsealternativet har samlats in från landstingen. Utöver detta har kostnad för patientens och eventuellt vårdnadshavares förlorade tid beräknats. Påverkan på produktion värderas till 206 kronor per timme som motsvarar genomsnittlig timlön plus sociala avgifter [213,214]. Om tidsförlusten antas påverka patienternas och anhörigas fritid istället för arbetstid har vi värderat tiden till 65 kronor per timme¹, en siffra som bygger på Trafikverkets tidsvärdering av restid vid en regional

¹ Kostnaden 63 kronor uppräknades till år 2016 via CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2017-04-24 på <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPP:er).

bilresa [215]. Kostnaden för transport har vi antagit är 50 kronor till och från undersökningen.

Förutom att presentera dessa kostnader har vi även gjort break–even–analyser som utgår ifrån antagandet att den billigare men kanske mindre träffsäkra av de två diagnostiska åtgärderna som jämförs för en del patienter kan utgöra tillräckligt underlag för beslut om behandling, men att den dyrare behövs för en del patienter (finner fler patienter med epileptiform aktivitet exempelvis). Vi beräknar då hur stor andel av patienterna som redan genomgått den billigare undersökningen som sedan kan genomgå undersökningen med högre pris, utan att det blir dyrare jämfört med om alla patienter genomgått den dyrare och mer träffsäkra undersökningen från början². Detta utifrån ett antagande om att patienten inte skulle genomgå någon ytterligare undersökning efter att den genomgått den dyrare och bättre undersökningen. Detta är en mycket förenklad bild av verkligheten som innebär antaganden som är mycket osäkra och som vi gör i brist på bättre studiedata för att ge en ytterligare ledning till att bedöma kostnadseffektiviteten.

Kostnadsanalys av EEG med sömndeprivering

- Det kan vara kostnadsbesparande att som första EEG-undersökning genomföra ett EEG med sömndeprivering istället för standard-EEG.

Resultat

I den systematiska litteraturgenomgången hittades ingen studie som var relevant och som hade tillräckligt kvalitet och överförbarhet för denna frågeställning. SBU har därför gjort en kostnadsanalys.

Kostnadsdata finns från åtta landsting. Både länssjukhus och universitetssjukhus finns representerade. I Tabell 9.1 presenteras den lägsta och högsta rapporterade kostnaden för respektive åtgärd.

	Lägsta	Högsta
EEG med sömndeprivering	1 897	3 445
EEG enligt standard	1 264	2 775

Tabell 9.1
Högsta och lägsta kostnad för klinik i kronor 2017.

² Merkostnaden (av den dyrare åtgärden jämfört med den billigare) delat på kostnaden för den dyrare åtgärden.

För båda åtgärderna skiljer det runt 1 500 kronor mellan den högsta och lägsta rapporterade kostnaden. Utifrån respektive klinik är merkostnaden för EEG med sömndeprivering 342–1 383 kronor jämfört med EEG enligt standard. Sömndepriverat EEG tar generellt längre tid än standard-EEG.

Kostnaden för patientens tid beräknas till cirka 100–400 kronor beroende på om tiden som går åt annars skulle använts till fritid, produktion, eller om patienten är ett barn som har sällskap av sin vårdnadshavare som annars hade arbetat. Barnets tid har värderats som fritid. Tidsåtgången för patienten för såväl EEG med sömndeprivering som EEG enligt standard antas vara 1,5 timmar. EEG-registreringen antas ta 30 minuter, 30 minuter antas gå till kringtid på kliniken och ytterligare 30 minuter antas för transport.

Enligt vår kostnadsdata är det kostnadsbesparande att inleda med standard-EEG om andelen patienter som därefter behöver göra EEG med sömndeprivering inte överstiger 16–43 procent beroende på vilken klinik det handlar om. Räknar man med kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tid och transporten till och från kliniken minskar denna andel. Om det till exempel handlar om en patient där vårdnadshavaren följer med är andelen 13–38 procent.

Diskussion

Analysen visar att det är kostnadsbesparande att inleda med standard-EEG om andelen patienter för vilka man därefter genomför EEG med sömndeprivering inte överstiger 13–43 procent. Denna andel är lägre än för de 43–88 procent för vilka man inte finner epileptiform aktivitet med standard-EEG.³ Skulle samtliga dessa följas upp med EEG med sömndeprivering innebär detta således att det skulle vara kostnadsminimerande att istället genomföra EEG med sömndeprivering för samtliga patienter från början.

En patient som genomgår en EEG-undersökning med sömndeprivering måste minska sitt sömnintag, vilket förstås kan innebära en olägenhet för både patient och eventuell vårdnadshavare. Vi har inte försökt att kvantifiera denna kostnad. I våra beräkningar har vi förutsatt att sömnbristen inte leder till minskad fritid eller tid i arbete.

Kostnadsanalys av magnetisk resonanstomografi och datortomografi

Analysen ger inget tydligt stöd för att det skulle vara kostnadsminimerande att i första hand undersöka patienten med DT.

³ Man finner epileptiform aktivitet hos 12–57 procent av patienterna med standard-EEG enligt det vetenskapliga effektunderlaget.

Resultat

I den systematiska litteraturgenomgången hittades ingen studie som var relevant och som hade tillräcklig kvalitet och överförbarhet för denna frågeställning. SBU har därför gjort en kostnadsanalys.

Kostnadsdata finns från fem landsting och både länssjukhus och universitetssjukhus finns representerade. I Tabell 9.2 presenteras den lägsta och högsta rapporterade kostnaden för respektive åtgärd.

	Lägsta	Högsta
Magnetresonanstomografi	2 616	7 040
Datortomografi med och utan kontrast	1 605	3 983

Tabell 9.2
Högsta och lägsta kostnad för klinik i kronor 2017.

Merkostnaden för MRT jämfört med DT är 783–2 600 kronor beroende på klinik.

Kostnaden för patientens tid beräknas till cirka 100–400 kronor beroende på om tiden som går åt annars skulle använts till fritid, produktion, eller om patienten är ett barn som har sällskap av sin vårdnadshavare som annars hade arbetat. Barnets tid har värderats som fritid. Tidsåtgången för patienten för såväl MRT som DT antas vara 1,5 timmar. Undersökningen antas ta 30 minuter, 30 minuter antas gå till kringtid på kliniken och ytterligare 30 minuter antas för resa.

Enligt vår kostnadsdata är det kostnadsbesparande att inleda med DT om andelen patienter som därefter behöver göra MRT inte överstiger 18–82 procent beroende på vilken klinik det handlar om. Räknar man med kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tid och transporten till och från kliniken minskar denna andel. Om det till exempel handlar om en patient där vårdnadshavaren följer med är andelen 20–53 procent. Om man istället utgår från att MRT alltid behöver genomföras för populationen och att DT inte tillför något ytterligare så skulle det leda till onödiga kostnader.

Diskussion

Analysen visar att det är kostnadsbesparande att inleda med DT om andelen patienter för vilka man därefter genomför MRT inte överstiger 18–82 procent. Detta kan jämföras med att det i studierna, som inkluderades i underlaget för klinisk effekt i DT-undersökningarna, var 61–70 procent av patienterna för vilka inga fynd med strukturella avvikelser gjordes.⁴ Om frånvaro av fynd på DT skulle innebära att man vill använda MRT för att säkra om kliniska fynd kan göras så ger denna analys således inget tydligt stöd för att det skulle

⁴ Kliniska fynd gjordes hos 30–39 procent av patienterna med DT.

vara kostnadsminimerande att i första hand undersöka patienten med DT. Det är också tänkbart att även om man hittar fynd med DT, så vill man ändå undersöka dem närmare med MRT. Utifrån ett sådant perspektiv förefaller det kostnadsmässigt rimligt att genomföra MRT för samtliga patienter från början, där den enda rollen för DT i så fall skulle vara att ge ett preliminärt svar, i de fall då man behöver vänta en längre tid innan MRT kan genomföras, dock till en högre kostnad än om endast MRT genomförs.

Att kunna ställa en säkrare diagnos tidigt skulle vid sidan av fördelarna för patienten även kunna minska kostnaderna för hälso- och sjukvården. Vid en tidig korrekt diagnos kan effektiv behandling sättas in tidigare och därmed minska antalet epilepsianfall, vilket i sin tur kan minska kostnaderna för vården. På samma sätt kan en ineffektiv behandling sättas ut tidigare och därmed också minska onödiga kostnader.

Denna analys har inte inkluderat eventuella skadeverkningar av röntgenstrålning av DT eller användning av kontrastmedel vilket kan innebära en underskattning av de mänskliga och samhällliga kostnaderna av DT. Kostnad för sövning i samband med MRT på mindre barn har inte heller tagits med.

Kostnadsanalys av ambulatoriskt EEG och video-EEG

- Ambulatoriskt EEG kan vara kostnadsbesparande jämfört med video-EEG, även om man för många av patienterna senare behöver komplettera med video-EEG.

Resultat

I den systematiska litteraturgenomgången hittades ingen studie som var relevant och som hade tillräcklig kvalitet och överförbarhet för denna frågeställning. SBU har därför gjort en kostnadsanalys.

Kostnadsdata finns från sju universitetssjukhus för video-EEG varav fem också har för ambulatoriskt EEG. I tabell 9.3 presenteras den lägsta och högsta rapporterade kostnaden för respektive åtgärd⁵.

⁵ Ett sjukhus som rapporterade 7 498 kronor för video-EEG oavsett längd och 7 786 kronor för ambulatoriskt EEG har undantagits från tabellen och analysen.

	Lägsta	Högsta
Video-EEG långtid med extrakraniella elektroder, 7 dagar	53 577	120 162
Video-EEG långtid med extrakraniella elektroder, 5 dagar	38 255	85 830
Ambulatoriskt EEG, 3 dagar	7 402	15 798

Tabell 9.3
Högsta och lägsta kostnad för klinik i kronor 2017.

Landstingens merkostnad för fem dagar video-EEG är mellan 22 000–57 000 kronor jämfört med ambulatoriskt EEG. Jämför man med sju dagar video-EEG är merkostnaden 54 000–120 000 kronor jämfört med ambulatoriskt EEG.

Kostnaden för patientens tid för ambulatoriskt EEG beräknas till cirka 100–500 kronor och för video-EEG till 5 300–20 200. Dessa beräkningar beror på om tiden annars skulle ha använts till fritid, förvärvsarbete, eller om patienten är ett barn som har sällskap av sin vårdnadshavare som annars hade arbetat. För video-EEG bygger beräkningen på 5–7 dagars registrering och barnets tid har värderats som fritid. Tidsförlusten för ambulatoriskt EEG antas vara två timmar som går åt för montering och att lämna tillbaka utrustningen.

Enligt våra kostnadsdata är det kostnadsbesparande att inleda med ambulatoriskt EEG om andelen patienter för vilka man därefter vill följa upp med ett fem dagars video-EEG inte överstiger 59–89 procentenheter beroende på vilken klinik det handlar om. Utgår man istället från sju dagars video-EEG är andelen 71–91 procent. Räknar man med kostnaden för patientens och eventuell vårdnadshavares tid och transporten till och från kliniken, ökar dessa andelar något: 63–90 procent för fem dagars video-EEG och 74–92 procent för sju dagar. Detta beror på vilken klinik det handlar om samt hur patientens förlorade tid värderas.

Diskussion

Ambulatoriskt EEG och video-EEG har olika för- och nackdelar. Kostnaden för video-EEG är högre än för ambulatoriskt EEG och när man tar hänsyn till patientens tidsåtgång blir skillnaden ännu större. Kostnadsanalysen visar att ambulatoriskt EEG dessutom kan vara kostnadsbesparande jämfört med att använda video-EEG, även om man för många av patienterna vill komplettera med video-EEG efteråt.

Kostnadseffektivitet av resektiv kirurgi

- Resektiv kirurgi jämfört med endast läkemedelsbehandling har en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår för selekterade patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi. Denna skattning bedöms ha måttlig osäkerhet.

Resultat

SBU:s analys bygger på studier som hittades i den systematiska litteraturgenomgången.

Granskningen av de identifierade studierna visar att det finns två studier med hälsoekonomiska utvärderingar av kirurgi som hade tillräckligt god kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden [216–218]. I Bilaga 5, www.sbu.se/281, sammanfattas metod och resultat för en brittisk och en kanadensisk modellstudie. Båda studierna har ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, det vill säga att de tar hänsyn till nyttan för patienten och de kostnader som uppstår vid åtgärderna och hur övriga hälso- och sjukvårdskostnader påverkas av behandlingseffekten.

Den brittiska studien är publicerad både i form av en rapport [216] och en vetenskaplig artikel [217]. Studien syftar till att analysera kostnadseffektiviteten av olika strategier för utredning inför eventuell tinninglobskirurgi. I samband med detta skattas också kostnadseffektiviteten av diagnostik och efterföljande kirurgi. Den analyserade populationen består av vuxna patienter, som var 35 år gamla vid modellens startpunkt. Patienterna hade genomgått video-elektroencefalografi (video-EEG) och magnetisk resonanstomografi (MRT) i samband med utredning för tinninglobskirurgi och de var dessutom föremål för vidare utredning.

Den strategi för utredning och behandling i studien som stämmer bäst överens med svenska förhållanden är den där både positronemissionstomografi (PET) och invasiv anfallsregistrering används (strategi 3) [217]. Samtliga patienter behandlas med anti epileptika. Ett år efter kirurgi antogs 72 procent av patienterna vara anfallsfria medan samma siffra för de patienter som inte blev opererade antogs vara 8 procent. Man antog även att behandlingssvaret över tid minskar något på gruppnivå. Patienterna som opererades antogs också ha en högre överlevnad än de som inte opereras⁶.

⁶ Relativ risk för död gentemot generella befolkningen bygger på Choi et al och antas vara 1,11 för anfallsfria (exklusive aura), 5,42 för opererade med fortsatta anfall med medvetandestörning och 5,64 för ej opererade med anfall med medvetandestörning.

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) för diagnostik och efterföljande kirurgi (strategi 3), jämfört med fortsatt behandling med anti-epileptika (strategi 1), är 30 000 kronor⁷, vilket är en låg kostnad per QALY⁸.

Den kanadensiska studien från Ontario analyserar kostnadseffektiviteten av resektiv kirurgi⁹ hos barn med svårbehandlad epilepsi [218]. Studien baseras på en egen kohort [219]. Dels analyseras kostnadseffektiviteten av att remittera barn till kirurgiutredning vid ett regionalt center (alternativ a jämfört med b), och dels kostnadseffektiviteten av kirurgi för patienter som redan utretts och bedömts som lämpliga för kirurgi (alternativ c). Båda alternativen jämförs med fortsatt behandling med anti-epileptika utan remiss och utan kirurgiutredning.

Andelen patienter som blev opererade bland de som påbörjade kirurgiutredning var 36 procent. Andelen barn som var anfallsfria, hade färre anfall samt var utan förbättring ett år efter kirurgi, var 73, 21 respektive 4 procent. Detta utfall antogs inte förändras under den modellerade perioden. För de barn som inte opererades antogs ingen förbättring ske över tidsperioden som var 20 år. Dödligheten antogs vara 1,8 procentenheter vid operation och i övrigt som den generella befolkningen.

