Expertmöte om epilepsi

EFTERSTRÄVA MONOTERAPI ÖVERVÄG KIRURGI TIDIGT

Det är viktigt att terapin vid epilepsi anpassas efter anfalls- och epilepsityp, och vid läkemedelsbehandling bör man så långt som möjligt sträva efter monoterapi. Man bör ta ställning till kirurgisk åtgärd tidigt, eftersom denna i utvalda fall kan ge goda resultat. Det understryker Läkemedelsverket i rekommendationer utformade av ett expertmöte. De publicerades i Information från Läkemedelsverket 4:97.

Mötet anordnades av Läkemedelsverket 5–6 november 1996 i samarbete med Statens Legemiddelkontroll i Norge. Läkartidningen återger här endast de delar av riktlinjerna som inte täckts i serien om epilepsi, i första hand rekommendationerna om behandling. (För att inte förvirra debatten om dokumentet har vi bibehållit originalets tabellnumrering, trots att vi inte tagit med tabellerna I och II).

Läkemedelsverkets rekommendationer om behandling avser huvudsakligen den farmakologiska och kirurgiska. Denna behöver ofta kompletteras med psykosociala och pedagogiska insatser, riktade till såväl patienten som dennes närmaste omgivning.

PROFYLAKTISK BEHANDLING

Indikationer

Profylaktisk behandling vid epilepsi är symtomatisk. Behandling är indicerad efter två eller flera oprovocerade epileptiska anfall, men kan övervägas efter ett enstaka anfall om recidivrisken bedöms vara mycket stor och om ett recidiv skulle få allvarliga konsekvenser.

Å andra sidan kan man avstå från behandling om anfallen är mycket lindriga, uppträder sporadiskt eller om man förväntar sig dålig följsamhet till ordinationen. Noggrann information till patient och/eller anhörig om behandlingens karaktär, mål och risker är en förutsättning för att den skall kunna genomföras framgångsrikt.

Genomförande av behandling

En av de viktigaste principerna vid behandling av epilepsi är individualisering av exempelvis preparatval och dosering. Terapin avpassas med utgångspunkt från anfalls- och epilepsityp, patientens ålder och livssituation, riskfaktorer samt möjlighet till adekvat uppföljning. Målet med läkemedelsbehandlingen är att uppnå anfallsfrihet med minsta möjliga biverkningar, men även behandlingsmålet kan behöva individualiseras.

Innan behandlingen inleds bör vanligen blodprov tas för analys av blod- och leverstatus samt serumkreatinin. Behandlingen inleds sedan med lämpligt förstahandsmedel som monoterapi, som regel inledningsvis i låg dos. I de flesta fall trappas dosen upp till lämplig underhållsdos under loppet av en till flera veckor.

Patienter som debuterar med hopade anfall eller status epilepticus utgör självfallet undantag för vilka i stället en inledande laddningsdos är nödvändig. Behandlingen styrs sedan främst av det kliniska svaret. Patienten eller någon anhörig bör därför föra anfallskalender.

För många antiepileptika är bestämning av serumkoncentrationen också ett viktigt hjälpmedel i strävan efter att finna patientens optimala läkemedelsdos, se Tabell III. Blodprov tas före morgondos när jämviktskoncentration uppnåtts. Indikationerna för koncentrationsbestämning är dåligt terapeutiskt svar, misstänkta biverkningar eller misstanke om bristande patientföljsamhet.

Rutinmässiga kontroller av andra blodparametrar är i regel ej nödvändiga om patienten mår bra. EEG-kontroller är av begränsat värde för att följa behandlingen, utom vid absensepilepsi och infantil spasm. Eftersom behandlingen huvudsakligen styrs utifrån det kliniska svaret bör de kliniska kontrollerna inledningsvis vara täta, bl a för att upptäcka eventuella läkemedelsrelaterade biverkningar.

En del patienter kan ha god effekt vid låga koncentrationer av antiepileptika, medan andra måste uppnå högre doser och koncentrationer än vad som vanligen rekommenderas. Om det först insatta läkemedlet efter upptrappning till optimal dos ej medför anfallsfrihet, eller om besvärande biverkningar uppträder, rekommenderas i första hand byte till annan monoterapi. Sedan lämplig dos av det nya läkemedlet uppnåtts, bör man behålla kombinationen en tid för att utvärdera effekten av kombinationsbehandlingen, innan det först insatta läkemedlet trappas ut. Monoterapi bör ef-

Tabell III. Data av betydelse för utnyttjande av terapistyrning genom analys av antiepileptikakoncentration i blod.

	Tid till jämviktskoncentration, dagar	Riktområde för koncentration, µmol/l	Dokumentation av riktområde/nytta med analys
karbamazepin	4-7	20-40	acceptabel
valproat	2-4	300-700	ofullständig
fenytoin	4-10	40-80	god
fenobarbital	10-35	40-130	acceptabel
etosuximid	5-10	300-700	acceptabel
klonazepam	5-10	60-220 nmol/l	dålig
lamotrigin	3-10	ej etablerat	kan vara av värde
gabapentin	1-2	ej etablerat	oklart, men förmodligen av begränsat värde
topiramat	4-5	ej etablerat	oklart, men förmodligen av begränsat värde
vigabatrin	1-2	ej relevant	–

tersträvas. Behandlingen genomförs sedan enligt samma principer som anges ovan. Om inte heller behandling med det nya läkemedlet är framgångsrik kan ett tredje läkemedel provas, antingen i monoterapi eller som tilläggsbehandling.

