

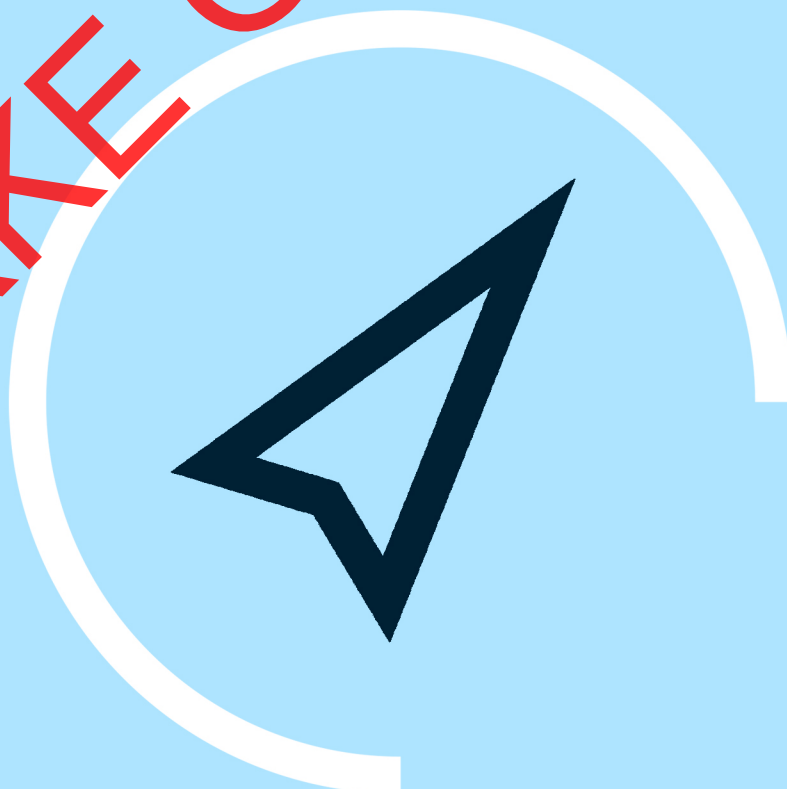


# Udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge



National klinisk retningslinje

IKKKE GÆLDENDE



© Sundhedsstyrelsen, 2017. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Kategori: Faglig rådgivning

Version: 1.1

Format: PDF

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-323-3

### Kontaktperson

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
nkrsekretariat@sst.dk  
+4572227400

### Sponsorer / Finansiering

Sundhedsstyrelsen

### Ansvarsfraskrivelse

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinjer er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske retningslinjer kan bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske retningslinjer er offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.

Nationale kliniske retningslinjer klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge retningslinjerne. De nationale kliniske retningslinjer er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten (samt pårørende til børn og unge patienter), når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave: 978-87-7014-323-3

Version: 1.1

## Indhold

Centrale budskaber .....	4
1 - Læsevejledning.....	10
2 - Indledning.....	12
3 - MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag.....	14
4 - Langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge .....	18
5 - Medicinseponering efter 2 års anfaldsfrihed ved epilepsi med strukturel årsag .....	22
6 - Akut behandling med rektal diazepam vs. buccal midazolam .....	25
7 - Konvulsivt status epilepticus: valproat vs. fosphenytoin og levetiracetam vs. fosphenytoin .....	28
8 - Epilepsikirurgi ved medicinsk intractabel epilepsi.....	35
9 - Ketogen diæt ved medicinsk intractabel epilepsi.....	38
10 - Nervus vagus stimulator ved medicinsk intractabel epilepsi .....	41
11 - Baggrund.....	44
12 - Behandlingsalgoritme.....	45
13 - Implementering.....	46
14 - Monitorering .....	47
15 - Opdatering og videre forskning .....	48
16 - Beskrivelse af anvendt metode.....	49
17 - Fokuserede spørgsmål .....	50
18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer .....	54
19 - Søgestrategi.....	56
20 - Evidensvurderinger .....	57
21 - Arbejds- og referencegruppe .....	58
22 - Ordliste.....	60
23 - Referenceliste .....	62
Referencer .....	65

# Centrale budskaber

## 1 - Læsevejledning

## 2 - Indledning

## 3 - MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at udelade MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år, hos hvem der ud fra klinik og EEG kan stilles diagnosen Rolandisk epilepsi, juvenil myoklon epilepsi, børne-absencepilepsi eller juvenil absencepilepsi.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

Remark:

Ved MR-skanning af yngre børn og børn med særlige behov, skal der anvendes generel anæstesi for at opnå tilstrækkelig ro til brugbare billeder. Ved beslutning om MR-skanning må man derfor medinddrage den lille risiko, der er forbundet med generel anæstesi hos i øvrigt raske børn, samt den længere tid anvendt til hospitalsbesøg, idet der ofte er behov for anæstesitilsyn samt en opvågningsperiode. Beslutningen bør tages af en speciallæge i pædiatri eller neurologi med erfaring inden for neuropædiatri.