Kostnaden per vunnet QALY i analysen som inkluderar utredningskostnader (strategi b jämfört mot a) är 110 000 kronor¹⁰, vilket är en måttlig kostnad per QALY. I en känslighetsanalys utökades tidsperspektivet till 40 år, vilket är ett rimligt tidsperspektiv utifrån förväntad livslängd för dessa patienter [220]. Kostnaden per QALY blir då 40 000 kronor¹¹, vilket är en låg kostnad. Om inga utredningskostnader inkluderas är kirurgi ett dominant behandlingsalternativ, det vill säga att det är både mer effektivt och billigare än att enbart behandla med läkemedel.

Diskussion

Båda modellstudier utgår ifrån att fler än 70 procent av de opererade patienterna är anfallsfria efter operationen. Siffrorna bygger på uppföljningar efter ett år och är något högre än svenska observationer vid uppföljning efter två år [167]. Från långtidsuppföljningar kan man även se att effekten för de patienter som opereras minskar något över tid [167,221]. Livskvaliteten förefaller dock vara stabil på gruppnivå [218].

⁷ Alla kostnadsuppgifter i detta kapitel är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, d.v.s. med PPP:er (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2017-04-06 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPP:er).

⁸ Enligt Socialstyrelsens bedömningsintervall.

⁹ För två av de 54 fallstudier effektdata bygger på gjordes corpus callosotomi.

¹⁰ När diskonteringsränta på 3 procent användes, vilket är i enlighet med TLV:s rekommendationer i Sverige.

¹¹ Här var diskonteringsräntan 5 procent. Vid en lägre diskonteringsränta hade kostnaden per QALY varit ännu lägre.

Kostnaden för operation med tillhörande inläggning på sjukhus är i Sverige ungefär 50 procent högre än i den brittiska studien och ungefär 50 procent lägre än i den kanadensiska studien¹². En skattning med svenska kostnader för operation, ger en låg kostnad per QALY för kirurgi både utifrån den brittiska och den kanadensiska studien.

Kostnadseffektiviteten av kirurgi påverkas också av kostnaden för kirurgiutredning. Detta blir tydligt i den kanadensiska studien där kirurgi blir kostnadsbesparande om utredningskostnaden inte inkluderas. Kostnadseffektiviteten är således beroende av hur omfattande utredningen är och huruvida dessa tester skulle genomföras även om kirurgi inte var ett alternativ.

Livskvaliteten i den brittiska [220] och den kanadensiska [223] studien är skattade med olika metoder och de ger olika resultat. Förenklat kan sägas att förbättringen av livskvaliteten av att bli anfallsfri antas vara dubbelt så hög i den brittiska som i den kanadensiska studien. Ur försiktighetssynpunkt förefaller det därför lämpligt att undersöka hur den brittiska studiens resultat skulle påverkas vid ett antagande om lägre effekt på livskvaliteten.

En stor skillnad mellan studierna är de antaganden som görs om dödlighet. Den kanadensiska studien antar en betydligt högre dödlighet vid operation än vad som föreligger vid svenska förhållanden¹³. Övrig dödlighet antas vara samma som hos den generella befolkningen. Den brittiska studien antar att samtliga patienter har en högre dödlighet än den generella befolkningen, men de opererade patienterna antas ha en lägre dödlighet än de som inte opereras.

I en konservativ känslighetsanalys av resultaten från den brittiska studien, som tar höjd för svenska kostnader för kirurgi och för en omfattande kirurgiutredning¹⁴ samtidigt som antalet vunna QALYs halveras, är kostnaden per QALY måttlig (under 500 000 kr).

I den kanadensiska studien antogs att barnen som inte genomgick kirurgi inte förbättrades över tid i sin epilepsi. I en randomiserad och kontrollerad studie på vuxna patienter var åtta procent av de icke opererade anfallsfria efter ett års optimerad behandling [160]. Om barnens epilepsi skulle förbättras över tid även utan kirurgi är detta en källa till underskattning av kostnaden per QALY i den kanadensiska studien. Samtidigt antar man en relativt hög dödlighet vid operation vilket missgynnar kirurgiarmen och utgör en källa till överskattning av kostnaden per QALY.

¹² Svensk uppgift baserad på uttag ur KPP-databasen.

¹³ 1,8 procent antas avlida till följd av operation. I Sverige förekom inga dödsfall vid de 865 operationer som genomfördes mellan 1996 och 2010 [224]. Mellan 1990 och 1995 genomfördes 654 operationer varav en patient avled till följd av operation [225]. Den brittiska studien antar 0,3 procent.

¹⁴ Som även tar hänsyn till kostnaden av SPECT och teamkonferenser.

En annan faktor som tillför osäkerhet är antagandet att överlevnaden inte är bättre för opererade än för de som inte opereras (möjlig källa till underskattning av effekten) samt att överlevnaden för båda armar är den samma som hos den generella befolkningen¹⁵. Samtidigt har analysens tidshorisont begränsats till 20 år i grundscenariot vilket begränsar inverkan av dessa faktorer.

Varken den kanadensiska eller den brittiska studien beaktar eventuell påverkan på produktion, vilket kan uppstå för vuxna eller barns anhöriga vid omfattande diagnostik, vid kirurgi eller rehabilitering såväl som vid svåra anfall. Det är inte känt i vilken utsträckning patienter som genomgår kirurgi kan vara yrkesverksamma eller få en bättre skolgång jämfört med om de inte skulle genomgå kirurgi. I en svensk studie föreföll andelen yrkesverksamma bland de som opererats inte förändras över tid [226], men ämnet är svårstuderat och studier i ämnet har gett olika resultat [222]. Det är därför oklart hur inkludering av eventuell påverkan på produktion skulle påverka kostnad per QALY.

Tolkning

Resektiv kirurgi jämfört med endast standardbehandling med antiepileptiskt läkemedel hos selekterade patienter med farmakologiskt terapiresistent fokal epilepsi, har en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna skattning bedöms ha måttlig osäkerhet eftersom relevanta känslighetsanalyser hamnar inom detta intervall.

Kostnadseffektivitet av ketogen kost

- Hos selekterade barn med läkemedelsresistent epilepsi kan ketogen kost som tillägg till läkemedelsbehandling medföra en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med fortsatt läkemedelsbehandling. Denna skattning bedöms ha hög osäkerhet.

Resultat

SBU:s analys bygger på studier som hittades i den systematiska litteraturgenomgången. För att kunna bedöma överförbarheten till svenska förhållanden har kostnadsuppgifter samlats in från Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Astrid Lindgrens barnsjukhus och Skånes universitetssjukhus i Lund. Uppgifter om effekt och behandling i Sverige presenterade i en observationsstudie gjord av Hallböök och medarbetare har också använts [199].

Granskningen av de publicerade artiklarna visar att det finns två hälsoekonomiska utvärderingar av ketogen kost som hade tillräckligt god kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden [227,228].

¹⁵ Nettoeffekten av detta antagande är oklart då det interagerar med både antaganden om skillnader i livskvalitet och överlevnad mellan armarna. En effekt av generellt längre tid i livet är att antalet QALYs i kirurgiarmen eftersom dessa patienter antas ha en högre livskvalitet.

Den ena studien är en nederländsk modelleringsstudie av barn (1–18 år) med läkemedelsresistent epilepsi [227]. I modellen antas 34 procent svara på behandlingen med ketogen kost jämfört med åtta procent bland dem med enbart läkemedelsbehandling. Detta baserat på effektstudier där studiepopulationen inledningsvis hade anfall dagligen. Att svara på behandlingen innebär att man antingen är anfallsfri eller att anfallsfrekvensen minst har halverats. Ingen patient antas stå längre än två år på ketogen kost.

Av patienterna med ketogen kost antogs 80 procent få en variant med medellånga mättade fettsyror (MCT), 15 procent klassisk ketogen kost och 5 procent via sondmatning. Inom tre månader antas 13 procent avbryta behandlingen och får då behandling enligt jämförelsearmen. Studien inkluderar endast hälso- och sjukvårdskostnader och inte övriga samhällskostnader som till exempel påverkan på produktion.

I modellstudien har ketogen kost en hög kostnad per vunnen QALY på närmare en miljon kronor. Känslighetsanalys visar att kostnaden för sjukhusinläggning och vilken typ av ketogen kost (klassisk istället för MTC) har stor påverkan på kostnad per vunnen QALY i modellen. Sådana kostnadsminskningar skulle ge en kostnad per vunnen QALY på runt 200 000 kronor. Författarna [227] utgår ifrån att effekten inte skiljer sig mellan MTC och klassisk ketogen kost [200].

Den andra studien är en randomiserad klinisk prövning, även den från Nederländerna, som bland annat jämförde kostnader ur både ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och ett samhällsperspektiv [228]. Trots att tidshorizonten är kortare, 16 månader jämfört med två år, så är kostnaderna högre i denna studie än i modellstudien. Merkostnaden per patient för ketogen kost skattades till 113 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv vilket dock var lägre än i modellstudien (187 000 kronor). Studien hade dock endast data för kontrollgruppen för de fyra första månaderna. För tiden därefter extrapolerades kostnader.

Diskussion

De hälsoekonomiska studierna har genomförts i en nederländsk kontext, och man behöver därför ta hänsyn till hur behandling, kostnader och effekter förhåller sig till motsvarande i Sverige. Behandlingsrutinen i studierna förefaller överensstämma väl med den i Sverige. Utifrån insamlade kostnadsdata från svenska sjukhus¹⁶ kan man dock se att kostnaden för sjukhusinläggning och vårdkontakter för dessa patienter är högre i Sverige än i modellstudien.

¹⁶ Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus i Göteborg, Astrid Lindgrens barnsjukhus i Stockholm och Skånes universitetssjukhus i Lund.

Livskvalitetsvikterna som används är skattad på en population som skiljer sig från den modellerade i ålder, funktion, behandling och anfallsfrekvens¹⁷. Det är därmed oklart hur pass rättvisande livskvalitetsvikterna är för barn som behandlas med ketogen kost. Livskvalitetsvikterna ger också en högre livskvalitetsvinst av minskat antal epileptiska anfall än alternativa livskvalitetsvikter som använts i andra hälsoekonomiska utvärderingar av epilepsibehandling [220,223]. Om livskvalitetsvinsten av behandlingen med ketogen kost är hälften så stor, skulle detta innebära en kostnad per QALY på två miljoner kronor, vilket är en mycket hög kostnad per QALY.

I dessa analyser har inga effekter på produktion inkluderats. Det är oklart om vårdnadshavares arbetsnärvaro skulle kunna påverkas av ketogen kost. Att förbereda barnets ketogena måltider blir dock ett extra arbetsmoment för vårdnadshavarna.

I en interimanalys av den randomiserade kliniska prövningen fann man ingen statistiskt säkerställd skillnad efter fyra månader mellan grupperna med och utan ketogen kost rörande sådana extra arbetsmoment [231].

I en observationsstudie av behandling med ketogen kost i Sverige, Danmark och Norge, hade 92 procent av patienterna minst ett anfall dagligen och 21 procent fler än femtio anfall per dag när studien inleddes [199]. Andelen med behandlingssvar låg inledningsvis på 50 procent (ITT, varav 12 procent-enheter anfallsfria) medan man i modellstudien anger andelen till 34 procent. I första behandlingscykeln antas dock 34,5 procent få en förbättring och 4,8 procent bli anfallsfria. Vid 24 månader ligger dock både modellstudien och den nordiska observationsstudien nära varandra, runt 26–27 procentenheter. I praktiken står en del patienter kvar på behandlingen längre än de två år som modellstudien antar.

Både behandlingens kostnaden och nyttan av behandlingen blir högre i Sverige än i modellstudien. Detta beror på att andelen patienter som svarar på behandlingen är fler i Sverige samt på att en del patienter behandlas längre än två år i Sverige.

Totalt sett kan man se att det finns faktorer som talar för både högre kostnader och högre nytta i en svensk kontext. Det är därför svårbedömt om en motsvarande modellstudie utifrån svenska förhållanden skulle ge en högre eller lägre kostnad per QALY än kostnaden på en miljon kronor som modellen ger.

¹⁷ I studien där man tog fram livskvalitetsdata behandlades populationen med antiepileptika och medianåldern var 32 år [229]. Patienterna hade inledningsvis minst tio anfall per månad vilket är färre än i effektstudien där de hade dagliga anfall [195,200,230]. De patienter i Sverige som behandlas med ketogen kost idag har i högre utsträckning funktionsnedsättning, vilket inte kan vara fallet för patienterna som ingick i livskvalitetsstudien. Det är också tänkbart att inskränkningen i kosten i sig sänker livskvaliteten, vilket inte fångas upp med denna metod.

Tolkning

Ketogen kost som tillägg till behandling med antiepileptika jämfört med fortsatt behandling med antiepileptika vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn kan eventuellt medföra en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna skattning bedöms dock ha hög osäkerhet då en relevant känslighetsanalys ger en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår och det är oklart hur högre effekt och kostnader i Sverige påverkar kostnadseffektiviteten. Använda livskvalitetsvikter utgår från en väsentligt annorlunda population, vilket också bidrar till den höga osäkerheten.

Kostnadseffektivitet av VNS

- VNS som tillägg till behandling med antiepileptika jämfört med fortsatt behandling med enbart antiepileptika vid läkemedelsresistent epilepsi kan medföra en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår hos barn. Denna skattning bedöms ha hög osäkerhet.

Resultat

Granskningen av de publicerade artiklarna visar att det finns en hälsoekonomisk utvärdering av VNS som hade tillräckligt god kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden (Bilaga 5, www.sbu.se/281).

Utvärderingen är en modellstudie utifrån nederländskt perspektiv av barn (1–18 års ålder) med läkemedelsresistent epilepsi [227]. Utifrån ett femårs-perspektiv svarar 42 procent av patienterna på VNS-behandling jämfört med 8 procent bland de med standardbehandling. Svar definieras som antingen anfallsfri eller minst en halvering av anfallsfrekvensen. Effekten byggde på en studie där de vuxna patienterna hade minst sex fokala anfall med medvetandestörning med eller utan sekundär generalisering under en månad [201]. Givet det femårsperspektiv som antogs i studien var kostnaden 760 000 kronor per vunnen QALY. Detta är en hög kostnad per QALY¹⁸.

Diskussion

En begränsning i studien är den korta tidshorizonten om fem år. Patienter som har nytta av VNS kan dock använda den längre än så. Det kan antas att endast de patienter som upplever nytta av behandlingen genomgår byte av batteri och stimulator. Om behandlingseffekten inte avtar talar detta för att kostnaderna för utrustningen i ett längre tidsperspektiv inte ökar i samma utsträckning som nyttan av behandlingen. Därmed bör kostnaden per vunnen QALY minska vid längre tidsperspektiv.

¹⁸ Enligt Socialstyrelsens definierade intervall.

Kostnaderna för VNS i Nederländerna är likvärdiga med kostnaderna i Sverige¹⁹. Kostnaden för besök i specialistvården och sjukhusinläggningar är dock lägre i studien än i Sverige. Eftersom få patienter svarar på enbart läkemedelsbehandling i jämförelsearmen så är sjukhusbesöken fler bland patienter med kontrollbehandling än bland patienter med VNS²⁰. En skattning med svenska kostnader för sjukhusbesök och sjukhusinläggningar leder därför till att kostnaden per QALY blir lägre för VNS-behandlingen. Det är dock oklart hur mycket lägre.