De flesta patienter med nydebuterad epilepsi blir anfallsfria med adekvat monoterapi. Otillfredsställande anfallskontroll bör därför föranleda särskild analys av tänkbara förklaringar. Vanliga orsaker är: felaktig diagnos, fel klassificering av anfall, otillräcklig information till patienten och anhöriga, bristande »compliance», fel läkemedel, suboptimal dos, läkemedelsinteraktioner, bakomliggande progressiv sjukdom och terapiresistens.

När otillfredsställande anfallskontroll inte enkelt kan förklaras och åtgärdas bör patienten remitteras till adekvat specialistnivå (se »Vårdnivåer vid epilepsi» nedan).

Vissa läkemedel kräver särskilda hänsyn; t ex bör dosen av lamotrigin och topiramat alltid höjas mycket långsamt. Man bör vara frikostig med koncentrationsbestämning av fenytoin på grund av dess speciella farmakokinetik. Vid felbamatbehandling bör blodprover kontrolleras i enlighet med rekommendationer i Fass. Vissa riskpatienter som behandlas med valproat bör också följas noggrant, i första hand kliniskt, men vid behov med provtagning.

Många antiepileptika interagerar inte bara med varandra utan också med andra läkemedel. Man bör alltid kontrollera eventuell interaktion i Fass vid samtidig behandling med andra farmaka. Särskilt bör interaktionen med antikonceptionella medel beaktas.

Utsättande av behandling

Beroende på patientens ålder och epilepsityp kan utsättande av behandlingen övervägas efter två till fem års anfallsfrihet. Det är viktigt att patienten först informeras om risken för att anfallen kan återkomma och att patienten är delaktig i beslutet. Samma sak gäller för föräldrar till barn med epilepsi.

Risken för återfall i samband med seponering varierar mycket, bland annat beroende av patientens typ av epilepsi. Information till patienten inför ett eventuellt utsättande är därför en kvalificerad uppgift för specialisten. Utsättandet av läkemedlet bör ske successivt under loppet av månader.

VAL EFTER ANFALLSTYP

Vår kunskap om epilepsiernas och de epileptiska anfallens patofysiologi är fortfarande otillräcklig för att medge ett differentierat läkemedelsval baserat på antiepileptikas verkningsmekanismer.

Tabell IV. Rekommenderat val av antiepileptika i relation till anfallstyp.

Anfallstyp	Monoterapi första val	Monoterapi andra val	Monoterapi tredje val eller tillägg (läkemedlen anges i bokstavsordning
Partiella antall med eller utan sekundär generalisering	karbamazepin	valproat	fenytoin gabapentin* lamotrigin, topiramat* vigabatrin*
Generaliserade anfall			
– myoklona	valproat	klonazepam nitrazepam (barn)	
– absenser	valproat	etosuximid	klonazepam
– tonisk-kloniska	valproat	karbamazepin	fenytoin lamotrigin

*godkänt endast för tilläggsbehandling

Prioriteringarna grundar sig i stället i första hand på de olika läkemedlens effektivitet, toxicitet och farmakokinetiska egenskaper så som de dokumenterats i kliniska studier.

Randomiserade jämförande prövningar har i de flesta fall inte påvisat skillnader i effekt mellan olika etablerade antiepileptika (karbamazepin, fenytoin och valproat vid partiella och generaliserade tonisk-kloniska anfall respektive etusoximid och valproat vid absenser).

Prövningar där effekten av nya antiepileptika jämförts sinsemellan saknas helt, och endast ett fåtal studier har utförts där nya läkemedel jämförts med redan etablerade. Inte i någon av dessa studier har nya antiepileptika visat sig vara mer effektiva än de etablerade jämförelsepreparaten. Att man inte lyckats påvisa skillnad betyder dock inte att det är bevisat att likhet föreligger.

Underlaget för att på vetenskaplig grund välja mellan tillgängliga antiepileptika är sålunda bristfälligt. Ändå måste ett val träffas vid förskrivningen. Rekommendationerna i Tabell IV är baserade på dagens dokumentation och visar ett exempel på läkemedelsprioritering vid olika anfallstyper.

Dessa rekommendationer grundas dels på principen att en första monoterapi vid behov följs av en andra monoterapi, innan tilläggsterapi prövas, dels på en sammanvägning av god effekt, gynnsamt biverkningsspektrum, enkel farmakokinetik, god dokumentation och långvarig erfarenhet.

Läkemedelskostnaden har inte vägts in i rekommendationerna, men nya antiepileptika är flerfaldigt dyrare än de äldre preparaten.

Tilläggsbehandling kan övervägas som ett alternativ till det andra valet av monoterapi om den första monoterapin inte är framgångsrik. Annan prioritering av andra- och tredjevalspreparaten kan då övervägas. Resultat från pågående jämförande studier kan också komma att ändra prioriteringen.

Rekommendationerna avser nydebuterade, obehandlade patienter eller patienter som inte svarat tillfredsställande på given behandling. En etablerad, välfungerande terapi ska självfallet inte bytas. Så t ex är fenytoin och fenobarbital fortfarande ofta använda läkemedel hos vuxna, även om de förlorat sin plats som förstahandsmedel vid nyinsättning.