For patienter med Rolandisk epilepsi, juvenil myoklon epilepsi eller børne- eller juvenil absencepilepsi, der er forsøgt behandlet med to typer antiepileptisk medicin (AED) uden tilstrækkelig effekt, dvs. at patienterne er blevet såkaldt medicinsk intractable, genovervejes MR-skanning.

Sandsynligheden for at identificere betydende forandringer ved MR-skanning er større hos børn under 2 år med epilepsi, og børn og unge med andre end de tre nævnte typer epilepsi.

MR-skanning af hjernen som led i udredning for epilepsi bør foretages med en dedikeret epilepsiprotokol (inklusive temporallapsvinkling og 3D-sekvenser til multiplanar rekonstruktion) med vurdering ved radiolog, der har erfaring i neuroradiologi. Tolkning af MR-skanning af hjernen kan være undersøgerafhængig, og der vil ofte findes tilfældige fund, som ikke er relateret til epilepsi.

## 4 - Langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge

God praksis (konsensus)

Det er god praksis at foretage langtids video-EEG hos børn og unge under 18 år ved uafklarede anfald, både når der er tvivl om klassifikation af epileptiske anfald og syndromer, og når der er mistanke om non-epileptiske anfald.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

Remark:

For at registrere anfald i forbindelse med langtids-video EEG er det ofte nødvendigt at nedtrappe epilepsimedicinen. Derfor bør patienterne være indlagte og under ekstra observation dels for at undgå, at de kommer til skade under anfald, og dels for at alle kliniske anfald kan registreres løbende. Endelig bør der kunne gives medicin ved eventuelle langvarige anfald. Undersøgelsen vil ofte være konklusiv indenfor 1-2 døgn, og evt. observationer og EEG bør derfor evalueres løbende.

Beslutning om at foretage langtids video-EEG undersøgelsen bør tages af en speciallæge i pædiatri eller neurologi med erfaring inden for neuropædiatri for at undgå unødige undersøgelser.

## 5 - Medicinseponering efter 2 års anfaldsfrihed ved epilepsi med strukturel årsag

### God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje seponering af antiepileptisk behandling efter 2 års anfaldsfrihed hos børn og unge under 18 år med epilepsi af strukturel årsag. Beslutningen bør træffes i tæt samråd med patienten og familien.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

Remark:

Beslutning om forsøg på behandlingsophør af AED bør tages i samråd med patient og familie efter grundig information. Drøftelserne med familien og patienten bør omfatte information om både risiko for fornyede anfald og risiko for (langtids-) skadevirkninger af medicin.

Samlet vurderes det, at risikoen for recidiv er større ved epilepsidebut i højere alder (fx i teenageårene), epilepsi med symptomatisk årsag, specifikt syndrom (f.eks. juvenil myoklon epilepsi), familieanamnese med anfald, atypiske feberkræmper, neonatale anfald, multiple anfaldstyper, mental retardering, abnorm billeddiagnostik, polyfarmaci og abnormt EEG (23).

Når AED seponeres, bør udtrapning ske langsomt efter individuel vurdering.

## 6 - Akut behandling med rektal diazepam vs. buccal midazolam

### Svag anbefaling

Overvej at behandle børn og unge under 18 år med epileptiske anfald, der varer længere end 3-5 minutter, med buccal midazolam frem for rektal diazepam, idet der er lavere risiko for recidiv af anfald ved brug af buccal midazolam. Ved beslutning tages hensyn til praktiske forhold og sociale hensyn til større børn og unge.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

Remark:

Anfaldsbrydende medicin bør generelt gives mellem 3 og 5 minutter efter anfaldsstart.

Det vil for mange være enklere og hurtigere at give medicin buccalt end rektalt. Sociale hensyn bør inddrages ved vurdering af, om der skal anvendes rektal eller buccal administration, især hos ældre børn og unge.