Livskvalitetsvikterna som används är skattade på en population som skiljer sig från den modellerade i ålder, funktion, behandling och anfallsfrekvens²¹. Det är därmed oklart hur pass rättvisande livskvalitetsvikterna är för barn som behandlas med VNS. Livskvalitetsvikterna ger också en högre livskvalitetsvinst av minskat antal epileptiska anfall än alternativ som använts i andra hälsoekonomiska utvärderingar av epilepsibehandling [220,223]. Om livskvalitetsvinsten av VNS-behandlingen är hälften så stor, så skulle detta innebära en kostnad per QALY på 1,5 miljoner kronor, vilket är en mycket hög kostnad.

Studien inkluderar bara hälso- och sjukvårdskostnader. Eventuell påverkan på produktion är inte inkluderad, vilket kan uppstå för barns vårdnadshavare om barnets vårdkontakter och sjuklighet påverkar vårdnadshavarnas tillgänglighet till förvärvsarbete. Det är oklart hur detta skulle påverka kostnad per QALY.

Tolkning

VNS som tillägg till behandling med antiepileptika jämfört med fortsatt behandling med antiepileptika vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn kan eventuellt medföra en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Denna skattning bedöms dock ha hög osäkerhet då en relevant känslighetsanalys ger en mycket hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår samtidigt som ett längre tidsperspektiv skulle kunna innebära en lägre kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Använda livskvalitetsvikter utgår från en väsentligt annorlunda population, vilket också bidrar till den höga osäkerheten.

¹⁹ Studiens kostnader jämfördes med uttag från KPP-databasen.

²⁰ Detta stöds till viss del av en tidig svensk studie som skattade kostnader för oplanerade sjukhusinsatser 18 månader före och 18 månader efter implantering av vagusnervstimulator. I denna studie minskade dock dessa kostnader oavsett anfallsutfall (icke-responder eller minst 25 % minskning i anfall).

²¹ I studien där man tog fram livskvalitetsdata behandlades populationen med antiepileptika och medianåldern var 32 år. Patienterna hade inledningsvis minst 10 anfall per månad vilket är fler än i effektstudien där de hade 6 anfall per 30 dagar. De patienter i Sverige som behandlas med VNS idag har i högre utsträckning funktionsnedsättning, vilket inte kan vara fallet för patienterna som ingick i livskvalitetsstudien.

Kostnadseffektivitet av DBS

I den systematiska litteraturgenomgången hittades ingen studie som var relevant och som hade tillräcklig kvalitet och överförbarhet för att besvara frågeställningen om kostnadseffektivitet. SBU har inte heller genomfört någon egen analys.

10 Etiska och sociala aspekter

SBU ger inga riktlinjer om vad man bör prioritera vid beslut inom hälso- och sjukvården, men kan lyfta fram etiska och sociala aspekter av betydelse vid sådana beslut. I detta kapitel beskrivs några situationer som har identifierats där det är uppenbart att etiska dilemman kan uppkomma.

Etiska dilemman kan uppkomma då olika principer hamnar i konflikt. Värdegrunden för prioriteringar i hälso- och sjukvården omfattar tre rangordnade huvudprinciper där människovärde går före behovs- och solidaritetsprincipen, som i sin tur går före kostnadseffektivitet [232].

1. Människovärde: alla människor är lika mycket värda och har rätt till vård oavsett ålder, kön, utbildning, social eller ekonomisk ställning.
2. Behov och solidaritet: de som har de största behoven ska få vård först och man bör särskilt tänka på dem som inte kan tala för sig och dem som inte känner till sina rättigheter.
3. Kostnadseffektivitet: relationen mellan kostnader och effekt av behandlingen ska vara rimlig och vid samma effekt bör det minst kostsamma alternativet väljas.

Till dessa principer kommer ett antal andra etiska grundprinciper som är viktiga att beakta, bland annat samtycke och delaktighet som har en central betydelse i patientlagen. Samtycke innebär att patientens självbestämmande och integritet ska respekteras. Man får alltså inte inleda en behandling utan patientens samtycke och patienten får när som helst ta tillbaka sitt samtycke. Delaktighet

innebär att åtgärden så långt som möjligt bör utformas och genomföras i samråd med patienten. Även närstående till patienten ska kunna medverka i detta om det är lämpligt. För att en person ska kunna välja självständigt och vara delaktig krävs också att han eller hon har haft tillgång till saklig information om vilka förutsättningar och konsekvenser som gäller för olika handlingsalternativ.

Ett problem som rör samtycke och delaktighet är bristande beslutskapacitet. När det handlar om barn ska man så långt som möjligt kartlägga barnets inställning. Här har barnets ålder och mognad betydelse för graden av delaktighet i beslutet. Många personer med epilepsi har dessutom nedsatt beslutsförmåga på grund av intellektuell funktionsnedsättning. Det etiska dilemma som beror på svårigheterna att erhålla ett informerat samtycke vid nedsatt beslutsförmåga förstärks när det gäller en behandling som kan ha allvarliga biverkningar, eller när risk-nytta balansen är oklar. När det handlar om att avvärja allvarlig akut fara, kan dock lämpliga åtgärder vidtas, även om patientens vilja inte kan fastställas exempelvis på grund av medvetlöshet.

Livssituationen vid epilepsi

Epilepsi innebär risk för plötsliga epileptiska anfall som oftast medför förlust av kontroll, vilket kan medföra oro för att få anfall i olämpliga situationer. Personer med epilepsi är många gånger inte medvetna om sina anfall, vet inte hur anfällen ser ut och därmed inte hur omgivningen ska reagera. Att ha epilepsi kan få allvarliga och i värsta fall fatala konsekvenser. Utredningar är inte alltid klagörande vad gäller orsak, och den behandling som kan erbjudas är som regel inte botande, utan lindrar eller tar i bästa fall bort symtomen. Behandlingen är ofta förenad med biverkningar. Både utrednings- och behandlingsbeslut måste individualiseras och fattas i samråd med den berörda personen själv och för barn och ungdomar även i samråd med föräldrarna. Riskerna med behandling måste alltid vägas mot nyttan.

Epilepsin påverkar inte bara livssituationen för personen själv, utan för hela familjen – inte minst gäller detta barn och ungdomar med epilepsi. Många personer med epilepsi har även andra funktionsnedsättningar. Det vanligast förekommande är intellektuell funktionsnedsättning och dessa personer och deras familjer behöver ofta stödinsatser från samhället.

Kunskapsluckor

Osäkerhet kring en methods effektivitet och risker kan leda till svåra beslutssituationer i vården av enskild person. Det är också svårt att beräkna kostnadseffektivitet och fatta beslut kring prioriteringar när kunskapsläget är oklart. Att identifiera vetenskapliga kunskapsluckor är viktigt för att stimulera till framtida forskning inom området. De kunskapsluckor som redovisas i rapporten baseras

inte på en heltäckande och systematisk genomgång av kunskapsläget inom hela epilepsisjukvården, utan är begränsade till de metoder som rapporten omfattar.

Många personer med epilepsi som blir anfallsfria kan efter en viss tidsperiod avsluta medicineringen. Eftersom alla läkemedel medför risk för biverkningar, vore det önskvärt att veta efter hur lång tids anfallsfrihet och för vem som läkemedel kan sättas ut utan risk för anfallsåterfall, så att behandlingstiden inte förlängs i onödan. Rapporten visar att det saknas studier som ger sådant underlag för beslut. Däremot finns andra kända riskfaktorer för återfall, vilka kan användas för en individuell bedömning.

För de personer som har behov av anfallskuperande behandling utanför sjukhus kan buckal administrering vara att föredra framför rektal administrering, men det saknas studier på vuxna och på en mer enhetlig barnpopulation med epilepsi. Dilemmat består i om man ska ge läkemedel buckalt till vuxna trots att det saknas vetenskapligt underlag när buckal administrering är att föredra ur integritetssynvinkel.

Behandling med ketogen kost hos vuxna har inte studerats tillräckligt och risker avseende långtidsbiverkningar behöver belysas bättre, även i barnpopulationen. För vagusnervstimulering saknas acceptabelt underlag för barn och därutöver saknas bra studier av långtidseffekter. Inte minst för djup hjärnstimulering finns behov av fler studier.

Ett etiskt problem uppkommer då behovet av behandling är stort för en viss grupp patienter, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt. Epilepsi med samsjuklighet – depression, psykos och ADHD – är exempel på situationer där bristande kunskapsunderlag för samsjuklighetspopulationen riskerar att leda till att viktig behandling för dessa tillstånd undanhålls för personer med epilepsi. Att en person har epilepsi kan alltså bidra till underbehandling av andra allvarliga tillstånd.

Integritet och autonomi

Många behandlingsbeslut i epilepsivården bygger i hög grad på de värderingar som den enskilde personen har vad gäller risker och nytta med olika behandlingsalternativ. Många personer med epilepsi har intellektuell funktionsnedsättning av sådan grad att de inte självständigt kan ta ställning till olika behandlingsalternativ, vilket försvårar autonomin. Det kan vara svårt att finna ombud för dessa personer och i realiteten blir det ofta föräldrarna och närstående som tar ett fortsatt ansvar så länge de kan. Detta innebär att man kan vara tvungen att åsidosätta målen om samtycke och delaktighet för personer med begränsad beslutskapacitet. Vidare kan en konflikt uppstå mellan intentionen att ge adekvat vård och samtyckes- och delaktighetsprincipen om patienten eller ombud väljer att avstå från aktuella åtgärder. Det kan även finnas ett dilemma då patient och ombud har olika uppfattning, till exempel när föräldrar vill en sak och deras barn vill något annat.

Resursfördelning

Det finns resursmässiga och organisatoriska begränsningar som kan påverka vilka patienter som får tillgång till utredningar och behandlingar.

Möjligheten att få en EEG-registrering gjord inom 24 timmar efter anfall begränsas av EEG-laboratoriernas resurser. Detsamma gäller tillgången till magnetkameraundersökning, inte minst när det gäller yngre barn som behöver sövas för att undersökningen ska kunna genomföras. I båda dessa fall kan det finnas geografiska skillnader i landet.

Enligt behovs- och solidaritetsprincipen i den etiska plattformen ska de med störst behov ha företräde i vården. En tolkning av detta är att ju svårare sjukdomen är hos en patientgrupp, desto högre kostnad för en given hälsoenhet (t.ex. kvalitetsjusterat levnadsår) ska man vara beredd att acceptera för en behandling. Ungefär en tredjedel av alla med epilepsi har läkemedelsresistent epilepsi och därmed hög svårighetsgrad av sjukdomen.

Personer med läkemedelsresistent epilepsi behöver bedömning inom den specialiserade epilepsivård som bedrivs på regionsjukhusen, och för vissa åtgärder, bara på några av regionsjukhusen. Många personer med läkemedelsresistent epilepsi har intellektuell funktionsnedsättning och andra funktionsnedsättningar och det finns en risk att denna grupp inte får tillgång till adekvat tilläggsmedicinering av nyare antiepileptika eller andra behandlingsalternativ.

Epilepsikirurgi som är en potentiellt botande behandling är en underutnyttjad resurs, och det föreligger stora regionala skillnader i hur många personer som opereras. Detta är ett etiskt dilemma då det kan finnas personer som skulle vara hjälpta av epilepsikirurgi, men som inte erbjuds behandlingen i samma utsträckning eller på samma villkor i hela landet. Även när det gäller ketogen kost finns skillnader i tillgång till denna behandling över landet.

Tillgänglig vårdstatistik talar för att en alltför liten andel personer med epilepsi får tillgång till specialiserad öppenvård och att det även här föreligger regionala skillnader. Detta aktualiserar frågan om jämlik vård och huruvida denna princip fungerar sett över hela landet.

Balansen mellan nytta och risk

En åtgärd som skulle kunna innebära en viss nytta är EEG efter sömndeprivering, för att öka chansen att fånga epileptiform aktivitet. Men detta kan innebära en risk, eftersom sömnbrist hos en del personer med epilepsi kan framkalla anfall. Sömndeprivering kan också innebära olägenhet för personen med epilepsi och närstående.

Kirurgi är en mycket effektiv behandling för selekterade personer med läkemedelresistent epilepsi. Risken för bestående kirurgiska eller neurologiska komplikationer har i svenska studier visats vara tre procent och risken för övergående komplikationer drygt sju procent [167]. Det är viktigt att personen med epilepsi och närstående är välinformerade om nytta och risk för att kunna fatta beslut.

Summering

Barn, ungdomar och vuxna med epilepsi behöver ofta långvarig medicinering och sjukvårdskontakt. Många behöver även andra insatser från samhället. Tillgång till specialiserad vård och olika behandlingsalternativ kan variera bland annat beroende på bostadsort vilket aktualiserar frågor om jämlik vård. Många har nedsatt autonomi vilket medför svårigheter gällande samtycke och delaktighet. Rapporten har pekat på kunskapsluckor, där ytterligare forskning behövs.

11 Diskussion

Inledning

Denna översikt berör utredning och behandling av epilepsi. Ambitionen har inte varit att vara heltäckande utan översikten har koncentrerats på att utreda områden där det bedömts föreligga särskilda behov av evidensvärdering. Det handlar om kliniskt viktiga beslut och åtgärder, särskilt där tydliga rekommendationer saknats och det funnits indikationer på skillnad i praxis. SBU har prioriterat områden som lämpar sig för utvärdering med SBU:s metodik och haft avsikten att formulera specifika och avgränsade frågeställningar inom respektive område. Avgränsningen bygger slutligen på att rapportens innehåll harmoniserats med Socialstyrelsens nationella riktlinjer inom epilepsiområdet. En remissversion publicerades av Socialstyrelsen den 15/3 2018 och en slutgiltig version kommer att fastställas under våren 2019 [233].

Diagnostiska åtgärder som värderats är tidig elektroencefalografi (EEG) inom 12 respektive 24 timmar jämfört med senare EEG, EEG efter 12 respektive 24 timmar med sömndeprivering jämfört med standard-EEG, ambulatoriskt EEG jämfört med video-EEG. Däremot har värdet av EEG jämfört med att inte göra EEG inte analyserats. Avseende åtgärd för att utreda orsak till epilepsi har magnetisk resonanstomografi jämförts med datortomografi.

För profylaktisk läkemedelsbehandling har följande strategier värderats:

1. insättning av anti-epileptiskt läkemedel efter ett första oprovocerat anfall jämfört med insättning först efter återfall,
2. terapistyrning med stöd av koncentrationsbestämning (TDM) av anti-epileptika jämfört med terapistyrning utan TDM, samt
3. utsättning av läkemedelsbehandling efter en viss tid av anfallsfrihet.

Rapporten har däremot inte värderat och jämfört effekten av olika anti-epileptika som monoterapi vid nydiagnostiserad epilepsi. För personer med läkemedelsresistens har effekten av ytterligare anti-epileptika som tillägg till befintlig läkemedelsbehandling analyserats.

Avseende anfallskuperande läkemedelsbehandling har två olika administrerings-sätt (buckalt respektive rektalt) avsedda för användning utanför sjukhus jämförts. Däremot inkluderar översikten inte någon specifik analys av behandling av status epilepticus på sjukhus.