Toniska och atoniska anfall samt atypiska absenser är generaliserade anfallstyper, som ofta ingår i syndrom. Det rör sig då om anfallskombinationer som ofta är svårbehandlade. För behandling bör dessa patienter i första hand hänvisas till specialist på länsnivå.

ÅLDERSRELATERADE SYNDROM

Som framgått ovan avgör anfallstypen valet av antiepileptikum. Förlopp, prognos och anfallens utlösande orsak och dygnsvariation är emellertid ofta beroende av vilken typ av epilepsisyndrom anfallen är uttryck för. Därför kan behandlingens genomförande påverkas av syndromklassifikationen. Grunden för en god epilepsibehandling ligger i en korrekt klassifikation av både anfall och epilepsisyndrom.

Många av epilepsisyndromen hos barn och ungdomar karaktäriseras av åldersrelaterade anfall i kombination med andra faktorer. Här beskrivs behandlingen vid två av de åldersrelaterade epilepsisyndromen, där behandlingsstrategin skiljer sig från den anfallsbaserade som tidigare beskrivits. Dessa patienter bör skötas av neuropediater.

Wests syndrom (infantil spasm)

Barn med Wests syndrom bör läggas in på sjukhus, och anfallskontroll bör eftersträvas så snabbt som möjligt. Målet med behandlingen på sikt är att så

långt som möjligt undvika kognitiva eller beteendemässiga problem.

Infantila spasmer påverkas endast i ringa grad av traditionell antiepileptisk behandling. Läkemedel med ACTH-effekt har under årtionden varit förstahandsval. Behandlingen kan vara behäftad med allvarliga biverkningar, bl a viktökning, hypertoni och infektionstendens. ACTH (kortikotropin, framställt från grishjärna) har gett färre biverkningar än det syntetiska preparatet tetrakosaktid men marknadsförs ej längre. Prednisolon kan också vara effektivt.

Under de senaste åren har vigabatrin visat sig ha god effekt, framför allt vid symtomatiska infantila spasmer, speciellt vid tuberös skleros, som kan vara orsaken till upp till 25 procent av fallen. Vigabatrin har få biverkningar jämfört med hormonbehandling. Många anser nu att vigabatrin bör vara förstahandsvalet vid både kryptogen och symtomatisk infantil spasm.

Behandlingen bör inledas med 100 mg pyridoxin (vit B_6), om möjligt under EEG-kontroll. Om barnet inte svarar på denna behandling föreligger tre behandlingsalternativ. För tillfället finns ej vetenskapligt underlag för att prioritera något före de andra.

a) Vigabatrin 50 mg/kg dagligen, ökas vid behov upp till 100 mg/kg.

b) Tetrakosaktid 0,6–1,2 mg i två veckor, därefter gradvis nedtrappning under fyra till sex veckor.

c) Prednisolon 3 mg/kg fördelat på två dagsdoser i två veckor, därefter långsam nedtrappning under tio veckor.

Patienter med etiologi i form av lokaliserade processer eller missbildningar i hjärnan bör utvärderas med tanke på kirurgisk behandling.

Lennox–Gastauts syndrom

Alla epilepsiläkemedel med brett spektrum är aktuella. Valproat är förstahandsval, eventuellt med tillägg av bensodiazepiner som klonazepam eller nitrazepam. Karbamazepin kan ge tilläggseffekt mot generaliserade tonisk-kloniska anfall, toniska och eventuellt partiella anfall.

En del anser även att vigabatrin, eventuellt i kombination med valproat, kan vara effektivt hos vissa patienter. Goda erfarenheter med lamotrigin, eventuellt i kombination med valproat, har rapporterats, särskilt vid atoniska anfall, men resultat från kontrollerade studier har ännu inte publicerats. Felbamat har dokumenterad effekt vid Lennox–Gastauts syndrom, men användningen av detta läkemedel begränsas på grund av potentiellt allvarliga biverkningar från blodbildande organ och lever.

De flesta patienter med Lennox–Gastauts syndrom är resistenta mot läkemedelsbehandling. Vid kombinationsbehandling kan centralnervösa biverkningar förstärkas. Det kan vara speciellt svårt att uppnå en god balans mellan effekt och biverkningar när den mentala retardationen är framträdande. Vissa patienter med komplicerad anfallssituation med bl a frekventa atoniska anfall (droppattacker) kan ha nytta av kirurgisk behandling med kallosotomi. Även vagusstimulering kan prövas.

Idiopatiska epilepsisyndrom

Benigna fokala barnepilepsier, absensepilepsier, juvenil myoklon epilepsi och generaliserade tonisk-kloniska anfall vid uppvaknandet är epilepsisyndrom som bland annat skiljer sig från varandra genom olika prognos. För vissa av dem föreligger speciella anfallsutlösande faktorer, t ex sömnbrist.

Behandlingsvalet baseras på anfallstyp (Tabell IV, se ovan). Vid benign barnepilepsi med centrotemporala »spikes» upphör anfallstendensen i de tidiga tonåren. Prognosen är också god för de flesta patienter med barnabsensepilepsi, men mindre gynnsam vid juvenil absensepilepsi. De flesta patienter med myoklon epilepsi blir anfallsfria på valproat, men risken för recidiv är stor efter seponering av läkemedlet.

