

UTVECKLINGSRELATERAD OCH PSYKISK
SAMSJUKLIGHET VID EPILEPSI

Begränsad risk att läkemedel för ADHD, depression eller psykos ger epileptiska anfall

Vid epilepsi är det vanligt med psykisk sjukdom och utvecklingsrelaterade tillstånd som autism och ADHD. Denna samsjuklighet påverkar personens livskvalitet – ofta mer än epilepsin i sig. Det är viktigt att dessa tillstånd diagnostiseras så att adekvat behandling kan ges. Samtidigt är det viktigt att beakta att psykiska symtom är vanliga biverkningar till antiepileptika, liksom risken för interaktioner mellan läkemedel vid samtidig behandling av epilepsi och ett annat tillstånd. Det finns en utbredd oro för att läkemedel som används vid behandling av ADHD, depression eller psykos ska försämra anfallskontrollen. Syftet med denna artikel är främst att granska underlaget för denna oro; bedömningarna bygger på aktuell litteraturgenomgång som led i SBU:s projekt om epilepsi [1].

Orsak till samsjuklighet

Ofta finns en gemensam bakomliggande orsak till såväl epilepsi som ett samtidigt annat tillstånd. Mutationer i enskilda gener och strukturella kromosomförändringar (som t ex mikrodeletioner och mikroduplikationer) kan orsaka epilepsi samt avvikelser i utvecklingen och kan också vara riskfaktorer för psykisk sjukdom (t ex 22q11.2-deletionen). Vid flera välkända syndrom finns epilepsi i kombination med intellektuell funktionsnedsättning och ofta autism (t ex vid tuberös skleros-komplexet och Retts syndrom). Andra symtom kan tillkomma, beroende på vilka gener som är involverade. Ofta finns symtom från låg ålder, men de kan uppkomma också senare under barndomen (t ex vid vissa neurometabola sjukdomar).

Förutom den genetiska bakgrunden kan också medfödda eller förvärvade hjärnskador (som efter stroke, infektioner och CNS-tumörer) vara den gemensamma orsaken till epilepsi och motoriska, kognitiva och psykiska symtom. Ofta finns ett komplext samspel mellan genetiska avvikelser och omgivningsfaktorer (in-

Viviann Nordin, med dr, enheten för neuropsykiatri, Center of Neurodevelopmental Disorders (KIND); institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Stockholm
● viviann.nordin@ki.se

Ingrid Olsson, docent, överläkare, avdelningen för pediatrik, institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; barnneurologen, Drottning Silvias barn- och ungdomsjukhus, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Torbjörn Tomson, senior professor, överläkare, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet; neurologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

klusive effekten av epigenetiska faktorer) som påverkar hur gener kommer till uttryck hos den enskilde individen.

Epilepsi är en sjukdom med hög risk att ge sekundär psykosocial påverkan på grund av oro för anfall, upplevelse av stigma med negativa reaktioner från omgivningen, lägre grad av autonomi, negativa konsekvenser av sjukdomen för utbildning, yrkesliv och familjebildning [2, 3].

Olika – men överlappande – former av samsjuklighet

Flera epilepsisyndrom med debut i tidig barndom (t ex Wests syndrom och Dravets syndrom) är i hög grad kombinerade med avvikande utveckling, i vissa fall med förlust av färdigheter. Även bland övriga barn

»Det finns en utbredd oro för att läkemedel som används vid behandling av ADHD, depression eller psykos ska försämra anfallskontrollen.«

och vuxna med epilepsi förekommer svårigheter som är utvecklingsrelaterade och som i olika grad och i olika kombinationer påverkar kognitiva funktioner som inlärning, uppmärksamhet och minne samt förmågan till kommunikation och socialt samspel. Vanliga diagnoser är intellektuell funktionsnedsättning, autism och ADHD [3, 4], se Tabell 1.