Rapporten inkluderar också en analys av behandling för viss samsjuklighet vid epilepsi. Därvid har effekt på anfallsfrekvens vid behandling med antidepressiva, antipsykotiska och centralstimulerande läkemedel värderats.

För personer med läkemedelresistent epilepsi omfattar rapporten även epilepsikirurgi, vagusnervstimulering (VNS), djup hjärnstimulering (DBS) samt ketogen kost. Beträffande kirurgi ingår frågan om effekten av epilepsikirurgi samt vilken roll tid till operation spelar (epilepsiduration).

Populationer som inkluderats i översikten omfattar personer med misstänkt eller diagnostiserad epilepsi i alla åldrar med undantag för studier som endast omfattar barn under två år. Om information funnits om vilka åldrar som omfattats i underlaget i de inkluderade studierna, har detta angetts i rapportens resultat. Däremot har översikten inte analyserat specifika aspekter av behandling som kan vara relevanta för specificerade patientgrupper såsom personer med intellektuell funktionsnedsättning, flickor och kvinnor i fertil ålder, eller äldre personer med epilepsi.

Litteratursökning, gallring och kvalitetsbedömning har gjorts enligt SBU:s metodbok. Underlaget för de olika frågeställningarna har varierat mycket såväl kvalitativt som kvantitativt. För vissa frågeställningar har ett stort antal randomiserade kontrollerade studier identifierats, för andra saknas studier med denna design helt. När så varit fallet, liksom när randomiserade kontrollerade studier varit få, har observationsstudier som uppfyllt uppställda kvalitetskriterier inkluderats.

Jämförelser med resultat från andra översikter

I nedanstående genomgång av de specifika frågeställningarna som inkluderats i rapporten har vi lagt särskild tonvikt vid att jämföra våra resultat med några resultat från National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien, vars evidensvärdering har likheter med nivån i vår översikt samt med Cochrane-översikter där dessa värderat specifika åtgärder med nära relevans för denna rapports frågeställningar. I den mån relevanta underlag publicerats från American Academy of Neurology (AAN) och American Epilepsy Society (AES) har de också kommenterats.

I detta avsnitt redovisar vi även kortfattat några av Socialstyrelsens rekommendationer i remissversionen av nationella riktlinjer för vård vid epilepsi. Dessa rekommendationer baseras delvis på SBU:s underlag och delvis på annat underlag [233]. SBU:s rapport innehåller även en del underlag som saknas i underlaget till Socialstyrelsen, bland annat beroende på kompletterande litteratursökningar som gjordes efter att Socialstyrelsen fått underlaget från SBU.

Utredning av misstänkt epilepsi

EEG

SBU:s resultat baserat på två observationsstudier [28,29] visar att epileptiform aktivitet påvisas i fler EEG-undersökningar om undersökningen görs tidigt (inom 12 jämfört med efter 12 timmar samt inom 24 jämfört med efter 24 timmar) efter misstänkt epileptiskt anfall jämfört med senare (begränsat vetenskapligt underlag). Denna potentiella vinst måste vägas mot de praktiska svårigheterna att genomföra en EEG-registrering inom 24 timmar med begränsade personella resurser under helger och övrig jourtid.

Utfallsmåttet för aktuell frågeställning har varit påvisad epileptiform aktivitet och inte prediktion av epilepsi eller återfall i epileptiska anfall, men några studier med sådan uppföljning har inte heller identifierats. Värdet av tidig EEG-undersökning bygger alltså på det rimliga antagandet att epileptiform aktivitet är informativt i lika hög grad vare sig sådan påvisas tidigt efter misstänkt anfall eller senare. I NICE underlag talar resultaten för att en EEG-undersökning bör göras ”soon after it has been requested” men man utfärdar inga rekommendationer om när, i förhållande till tidpunkt för det misstänkta anfallet. Resultatet talar för tidigt EEG, men svårigheter med tillgång till personal kan göra det svårt att genomföra detta utanför ordinarie arbetstid.

Socialstyrelsen ger i remissversionen av sina nationella riktlinjer rekommendationen att EEG enligt standard kan göras inom 24 timmar på barn, ungdomar och vuxna [233].

En randomiserad och kontrollerad studie och sex observationsstudier i SBU:s underlag visar sammantagna att EEG-registrering efter sömndeprivering i större utsträckning påvisar epileptiform aktivitet jämfört med standard EEG (måttligt

starkt vetenskapligt underlag) [28,30-35]. Att vid misstanke om epilepsi göra den första diagnostiska EEG-registreringen med sömndeprivering skulle kunna innebära besparande av EEG-resurser och möjligen förkorta utredningstiden.

Enligt SBU:s kostnadsanalys som gjorts utifrån ett förenklat scenario skulle det räcka med att 16 till 43 procent av EEG-undersökningarna enligt standard skulle behöva kompletteras med ett EEG efter sömndeprivering för att uppnå kostnadsbesparing för vården. Men detta måste ställas i relation till den olägenhet som det kan innebära för både vuxna och barn att genomföra en adekvat sömndeprivering.

NICE anger att sömndepriverat EEG ska genomföras när standard-EEG inte bidragit till diagnos eller klassifikation.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att sömn-EEG bör göras på barn och ungdomar vid misstänkt epilepsi samt på vuxna vid misstänkt epilepsi och utan strukturell förändring [233].

SBU:s vetenskapliga underlag är otillräckligt för att bedöma värdet av ambulatoriskt EEG jämfört med långtidsregistrering med video-EEG vid diagnostisering av epilepsi vid oklara eller svårklassificerade anfall. Endast en liten, icke helt relevant, kontrollerad men icke-randomiserad studie identifierades. Utan att göra skillnad mellan metoderna anger NICE att långtids video-EEG eller ambulatoriskt EEG kan användas vid kvarstående diagnostiska svårigheter efter klinisk bedömning och standard-EEG. Vår kostnadsanalys visade att i den mån man kan ersätta video-EEG med ambulatoriskt EEG, kan detta vara kostnadsbesparande även om man för upp till 59–89 procent av patienterna skulle behöva komplettera med ett fem dagar långt video-EEG efteråt. Det bör dock understrykas, att genom att registrera anfallens utseende på video, ger video-EEG en viktig kompletterande information för bedömning av anfallens karaktär som saknas vid ambulatoriskt EEG.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att långtidsregistrering med video-EEG bör göras på barn, ungdomar och vuxna med oklara anfall eller svårklassificerade epileptiska anfall, prioriteringsnivå två [233].

Neuroradiologi

SBU:s sammanvägning av tre studier omfattande totalt 181 personer med ett första provocerat anfall eller diagnostiserad epilepsi, vilka genomgått såväl magnetresonanstomografi som datortomografi, visar att magnetresonanstomografi jämfört med datortomografi påvisar en större andel personer med påvisade strukturella avvikelser (måttligt starkt vetenskapligt underlag) [37–39]. Detta effektmått anger bara andelen undersökta personer med onormala fynd men gör inte skillnad mellan avvikelser som är orsak till epilepsi och onormala fynd som saknar relevans för epilepsin. Antalet patienter som resultaten baseras på är litet och dessutom heterogent. En studie inkluderade personer efter ett första provocerat anfall medan en annan studie inkluderade personer med diagnostiserad fokal epilepsi. En tredje inkluderar personer med läkemedels-

resistent epilepsi. Den förväntade andelen personer med strukturella avvikelser skiljer sig mellan dessa patientgrupper. Samtliga studier visade dock en högre andel onormala fynd med magnetresonanstomografi.

SBU:s kostnadsanalys visar inte heller att det skulle vara kostnadsbesparande med att först göra datortomografi om man ändå vid frånvaro av fynd med den metoden väljer att komplettera med undersökning av patienten med magnetresonanstomografi. Resultaten talar för att genomföra magnetresonanstomografi för samtliga patienter där neuroradiologi bedöms vara motiverad, snarare än att först göra datortomografi. Ytterligare en anledning som talar för detta är eventuella skadeverkningar av röntgenstrålar och kontrastmedel vid datortomografi.

NICE anger att magnetresonanstomografi är den neuroradiologiska metoden som föredras vid utredning av strukturella avvikelser som orsak till epilepsi.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att magnetresonanstomografi bör göras på barn, ungdomar och vuxna vid misstänkt epilepsi med indikation för neuroradiologisk utredning [233].

Behandlingsstrategier

Insättning av antiepileptika

SBU:s översikt baseras på sju randomiserade och kontrollerade studier [40–46]. Sammantaget visar dessa att antiepileptisk läkemedelsbehandling efter ett första epileptiskt anfall, jämfört med att avstå från sådan behandling, medför en tydlig minskning av antalet personer som får ytterligare anfall (måttligt starkt vetenskapligt underlag) och att biverkningar rapporterats oftare i den grupp som fått antiepileptisk läkemedelsbehandling efter ett första epileptiskt anfall (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Vidare visas att antiepileptisk läkemedelsbehandling efter ett första epileptiskt anfall, jämfört med behandling insatt först efter mer än ett anfall, kan vara förenat med en något större andel som uppnår långvarig anfallsfrihet. Denna eventuella skillnad är dock statistiskt osäker och det vetenskapliga underlaget måttligt starkt. De inkluderade studierna omfattar såväl barn som vuxna.

I en Cochrane-rapport från 2016 talar resultaten för att beslut om att inleda behandling efter ett första oprovocerat anfall måste individualiseras baserat på bland annat patientens önskemål [234].

Slutsatserna stämmer väl med riktlinjer från AAN och AES [13], som liksom NICE framhåller att beslut om när behandling ska inledas ska bygga på en individuell bedömning av risk för återfall, för biverkningar av behandling och inte minst på den informerade patientens önskemål. Grundregeln är att behandling i allmänhet rekommenderas efter två oprovocerade anfall (NICE).

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att antiepileptiska läkemedel kan ges till vuxna efter ett första oprovocerat epileptiskt anfall [233].

Utsättning av antiepileptika

I SBU:s underlag inkluderas fyra randomiserade och kontrollerade, omfattande sammanlagt 451 personer, alla barn och ungdomar [48–51]. Inga relevanta studier på vuxna patienter har identifierats. Sammantaget går det inte att från inkluderade studier avgöra hur många månaders anfallsfrihet under behandling av barn och ungdomar som krävs för att minimera risk för nya anfall vid utsättning (begränsat vetenskapligt underlag). SBU har endast värderat en potentiell riskfaktor (anfallsfri tid under behandling) för återfall i samband med utsättning av antiepileptika hos personer som uppnått anfallsfrihet. Detta har dock varit viktigt då det funnits en praxis att överväga utsättning efter ett till två års anfallsfrihet hos barn respektive fyra till fem år hos vuxna. SBU:s analys ger inget stöd för specifik och optimal varaktighet av anfallsfrihet före utsättning hos barn och underlag saknas för vuxna.

En Cochrane-rapport från 2015 inkluderade fem randomiserade och kontrollerade studier varav tre också inkluderats i SBU:s översikt [235]. Strozzi konkluderar att det finns stöd för att invänta minst två års anfallsfrihet innan uttrappning ska övervägas för barn särskilt om de har fokala anfall eller onormalt EEG, medan underlaget är otillräckligt för att avgöra när utsättning ska övervägas för barn med generaliserade anfall. Underlag saknas för vuxna. En metaanalys från 2017 med andra urvalskriterier än i SBU:s översikt, visar att en individuell bedömning av risk för återfall är möjlig men att den behöver baseras på ett antal olika kliniska faktorer, där anfallsfri tid under behandling är bland de mindre viktiga [15].

NICE anger att risker och möjligheter med fortsatt behandling eller utsättning bör diskuteras med patient (och familj/vårdnadshavare för barn) som varit anfallsfri minst två år, men man ger ingen vikt åt personens ålder i detta sammanhang.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer ges rekommendationen att antiepileptiska läkemedel kan sättas ut efter en viss tid av anfallsfrihet, men att detta endast bör ske efter individuell bedömning. Rekommendationen omfattar barn, ungdomar och vuxna med epilepsi [233].

Koncentrationsbestämning (TDM) av antiepileptika

SBU:s underlag baseras på tre randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 203 patienter i olika åldrar [53–55]. Läkemedelsbehandling med stöd av koncentrationsbestämningar jämfört med läkemedelsbehandling utan koncentrationsbestämning var förenad med en måttlig reduktion av anfallsfrekvensen per månad (begränsat vetenskapligt underlag). De tre studierna var olika med avseende på patientpopulation, typ av antiepileptikum och sätt att utnyttja läkemedelskoncentrationerna. En Cochrane-rapport från 2007 fann ingen påvisad effekt på anfallsfrekvens av rutinmässig användning av TDM [7]. Men i denna översikt ingick bara två av de tre studier som SBU:s analys baseras på. SBU har inte värderat TDM som metod att analysera orsaker till terapivikt. Istället har analysen avgränsats till koncentrationsbestämningar vid behandling av epilepsi, som rutinmetod för att underlätta dosindividualisering i tidigt behandlingsskede.

NICE rekommenderar följande indikationer för TDM: för att påvisa bristande följsamhet till ordination, misstanke om biverkningar, för att styra dosering av fenytoin, för att hantera farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner, i vissa kliniska situationer såsom status epilepticus, organsvikt och graviditet. Socialstyrelsens nationella riktlinjer omfattar inte rekommendationer angående koncentrationsbestämningar.

Behandling vid läkemedelsresistent epilepsi

I detta avsnitt diskuteras evidens för olika behandlingsåtgärder vid läkemedelsresistens. Det är viktigt att understryka att resultaten inte ska uppfattas som en jämförelse av effekt mellan de olika behandlingsformerna. Även om samtliga behandlingsformer som värderats använts till personer med läkemedelsresistent epilepsi, rör det sig om olika subpopulationer. Behandlingarna är därför inte direkt sinsemellan utbytbara eller jämförbara.

Tilläggsbehandling med antiepileptika

SBU:s översikt baseras på sammanlagt 63 randomiserade och kontrollerade studier. Tolv olika antiepileptika, som tillägg till befintlig läkemedelsbehandling, har jämförts med placebo som tillägg. Underlaget omfattar 16 390 personer, barn och vuxna, med läkemedelsresistent fokal epilepsi (Bilaga 5, www.sbu.se/281).

De sammanvägda resultaten visar att behandling upp till 24 veckor med ytterligare ett antiepileptikum som tillägg till pågående behandling, jämfört med placebo som tillägg resulterade i följande:

- 18 procentenheter fler patienter uppnådde minst en halvering av anfallsfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag),
- tre procentenheter fler patienter uppnådde anfallsfrihet (starkt vetenskapligt underlag)
- något fler patienter som avbryter behandlingen på grund av biverkningar (starkt vetenskapligt underlag).

Effekten avseende anfallsreduktion var statistiskt säkerställd för samtliga 12 antiepileptika som ingick i analysen, och för anfallsfrihet för alla utom för gabapentin, pregabalin och lakosamid.

Avseende generaliserade tonisk-kloniska anfall bygger översikten på fem randomiserade och kontrollerade studier av fyra olika antiepileptika som tillägg till befintlig läkemedelsbehandling, jämfört med placebo som tillägg, vid läkemedelsresistent epilepsi. Den sammantagna populationen omfattar sammanlagt 676 personer, barn och vuxna [121–125]. De sammanvägda resultaten visar att behandling upp till 20 veckor med ytterligare ett antiepileptikum som tillägg till pågående behandling, jämfört med placebo som tillägg, gav 27 procentenheter fler patienter som uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen (starkt vetenskapligt underlag) och 19 procentenheter fler som uppnår anfallsfrihet (starkt vetenskapligt underlag).