SÄRSKILDA TERAPIASPEKTER

Graviditet

Behandling i samband med graviditet är en uppgift för specialisten. Kvinnor som behandlas med antiepileptika under graviditet löper cirka två till tre gånger högre risk än normalt att föda barn med allvarliga fosterskador. Denna riskökning orsakas sannolikt huvudsakligen av läkemedelsbehandlingen. De teratogena effekterna måste dock vägas mot riskerna med okontrollerade generaliserade tonisk-kloniska anfall för såväl den gravida kvinnan som fostret. Antiepileptika bör därför ges även under graviditet, om det bedöms som nödvändigt för att undvika anfall.

Det bästa är om graviditeten kan planeras och eventuella förändringar i behandlingen genomföras före graviditeten. Information måste ges till alla kvinnor i fertil ålder med epilepsi.

Det läkemedel som ger bäst anfallskontroll bör föredras. Preparatet doseras så lågt som möjligt för att ge anfallsfrihet. Polyterapi bör undvikas. Erfarenheten av nya antiepileptika under graviditet är mycket begränsad, varför dessa preparats teratogena potential inte kan bedömas. Nya antiepileptika bör därför tills vidare användas under graviditet endast om tillfredsställande behandlingsresultat inte kan uppnås på annat sätt.

Behandlingen bör följas ännu mer noggrant än eljest är brukligt. Särskilt de kvinnor som behandlas med valproat, karbamazepin eller antiepileptika, där dokumentationen ännu är bristfällig, bör erbjudas fosterdiagnostik. Folattillskott på 0,4 mg/dag rekommenderas inför planerad graviditet och under första trimestern. Till kvinnor som behandlas med valproat eller karbamazepin kan man överväga högre folatdos (4–5 mg/dygn), även om vetenskapligt underlag saknas för denna rekommendation.

Amning

Utsöndringen via bröstmjölk är så ringa för de flesta antiepileptika, att den inte utgör något problem vid amning. Vid behandling med barbiturater, bensodiazepiner, etosuximid och möjligen karbamazepin kan effekter ses hos det ammade barnet i enstaka fall. Detta utgör dock inte någon kontraindikation för amning. För nya antiepileptika saknas nästan helt kunskaper om övergång i bröstmjölk.

Äldre

Äldre personer med epilepsi bör behandlas enligt samma riktlinjer som övriga patienter. Vid val av dos bör man dock beakta att äldre personer kan vara känsligare för läkemedel. Doseringen av antiepileptika som utsöndras oförändrat renalt (vigabatrin, gabapentin, topiramat) kan behöva anpassas efter den äldres njurfunktion. Interaktionsproblem är också av naturliga skäl vanligare hos äldre, som ofta tar flera läkemedel.

En patient med demens erbjuder samma svårigheter i utvärdering av symtom och behandlingsresultat som beskrivs nedan under Mental retardation.

Mental retardation

Behandling av epilepsi hos utvecklingsstörda kan kompliceras av svårigheter att kliniskt värdera såväl anfallskontroll som biverkningar. Dessa patienter kan också vara särskilt känsliga för CNS-relaterade bieffekter, varför effekten av förändrad behandling måste följas upp.

STATUS EPILEPTICUS

Epileptiska anfall är vanligen självbegränsande och korta (mindre än två minuter). Om anfallen inte upphör spontant utan är ihållande talar man ofta om status epilepticus. Alla anfallstyper kan ge upphov till status epilepticus som definitionsmässigt utgörs av två eller flera anfall utan fullständig åter-

hämtning emellan eller anfall med minst 30 minuters duration.

Över hälften av de personer som drabbas av status epilepticus har ingen tidigare känd epilepsi, utan status kan antingen utgöra första anfallsmanifestationen och/eller vara symtomatiskt, dvs bero på underliggande (akut eller kronisk) sjukdom. Hos patienter utan tidigare känd epilepsi kan sådana etiologiska faktorer vara skalltrauma, cerebrovaskulär sjukdom, hjärntumör, akut toxisk/metabolisk påverkan, infektion, framför allt engagerande CNS, och feber, framför allt hos barn.

Hos patienter med känd epilepsi bör man dessutom beakta möjligen av antiepileptikaabstinens och progredierande bakomliggande sjukdom.

Det är av stor vikt att parallellt med behandlingen av status epilepticus klarlägga och om möjligt behandla bakomliggande etiologiska faktorer, särskilt hos patienter utan tidigare känd epilepsi.

Prognosen vid status epilepticus är bl a beroende av typ av status och av bakomliggande etiologi. Den medicinskt allvarligaste och en av de vanligaste formerna av status är tonisk-kloniskt status epilepticus (med primärt eller sekundärt generaliserade anfall), där rätt behandlingsstrategi och behandlingstempo är av stor prognostisk betydelse. Snabbt insatt och aggressiv behandling är viktig, dels därför att risken för sequelae är direkt relaterad till duration av status, dels därför att status blir mer svårbehandlat ju längre det fortgår.

Det är därför rimligt att inleda behandling vid tonisk-kloniska anfall som varar mer än fem minuter. En viktig praktisk aspekt är betydelsen av att ha ett behandlingsprotokoll att följa för att inte förlora tid när det gäller val av behandling. Dokumentationen av behandlingsalternativ från randomiserade kliniska prövningar är mycket begränsad, och behandlingsprotokollen kan variera mellan olika kliniker, men ett fastlagt protokoll bör följas.