Buccal midazolam må ifølge produktresuméet kun anvendes til børn under 6 måneder i hospitalsregi, hvor overvågning er mulig, og genoplivningsudstyr er til rådighed.

Ved kontakten med patient og familie, f.eks. ved det ambulante besøg, bør der tages stilling til, om der er behov for at ordinere anfaldsbrydende medicin til brug ved anfald ('p.n.-medicin'). I overvejelsen må misbrugspotentiale medinddrages.

Det bemærkes, at der er en ikke uvæsentlig prisforskel, også for familien, mellem midazolam og diazepam.

Hvis der allerede er etableret iv-adgang, skal anfaldsbrydende medicin administreres via denne.

## 7 - Konvulsivt status epilepticus: valproat vs. fosphenytoin og levetiracetam vs. fosphenytoin

## Svag anbefaling

Overvej at anvende valproat iv frem for fosphenytoin iv til børn og unge under 18 år med benzodiazepin-refraktært konvulsivt status epilepticus. Der er i studierne ikke påvist forskel i anfaldsbrydende effekt eller skadevirkninger af valproat iv i forhold til fosphenytoin iv for børn og unge under 18 år med benzodiazepin-refraktært status epilepticus. Erfaringer fra indrapporterede skadevirkninger har imidlertid vist risiko for fejl dosering ved anvendelse af fosphenytoin iv.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

### Remark:

Det er afgørende, at patienter med konvulsivt status epilepticus straks lejres så der undgås skade, at respiration støttes inkl. iltbehandling, at blodtryk monitoreres og at eventuel hypoglykæmi, elektrolytforstyrrelser, mm. behandles.

Børn og unge med konvulsivt status epilepticus bør tidligt overflyttes til intensivt afsnit.

Phosphenytoin bør anvendes med varsomhed pga. risiko for hypotension og kardiell arytmi samt risiko for fejl dosering.

Hos børn, hvor der er væsentlig mistanke om metabolisk lidelse eller mitokondriesygdom, bør man overveje anden behandling end valproat.

Man bør ved benzodiazepin-refraktært status så vidt muligt udelukkende forsøge at behandle med ét præparat (enten valproat, fosphenytoin eller levetiracetam), før der behandles med sedation med midazolam, for at afbryde status epilepticus så hurtigt som muligt.

Den behandlende læges opmærksomhed henledes på de godkendte produktresuméer for de anbefalede præparater:

Valproat er godkendt til iv administration hos børn, og har indikation til behandling af generaliserede epileptiske anfald såsom absencer, myoklon epilepsi og tonisk-kloniske kramper samt partielle og sekundært generaliserede anfald.

Phosphenytoin er godkendt til iv administration af børn over 5 år med status epilepticus.

Levetiracetam er godkendt som tillægsbehandling af børn og unge over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering samt unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi eller unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Den behandlingsansvarlige læge skal dermed være opmærksom på, at behandling med henholdsvis fosphenytoin og levetiracetam uden for de ovenfor nævnte indikationer er off-label. Lægen bør derfor have ekstra opmærksomhed på, om balancen mellem positive effekter og bivirkninger er fordelagtig for patienten og orientere sig grundigt i produktresumet i forhold til fx monitorering samt information og dokumentation.

## God praksis (konsensus)

Det er god praksis ved kontraindikationer til valproat og vanskeligheder ved at anvende fosphenytoin iv at overveje at anvende levetiracetam iv ved benzodiazepin-refraktært status epilepticus.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

### Remark:

Det er afgørende, at patienter med konvulsiv status epilepticus straks lejres så der undgås skade, at respiration støttes inkl. iltbehandling, at blodtryk monitoreres og at eventuel hypoglykæmi, elektrolytforstyrrelser, mm. behandles. Børn og unge med konvulsiv status epilepticus bør tidligt overflyttes til intensivt afsnit.

Phosphenytoin bør anvendes med varsomhed pga. risiko for hypotension og kardiell arrytmi samt risiko for fejdosering. Hos børn, hvor der er væsentlig mistanke om metabolisk lidelse eller mitokondriesygdom, bør man overveje anden behandling end valproat.

Man bør ved benzodiazepin-refraktært status så vidt muligt udelukkende forsøge at behandle med ét præparat (enten valproat, fosphenytoin eller levetiracetam), før der behandles med sedation med midazolam, for at afbryde status epilepticus så hurtigt som muligt. Den behandlende læges opmærksomhed henledes på de godkendte produktresuméer for de anbefalede præparater:

Valproat er godkendt til iv administration hos børn, og har indikation til behandling af generaliserede epileptiske anfald såsom absencer, myoklon epilepsi og tonisk-kloniske kramper samt partielle og sekundært generaliserede anfald.