Sammanfattningsvis är det alltså en påtagligt liten andel patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi som blir anfallsfria med strategin tillägg av ytterligare ett antiepileptikum. Andelen med läkemedelsresistenta generaliserade tonisk-kloniska anfall som uppnår anfallsfrihet är större. Den synbara skillnaden mellan fokala och generaliserade tonisk-kloniska anfall i detta avseende kan delvis förklaras av att observationstiden i studierna är kort och anfallsfrekvensen i allmänhet är lägre för tonisk-kloniska än för fokala anfall. För såväl fokala som generaliserade tonisk-kloniska anfall, är andelen patienter som med tilläggsbehandling upplever minst halvering av antalet anfall större än andelen som blir anfallsfria. Skillnaden mellan fokala respektive tonisk-kloniska anfall är mindre för detta utfallsmått.

Det är viktigt att understryka att den aktuella analysen värderar den genomsnittliga effekten av en tilläggsbehandling med ett antiepileptikum. Som framgått finns flera olika läkemedel tillgängliga som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi. Klinisk erfarenhet visar att enskilda personer svarar olika bra på olika antiepileptika. Detta innebär att andelen personer som upplever minst 50 procents anfallsreduktion eller anfallsfrihet, kan vara väsentligt större efter systematisk stegvis utprovning av flera olika antiepileptika, som tillägg för den som inte får ett tillfredsställande svar på det först prövade läkemedlet.

I en metaanalys från 2011 av 112 placebokontrollerade randomiserade och kontrollerade studier av antiepileptika som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent epilepsi, analyserades dödlighet och särskilt plötslig oväntad död (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) som primärt effektmått [236]. Man fann en väsentligt lägre förekomst av SUDEP hos patienter randomiserade till tillägg av aktiv behandling jämfört med placebo. Oddskvoten var 0,17 (95 % KI, 0,05 till 0,57). Analysen kan tolkas som att även de måttliga effekterna av tilläggsbehandling på anfallskontroll som vår översikt påvisat är betydelsefulla för viktiga effekter som överlevnad.

American Academy of Neurology, AAN [237] och American Epilepsy Society, AES [238] publicerade 2004 en systematisk översikt av effekt och biverkningar av nya antiepileptika som tilläggsbehandling vid läkemedelsresistent fokal epilepsi [239]. Det finns dessutom ett antal Cochrane-rapporter som analyserats olika tilläggsbehandlingar vid läkemedelsresistent epilepsi. Såväl AAN/AES som Cochrane har värderat enskilda antiepileptika för sig men inte tilläggsbehandling som strategi. NICE rekommenderar att tilläggsbehandling övervägs när monoterapi inte givit anfallsfrihet [240].

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att, vid läkemedelsresistent fokal epilepsi, så kan ytterligare antiepileptika ges som tillägg till pågående behandling med antiepileptika [233]. Rekommendationen gäller barn, ungdomar och vuxna.

Vid läkemedelsresistent epilepsi med generaliserade toniskt-kloniska anfall är motsvarande rekommendation att ytterligare antiepileptika bör ges som tillägg till barn, ungdomar och vuxna [233].

Kirurgisk behandling

SBU:s översikt bygger på tre randomiserade och kontrollerade studier [158–160] och fem observationsstudier med kontrollgrupp [161–165] om sammanlagt 584 personer, barn och vuxna. Den sammantagna bedömningen är att resektiv kirurgi för selekterade patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi jämfört med enbart behandling med antiepileptika leder till fler anfallsfria patienter vid ett till två års uppföljning (starkt vetenskapligt underlag).

Sammanvägda resultat av de tre randomiserade och kontrollerade studierna samt de fem observationsstudierna, visar att av de patienter som genomgått resektiv kirurgi blev vid ett till två års uppföljning, 49 respektive 62 procentenheter fler anfallsfria jämfört med de patienter som enbart fått läkemedelsbehandling.

Barn som är aktuella för epilepsikirurgi har ofta epilepsifokus i andra lobar eller i större delen av ena hjärnhalvan, varför det är vanligt med andra typer av operationer än tinninglobskirurgi. I en observationsstudie med data för barn från det Svenska Nationella Epilepsikirurgiregistret hade 53 procent av de opererade barnen varit anfallsfria sedan operationen vid uppföljning två år efter kirurgi [167].

Flera observationsstudier har studerat dödlighet efter epilepsikirurgi, dels inom den opererade gruppen mellan anfallsfria och de som fortfarande har anfall, dels hos opererade jämfört med utredda men inte opererade personer [241]. Det har visat sig att opererade personer har lägre dödlighet än icke-opererade och lägst hos dem som är anfallsfria efter operationen. I den största studien såg man också en skillnad i dödligheten hos dem med anfall efter operationen då patienter med högre frekvens tonisk-kloniska anfall efter operationen hade högre dödlighet [242]. Det finns dock ett antal svagheter med dessa observationsstudier; förutom avsaknaden av randomisering så skiljer sig patienter som erbjuds operation från dem som inte opereras.

Kostnadseffektiviteten har SBU bedömt utifrån två modellstudier där den ena studerade barn [243], och den andra vuxna [216,217]. SBU:s bedömning är att behandling med resektiv kirurgi jämfört med enbart läkemedelsbehandling sker till en låg till måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår, det vill säga någonsans i intervallet från 0 och upp till 500 000 kronor per QALY. Bedömningen är gjord utifrån ett hälso- och sjukvårdsperspektiv och inkluderar även kostnaderna för kirurgiutredning.

Vidare noterades att tidigare resektiv kirurgi för selekterade patienter med läkemedelsresistent fokal epilepsi jämfört med senare kirurgi medför fler anfallsfria patienter (begränsat vetenskapligt underlag). Detta baseras på 24 observationsstudier omfattande sammanlagt 3 418 personer. Den sammantagna bedömningen är att det finns ett stöd för att tidigare utförd resektiv kirurgi ger fler anfallsfria patienter än senare utförd kirurgi, medan optimal tidpunkt för kirurgi inte kunnat beräknas.

Det svenska nationella kvalitetsregistret för epilepsikirurgi (SNESUR) [166] har genomfört långtidsuppföljning fem och tio år efter kirurgi, vilken visat en signifikant skillnad vad gäller bestående anfallsfrihet hos de opererade jämfört med en kontrollgrupp som behandlats med enbart läkemedel [167]. Åttiosex procent av barnen respektive 43 procent av de vuxna som var bestående anfallsfria tio år efter epilepsioperationen hade slutat med epilepsiläkemedel, jämfört med ingen av de anfallsfria i kontrollgruppen [167].

En Cochrane-rapport från 2015 hade mindre strikta urvalskriterier jämfört med SBU:s översikt [244]. Av de inkluderade patienterna från studier både med och utan kontrollgrupp hade 65 procent god effekt av kirurgi. Man konkluderade dock att det vetenskapliga underlaget var begränsat för att vägleda avseende patientselektion och prediktion av kirurgiska resultat på grund av metodologiska svagheter i de ingående studierna.

NICE anger att oavsett ålder ska patienter remitteras till tertiär epilepsiverksamhet, bland annat om anfall inte kontrollerats med läkemedelsbehandling inom två år. Sådan verksamhet ska bestå av multidisciplinära team med tillgång till resurser för utredning och behandling med såväl medicinska som kirurgiska metoder. Data från SNESUR visar tydliga regionala skillnader i antal opererade för epilepsi i förhållande till folkmängd i Sverige, det vill säga i utnyttjande av epilepsikirurgi.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att, vid läkemedelsresistent epilepsi där genomgången avancerad utredning indikerar kirurgi så bör resektiv kirurgi utföras på barn, ungdomar och vuxna som tillägg till antiepileptika [233].

Vagusnervstimulering (VNS) och djup hjärnstimulering (DBS)

SBU:s översikt över VNS har inkluderat tre randomiserade och kontrollerade studier [201–203] omfattande sammantaget 348 barn fyra år och äldre, ungdomar och vuxna med läkemedelsresistent epilepsi [201–203]. För vuxna och ungdomar gav VNS som tillägg till antiepileptisk läkemedelsbehandling jämfört med läkemedelsbehandling med VNS, med en stimulering som valdes för att vara subterapeutisk, en liten till medelstor effekt i form av andel personer som uppnår minst en halvering av anfallsfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag). För barn är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att bedöma effekten av VNS på anfallsfrekvens.

SBU har analyserat kostnadseffektiviteten utifrån en modellstudie för en barn- och ungdomspopulation [227]. Som tillägg till läkemedelsbehandling bedömer vi att behandling med VNS sker till en hög kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår i jämförelse med fortsatt läkemedelsbehandling, det vill säga från 500 000 kronor per QALY upp till en miljon. Osäkerheten i skattningen är dock hög, och det är möjligt att kostnaden per QALY är högre än en miljon kronor, det vill säga en mycket hög kostnad.

En Cochranerapport från 2016 inkluderade fem studier varav två ansågs vara av god kvalitet [245]. Man konkluderade att VNS är effektivt i behandling av fokala anfall vid läkemedelsresistent epilepsi hos personer som inte är kandidater för resektiv kirurgi. VNS erbjuds sedan många år vid samtliga universitetssjukhus i Sverige.

I Socialstyrelsens remssversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att, vid läkemedelsresistent epilepsi där annan epilepsikirurgi inte är aktuell så kan vagusnervstimulering (VNS) ges som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna [233].

SBU har identifierat en randomiserad och kontrollerad studie av DBS vid epilepsi omfattande 110 vuxna personer med läkemedelsresistent epilepsi [208]. Studien visar att DBS vid läkemedelresistent fokal epilepsi jämfört med enbart antiepileptika hos vuxna kan ge en viss minskning av anfallsfrekvensen (begränsat vetenskapligt underlag). Skillnaderna mellan DBS och kontrollalternativet är emellertid inte statistiskt säkerställda när det handlar om andel personer med anfallsfrihet respektive personer med minst en halvering av anfallsfrekvensen¹. Ytterligare studier behövs för att bedöma om DBS minskar antalet epileptiska anfall hos både barn, ungdomar och vuxna.

I SBU:s systematiska litteraturgenomgång fanns ingen relevant hälsoekonomisk studie som hade tillräckligt hög kvalitet eller överförbarhet. Det gick därför inte att bedöma kostnadseffektiviteten av DBS.

Däremot inkluderades en Cochranerapport från 2017 över tolv randomiserade och kontrollerade studier med varierande målområden för stimulering [246]. Man fann evidens för en måttlig minskning av antalet anfall i samband med stimulering av nucleus anterior i thalamus vid läkemedelsresistent multifokal epilepsi. NICE ger inga rekommendationer avseende DBS vid behandling av epilepsi. I Sverige har endast enstaka operationer genomförts på denna indikation.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen för DBS forskning och utveckling (FoU). Detta betyder att DBS inte bör utföra rutinmässigt, utan endast inom ramen för forskning och utveckling i form av systematisk utvärdering.

Ketogen kostbehandling

SBU:s översikt baseras på fem randomiserade och kontrollerade studier omfattande sammanlagt 385 barn eller ungdomar och 66 vuxna med läkemedelsresistent epilepsi [194–198]. Resultatet var att med ketogen kost som tillägg till antiepileptika jämfört med enbart antiepileptika uppnår en stor andel barn

¹ SBU har bedömt det vetenskapliga underlaget som otillräckligt avseende vanliga effektmått såsom andel anfallsfria personer och andel personer som minst får sin anfallsfrekvens halverad. Avseende det mindre vanliga effektmåttet relativ skillnad i förändrad genomsnittlig anfallsfrekvens har SBU bedömt det vetenskapliga underlaget som begränsat.

och ungdomar (två till 18 år) minst en halvering av anfallsfrekvensen (måttligt starkt vetenskapligt underlag). För vuxna bedömdes underlaget vara otillräckligt. Vidare kunde inte en sammanställd evidensgradering av biverkningar som ketogen kost gav upphov till genomföras på grund av olikheter i rapportering mellan studierna.

Kostnaden per QALY bedöms vara hög, det vill säga ligga mellan 500 000 kronor och en miljon. Detta gäller för patienter från ett till 18 år gamla. Osäkerheten i bedömningen är dock hög, bland annat för att både effekten och kostnaderna i Sverige bedöms vara högre än vad som antogs i modellstudien som ligger till grund för bedömningen [227]. En relevant känslighetsanalys visade också på en mycket hög kostnad, det vill säga över en miljon kronor per QALY.

En Cochrane-rapport från 2016 inkluderade sju randomiserade och kontrollerade studier med små patientpopulationer och varierande metodologi som inte medgav någon metaanalys [247]. Man konkluderar att resultaten är lovande men att det vetenskapliga underlaget är av låg kvalitet och att evidens saknas för vuxna.

NICE rekommenderar att barn och ungdomar med läkemedelsresistent epilepsi remitteras till barnpilepsispecialist för bedömning av om ketogen kost kan vara en lämplig behandling. I Sverige erbjuds ketogen kost vid barnneurologiska centra vid landets universitetssjukhus men i olika omfattning och i mindre skala även till vuxna.

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att ketogen kost kan ges som tillägg till antiepileptika vid läkemedelsresistent epilepsi hos barn och ungdomar [233].

Kommentar till behandling vid läkemedelsresistens

Den officiella definitionen av läkemedelsresistens är en konvention avsedd att underlätta kommunikation och jämförelser genom enhetlig terminologi [10]. Begreppet definieras med utgångspunkt från att möjligheten är liten till varaktig anfallsfrihet med ytterligare försök med annan läkemedelsbehandling, men ska inte tolkas som att sådana fortsatta behandlingsförsök inte kan vara av värde för patienten. Gruppen personer med läkemedelsresistent epilepsi är mycket heterogen avseende bland annat orsaker till epilepsin, orsaker till läkemedelsresistens, lämplighet för annan behandling och avseende prognos. SBU har värderat evidensen för fyra olika behandlingsprinciper vid läkemedelsresistent epilepsi: tilläggsbehandling med ytterligare antiepileptikum, kirurgisk behandling, VNS, DBS respektive ketogen kostbehandling.

Effektstorleken avseende anfallskontroll (anfallsfrihet och minst 50 % reduktion i anfallsfrekvens) har varierat mellan de analyserade metoderna. En direkt jämförelse av effektstorlek mellan metoderna är dock inte meningsfull då det rör sig om olika delpopulationer av gruppen med läkemedelsresistens. Patienter som är lämpade för kirurgisk behandling, för ketogen kostbehandling och för VNS, utgörs av en selektion utifrån olika specifika kriterier bland personer med

läkemedelsresistent epilepsi. Detta avspeglar sig i att, medan tiotusentals personer med epilepsi i Sverige får tilläggsbehandling med antiepileptika, blir endast ett hundratal årligen föremål för behandling med kirurgi, VNS eller kost.