Exempel på behandlingsprotokoll ges i Tabell V för vuxna och i Tabell VI för barn. Det kan naturligtvis finnas kliniska indikationer för att modifiera ett sådant protokoll. Så t ex kan det vara indicerat att i vissa fall hos patienter med lång duration av tonisk-kloniskt status före inledd behandling gå direkt till narkos om diazepambehandling ej bryter status, för att inte förlora tid, då den sammanlagda tiden för injektion och tid till effekt är förhållandevis lång för fenytoin. Hos patienter som tidigare haft status epilepticus kan klinisk erfarenhet av då verksam behandling leda till ett annat behandlingsval än enligt protokollet.

Under behandling enligt IIIa eller

Tabell V. Exempel på behandlingsprotokoll vid tonisk-kloniskt status epilepticus hos vuxna.

Notera känd eller uppskattad tidpunkt för start av status. Vidta ABC-åtgärder, inklusive syrgas via näskateter. Hypoxi och hypotension komplicerar ofta status epilepticus tidigt. Följ vitala funktioner (blodtryck, puls, andningsfrekvens, temperatur, EKG).

Före antikonvulsiv behandling

a) venkanyl insätts i grov ven (på grund av att fenytoin är kärlretande).
b) tag Hb, LPK, TPK, CRP, elstatus, leverstatus, B-glukos, eventuellt antiepileptikakoncentrationer, eventuellt intoxikationsprover, eventuellt blodgaser.
c) ge 50 ml 30% glukos intravenöst vid misstanke om hypoglykemi. (Vid samtidig misstanke om tiaminbrist ges även 100 mg tiamin långsamt i v.

Antikonvulsiv behandling

I. DIAZEPAM i v 0,25 mg/kg, injektionshastighet 5 mg/min (ej snabbare på grund av risken för andningsdepression, om påtaglig risk för sådan sänk till 2 mg/min. Vid svårigheter att sätta nål inleds behandlingen med rektal administration). Hela diazepammängden ges även om anfall upphör under pågående injektion. Dosen kan upprepas efter fem minuter om anfallen inte har upphört, och bör då kombineras med fenytoin enligt nedan (vilket förutsätter två venvägar).

Om anfall fortsätter efter första diazepaminjektionens slut, eller om två eller flera anfall återkommer inom 60 minuter efter injektionen utan att patienten återfått medvetandet, bör fenytoinbehandling inledas och ställning tas till om behov av intensivvård föreligger.

II. FENYTOIN i v 20 mg/kg, ej snabbare än 50 mg/min i grov ven (ej snabbare på grund av risken för blodtrycksfall, i grov ven på grund av att fenytoin är kärlretande).

Övervaka EKG och blodtryck noggrant. Hos äldre och hjärtsjuka samt vid blodtrycksfall under injektionen minska injektionshastigheten till 25 mg/min.

Om status epilepticus ej bryts inom 20 minuter efter avslutad injektion av fenytoin eller om ett eller flera anfall inträffar 20–60 minuter efter avslutad fenytoininjektion och patienten ej återfått medvetandet mellan dem bör patienten överföras till intensivvårdsavdelning och behandlas med tiopentalnarkos eller fenobarbital enligt nedan.

III a. TIOPENTALNARKOS. Initial intravenös bolusdos om 100–250 mg, injektionstid cirka 20 sek, följt av ytterligare bolusdoser om 50 mg var 2–3 minut under EEG-monitorering till dess att anfallskontroll uppnåtts. Därefter fortsätts infusion så att anfallskontroll (burst suppression på EEG) vidmakthålls minst 12 timmar, ofta cirka 3–5 mg/kg/timme.

III b. FENOBARBITAL. Kan användas som andra medel vid känd fenytoinallergi eller som alternativ till tiopentalnarkos. Initial intravenös bolusdos om 10 mg/kg om fenobarbital används som andra medel, upp till 20 mg/kg (eller maximalt 1 000 mg) om det används som tredje läkemedel och adekvat narkosdjup eftersträvas. Injektionshastighet ca 100 mg/min följt av infusion om 1–4 mg/kg/dag.

Tabell VI. Exempel på behandlingsprotokoll vid tonisk-kloniskt status epilepticus hos barn.

Notera känd eller uppskattad tidpunkt för start av status. Vidta ABC-åtgärder, inklusive syrgas via näskateter. Hypoxi och hypotension komplicerar ofta status epilepticus tidigt. Följ vitala funktioner (blodtryck, puls, andningsfrekvens, temperatur). Tag EKG. Hos barn under två år ge 100 mg pyridoxin i v.

Före antikonvulsiv behandling

a) venkanyl insätts i grov ven (på grund av att fenytoin är kärlretande).
b) tag Hb, LPK, TPK, B-glukos, CRP, eventuellt antiepileptikakoncentrationer.
c) ge 20 ml 30% glukos i v vid misstanke om hypoglykemi.

Antikonvulsiv behandling

I. DIAZEPAM i v 0,2–0,3 mg/kg (ibland, särskilt hos mindre barn upp till 0,5–1,0 mg/kg), injektionshastighet högst 2 mg/min. Vid svårigheter att sätta nål inleds behandlingen med rektal administration. Hela diazepammängden ges även om anfall upphör under pågående injektion. Dosen kan upprepas efter fem minuter om anfallen inte har upphört, och bör då kombineras med fenytoin enligt nedan (vilket förutsätter två venvägar).

