

# Sista pusselbiten på plats i översynen av epilepsivården

## NU FINNS NYA REKOMMENDATIONER FÖR LÄKEMEDELSBEHANDLING

Under de senaste två åren har epilepsivården i Sverige varit föremål för genomlysning från flera statliga myndigheter och verk.

### SBU var först ut

Först kom Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) under 2018 med sin utvärdering av diagnostik och behandling av epilepsi [1]. Evidensunderlaget för 18 olika interventioner analyserades med för SBU sedvanlig metodik baserad på systematiska översikter.

SBU:s sammanfattande slutsats var att »mycket av det som görs i praktiken i epilepsivården avseende diagnostiska utredningar och behandling av epilepsi har vetenskapligt stöd«.

Vid utvärdering av behandlingar valde SBU att lägga tyngdpunkten på icke-farmakologisk behandling. Man framhöll särskilt epilepsikirurgi som en »effektiv men lågt utnyttjad behandling med starkt vetenskapligt underlag för noggrant selekterade personer med läkemedelsresistent epilepsi«. Vidare underströks att »ketogen kost är en effektiv behandling med måttligt starkt vetenskapligt underlag för noggrant selekterade barn med läkemedelsresistent epilepsi«.

### Socialstyrelsen publicerade riktlinjer 2019

SBU:s analyser utgjorde också ett delunderlag för Socialstyrelsen i dess arbete



**Torbjörn Tomson**, senior professor, överläkare, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm



**Karin Söderberg Löfdal**, docent, projektledare, Läkemedelsverket, Uppsala  
● [karin.soderberg.lofdal@lakemedelsverket.se](mailto:karin.soderberg.lofdal@lakemedelsverket.se)

med att formulera nationella riktlinjer för vård vid epilepsi [2]. Riktlinjerna, som publicerades under våren 2019, behandlar i huvudsak vårdorganisation, resurser och tillgänglighet. I rapporten har 47 olika åtgärder inom epilepsivården värderats och deras prioritet graderats från 1-10, där 1 är högst och prioritet 1-3 utgör åtgärder som riktlinjerna anser att vården bör erbjuda.

I rekommendationerna anges 33 av de 47 åtgärderna ha prioritet 1-3. De flesta av dessa prioriteringar baseras på ett konsensusförfarande, eftersom det vetenskapliga underlaget var otillräckligt.

I rekommendationerna betonas särskilt vikten av att vården »ställer rätt diagnos tidigt; erbjuder en korrekt uppföljning med kontinuitet i vårdkontaktarna och ett multiprofessionellt teamomhändertagande; tar ställning till avancerad utredning vid farmakologisk terapiresistent epilepsi, vilket kan leda till icke-farmakologisk behandling, till exempel epilepsikirurgi; förbättrar teamomhändertagandet inom habiliteringen, i samverkan med övrig hälso- och sjukvård, för personer med epilepsi och en intellektuell eller annan bestående funktionsnedsättning«.

### Läkemedelsverket gav sista pusselbiten

Läkemedelsverkets under 2019 publicerade behandlingsrekommendationer är den sista viktiga pusselbiten i översynen av svensk epilepsivård [3]. Senast Läkemedelsverket gav ut rekommendationer för läkemedelsbehandling av epilepsi var 2011. Sedan dess har flera nya läkemedel blivit tillgängliga och ny kunskap genererats om såväl de äldre som de nyare läkemedlen.

International League Against Epilepsy (ILAE), den internationella vetenskapliga organisationen, har också sedan 2011 publicerat en uppdaterad evidensvärdering av olika läkemedel för behandling av nydebuterad epilepsi; ett arbete och en metod

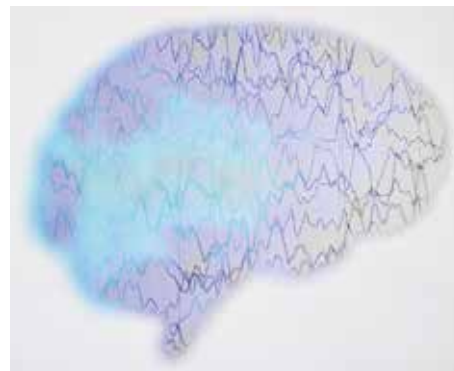


Illustration: Shutterstock/TT

Läkemedelsverkets nya rekommendationer om behandling vid epilepsi är den sista delen i översynen av den svenska epilepsivården. Tidigare har SBU kommit med en systematisk översikt och utvärdering, och Socialstyrelsen har publicerat nationella riktlinjer för vård vid epilepsi.

som legat till grund för arbetet med Läkemedelsverkets rekommendationer.