Phosphenytoin er godkendt til iv administration af børn over 5 år med status epilepticus.

Levetiracetam er godkendt som tillægsbehandling af børn og unge over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering samt unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi eller unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Den behandlingsansvarlige læge skal dermed være opmærksom på, at behandling med henholdsvis fosphenytoin og levetiracetam uden for de ovenfor nævnte indikationer er off-label. Lægen bør derfor have ekstra opmærksomhed på, om balancen mellem positive effekter og bivirkninger er fordelagtig for patienten og orientere sig grundigt i produktresumeeet i forhold til fx monitorering samt information og dokumentation.

## 8 - Epilepsikirurgi ved medicinsk intractabel epilepsi

### Svag anbefaling

Overvej at udrede børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi med henblik på epilepsikirurgi.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

### Remark:

Udredning med henblik på, om der kan tilbydes epilepsikirurgi, omfatter en detaljeret 3Tesla MR-skanning, langtids video-EEG og kognitiv testning, samt for nogle også PET skanning eller intrakraniell EEG registrering. Der kan være risici ved selve udredningen, idet MR-skanning for yngre børn gøres i narkose, og der er en lille risiko ved langtids video-EEG og intrakraniell EEG registrering.

Beslutning om udredning bør tages af en speciallæge i pædiatri eller neurologi med erfaring i neuropædiatri. Ved særlige sjældne epilepsisyndromer kan epilepsikirurgi i praksis være eneste behandlingsmulighed.

## 9 - Ketogen diæt ved medicinsk intractabel epilepsi

### Svag anbefaling

Overvej at behandle børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi med ketogen diæt.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

#### Remark:

Det kan for mange patienter og familier være en udfordring at gennemføre en diætbehandling, idet kosten ændres markant i forhold til almindelige spisepræferencer. Diætens principper forudsætter således en både stringent og vel struktureret ny hverdagsrytme.

Der kan ikke ud fra litteraturen påvises typer af epilepsi, hvor diæt har en særlig god effekt, men baseret på arbejdsgruppens erfaringer, ses ofte effekt for børn og unge med fx Lennox-Gastaut, tuberøs sclerose, infantile spasmer og specifikke metaboliske lidelser.

Det er af stor betydning, at såvel familie som det nære netværk er klædt på til opgaven, hvorfor det er afgørende at familien følges tæt og støttes af et multidisciplinært team. Såvel børn, der er fulgyldig sondeernæret, som børn der indtager sutteflaske kan positivt profitere af diætbehandling. De fleste børn forsætter i AED behandling, men der kan ofte foretages en dosisreduktion.

Effekten af en indledt behandling med ketogen diæt bør evalueres efter 3 måneder, idet det er erfaringen, at behandlingen sjældent vil få effekt, hvis den ikke er indtrådt på dette tidspunkt.

## 10 - Nervus vagus stimulator ved medicinsk intraktabel epilepsi

### Svag anbefaling

Overvej at udrede børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi med henblik på behandling med nervus vagus stimulator.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

#### Remark:

Det er almindeligt, at børn og unge, der har medicinsk intraktabel epilepsi, først bliver informeret om muligheden for epilepsikirurgi eller diætbehandling. Hvis disse muligheder ikke er gennemførlige, kan nervus vagus stimulator (VNS) være en mulighed.

Det bemærkes, at patienter med indopereret VNS kun kan få foretaget MR-skanning på få afdelinger pga. særlige tekniske krav til MR-udstyret. Dette har betydning fx for patienter med tuberøs sclerose.

## 11 - Baggrund

## 12 - Behandlingsalgoritme

## 13 - Implementering

## 14 - Monitorering

## 15 - Opdatering og videre forskning

## 16 - Beskrivelse af anvendt metode

## 17 - Fokuserede spørgsmål

## 18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

## 19 - Søgestrategi

## 20 - Evidensvurderinger

## 21 - Arbejds- og referencegruppe



## 22 - Ordliste

## 23 - Referenceliste

IKKYE GÆLDENDE

## 1 - Læsevejledning

Retningslinjen er bygget op i to lag:

### 1. Lag - Anbefalingen

#### Stærk anbefaling for (Grøn)

Der gives en stærk anbefaling for, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

#### Stærk anbefaling imod (Grøn + Rød)

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Der anvendes også en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

#### Svag/betinget anbefaling for (Gul)

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved interventionen, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

#### Svag/betinget anbefaling imod (Gul + Rød)

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når det vurderes, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Denne anbefaling anvendes også, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelige at afgøre. Ligeledes anvendes den også, når det vurderes, at patientens præferencer varierer.