Om anfall fortsätter efter första diazepaminjektionens slut, eller om två eller flera anfall återkommer inom 60 minuter efter injektionen utan att patienten återfått medvetandet, bör fenytoinbehandling inledas och ställning tas till om behov av intensivvård föreligger.

II. FENYTOIN i v 1 mg/kg/min, upp till mättnadsdos 20 mg/kg, ej snabbare än 25 mg/min i grov ven (ej snabbare på grund av risken för blodtrycksfall, i grov ven på grund av att fenytoin är kärlretande).Övervaka EKG och blodtryck noggrant.

Om status epilepticus ej bryts inom 20 minuter efter avslutad injektion av fenytoin eller om ett eller flera anfall inträffar 20–60 minuter efter avslutad fenytoininjektion och patienten ej återfått medvetandet mellan dem bör patienten överföras till intensivvårdsavdelning och behandlas med tiopentalnarkos eller fenobarbital enligt nedan.

III a. TIOPENTALNARKOS. Initial intravenös bolusdos om 5 mg/kg följt av ytterligare bolusdoser om 5 mg/kg med två till tre minuters mellanrum under EEG-monitorering till dess att anfallskontroll uppnåtts. Därefter fortsätts infusion så att anfallskontroll (burst suppression på EEG) vidmakthålls minst 12 timmar.

III b. FENOBARBITAL. Kan användas som andra läkemedel vid känd fenytoinallergi eller som alternativ till tiopentalnarkos. Initial intravenös bolusdos 15–20 mg/kg upp till 40 mg/kg. Injektionshastighet ca 1,5 mg/kg/min. Hos nyfödda kan farmakokinetiken och följaktligen doseringsbehov snabbt ändras.

IIIb bör tillses att ordinarie antiepileptikakoncentrationer är tillfredsställande. Vid fenytoinbehandling eftersträvas ofta serumkoncentrationer om 100–120 µmol/l, dvs något högre än ordinarie riktområde.

Vid terapiresistens, dvs då status epilepticus ej brutits efter 24 timmars barbituratnarkos, bör övervägas att vidareremittera patienten för fortsatt behandling på neurointensivvårdsavdelning. Fortsatt EEG-monitorering är nödvändig, andra behandlingsalternativ kan vara aktuella, och i vissa fall behövs speciella åtgärder förutom sedvanlig adekvat intensivvård.

Övriga former av status epilepticus

För andra former av status epilepticus är handläggningen mer individualiserad, och val av behandling och tempo beror på såväl typ av status som patientens tillstånd. Även om övriga statusformer inte är akut livshotande kan de ibland leda till bestående sequelae.

Vid *neonatalt status* rekommenderas ofta fenobarbital som första behandlingsval.

Vid *enkla partiella status* (dvs med bevarad vakenhet, t ex epilepsia partialis continua) inleds behandlingen med diazepam enligt ovan. Observera att fenytoininjektion är kärlretande och smärtsam. Fenobarbital kan ibland användas som andra alternativ.

Vid *diagnostiserade komplexa partiella status* kan handläggningsschemat för tonisk-kloniskt status följas med diazepam som första medel och fenytoin som andra. Ställningstagande till fortsatt behandling med tiopental eller fenobarbital får göras individuellt.

Andra behandlingsalternativ

Det finns många mer eller mindre beprövade behandlingsalternativ, såsom lidokain, klonazepam och klometiazol, som kan vara lämpliga i enskilda fall och som kan övervägas t ex vid behandlingssvikt. Av nyare läkemedel som på senare tid använts och där begränsad erfarenhet föreligger kan nämnas midazolam, som har fördelen att det kan injiceras intramuskulärt, och propofol som är ett lättstyrt anestetikum som i vissa kliniska situationer kan vara att föredra framför tiopental men som inte bör användas hos barn under tolv år.

KIRURGISK BEHANDLING

Epilepsikirurgi är en etablerad behandlingsmetod vid läkemedelsresistent epilepsi. Den har de senaste tio åren snabbt ökat i omfattning. Utveckling av nya metoder för att visualisera hjärnan och nya elektrofysiologiska metoder samt ny kirurgisk teknik har varit avgörande för denna utveckling. Utredningen är multidisciplinär och stor vikt fästs vid konvergerande data från olika utredningsmetoder, då ingen metod ensam räcker för att lokalisera anfallsgenererande område. I den preoperativa utredningen ingår också en neuropsykologisk kartläggning av kognitiv profil och eventuell dysfunktion. Särskilda undersökningar görs för att lateralisera språk- och minnesfunktion.

Målgruppen för kirurgisk behandling är framför allt patienter med partiella anfall med eller utan sekundär generalisering. Även andra patientgrupper kan vara aktuella för neurokirurgi, t ex barn med en rad olika anfallstyper utgångna från ett eller flera foci.

Det bör betonas att epilepsikirurgi inte skall ses som en sista utväg, utan som en effektiv och väldokumenterad behandlingsmetod i därför lämpade fall. Det är då angeläget att undvika fördröjning som kan leda till inoperabilitet på grund av utveckling av s k spegelfokus och till irreversibla problem av kognitiv natur. Allvarliga komplikationer är ovanliga vid de vanligast förekommande epilepsikirurgiska ingreppen (<5 procent) och mortaliteten är låg (<1 procent).