Enligt svenska populationsbaserade studier finns det en klar samvariation mellan intellektuell funktionsnedsättning, autism och epilepsi med risk för ofullständig diagnostik av personer som sammantaget har svår funktionsnedsättning. Diagnosen autism kan missas hos barn med epilepsi [5], och svår epilepsi riskerar att inte bli adekvat behandlad hos vuxna med kognitiv funktionsnedsättning och autism [6]. Personer med epilepsi och autism har vanligen betydande

HUVUDBUDSKAP

- Det är vanligt med autism, ADHD och psykiska sjukdomar hos personer med epilepsi, men dessa tillstånd är underdiagnostiserade.
- Personer med epilepsi riskerar att få otillräcklig behandling för ADHD, depression och psykos på grund av alltför stor försiktighet med mediciner.
- Risken att utlösa epileptiska anfall är låg för de läkemedel som är vanligt använda i dag.
- Samarbete behövs mellan barnneurologi/habilitering och barn- och ungdomspsykiatri respektive vuxenneurologi och vuxenpsykiatri.
- Vid överföring mellan barn- och vuxensjukvård är det viktigt att säkerställa uppföljning också av andra samtidiga tillstånd som autism, ADHD och psykiska sjukdomar.

kognitiva svårigheter, men förekomsten av autism är ökad också i gruppen med epilepsi utan intellektuell funktionsnedsättning [7]. Vid autism finns epilepsi ofta från låg ålder men kan debutera senare under barndomen och i vuxen ålder [8]. Hos cirka 30 procent av barn med epilepsi är kriterierna uppfyllda för diagnosen ADHD [9], och hos personer som har ADHD är risken att få epilepsi också något förhöjd. Hos barn och vuxna med epilepsi är det viktigt att särskilja andra anledningar till en liknande symtombild. Vid vissa epilepsiformer kan anfall ge uppmärksamhetsproblem (som vid absensepilepsi). Symtomen kan också vara en bieffekt till behandling med antiepileptika.

Psykiska sjukdomar utgör en annan form av samsjuklighet som förekommer inte minst hos dem som har utvecklingsrelaterade funktionsnedsättningar. Depression och ångestsymtom är allvarliga tillstånd som även förekommer hos barn med epilepsi [10], ofta utan att detta blir diagnostiserat [11]. Det finns likaså en klar samsjuklighet mellan epilepsi och psykos [12].

Behandling av ADHD

Behandlingen vid ADHD inkluderar olika former av familjestöd och föräldrautbildning, pedagogiska insatser i förskola/skola samt medicinering, framför allt med centralstimulantia (sympatikomimetika med central verkningsmekanism). Metylfenidat är det läkemedel som är mest använt; andra centralstimulantia är dexamfetamin och lisdexamfetamin. Nyare läkemedel som också är godkända på denna indikation är atomoxetin (noradrenalinåterupptagshämmare) och guanfacin (alfa-adrenergereceptoragonist).

Behandlingen med centralstimulantia har flera vanliga biverkningar; epileptiska anfall beskrivs som en sällsynt biverkan. I varningstexter i Fass står att metylfenidat bör användas med försiktighet vid epilepsi. Det vetenskapliga underlaget är för litet för att avgöra hur stor denna risk kan vara. Två randomiserade kontrollerade studier är utförda på personer med epilepsi, men med få deltagare och korta behandlingstider; dessutom finns observationsstudier som har inkluderat behandling av patienter med epilepsi som inte varit anfallsfria. Den sammantagna bedömningen är att risken för försämrad anfallskontroll är låg när personer med epilepsi behandlas med metylfenidat. För övriga läkemedel som används vid ADHD saknas underlag för att bedöma riskerna.

Antidepressiv medicinering

De mediciner som är mest använda för både barn och vuxna med depression hör till gruppen SSRI (selektiva serotoninåterupptagshämmare). En metaanalys av kliniska prövningar på personer med depression, men utan epilepsi, har inte visat någon ökad risk för epileptiska anfall vid behandling med SSRI-preparat jämfört med placebo [13]. Däremot framkom en måttlig riskökning vid medicinering med bupropion (en noradrenalin- och dopaminåterupptagshämmare), som därför inte bör användas av personer som haft epileptiska anfall [14].

Det saknas kontrollerade studier av anfallsrisken när personer som har epilepsi får medicinering mot depression. Resultaten från observationsstudier tyder på att det inte finns någon tydligt ökad risk för epileptiska anfall vid behandling med SSRI-preparat av barn

TABELL 1. Samsjuklighet mellan epilepsi och utvecklingsrelaterade tillstånd, depression och psykos. Uppgifterna om samsjuklighet är hämtade från populationsbaserade studier och systematiska översikter.