Grundprinciperna för den farmakologiska underhållsbehandlingen har inte förändrats. Behandling med sk anti epileptika inleds när fördelarna förväntas överväga eventuella risker och nackdelar med behandlingen. Som regel innebär det att behandling är motiverad när en person haft minst två oprovocerade epileptiska anfall, men ett oprovocerat anfall kan räcka om risken för ytterligare anfall är stor, och ibland kan det vara rimligt att avvakta med behandling trots upprepade anfall.

Bedömningen är individuell och väger in eventuella risker ytterligare anfall kan förorsaka. Fortfarande saknas belegg för att nuvarande anti epileptika kan förhindra utveckling av epilepsi eller modifiera underliggande sjukdomsförlopp. Behandlingen är symtomatisk genom att minska risken för anfall så länge behandlingen ges.

Beteckningen »antiepileptikum« är därför oegentlig. Eftersom läkemedlen bara påverkar anfall och inte den underliggande epilepsin diskuteras andra termer. Den engelska benämningen »antiepilep-

### HUVUDBUDSKAP

- Behandling med anti epileptika är symtomatisk.
- Nyare anti epileptika har inte minskat andelen patienter med terapiresistens.
- Lamotrigin och levetiracetam är jämte karbamazepin förstahandsval vid fokal epilepsi och jämte valproat förstahandsval vid generaliserade tonisk-kloniska anfall.
- Valproat är kontraindicerat vid graviditet och till kvinnor i fertil ålder.

tic drugs» har allt mer kommit att ersättas med »antiseizure medications» för att bättre beskriva läkemedlens egenskaper. Man menar att uttrycket »antiepileptic drugs» ska reserveras för framtida läkemedel som förhoppningsvis kan modifiera sjukdomsförloppet.

Det är svårt att finna en bra och kortfattad svensk term som motsvarar engelskans »antiseizure medication»; anfalls-hämmande eller anfallsförebyggande kan vara alternativ, men dessa måste ju kopplas till att de avser epilepsianfall och blir därmed ganska otympliga. I avvaktan på ett bra svenskt förslag att enas kring fortsätter vi att i denna text använda begreppet antiepileptika i dess gamla betydelse, men man bör vara medveten om övergången till »antiseizure medications» i engelskspråkig litteratur.

### Äldre läkemedel bland förstahandsvalen

Behandling inleds med ett antiepileptiskt läkemedel i monoterapi. Val av antiepileptikum vid nydebuterad epilepsi har inte heller förändrats på något dramatiskt sätt. Trots att 18 nya antiepileptika registrerats sedan 1989 (andra generationens antiepileptika) är äldre läkemedel fortfarande bland förstahandsvalen. Karbamazepin är nu liksom i 2011 och även i 1997 års rekommendation ett förstahandsalternativ vid behandling av fokala epilepsier. Två andra generationens antiepileptika, lamotrigin och levetiracetam, har tillkommit som förstahandsval jämte karbamazepin.

Inget nyare antiepileptikum har i direkt jämförande studier visats vara mer effektivt än karbamazepin vid behandling av fokala epilepsier. Däremot finns vissa skillnader i biverkningsspektrum och tolerabilitet, och i detta avseende kan lamotrigin och levetiracetam ha fördelar vid behandling av äldre personer.

Vid behandling av generaliserade tonisk-kloniska anfall kvarstår valproat som ett förstahandsval, precis som i rekommendationerna från 1997 och 2011. Lamotrigin och levetiracetam har tillkommit som alternativa förstahandsval. Valproat synes mer effektivt vid behandling av denna typ av anfall vid generaliserade epilepsier, men till skillnad från 2011 är det nu kontraindicerat hos flickor och kvinnor i fertil ålder på grund av risk för fosterskador om inte villkoren i särskilt gra-

## »Frågan är ... varför vi fortfarande är begränsade till att erbjuda en symtomatisk behandling.«

viditetspreventionsprogram är uppfyllda.