Målsättningen med epilepsikirurgi är inte bara att eliminera eller lindra anfallen utan även att förbättra livssituationen. Uppföljningsstudier visar att detta uppnås i stor utsträckning. Ingreppen kan vanligen utföras utan negativ påverkan på kognitiva funktioner. Hos barn skapas förutsättningar för en bättre generell utveckling. Det är därför viktigt att så tidigt som möjligt överväga kirurgi, framför allt hos barn.

Följande anfallstyper bör leda till ställningstagande till kirurgi:

Epileptiska anfall utgångna från temporalloben. Dessa patienter har komplexa partiella anfall men inte nödvändigtvis sekundär generalisering. Behandlingen utgörs av olika typer av resektion inom temporalloben. Resultaten är generellt mycket goda med anfallsfrihet hos en majoritet av patienterna, vilket understryker vikten av tidig utredning vid terapiresistenta komplexa partiella anfall.

Epileptiska anfall utgångna från extratemporala områden. Behandlingen utgörs av större eller mindre resektioner. Vid anfallsstart inom primära kortikala områden (t ex motorik, sensorik, språk och syn) kan mikrokirurgiska intrakortikala transsektioner utföras. Resultaten är inte lika goda som vid temporallobsresektion enligt samlad internationell erfarenhet.

Epileptiska anfall utgående från utbredda områden inom en hemisfär. Barn och vissa vuxna med hemipares kan ibland befrias från en svår anfallssituation genom hemisfärektomi/hemisfärotomi. Resultaten är mycket goda med upp till 80 procents anfallsfrihet utan uttalad försämring av preoperativt neurologiskt handikapp.

Epileptiska anfall utgående från utbredda anfallsgenererande områden. Behandlingen utgörs av kallosotomi, dvs delning av corpus callosum, för att förhindra spridning och därmed generalisering av anfallet. Behandlingen leder inte till anfallsfrihet men lindrar anfallen. Framför allt motverkas plötsliga fall, s k atoniska anfall, som innebär stor skaderisk.

VAGUSSTIMULERING

Vagusstimulering är en ny metod för behandling av terapiresistent epilepsi. Vid ett kirurgiskt ingrepp placeras två elektroder runt vänster vagusnerv på halsen. Stimuleringen sker genom en implanterad pacemaker.

Vagusstimulering har dokumenterad effekt vid partiella anfall med eller utan generalisering. En anfallsreduktion med 40 procent hos 30–40 procent av patienterna har rapporterats.

Biverkningarna av stimuleringen består framför allt av heshet, hosta och smärtor i halsområdet samt ibland sväljningsbesvär och är ofta övergående. Målgrupp för behandlingen är patienter för vilka epilepsikirurgi inte är lämplig eller varit utan önskad effekt. Erfarenheterna från behandling av barn är begränsade. Det är inte känt om elektroderna runt vagusnerven kan påverkas av magnetresonanstomografi (MRT). Frågan är under utredning, och tills vidare bör därför MRT ej utföras på patienter som bär vagusstimulator.

VÅRDNIVÅER VID EPILEPSI

Vuxna som insjuknar i ett första epileptiskt anfall tas oftast om hand på vårdcentral eller akutmottagning i samband med insjuknandet. Patienten bör, sedan preliminär information givits, remitteras till länsneurologenhet för fortsatt utredning. Basalutredning bör påbörjas snarast och vara utförd inom tre månader.

Ställningstagande till och initiering av terapi vid epilepsidiagnos och initial värdering av terapin görs vid länsneurologenheten, där även andra terapeutiska resurser inklusive rehabilitering skall kunna erbjudas i form av teaminsatser från kurator, psykolog och sjuksköterska.

De flesta epilepsipatienter bör fortsättningsvis följas upp inom länsneurologin. För vuxna som efter primär utredning och initiering av behandling följs vid invärtesmedicinsk mottagning eller i primärvård bör förnyad konsulta-

tion av länsneurologenhet ske i följande situationer:

- vid förändring av anfallens karaktär eller vid försämring av anfallskontrollen
- vid otillräcklig anfallskontroll trots optimalt driven monoterapi eller då anfallskontroll uppnåtts till priset av biverkningar
- då epilepsirelaterade terapeutiska problem av annan karaktär eller svåra psykosociala problem föreligger
- vid planerad eller etablerad graviditet
- vid planerat avslutande av behandling
- i samband med utfärdande av vissa intyg.

Patienter med terapiresistent epilepsi bör remitteras till epilepsiteam på regionnivå inom två år. På regionnivå skall patienterna kunna tas om hand av ett multidisciplinärt epilepsiteam för att tillgodose behoven av utredning, val av medicinsk eller kirurgisk behandling, rehabilitering och psykosociala åtgärder. I detta team ingår vanligen förutom neurolog, klinisk neurofysiolog, neurokirurg, psykiater och neuroradiolog också neuropsykolog, kurator, epilepsisjuksköterska och särskilt utbildad vårdpersonal.

För barn och ungdomar gäller att efter ett primärt omhändertagande skall barnläkare med särskilt kunnande i epilepsi eller neuropediater engageras i utredning och ställningstagande till behandling. Om barnet efter ett år fortfarande har anfall bör remiss utfärdas till det regionala barnepilepsiteamet, som har samma struktur som beskrivits ovan.