Anfallskuperande behandling

SBU:s underlag omfattar fem randomiserade kontrollerade studier, vilka jämför buckalt midazolam med rektalt diazepam som anfallskuperande behandling vid långvariga epileptiska anfall [126–130]. Sammanlagt ingår 547 barn och ungdomar, några med epilepsi, andra med akutsymtomatiska anfall inklusive feberanfall.

Sammantaget visar studierna att buckalt midazolam medför en större andel kuperade anfall än rektalt diazepam för barn och ungdomar med långvariga eller hopade anfall samt att buckalt midazolam inte medför fler rapporterade biverkningar än rektalt diazepam (begränsat vetenskapligt underlag). För vuxna är underlaget otillräckligt.

Att kunna ge akut anfallskuperande behandling i munnen i stället för i ändtarmen innebär klara fördelar praktiskt såväl som ur integritetssynvinkel.

NICE rekommenderar buckalt midazolam som förstahandsmedel för anfallskuperande behandling när intravenös behandling inte kan ges. NICE rekommendation gäller såväl barn, ungdomar som vuxna trots att dokumentation i form av randomiserade och kontrollerade studier saknas för vuxna. En Cochranerapport från 2018 bedömde att evidensen för jämförelse av buckalt midazolam med rektalt diazepam var otillräcklig på grund av låg kvalitet på de inkluderade studierna [248].

I Socialstyrelsens remissversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att anfallskuperande (anfallsbrytande) behandling kan ges prehospitalt buckalt till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och förhöjd risk för hopade anfall eller status epilepticus.

Behandling av viss samsjuklighet

En stor andel personer med epilepsi, barn som ungdomar och vuxna, har en samsjuklighet för vilka behandling med antidepressiva, neuroleptika respektive centralstimulantia är motiverad. Men en oro för att dessa läkemedel skulle kunna försämra anfallskontrollen har medfört att man är återhållsam med att använda dessa till personer med epilepsi, vilket kan innebära att det finns en stor risk för underbehandling av depression, psykosjukdom och ADHD.

För epilepsi och samsjuklighet för vilka neuroleptiska läkemedel är indicerade har vare sig randomiserade kontrollerade studier eller relevanta observationsstudier identifierats. Det vetenskapliga underlaget är därför otillräckligt för slutsatsen att neuroleptiska läkemedel som tillägg till antiepileptika påverkar risken för epileptiska anfall hos personer med epilepsi.

Resultat för antidepressiva läkemedel (SSRI) omfattar två öppna observationsstudier med prospektiv datainsamling där anfall under period före samt under behandlingen har registrerats [140,141]. Ingen tydligt ökad risk för epileptiska anfall noterades när dessa två perioder jämfördes (begränsat vetenskapligt underlag).

Slutsatser avseende risk för anfall vid behandling med centralstimulerande läkemedel (metylfenidat) som tillägg till antiepileptika till personer med epilepsi, baseras på två dubbelblinda, randomiserade kontrollerade cross-over studier omfattande sammanlagt bara 43 barn och ungdomar [153,154]. Behandlingstiderna var för korta för att säkert kunna bedöma risken för försämrad anfallskontroll under behandling med metylfenidat, men ingen tydligt ökad risk för epileptiska anfall noterades jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag).

En Cochrane-översikt från 2014 inkluderade tre randomiserade och kontrollerade studier och fem observationsstudier av behandling av personer med epilepsi med antidepressiva läkemedel [249]. Ingen av de randomiserade och kontrollerade studierna rapporterade anfallsförekomst, medan det i tre av observationsstudierna inte rapporterades någon signifikant ökning av antalet anfall med SSRI-preparat. En Cochrane-rapport från 2015 identifierade bara en randomiserad och kontrollerad studie som analyserade effekt av neuroleptikabehandling hos personer med psykos och epilepsi [250]. Studien var mycket liten och medgav inga slutsatser avseende effekt på anfallskontroll.

Men i avsaknad av relevanta studier av neuroleptika till personer med epilepsi, är resultaten från en metaanalys av placebo-kontrollerade randomiserade studier av behandling med antidepressiva och neuroleptika av personer med psykisk sjukdom, men inte epilepsi, av intresse [149]. Förekomsten av epileptiska anfall var lägre för dem som randomiserats till SSRI-preparat eller klomipramin jämfört med placebo. För neuroleptika sågs en ökad förekomst av anfall jämfört med placebo särskilt för klozapin och i någon grad även för olanzapin och quetiapin, men inte för övriga neuroleptika av andra generationen.

Depression, psykos och ADHD är allvarliga tillstånd och det är viktigt att personer med epilepsi inte undanhålles effektiv behandling för dessa.

I Socialstyrelsens remssversion av nationella riktlinjer är rekommendationen att antidepressiva läkemedel (SSRI) bör ges som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och för vilka antidepressiva läkemedel är indicerat [233].

Vidare är rekommendationen att centralstimulerande läkemedel bör ges som tillägg till antiepileptiska läkemedel till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och för vilka centralstimulerande läkemedel är indicerat [233].

Slutligen ges rekommendationen att neuroleptika som tillägg till antiepileptiska läkemedel bör ges till barn, ungdomar och vuxna med epilepsi och för vilka neuroleptika är indicerat [233].

12 Projektgrupp, externa granskare, råd och nämnd

Projektgrupp

Sakkunniga

TORBJÖRN TOMSON
ordförande, professor,
Karolinska Institutet,
överläkare Neurologiska kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset

ROLAND FLINK
docent, Uppsala Universitet,
överläkare, Klinisk neurofysiologi,
Akademiska sjukhuset Uppsala

LARS FORSGREN
professor Umeå Universitet,
överläkare, Neurocentrum,
Norrlands Universitetssjukhus,
Umeå

INGRID OLSSON LINDBERG
docent, överläkare, Sahlgrenska
akademin vid Göteborgs universitet
och Barnneurologen, Drottning
Silvias barn- och ungdomssjukhus,
Göteborg

KRISTINA MALMGREN
professor, överläkare, Sahlgrenska
Akademin vid Göteborgs Universitet
och Neurologkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

VIVIANN NORDIN
medicine doktor, Karolinska
Institutet, överläkare, Sachsska
barn- och ungdomssjukhuset

Adjungerade under 2017

JOHAN BJELLVI

specialistläkare, doktorand,
Neurologkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg

OLAFUR SVEINSSON

biträdande överläkare, Neurolog-
kliniken, Karolinska Universitets-
sjukhuset, Stockholm

SBU

STEN ANTTILA

projektledare

LAURA LINTAMO

projektmedarbetare (under 2016)

MARTIN ERIKSSON

hälsoekonom

NATALIE PEIRA

projektmedarbetare (under 2017)

ELISABETH GUSTAFSSON

projektadministratör

TANJA NÄSLUND

biträdande projektledare
(t.o.m. februari 2018)

CHARLOTTE HALL

avdelningschef, biträdande
projektledare (t.o.m 2016-09-28)

JENNY ODEBERG

projektledare (t.o.m 2016-09-28)

MARGARETA HEDNER

projektmedarbetare (under 2017)

KARIN WILBE RAMSAY

biträdande projektledare

MAJA KÄRRMAN FREDRIKSSON

informationsspecialist

KARIN RYDIN

projektmedarbetare (under 2016)

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

MARIT BJØRNVOLD

filosofie doktor, legitimerad läkare,
Avdeling for kompleks epilepsi,
Spesialsykehuset for epilepsi, SSE
Universitetssykehuset, Oslo, Norge

MORTEN I LOSSIUS

professor, legitimerad läkare, PhD,
Spesialsykehuset for epilepsi, SSE,
Universitetssykehuset, Oslo, Norge

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU:s vetenskapliga råd – Eira

SBU:s vetenskapliga råd har granskat det vetenskapliga underlaget i rapporten.

KJELL ASPLUND

ordförande, professor, Stockholm

STEN-ÅKE STENBERG

professor, social forskning,
Stockholms universitet

HENRIK ANDERSHED

professor i psykologi, docent i
kriminologi, Örebro universitet

KATARINA STEEN CARLSSON

fil dr, hälsoekonomi, IHE Lund

KRISTINA BENGTTSSON BOSTRÖM

docent, Billingsens vårdcentral, Skövde

MUSSIE MSGHINA

docent, överläkare, psykiatri,
Karolinska Universitetssjukhuset

CHRISTINA BERGH

professor, Kvinnokliniken,
SU/Sahlgrenska, Göteborg

LARS SANDMAN

professor, vårdetik, Högskolan i Borås

ANNA EHRENBORG

professor, vårdvetenskap,
Högskolan Dalarna

BRITT-MARIE STÅLNACKE

professor/överläkare, rehabiliterings-
medicin, Umeå Universitet

INGEMAR ENGSTRÖM

professor, psykiatri, etik,
Örebro universitet

SVANTE TWETMAN

professor, tandvård, Halmstad samt
Köpenhamns Universitet

NILS FELTELIUS

docent, LäkeMedelsverket

SBU:s nämnd

SBU:s nämnd har fattat beslut om slutsatserna i rapporten.

KERSTIN NILSSON

ordförande, professor,
Örebro universitet

SUSANNA AXELSSON

generaldirektör, SBU

PETER ALLEBECK

huvudsekreterare, Forte

HEIKI ERKERS

förbundsordförande,
Akademikerförbundet SSR

EVA FRANZÉN
forsknings- och utvecklingschef,
Statens Institutionsstyrelse

VESNA JOVIC
verkställande direktör,
Sveriges Kommuner och Landsting

JAN-INGVAR JÖNSSON
huvudsekreterare för ämnesrådet
för medicin, Vetenskapsrådet

LARS-TORSTEN LARSSON
avdelningschef, Socialstyrelsen

LARS OHLY
tidigare ordförande,
Funktionsrätt Sverige

LARS OSCARSSON
professor, Ersta Sköndal högskola

JENNY REHNMAN
avdelningschef, Socialstyrelsen

SINEVA RIBEIRO
förbundsordförande, Vårdförbundet

HEIDI STENSMYREN
ordförande, Sveriges läkarförbund

ANDERS SYLVAN
landstingsdirektör,
Västerbottens Läns Landsting

MAGNUS WALLINDER
förvaltningschef, Ljungby kommun

13 Ordförklaringar och förkortningar

Absenser	I epilepsisammanhang benämning av en särskild form av generaliserat anfall som yttrar sig som kortvarig attack av frånvaro
Absolut skillnad (RD)	Ett sätt att ange skillnader mellan grupper i resultat vid en klinisk prövning.
Ambulatorisk	Rörlig
Antiepileptika	Läkemedel för behandling av epilepsi
Autonomi	Självbestämmande
Biomarkörer	Företeelse eller storhet som när den kan påvisas respektive överstiger ett visst mätvärde utgör en indikator för att ett visst biologiskt förhållande föreligger
Centralstimulerande	Ämnen som påverkar centrala nervsystemet och framkallar ökad psykisk och fysisk aktivitet
Centrotemporala spikes	Epileptiska urladdningar i ett visst område i hjärnan
Cross-over studier	Studier som jämför två eller flera behandlingar, där försökspersonerna eller patienterna efter en avslutad första behandlingsomgång överförs till en annan behandlingsregim
DBS	Djup hjärnstimulering (Deep brain stimulation)
Differentialdiagnos	Alternativ diagnos som kan förklara ett symptom eller fynd, en diagnos som bör övervägas innan man ställer den slutliga diagnosen
Dravets syndrom	Dravets syndrom är en svår epilepsi som debuterar hos ett från födseln friskt barn under det första levnadsåret
Duration	Varaktighet
Dyspesi	Samlingsnamn för organiska och funktionella system från övre mag-tarmkanalen
Dyspené	Andnöd

ECT	Elektrokonvulsiv behandling
EEG	Elektroencefalografi
Encefalit	Hjärnhinneinflammation
Epigenetik	Cellulära minnen som nedärvs stabilt från en cell till en annan
Faryngit	Halskatarr
Fokalt epilepsianfall	Anfall som orsakas av aktivitet inom nätverk av nervceller i lokaliserade avgränsade områden i hjärnan
Glykemiskt index	Ett mått på hur kolhydrater i ett livsmedel påverkar blodssockernivån
Hippocampus	En del av hjärnan som finns i de delar som kallas tinninglob
ICD-10	Internationell klassifikation och kodning av sjukdomar och relaterade hälsoproblem
ICER	Resultaten från en kostnadsnyttoanalys, så kallad inkrementell kostnadseffektivitetskvot, (eng. incremental cost-effectiveness ratio)
Iktal	Vad som sker under pågående anfall. Från latinets ictus som betyder stöt och i epilepsisammanhang är beteckningen för anfall
Immunmedierad	Förmedlad via immunologisk reaktion
Intervention	En åtgärd som prövas, oftast sjukdomsbehandling (läkemedel, operation med mera) eller sjukdomsförebyggande åtgärd
Juvenil	Som avser eller hör till ungdomsåren
Ketogen kost	En speciell diet med mycket fett och litet kolhydrater
Kohort	En beteckning på en grupp personer med vissa gemensamma kännetecken
Konfidensintervall	Ett talintervall som med viss angiven sannolikhet innefattar det sanna värdet av till exempel ett medeltal
Konvulsiv	Med kramper som uttryck
Kuperade anfall	Anfall som avbrutits
Landau-Kleffners syndrom	Ett syndrom som hos i övrigt normala barn, i åldern 4–7 år, börjar med språkstörningar och epilepsiliknande urladdningar på EEG
Magnetresonanstomografi (MRT)	En teknik inom medicinsk bilddiagnostik som ger skiktbilder av kroppen. (magnetkameraundersökning)
MD	Mean difference
Metaanalys	Metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat
Metabolism	Ämnesomsättningen (födans energigivande och livsuppehållande omvandling). Kan även avse andra främmande substanser såsom läkemedel
Monoterapi	Behandling med endast ett läkemedel
Multidisciplinär	Mångvetenskaplig (t.ex. om flera yrkesspecialiteter ingår i ett gemensamt team)
Multivariat	Statistisk analys som behandlar mer än en variabel åt gången
Myoklont anfall	Anfall med plötsliga muskelryckningar, ofta i armar och ben
Narrativ	Berättande, beskrivande
Neuroleptika	En grupp läkemedel som används vid psykos