#### God praksis (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

Se bilag "Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer" for mere information

### 2. Lag - Grundlaget for anbefalingen

Klik på anbefalingen, hvis du vil vide mere om grundlaget for anbefalingen

**Evidensprofilen:** De samlede effektestimater samt referencer til studierne.

**Sammenfatning:** Overblik over samt kort gennemgang af den tilgrundliggende evidens

#### Kvaliteten af evidensen:

**Høj:** Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt

**Moderat:** Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes

**Lav:** Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

**Meget lav:** Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

**Nøgleinformation:** Kort beskrivelse af gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen og overvejelser om patientpræferencer.

**Rationale:** Beskrivelse af hvorledes de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

**Praktiske oplysninger:** Praktisk information vedrørende behandlingen og oplysninger om eventuelle særlige patientovervejelser.

**Adaption:** Såfremt anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

**Diskussion:** Hvis du er logget ind som bruger, kan du her komme med kommentarer til specifikke anbefalinger.

**Referencer:** Referenceliste for anbefalingen.

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baseres på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. <http://www.gradeworkinggroup.org>

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens [metodehåndbog](#) for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

IKKYE GÆLDENDE

## 2 - Indledning

### Formål

Formålet med denne nationale kliniske retningslinje er, at give evidensbaserede nationale anbefalinger for, hvordan udredning af børn og unge, hos hvem der er mistanke om epilepsi, bør foregå, så en korrekt og hurtig diagnostik kan sikres. Der har været fokus på at afgrænse, hvilke patienter der bør tilbydes MR-skanning og langtids-video EEG, samt hvornår antiepileptisk medicinsk behandling (AED) kan ophøre. Endvidere belyser retningslinjen, hvilke præparater der kan anbefales i behandlingen af konvulsivt status epilepticus, samt hvilken udredning der bør ske af patienter med medicinsk intractabel epilepsi.

Ca. 2% af alle børn og unge har fået en epilepsidiagnose mindst en gang inden de er 25 år gamle (1). Antallet af børn og unge under 18 år i Danmark med en epilepsidiagnose var i 2014 2.311, se afsnittet "Baggrund".

Den nationale kliniske retningslinje skal understøtte udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge for at sikre en ensartet høj faglig kvalitet på tværs af landsdele og sygehuse.

### Afgrænsning af patientgruppe

Retningslinjen omhandler børn og unge under 18 år, der enten har epilepsi, eller hos hvem der er mistanke om epilepsi. Børn med neonatale anfald, defineret som anfald indtil 28 dage efter fødslen, indgår ikke i retningslinjen.

### Målgruppe/brugere

Målgruppen for denne retningslinje er primært børnelæger og neurologer. Retningslinjen er desuden relevant for sygeplejersker og læger, der modtager, udreder og behandler børn med anfald.

Retningslinjen kan i øvrigt være relevant for patienter, pårørende eller andre fagprofessionelle, der ønsker at søge information om udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge.

### Emneafgrænsning

Den nationale kliniske retningslinje indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger ('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen. De nationale kliniske retningslinjer beskæftiger sig således med udvalgte dele af forebyggelses-, udrednings-, behandlings- og rehabiliteringsindsatser.

Børn og unge med epilepsi er en heterogen gruppe, der kan have mange andre problemer såsom adfærdsmæssige, kognitive, indlæringsmæssige vanskeligheder, som fordrer tværfaglige og tværsektorielle indsatser. Sådanne indsatser omhandles ikke i retningslinjen.

På baggrund af ovenstående afgrænsning fokuserer denne retningslinje på 10 udvalgte, fokuserede PICO-spørgsmål fordelt på 3 overordnede emner.

### Fokuserede spørgsmål vedrørende udredning af epilepsi hos børn og unge:

Fokuseret spørgsmål 1: Hvad er effekten af at udelade MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag?

Fokuseret spørgsmål 2: Bør der foretages langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge under 18 år, som ikke er påbegyndt antiepileptisk behandling?

Fokuseret spørgsmål 3: Bør der foretages langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge under 18 år, som er i antiepileptisk behandling?