Form av samsjuklighet	Förekomst av denna samsjuklighet i grupper med epilepsi	Förekomst av epilepsi vid denna samsjuklighet
Intellektuell funktionsnedsättning	Barn: 38–49 % [19] Vuxna: 23 % [20]	20–30 % [21]
Autism	Barn: 13–21 % [22, 11] Barn och vuxna: 6 % [23]	Barn: 9 % [22] Barn och vuxna utan intellektuell funktionsnedsättning: 8 % [7] – med intellektuell funktionsnedsättning: 21 % [7]
ADHD	Barn: 27–30 % [24, 9]	Barn: 1–2 % [24, 25]
Depression	Barn: 8–35 % [10] Vuxna: 20 % [26]	
Psykos	Vuxna: 6 % [12]	

»Diagnosen autism kan missas hos barn med epilepsi, och svår epilepsi riskerar att inte bli adekvat behandlad hos vuxna med kognitiv funktionsnedsättning och autism.«

och vuxna med epilepsi som samtidigt står på antiepileptika.

Behandling med neuroleptika

En psykos som debuterar utan nära tidssamband med anfall ger oftast samma symtombild som annan kronisk psykosjukdom och behandlas enligt samma principer inklusive med neuroleptika. I de fall där elektrokonvulsiv behandling bedöms vara indicerad brukar inte epilepsi anses vara en kontraindikation [15]. Det kan bli aktuellt att sätta in medicinering också vid det som beskrivs som postiktal psykos, som uppträder sekundärt till en svår anfallsperiod (ibland efter ett fritt intervall). Enstaka gånger kan psykosliknande symtom vara uttryck för ett pågående epileptiskt anfall (då krävs EEG-undersökning för att klargöra diagnos). Behandling med neuroleptika på indikationen psykos kan förekomma hos tonåringar men är sällsynt hos barn med epilepsi. Ett neuroleptikum, risperidon, är godkänt för korttidsbehandling av uppförandestörning med aggressivitet hos barn från 5 år och ungdomar med intellektuell funktionsnedsättning.

En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier av neuroleptikabehandling vid psykisk sjukdom visar en lätt ökad risk för anfall men med variation mellan preparaten [13]. Förekomsten av anfall var klart ökad vid behandling med klozapin; för övriga preparat som testades framkom obetydlig eller ingen skillnad i anfallsfrekvens jämfört med placebo. I andra studier som bygger på dataregister över behandling av stora patientgrupper [16, 17] påvisades en ökad risk

för anfall vid behandling med äldre typer av neuroleptika, som klorpromazin, klorprotixen och haloperidol, samt även för klozapin (detta preparat har också andra svåra biverkningar och ingår inte bland förstahandspreparaten).

Det saknas kontrollerade studier av neuroleptika-behandling av personer med samtidig epilepsi. Observationsstudier av ett begränsat antal patienter ger en bild som stämmer med resultaten från grupperna utan epilepsi, det vill säga att det är låg risk vid medicinering med flertalet preparat som nu är vanliga.

Läkemedelsinteraktioner

Interaktion mellan metylfenidat och antiepileptika beskrivs inte som något kliniskt problem. Däremot är det vanligt med interaktion mellan antiepileptika och läkemedel mot depression och psykos. En del antiepileptika (t ex fenytoin, karbamazepin och oxkarbazepin) inducerar enzymssystem i levern, vilket leder till snabbare nedbrytning av vissa antidepressiva läkemedel och neuroleptika. Antidepressiva läkemedel, särskilt vissa SSRI-preparat, kan hämma metabolismen av enskilda antiepileptika, med behov att kontrollera medicinkoncentrationer när detta är lämpligt och justera doseringen vid behov.

Det finns stora variationer i interaktionsrisk för olika kombinationer av preparat, och en god regel är att alltid kontrollera i till exempel Fass när antiepileptika kombineras med andra läkemedel.

Psykiska biverkningar av antiepileptika

I uppföljningen av personer med epilepsi hör inte bara bedömning av anfallssituationen utan också vär-

dering av psykisk och somatisk hälsa, och för barn att följa den psykomotoriska utvecklingen. Det är angeläget att tidigt upptäcka förändringar i beteende och sinnesstämning. Läkemedel som används vid epilepsi kan orsaka trötthet och koncentrationsstörning [18]. Samma symtombild kan finnas med annan bakgrund, exempelvis kan uppmärksamhetsproblem också vara tecken på otillräcklig behandling av epilepsin. Vissa antiepileptika (som levetiracetam) kan ge förändring av humör och sinnesstämning. Nedstämdhet kan uppkomma under medicinering med antiepileptika, men också när behandling avslutas. Till detta kommer individuell känslighet samt risk för ovanliga, idiosynkratiska biverkningar.