Neuroradiologi	Radiologisk diagnostik av sjukdomar, skador och missbildningar inom centrala nervsystemet samt huvudet och ryggen
Observationsstudie	En studie där forskaren inte försöker påverka en insats utan bara observerar vad som händer över tid. Skillnader eller förändringar i en egenskap (t.ex. om personer fått en intervention eller inte) relateras till skillnader eller förändringar i andra företeelser men utan påverkan från utvärderaren
Palliativ behandling	Lindrande behandling och åtgärd för att en patient ska må så bra som möjligt vid en livshotande och obotlig sjukdom eller skada
Parestesi	Abnorm känselörlimmelse (t.ex. myrkrypning)
Perioperativ behandling	Behandling under eller i samband med operation
Placebo	Preparat utan verksam substans. Används ibland i samband med läkemedelsprövningar
Preoperativ	Inför operation (t.ex. preoperativ information)
Prospektiv studie	En studie som följer människor framåt i tiden, det vill säga, man börjar samla in data om varje deltagare vid den tidpunkt han eller hon tas med i undersökningen
Publikationsbias	Delar av det vetenskapliga underlaget är inte tillgängligt i publicerade studier och där utfallet av studien påverkar i vilken utsträckning resultaten publiceras
Randomisering	Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning
Ratio	Kvot
RCT	Randomiserad kontrollerad studie (eng. randomised controlled trial)
RD	Risk Difference/Riskskillnad, skillnaden i procentenheter mellan två grupper (till exempel kontroll- och interventionsgruppen)
Resecera, resektion	Kirurgiskt ingrepp som innebär att man avlägsnar vävnad (t.ex. hjärnvävnad som utgör anfallsursprung)
Riskkvot (RR)	Risk ratio (RR), jämförelsetal som utgör kvoten mellan risktalen hos två undersökta grupper. Exempel: i en behandlingsstudie har risken att få hjärtinfarkt under uppföljningstiden visat sig vara 8/100 i grupp A och 5/100 i grupp B. Riskkvoten blir 1,60. (Riskkvoten är inte identisk med oddskvoten, men de båda kvoterna skiljer sig inte mycket om riskerna är låga. I detta exempel är oddstalen 8/92 respektive 5/95; oddskvoten blir 1,65.) Jämför relativ risk
Screening	Medicinska undersökningar av individer i en population för att diagnostisera en sjukdom, utan att individerna i populationen uppvisar några symtom på sjukdomen
SMD	Standardized Mean Differences/standardiserad medelvärdeskillnad, mått som ofta används i metaanalyser
SSRI	Antidepressiva läkemedel (selektiva serotonin återupptagshämmare)
Sympatikomimetika	Ett läkemedel som ökar frisättningen av noradrenalin
Syncope	Svimning
Sömndprivering	Att medvetet förkorta nattsömnen (t.ex. natten före en planerad EEG-registrering)
TDM	Bestämning av läkemedelskoncentrationen i blodet (Therapeutic drug monitoring)
Thalamuskärnan	Centralt beläget område i hjärnan

TIA	Transitoriska ischemiska attacker. Symtom och tecken orsakade av en snabbt övergående tillfällig syrebrist i något av hjärnans blodkärl
Tonisk-kloniskt anfall	Typ av epileptiskt anfall som kännetecknas av sträckkramp som följs av böjkramp, tidigare benämnt Grand mal
Toniska anfall	Anfall som yttrar sig som stelhet i armar och ben
Tolerabilitet	Förmåga att tåla (t.ex. ett läkemedel, utan biverkningar)
Trauma	Skada eller våldsverkan (t.ex. mot huvudet)
Tuberös skleros	En genetisk sjukdom som kan orsaka tumörväxt i många organ, oftast i huden, hjärnan, hjärtat och njurarna
Univariat	Statistisk analys för varje variabel separat
Variabilitet	Föränderlighet
Wash-out-period	Tidsperiod efter en behandling som krävs för att eventuell effekt ska ha upphört
West's syndrom	En typ av svår epilepsi hos små barn
VNS	Vagusnervstimulering. En behandlingsmetod med elektrisk stimulering genom elektrod på vagusnerven på halsen

14 Referenser

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475-82.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522-30.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:512-21.
4. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53.
5. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy. A population-based study in Rochester, Minnesota 2011;76:23-7.
6. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10:446-56.
7. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD002216.
8. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54: 551-63.
9. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendationer. [Citerad 2018-04-11]. Tillgänglig från <https://lakemedelsverket.se/behandlingsrekommendationer>
10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.

11. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure* 2013;22:803-11.
12. Sofou K, Dahlin M, Hallbook T, Lindefeldt M, Viggedal G, Darin N. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *J Inher Metab Dis* 2017;40:237-45.
13. Krumholz A, Shinnar S, French J, Gronseth G, Wiebe S. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015;85:1526-7.
14. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of Seizures and Relapse in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1979;20:729-37.
15. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of anti-epileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:523-31.
16. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study G, Bessant P, Chadwick D, Eaton B, Taylor J, Holland A, et al. Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *The Lancet* 1991;337:1175-80.
17. Jacoby A, Baker GA, Crossley J, Schachter S. Tools for assessing quality of life in epilepsy patients. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1355-69.
18. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:17-26.
19. Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet* 2015;385:884-98.
20. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology* 2017;89:170-7.
21. Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2129-43.
22. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106-15.
23. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:465-76.
24. Socialstyrelsen. Ålders- och könsfördelning av hos personer med diagnosen epilepsi i öppenvård under 2016 [internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. [Citerad 2018-03-18]. Tillgänglig från: <http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistikdatabas/>
25. Svenska epilepsisällskapet. Årsrapporter epilepsikirurgi. [Citerad 2018-04-09]. Tillgänglig från: <https://www.epilepsisallskapet.se/epkir>
26. Carlsson P, Anell A, Eliasson M. Hälsoekonomi får allt större roll för sjukvårdens prioriteringar. *Läkartidningen* 2006;103:3617-23.
27. Socialstyrelsen. Bilaga 4, Metod, Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning (35). Socialstyrelsen. Stockholm. 2010
28. King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-11.
29. Sofat P, Teter B, Kavak KS, Gupta R, Li P. Time interval providing highest yield for initial EEG in patients with new onset seizures. *Epilepsy Res* 2016;127:229-32.

30. Sadleir LG, Scheffer IE. Optimizing electroencephalographic studies for epilepsy diagnosis in children with new-onset seizures. *Arch Neurol* 2010;67:1345-9.
31. DeRoos ST, Chillag KL, Keeler M, Gilbert DL. Effects of sleep deprivation on the pediatric electroencephalogram. *Pediatrics* 2009;123:703-8.
32. Leach JP, Stephen LJ, Salveta C, Brodie MJ. Which electroencephalography (EEG) for epilepsy? The relative usefulness of different EEG protocols in patients with possible epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1040-2.
33. Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 2003;34:140-4.
34. van Donselaar CA, Schimsheimer RJ, Geerts AT, Declerck AC. Value of the electroencephalogram in adult patients with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;49:231-7.
35. Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJ. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;54:357-64.
36. Nousiainen U, Suomalainen T, Mervaala E. Clinical benefits of scalp EEG studies in intractable seizure disorders. *Acta Neurol Scand* 1992;85:181-6.
37. Dzienis W, Tarasow E, Kochanowicz J, Szulc A, Walecki J, Kubas B. Utility of computed tomography and selected MR sequences in the diagnostics of patients with partial epileptic attacks. *Med Sci Monit* 2007;13 Suppl 1:49-54.
38. Nikodijevic D, Baneva-Dolnenec N, Petrovska-Cvetkovska D, Caparoska D. Refractory Epilepsy-MRI, EEG and CT scan, a Correlative Clinical Study. *Open Access Maced J Med Sci* 2016;4:98-101.
39. Olszewska DA, Costello DJ. Assessment of the usefulness of magnetic resonance brain imaging in patients presenting with acute seizures. *Ir J Med Sci* 2014; 183:621-4.
40. Assarzadegan F, Tabesh H, Hesami O, Derakhshanfar H, Beladi Moghadam N, Shoghli A, et al. The Role of Antiepileptic Treatment in the Recurrence Rate of Seizures After First Attack: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Child Neurol* 2015;9:46-52.
41. Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E, Garner B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989;39:851-2.
42. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94 Suppl:S61-3.
43. Das CP, Sawhney IM, Lal V, Prabhakar S. Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurol India* 2000;48:357-60.
44. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996;53:1149-52.
45. Leone MA, Solari A, Beghi E, Group F. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology* 2006;67:2227-9.
46. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2007-13.
47. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW, group MMS. 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.
48. Gebremariam A, Mengesha W, Enqsilassie F. Discontinuing anti-epileptic medication(s) in epileptic children: 18 versus 24 months. *Ann Trop Paediatr* 1999;19:93-9.
49. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. *Neurology* 1998;50:724-30.
50. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy.

- A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994;330:1407-10.
51. Verrotti A, Morresi S, Basciani F, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children with partial epilepsy. *Neurology* 2000;55:1393-5.
 52. Läkemedelsverket. Läkemedelsbehandling av epilepsi – ny rekommendation. [Citerad 2018-03-15]. Tillgänglig från https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/2011_02_02_Rek%20Eilepsi-webb.pdf
 53. Froscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hildenbrand G, Penin H. A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. *J Neurol* 1981;224:193-201.
 54. Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F, et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:222-30.
 55. Sivasankari V, Tharani CB, Gobinathan S. A clinical evaluation of therapeutic drug monitoring of phenytoin in epileptic patients in a tertiary care teaching hospital, Chennai, Tamilnadu: A randomized, open label comparative study. 2012;3:271-80.
 56. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, 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.
 57. FASS. Farmaceutiska specialiteter i Sverige, FASS. [Citerad 2018-04-04]. Tillgänglig från www.FASS.se
 58. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:57-66.
 59. French JA, Costantini C, Brodsky A, von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2010;75:519-25.
 60. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015;56:1890-8.
 61. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014;55:38-46.
 62. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:47-56.
 63. Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 2013;54:89-97.
 64. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;89:278-85.
 65. Elger C, Bialer M, Cramer JA, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate: a double-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:497-504.
 66. Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50:454-63.
67. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2009;120:281-7.
 68. Sperling MR, Harvey J, Grinnell T, Cheng H, Blum D. Efficacy and safety of conversion to monotherapy with eslicarbazepine acetate in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a randomized historical-control phase III study based in North America. *Epilepsia* 2015;56:546-55.
 69. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, Sauermann W, Saunders M, Schmidt B. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia* 1994;35:795-801.
 70. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999;40:1627-33.
 71. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of Gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991;32:539-42.
 72. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The US Gabapentin Study Group No. 5. *Neurology* 1993;43:2292-8.
 73. Yamauchi T, Kaneko S, Yagi K, Sase S. Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:507-15.
 74. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:1308-17.
 75. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010;24:1041-54.
 76. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443-53.
 77. Hong Z, Inoue Y, Liao W, Meng H, Wang X, Wang W, et al. Efficacy and safety of adjunctive lacosamide for the treatment of partial-onset seizures in Chinese and Japanese adults: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsy Res* 2016;127:267-75.
 78. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-42.
 79. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094-120.
 80. Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda H, Yoshinaga H, Kobayashi K, Tohyama J, et al. Long-term safety and efficacy of stiripentol for the treatment of Dravet syndrome: A multicenter, open-label study in Japan. *Epilepsy Research* 2015;113:90-7.
 81. Peltola J, Coetzee C, Jimenez F, Litovchenko T, Ramaratnam S, Zaslavskiy L, et al. Once-daily extended-release levetiracetam as adjunctive treatment of partial-onset seizures in patients with epilepsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:406-14.
 82. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1179-86.
 83. Tsai JJ, Yen DJ, Hsieh MS, Chen SS, Hiesemenzel R, Edrich P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (up to 2000 mg/day) in Taiwanese patients with refractory partial seizures: a multicenter,

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:72-81.
84. Wu XY, Hong Z, Wu X, Wu LW, Wang XF, Zhou D, et al. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in Chinese patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2009;50:398-405.
 85. Xiao Z, Li JM, Wang XF, Xiao F, Xi ZQ, Lv Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam (3,000 mg/Day) as an adjunctive therapy in Chinese patients with refractory partial seizures. *Eur Neurol* 2009;61:233-9.
 86. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. Neurology* 1999;53:1724-31.
 87. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993;43:2284-91.
 88. Naritoku DK, Warnock CR, Messenheimer JA, Borgohain R, Evers S, Guekht AB, et al. Lamotrigine extended-release as adjunctive therapy for partial seizures. *Neurology* 2007;69:1610-8.
 89. French J, Brandt C, Friedman D, Biton V, Knapp L, Pitman V, et al. Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014;55:1220-8.
 90. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000;54:2237-44.
 91. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589-96.
 92. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54:117-25.
 93. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D. Perampanel, a selective, noncompetitive γ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307. In: *Epilepsia*; 2012. p 126-34.
 94. Lagae L, Villanueva V, Meador KJ, Bagul M, Laurenza A, Kumar D, et al. Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia* 2016;57:1120-9.
 95. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475-80.
 96. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005;46:1926-36.
 97. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631-7.
 98. French J, Kwan P, Fakhoury T, Pitman V, DuBrava S, Knapp L, et al. Pregabalin monotherapy in patients with partial-onset seizures: a historical-controlled trial. *Neurology* 2014;82:590-7.
 99. Chung S. USL255 extended-release topiramate for the treatment of epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1127-37.
 100. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology* 1999;52:1338-44.

101. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Topiramate YD Study Group. Neurology* 1996;46:1684-90.
102. Guberman A, Neto W, Gassmann-Mayer C. Low-dose topiramate in adults with treatment-resistant partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2002;106:183-9.
103. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. Korean Topiramate Study Group. *Epilepsia* 1999;40:1767-74.
104. Privitera M, Fincham R, Penry J, Reife R, Kramer L, Pledger G, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. *Topiramate YE Study Group. Neurology* 1996;46:1678-83.
105. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:217-24.
106. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, Chodkiewicz J, Shorvon S, Henriksen O, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763-8.
107. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1162-6.
108. Zhang L, Huang J, Zhuang JH, Huang LQ, Zhao ZX. Topiramate as an adjunctive treatment for refractory partial epilepsy in the elderly. *J Int Med Res* 2011;39:408-15.
109. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, Mikkelsen M, Schmidt D, Reid S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996;37:539-43.
110. Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure* 2000;9:224-32.
111. Dean C, Mosier M, Penry K. Dose-Response Study of Vigabatrin as add-on therapy in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Epilepsia* 1999;40:74-82.
112. French JA, Mosier M, Walker S, Sommerville K, Sussman N. A double-blind, placebo-controlled study of vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Vigabatrin Protocol 024 Investigative Cohort. Neurology* 1996;46:54-61.
113. Grunewald RA, Thompson PJ, Corcoran R, Corden Z, Jackson GD, Duncan JS. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1057-63.
114. Brodie MJ. Erratum: Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy (*The Lancet* (February 25) (476)). *Lancet* 1995;345:662.
115. Faught E, Ayala R, Montouris GG, Leppik IE. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774-9.
116. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:1473-80.
117. Lu Y, Xiao Z, Yu W, Xiao F, Xiao Z, Hu Y, et al. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide in adult patients with refractory partial-onset epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Drug Investig* 2011;31:221-9.
118. Sackellares JC, Ramsay RE, Wilder BJ, Browne TR, 3rd, Shellenberger MK. Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:610-7.

119. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, Deisenhammer E, Klinger D, Despland A, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15: 67-73.
120. Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011;52:219-33.
121. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69:1751-60.
122. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999;52: 1330-7.
123. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005;65:1737-43.
124. Biton V, Di Memmo J, Shukla R, Lee YY, Poverennova I, Demchenko V, et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav* 2010;19:352-8.
125. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology* 2015;85:950-7.
126. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:434-8.
127. Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gurer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:771-6.
128. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:205-10.
129. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008;121:e58-64.
130. 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;353:623-6.
131. Besag F, Gobbi G, Aldenkamp A, Caplan R, Dunn DW, Sillanpaa M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Subtle behavioural and cognitive manifestations of epilepsy in children. *Epileptic Disord* 2016:49-54.
132. Bowley C, Kerr M. Epilepsy and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000;44 (Pt 5):529-43.
133. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology* 2016;87:192-7.
134. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;64:577-82.
135. Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Archives of Neurology* 1996;53:904-12.
136. Scott RC, Tuchman R. Epilepsy and autism spectrum disorders: Relatively related. *Neurology* 2016;87:130-1.
137. Spina E, Leon J. Potentially Clinically Relevant Pharmacodynamic Interactions Between Antiepileptic Drugs and Psychotropic Drugs: An Update. *Curr Pharm Des* 2017;23:5625-38.