Uppföljningen av barn med okomplicerad epilepsi kan handhas av barnläkare i samråd med neuropediater. Barn med behandlingsresistent epilepsi skall följas av neuropediater i samråd med regional barnepileptolog. För dessa barn och familjer är habiliteringsinsatser av stor vikt, och dessa skall erbjudas i form av kontakt med barnhabiliteringen eller multidisciplinära barnepilepsiteam.

I Norge finns en fjärde vårdnivå i form av Statens senter for epilepsi (SSE). Denna institution tar emot patienter från hela landet som inte har fått tillräcklig hjälp för sin epilepsi och dess konsekvenser på regional nivå. Det multidisciplinära omhändertagandet omfattar, förutom högspecialiserad epilepsivård inklusive preoperativ utredning och postoperativ uppföljning, också habilitering och förberedande rehabilitering. •

KORTKLIPPT

Alternativ medicin i Norge populär, föga dokumenterad

Mer än 300 000 norrmän undergår alternativ medicinsk behandling varje år, trots att den effekten är sparsam. Alternativ medicin är inte baserad på dokumenterad vetenskaplig prövning utan på erfarenhet, men det är dumt, arrogant och farligt att betrakta erfarenhetsbaserad medicin som något mindervärdigt, något man närmast kan bortse ifrån. Största delen av den skolmedicin vi bedriver är baserad på erfarenhet eller på en orimlig generalisering utifrån randomiserade kontrollerade studier.

Den salvan avlossar Christian F Borchgrevink när han sammanfattar en granskning av metaanalyser, översiktsartiklar och böcker om alternativ medicin. Några studier som visar klinisk effekt av kinesiologi har han inte funnit, fotzonterapi ger erfarenhetsmässigt god effekt men det finns få kontrollerade undersökningar och de är föga övertygande. Flera studier som visar effekt av healing, i huvudsak vid psykosomatiska tillstånd, men inte heller de är övertygande. Akupunktur är effektivt mot illamående, och sannolikt har metoden också positiv effekt på patienter efter slaganfall och patienter med kroniska smärtor, det är mera osäkert med effekten vid astma och beroendetillstånd.

Det finns många enskilda studier som visar effekt av homeopati, men den samlade forskningen kan inte avgöra om homeopati är bättre än placebo.

Borchgrevinks genomgång är resultatet av ett statligt uppdrag. Även om forskning om alternativ medicin i allmänhet är av dålig kvalitet bör patienternas positiva erfarenheter vara tillräckligt skäl för att utövarna skall vara auktoriserade. Det bör dock krävas mer för statlig subventionering av alternativ medicinsk behandling, anser Borchgrevink.

Vanligt bland cancerpatienter

En norsk undersökning av 630 cancerpatienter visar att 20 procent använt en eller fler alternativa metoder, men det fanns stora regionala variationer, både i frekvens och metodval. I norra och västra Norge dominerade helbrägdagörelse genom bön och healing, på andra håll injektionsterapi, diet- och vitaminbehandling, homeopati och zonterapi.

Hur cancerläkarna bedömt patienternas möjligheter att bli botade i sjukvården hade ett samband med användningen av alternativa metoder. Hälften av dem som inte vänt sig till alternativ medicin hade av läkare blivit lovade bot, mot 30 procent av dem som sökte sig till alternativ medicin.

Läkarna vet för litet

Vad vet då läkarna om alternativ medicin? En enkät som besvarades av 1 151 medlemmar av norska läkarförbundet visar att kunskaperna var dåliga, särskilt om fotzonterapi, örtmedicin och healing, och läkarna hade också mycket negativ syn på de alternativa metoderna, utom vad gäller akupunktur och örtmedicin. Men fyra av fem läkare ansåg att de borde veta mer, för att kunna svara på frågor från patienter. Störst önskan om att veta mer hade allmänläkare, samhällsmedicinare och psykiatrer.

Forskarna bakom studien påpekar att bristen på kunskap kan leda till en alltför tolerant syn på alternativa behandlingsformer eller ett alltför kategoriskt avvisande. Den vetenskapliga medicinens företrädare borde veta tillräckligt för att kunna värdera metoderna.

Nöjd statsminister motiv för erkännande av homeopati?

Likhetslagen – homeopatins huvudprincip som postulerar att sjukdom kan botas av en medicin som vid utprövning på friska framkallar ett tillstånd som liknar den aktuella sjukdomen – är troligen en grundläggande biologisk naturlag, hävdar två företrädare för en homeopatisk klinik, som pläderar för att homeopatin skall placeras inom den empiriska vetenskapen.

Tre folkhälsoforskare har emellertid en motsatt syn. Det finns ingen grund för att auktorisera homeopati som en seriös behandlingsform. Det är möjligt att en majoritet i stortinget kommer att besluta om auktorisation för homeopater, en orsak kan vara att homeopaterna kan hänvisa till nöjda patienter – den mest prominente är norske statsministern Thorbjørn Jagland …

Tidsskr Nor Laegeforen 1997; 117: 2458-73, 2497-504.

Fritt fram i Tyskland för alternativ medicin?

En ny tysk lag kan innebära att staten tvingas subventionera alternativmedicinska metoder om företrädarna för det aktuella fältet, t ex homeopater, anser att metoden uppfyller homeopaternas egna vetenskapliga krav. I varje fall tolkas lagen så av en del medicinska forskare.

New Scientist 1997; 154 (No 2088):9.