Vid absensepilepsi utan tonisk-kloniska anfall har etosuximid (ett första generationens antiepileptikum) ersatt valproat som förstahandsval.

### Läkemedelsresistens – ett viktigt begrepp

Läkemedelsresistens (eller farmakologisk terapiresistens i Socialstyrelsens nomenklatur) är ett viktigt begrepp i såväl SBU:s rapport som de nationella riktlinjerna och Läkemedelsverkets rekommendationer. Läkemedelsresistens har definierats av ILAE som fortsatta anfall trots behandlingsförsök med två olika adekvat valda, korrekt doserade och tolererade antiepileptika. Definitionen är vald eftersom sannolikheten att uppnå anfallsfrihet med ytterligare behandlingsförsök med läkemedel är relativt låg.

Vid läkemedelsresistens bör därför mer avancerad epilepsiutredning övervägas för att utröna om andra behandlingsalternativ kan vara lämpliga, t ex epilepsikirurgi. För flertalet med läkemedelsresistens är dock epilepsikirurgi inte en möjlighet, och i stället görs fortsatta försök med antiepileptika, ofta i olika kombinationer. Som Läkemedelsverket framhåller saknas vetenskapligt underlag för hur dessa läkemedel bäst ska kombineras.

Även med ytterligare systematiska behandlingsförsök kommer närmare en tredjedel av alla personer med epilepsi att ha fortsatta anfall.

### Effekt också mot sjukdomsprocesser

Dessvärre har introduktionen av andra generationens antiepileptika inte nämnvärt ökat andelen personer som uppnår varaktig anfallskontroll [4]. Däremot underlättar de en mer individualiserad behandling och har inneburit fördelar i behandlingen

av vissa patientgrupper, t ex äldre och inte minst kvinnor i fertil ålder. I takt med att valproat har ersatts med lamotrigin och levetiracetam vid behandling i samband med graviditet har t ex andelen barn med missbildningar minskat med 27 procent [5].

Frågan är varför vi inte fått nya antiepileptika som är mer effektiva än första generationens läkemedel och varför vi fortfarande är begränsade till att erbjuda en symtomatisk behandling.

En anledning kan vara att även andra generationens antiepileptika tagits fram med inriktning på att utöva effekt mot symtomat anfall snarare än mot underliggande sjukdomsprocesser.

För att på allvar minska andelen patienter med läkemedelsresistens behövs ökad kunskap om underliggande biokemiska processer bakom utveckling av olika epilepsiformer och behandlingsresistens och läkemedel som utvecklats för att interagera med sådana mekanismer.

Med tanke på att epilepsi är ett mycket heterogent tillstånd kommer detta sannolikt att kräva utveckling av en rad helt olika angreppsmekanismer för mer specifika typer av epilepsier. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Torbjörn Tomson har erhållit honorar till sin klinik för föreläsningar från Eisai, Sun Pharma, UCB och forskningsbidrag för graviditetsregistret EURAP från Glaxo Smith Kline, UCB, Eisai, Teva och Bial.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FWWZ

### REFERENSER

1. 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; 2018. SBU-rapport nr 281.
2. Nationella riktlinjer för vård vid epilepsi. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-2-8.
3. Läkemedelsbehandling av epilepsi - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2019;30(3):19-35.
4. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, et al. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279-86.
5. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al; EURAP Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study. *Neurology*. 2019;93(9):e831-40.

## SUMMARY

### **New recommendations for antiepileptic drug therapy: the last piece in the review of epilepsy care**

Antiepileptic drug (AED) therapy is symptomatic. New AED:s have not decreased the proportion of epilepsy patients resistant to pharmacological treatment. Lamotrigine, levetiracetam and carbamazepine are first-line options for focal seizures. Lamotrigine, levetiracetam and valproic acid are first-line options for generalized seizures. However, valproic acid is contraindicated during pregnancy unless there is no other effective treatment available, as well as for fertile girls/women unless the conditions of a specific pregnancy prevention programme are met.