138. Dunn DW, Besag F, Caplan R, Aldenkamp A, Gobbi G, Sillanpaa M. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disord* 2016;19 (Suppl 1):24-30.
139. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133:e1586-93.
140. Hovorka J, Herman E, Nemcova II. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000;1:444-7.
141. Thome-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav* 2007;10:417-25.
142. Besag F, Gobbi G, Caplan R, Sillanpaa M, Aldenkamp A, Dunn DW. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and ADHD. *Epileptic Disord* 2016;18 (suppl. 1):8-15.
143. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: a population-based study. *J Child Neurol* 2013;28:120-3.
144. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000;1:100-5.
145. Ribot R, Ouyang B, Kanner AM. The impact of antidepressants on seizure frequency and depressive and anxiety disorders of patients with epilepsy: Is it worth investigating? *Epilepsy Behav* 2017;70:5-9.
146. Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:133-6.
147. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9:127-36.
148. Okazaki M, Adachi N, Ito M, Watanabe M, Watanabe Y, Kato M, et al. One-year seizure prognosis in epilepsy patients treated with antidepressants. *Epilepsy Behav* 2011;22:331-5.
149. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-54.
150. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
151. Gonzalez-Heydrich J, Pandina GJ, Fleisher CA, Hsin O, Raches D, Bourgeois BF, et al. No seizure exacerbation from risperidone in youth with comorbid epilepsy and psychiatric disorders: a case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2004;14:295-310.
152. Okazaki M, Adachi N, Akanuma N, Hara K, Ito M, Kato M, et al. Do antipsychotic drugs increase seizure frequency in epilepsy patients? *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1738-44.
153. Feldman H, Crumrine P, Handen BL, Alvin R, Teodori J. Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *Am J Dis Child* 1989;143:1081-6.
154. Gonzalez-Heydrich J, Whitney J, Waber D, Forbes P, Hsin O, Faraone SV, et al. Adaptive phase I study of OROS methylphenidate treatment of attention deficit hyperactivity disorder with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;18:229-37.
155. Koneski JA, Casella EB, Agertt F, Ferreira MG. Efficacy and safety of methylphenidate in treating ADHD symptoms in children and adolescents with uncontrolled seizures: a Brazilian

- sample study and literature review. *Epilepsy Behav* 2011;21:228-32.
156. Adams J, Alipio-Jocson V, Inoyama K, Bartlett V, Sandhu S, Oso J, et al. Methylphenidate, cognition, and epilepsy: A 1-month open-label trial. *Epilepsia* 2017;58:2124-32.
157. Gross-Tsur V, Manor O, van der Meere J, Joseph A, Shalev RS. Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: is methylphenidate safe and effective? *J Pediatr* 1997;130:40-4.
158. Dwivedi R, Ramanujam B, Chandra PS, Sapra S, Gulati S, Kalaivani M, et al. Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children. *N Engl J Med* 2017;377:1639-47.
159. Engel J, Jr., McDermott MP, Wiebe S, Langfitt JT, Stern JM, Dewar S, et al. Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:922-30.
160. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-8.
161. Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-related quality of life outcome in medically refractory epilepsy treated with anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2000;41:749-59.
162. Mikati MA, Rahi AC, Shamseddine A, Mroueh S, Shoeib H, Comair Y. Marked benefits in physical activity and well-being, but not in functioning domains, 2 years after successful epilepsy surgery in children. *Epilepsy Behav* 2008;12:145-9.
163. Reuber M, Andersen B, Elger CE, Helmstaedter C. Depression and anxiety before and after temporal lobe epilepsy surgery. *Seizure* 2004;13:129-35.
164. Picot MC, Jausent A, Neveu D, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, et al. Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. *Epilepsia* 2016;57:1669-79.
165. Taft C, Sager Magnusson E, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life, mood, and patient satisfaction after epilepsy surgery in Sweden--a prospective controlled observational study. *Epilepsia* 2014;55:878-85.
166. SNESUR. Svenska Nationella epilepsikirurgiregistret. [Citerad 2018-04-09]. Tillgänglig från <https://www.epilepsisallskapet.se/static/uploads/ep-kir-2014.pdf>
167. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, Flink R, Kumlien E, Kallen K, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology* 2013; 81:1244-51.
168. Bjornaes H, Stabell KE, Heminghyt E, Roste GK, Bakke SJ. 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.
169. Dalmagro CL, Bianchin MM, Velasco TR, Alexandre V, Jr., Walz R, Terra-Bustamante VC, et al. Clinical features of patients with posterior cortex epilepsies and predictors of surgical outcome. *Epilepsia* 2005;46:1442-9.
170. Elsharkawy AE, Pannek H, Schulz R, Hoppe M, Pahs G, Gyimesi C, et al. Outcome of extratemporal epilepsy surgery experience of a single center. *Neurosurgery* 2008;63:516-25; discussion 525-6.
171. Hennessy MJ, Elwes RD, Honavar M, Rabe-Hesketh S, Binnie CD, Polkey CE. Predictors of outcome and pathological considerations in the surgical treatment of intractable epilepsy associated with temporal lobe lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:450-8.
172. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005;128:395-404.
173. Liava A, Mai R, Cardinale F, Tassi L, Casaceli G, Gozzo F, et al. Epilepsy

- surgery in the posterior part of the brain. *Epilepsy Behav* 2016;64:273-82.
174. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia* 2003;44:822-30.
175. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004;127:2018-30.
176. Patra S, Elisevich K, Podell K, Schultz L, Gaddam S, Smith B, et al. Influence of age and location of ictal onset on postoperative outcome in patients with localization-related epilepsy. *Br J Neurosurg* 2014;28:61-7.
177. Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Sartori I, Mai R, Cossu M, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg* 2017;127:1147-52.
178. Ramantani G, Kadish NE, Mayer H, Anastasopoulos C, Wagner K, Reuner G, et al. Frontal Lobe Epilepsy Surgery in Childhood and Adolescence: Predictors of Long-Term Seizure Freedom, Overall Cognitive and Adaptive Functioning. *Neurosurgery* 2017.
179. Ramantani G, Stathi A, Brandt A, Strobl K, Schubert-Bast S, Wiegand G, et al. Posterior cortex epilepsy surgery in childhood and adolescence: Predictors of long-term seizure outcome. *Epilepsia* 2017;58:412-9.
180. Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden: good seizure control but late referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:49-53.
181. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013;73:646-54.
182. Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 2009;72:793-9.
183. Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G, Menon R, Menon D, Kumar H, et al. Surgery for "Long-term epilepsy associated tumors (LEATs)": Seizure outcome and its predictors. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;141:98-105.
184. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia* 2002;43:170-4.
185. Schramm J, Kuczaty S, Sassen R, Elger CE, von Lehe M. Pediatric functional hemispherectomy: outcome in 92 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154:2017-28.
186. Asadi-Pooya AA, Nei M, Sharan A, Sperling MR. Historical Risk Factors Associated with Seizure Outcome After Surgery for Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *World Neurosurg* 2016;89:78-83.
187. Stavem K, Bjornaes H, Langmoen IA. Predictors of seizure outcome after temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;109:244-9.
188. Fauser S, Bast T, Altenmuller DM, Schulte-Monting J, Strobl K, Steinhoff BJ, et al. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:103-5.
189. Sun Z, Zuo H, Yuan D, Sun Y, Zhang K, Cui Z, et al. Predictors of prognosis in patients with temporal lobe epilepsy after anterior temporal lobectomy. *Exp Ther Med* 2015;10:1896-902.
190. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358-63.
191. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics* 2001;108:898-905.
192. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. A prospective study of the

- modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008;49:316-9.
193. Smith M, Politzer N, Macgarvie D, McAndrews MP, Del Campo M. Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in adults with pharmacoresistant epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia* 2011;52:775-80.
194. Lambrechts DA, de Kinderen RJ, Vles JS, de Louw AJ, Aldenkamp AP, Majoie HJ. A randomized controlled trial of the ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017;135:231-9.
195. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-6.
196. Sharma S, Goel S, Jain P, Agarwala A, Aneja S. Evaluation of a simplified modified Atkins diet for use by parents with low levels of literacy in children with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Res* 2016;127:152-9.
197. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2013;54:481-6.
198. Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol* 2017;16:72-7.
199. Hallbook T, Sjolander A, Amark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol* 2015;19:29-36.
200. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-17.
201. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
202. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EM, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:855-61.
203. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224-30.
204. Kalanithi PS, Arrigo RT, Tran P, Gephart MH, Shuer L, Fisher R, et al. Rehospitalization and emergency department use rates before and after vagus nerve stimulation for epilepsy: use of state databases to provide longitudinal data across multiple clinical settings. *Neuromodulation* 2014;17:60-4; discussion 64-5.
205. Arcand J, Waterhouse K, Hernandez-Ronquillo L, Vitali A, Tellez-Zenteno JF. Efficacy of Vagal Nerve Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: Is it the Stimulation or Medication? *Can J Neurol Sci* 2017;44:532-7.
206. Amar AP, DeGiorgio CM, Tarver WB, Apuzzo ML. Long-term multicenter experience with vagus nerve stimulation for intractable partial seizures: results of the XE5 trial. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;73:104-8.
207. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise C, et al. A prospective long-term study on the outcome after vagus nerve stimulation at maximally tolerated current intensity in a cohort of children with refractory secondary generalized epilepsy. *Neuromodulation* 2013;16:551-6; discussion 556.
208. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:899-908.
209. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy.

- Cochrane Database Syst Rev 2014; CD008497.
210. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 2015;84:1017-25.
211. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten. [Citerad 2018-03-28]. Tillgänglig från <http://www.sbu.se/contentassets/d12fd955318f4feab3709d7ebcc9a72b/sbushandbok.pdf>
212. SBU. SBU:s miniordlista. [Citerad 2018-03-27]. Tillgänglig från <http://www.sbu.se/sv/var-metod/sbu-ordlista/>
213. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD010483.
214. SCB. Inkomst av tjänst 2017. [Citerad 2018-03-27]. Tillgänglig från www.scb.se
215. Trafikverket. Analysmetod och samhällsekonomiska kalkylvärden för transportsektorn, ASEK. N. [Citerad 2018-02-15]. Tillgänglig från <https://www.trafikverket.se/for-dig-i-branschen/Planera-och-utreda/Planerings--och-analysmetoder/Samhallsekonomisk-analys-och-trafikanalys/analysmetod-och-samhallsekonomiska-kalkylvardena-for-transportsektorn-asek/>
216. Burch J, Hinde S, Palmer S, Beyer F, Minton J, Marson A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of technologies used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery: a systematic review and decision-analytical model. *Health Technol Assess* 2012;16:1-157, iii-iv.
217. Hinde S, Soares M, Burch J, Marson A, Woolacott N, Palmer S. The added clinical and economic value of diagnostic testing for epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2014;108:775-81.
218. Bowen JM, Snead OC, Chandra K, Blackhouse G, Goeree R. Epilepsy care in ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-41.
219. Bowen JM, Health MUPfAoTi. Diagnostic Evaluation of Infants, Children and Adolescents with Epilepsy for Surgery Candidacy and the Role of Magnetoencephalography (MEG), Programs for Assessment of Technology in Health (PATH) Research Institute; 2012
220. Choi H, Sell RL, Lenert L, Muennig P, Goodman RR, Gilliam FG, et al. Epilepsy surgery for pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: a decision analysis. *JAMA* 2008;300:2497-505.
221. Malmgren K, Edelvik A. Long-term outcomes of surgical treatment for epilepsy in adults with regard to seizures, antiepileptic drug treatment and employment. *Seizure* 2017;44:217-24.
222. Edelvik A, Taft C, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life and emotional well-being after epilepsy surgery: A prospective, controlled, long-term follow-up. *Epilepsia* 2017;58:1706-15.
223. Selai C, Kaiser S, Trimble M, Price M. PNP15 Evaluation of the relationship between epilepsy severity and utility. *Value in Health*;5:512-3.
224. Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurg* 2015;122:519-25.
225. Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001;49:51-6; discussion 56-7.
226. Edelvik A, Flink R, Malmgren K. Prospective and longitudinal long-term employment outcomes after resective epilepsy surgery. *Neurology* 2015;85:1482-90.
227. de Kinderen RJ, Postular D, Aldenkamp AP, Evers SM, Lambrechts DA, Louw AJ, et al. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children

- with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2015;110:119-31.
228. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts D, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie M, et al. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;132:91-9.
229. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53:421-7.
230. Sharma S, Jain P, Gulati S, Sankhyan N, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet in Lennox Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2015;30:576-9.
231. de Kinderen RJ, Lambrechts DA, Wijnen BF, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MH, et al. An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis. *Epilepsia* 2016;57:41-50.
232. Sveriges Riksdag. Prioriteringar inom hälso- och sjukvården. [Citerad 2018-04-23]. Tillgänglig från: Tillgänglig från https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/proposition/prioriteringar-inom-halso--och-sjukvarden_GK0360
233. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi. Remissversion. [Citerad 2018-04-04]. Tillgängliga från <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer/epilepsi>
234. Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate anti-epileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD007144.
235. Strozzi I, Nolan SJ, Sperling MR, Wingerchuk DM, Sirven J. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD001902.
236. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10:961-8.
237. American Academy of Neurology, AAN, guidelines. [Citerad 2018-04-04]. Tillgänglig från: <https://www.aan.com/Guidelines/home/ByTopic?topicId=23>
238. AES guidelines. [citerad 2018-04-04]. Tillgänglig från: https://www.aesnet.org/clinical_resources/guidelines
239. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004;62:1261-73.
240. NICE Guidelines. [Citerad 2018-04-04]. Tillgänglig från <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/neurologicalconditions/epilepsy#pathways>
241. Tomson T. Mortality after epilepsy surgery. In: Malmgren K, Baxendale S, Cross H, editors. *Long-term outcomes of Epilepsy Surgery in Adults and Children* Springer 2015. p 125-133.
242. Sperling MR, Barshow S, Nei M, Asadi-Pooya AA. A reappraisal of mortality after epilepsy surgery. *Neurology* 2016;86:1938-44.
243. Bowen JM. Diagnostic Evaluation of Infants, Children and Adolescents with Epilepsy for Surgery Candidacy and the Role of Magnetoencephalography (MEG), Programs for Assessment of Technology in Health (PATH) Research Institute; 2012
244. West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD010541.
245. Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta Neurol Belg* 2016;116: 241-8.
246. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and

- cortical stimulation for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2017;7:CD008497.
247. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD001903.
248. McTague A, Martland T, Appleton R. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev 2018;1:CD001905.
249. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. Cochrane Database Syst Rev 2014: Cd010682.
250. Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2015:Cd006118.
251. Gabapentin in partial epilepsy. UK Gabapentin study group. Lancet. 1990 May 12; 335(8898):1114-7.

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: www.sbu.se • twitter: @SBU_se • telefon: 08-412 32 00