Slutsatser

Risken är liten att anfallssituationen blir förvärrad då personer med epilepsi får medicinering med metylfenidat, SSRI-preparat och flertalet neuroleptika. Dessa begränsade risker måste vägas mot de allvarliga konsekvenser som underbehandling av tillstånd som ADHD, depression och psykos kan ha för personer med epilepsi precis som för andra. Samarbete bör finnas mellan läkare som har ansvar för behandlingen av epilepsi och personal med speciell kunskap om neuropsykologi och barn- respektive vuxenpsykiatri. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Torbjörn Tomson har erhållit anslag till graviditetsregistret EURAP från Bial, Eisai, GlaxoSmithKline, Novartis och UCB, arvode till sin klinik för föreläsningar från UCB, Eisai, Livanova och Sandoz samt arvode till sin klinik för medverkan i rådgivande kommitté för Eisai och UCB.

Citera som: *Läkartidningen*. 2018;115:E47E

REFERENSER

- Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Diagnostik och behandling av epilepsi - utvärdering samt underlag till nationella riktlinjer. 29 aug 2017. <http://www.sbu.se/sv/pagaende-projekt/diagnostik-och-behandling-av-epilepsi--utvardering-samt-underlag-till-nationella-riktlinjer/>
- Keizer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):106-15.
- Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, et al. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsies. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):465-76.
- Besag F, Gobbi G, Aldenkamp A, et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Subtle behavioural and cognitive manifestations of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016;18(Suppl 1):S49-54.
- Steffenburg S, Gillberg C, Steffenburg U. Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy. *Arch Neurol*. 1996;53(9):904-12.
- Danielsson S, Gillberg IC, Billstedt E, et al. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. *Epilepsia*. 2005;46(6):918-23.
- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamoso A, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: Evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):577-82.
- Scott RC, Tuchman R. Epilepsy and autism spectrum disorders: relatively related. *Neurology*. 2016;87(2):130-1.
- Besag F, Gobbi G, Caplan R, et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Epilepsy and ADHD. *Epileptic Disord*. 2016;18(Suppl 1):S8-15.
- Dunn DW, Besag F, Caplan R, et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disord*. 2016;18(Suppl 1):S24-30.
- Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1586-93.
- Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, et al. The prevalence of psychosis in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, et al. Seizure incidence in schizophrenia: pharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345-54.
- Läkemedelsbehandling av depression, ångest-syndrom och tvångs-syndrom hos barn och vuxna. Information från Läkemedelsverket. 2016;(6):26-65.
- Lunde ME, Lee EK, Rasmussen KG. Electroconvulsive therapy in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;9(2):355-9.
- Bloechlinger M, Rüegg S, Jick SS, et al. Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis. *CNS Drugs*. 2015;29(7):591-603.
- Wu CS, Wang SC, Yeh JJ, et al. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):e573-9.
- Verrotti A, Moavero R, Panzarino G, et al. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. *Clin Drug Investig*. 2017;38(1):1-8.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12(4):245-53.
- Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia*. 1992;33(3):450-8.
- Bowley C, Kerr M. Epilepsy and intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 2000;44(Pt 5):529-43.
- Thomas S, Hovington ME, Rai D, et al. Brief Report: Prevalence of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder: the U.S. National Survey of children's health 2011-2012. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(1):224-9.
- Strasser L, Downes M, Kung J, et al. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(1):19-29.
- Cohen R, Senecky Y, Shuper A, et al. Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD): a population-based study. *J Child Neurol*. 2013;28(1):120-3.
- Socanski D, Aurlin D, Herigstad A, et al. Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure*. 2013;22(8):651-5.
- Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;80(6):590-9.

SUMMARY

Epilepsy and comorbid neurodevelopmental disorders

In children and adults with epilepsy, it is important to be aware of and diagnose common comorbidities that may have a large impact on quality of life. Comorbid neurodevelopmental disorders include intellectual disability, autism, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Depression and anxiety are common findings, and also the risk of psychosis is increased. The medication used to treat these comorbidities is found to be effective with little risks of seizure exacerbation, i.e. medication with methylphenidate, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and second generation neuroleptics. However, for every combination of antiepileptic drugs with new medication, the possibility of drug interactions should be kept in mind. Transition from childhood to adult medicine must include adequate treatment and follow-up of comorbid conditions.