#### **Fokuserede spørgsmål vedrørende behandlingen af epilepsi hos børn og unge:**

Fokuseret spørgsmål 4: Bør man overveje at seponere medicinen efter 2 års anfaldsfrihed for børn og unge under 18 år med epilepsi med strukturel årsag?

Fokuseret spørgsmål 5: Er der forskel i effekt af rektal diazepam vs. buccal midazolam som førstevalg ved behandling af epileptiske anfald, der varer længere end 3-5 minutter hos børn og unge under 18 år?

Fokuseret spørgsmål 6: Bør man behandle børn og unge under 18 år med konvulsivt status epilepticus med valproat iv i stedet for fosphenytoin iv efter benzodiazepin iv?

Fokuseret spørgsmål 7: Bør man behandle børn og unge under 18 år med konvulsivt status epilepticus med levetiracetam iv i stedet for fosphenytoin iv efter benzodiazepin iv?

#### **Fokuserede spørgsmål vedrørende udredning og behandling af medicinsk intractabel epilepsi hos børn og unge**

Fokuseret spørgsmål 8: Bør børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af epilepsikirurgi?

Fokuseret spørgsmål 9: Bør børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af ketogen diæt?

Fokuseret spørgsmål 10: Bør børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af nervus vagus stimulator?

#### **Patientperspektivet**

De for retningslinjen relevante patientforeninger har været repræsenteret i den nedsatte referencegruppe og har haft mulighed for at afgive høringsvar til udkastet til den færdige retningslinje. Se medlemmerne af referencegruppen i afsnittet "Arbejds- og referencegruppe".

Ved valg af de fokuserede spørgsmål og outcomes har det været centralt, at de kritiske effekter af den undersøgte intervention er patientrelaterede, dvs. har effekter, som det forventes, at de fleste patienter vil opleve som betydningsfulde.

#### **Rationale for ikke at opdatere i 2017**

SST har på baggrund af tilbagemeldinger fra faglige selskaber besluttet ikke at opdatere retningslinjen i 2017. Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år.

### 3 - MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag

Fokuseret spørgsmål 1: Hvad er effekten af at udelade MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag?

#### Baggrund for valg af spørgsmål

MR-skanning af hjernen er en billeddiagnostisk undersøgelse, der kan være med til at afklare evt. underliggende årsag ved epilepsi. Ved mange epileptiske syndromer er det almindelig praksis ikke at foretage MR-skanning. Det er evidensen for denne praksis, der ønskes undersøgt, med fokus på henholdsvis, hvor mange patienter der ved MR-skanning får ændret ætiologisk diagnose, hvor mange der får skadevirkninger, og hvilken sensitivitet og specificitet MR-skanning har i denne sammenhæng.

For børn og unge, hos hvem der er en mulig strukturel årsag til epilepsi, vurderet ud fra klinik eller EEG, anbefaler f.eks. NICE guidelinen at tilbyde MR-skanning af hjernen (2). I den aktuelle NKR retningslinje er patienter med formodet strukturel årsag defineret i overensstemmelse med ILAE (International League Against Epilepsy (3)), som patienter med fokale anfald, abnorm neurologisk undersøgelse eller et fokalt EEG. Epilepsi-typer uden formodet strukturel årsag omfatter således diagnosticeret børne/juvenil absenceepilepsi, juvenil myoklon epilepsi eller Rolandisk / benign børneepilepsi med centrotemporale spikes.

#### God praksis (konsensus)

Det er god praksis at udelade MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år, hos hvem der ud fra klinik og EEG kan stilles diagnosen Rolandisk epilepsi, juvenil myoklon epilepsi, børne-absenceepilepsi eller juvenil absenceepilepsi.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Ved MR-skanning af yngre børn og børn med særlige behov, skal der anvendes generel anæstesi for at opnå tilstrækkelig ro til brugbare billeder. Ved beslutning om MR-skanning må man derfor medinddrage den lille risiko, der er forbundet med generel anæstesi hos i øvrigt raske børn, samt den længere tid anvendt til hospitalsbesøg, idet der ofte er behov for anæstesitilsyn samt en opvågningsperiode. Beslutningen bør tages af en speciallæge i pædiatri eller neurologi med erfaring inden for neuropædiatri.

For patienter med Rolandisk epilepsi, juvenil myoklon epilepsi eller børne- eller juvenil absenceepilepsi, der er forsøgt behandlet med to typer antiepileptisk medicin (AED) uden tilstrækkelig effekt, dvs. at patienterne er blevet såkaldt medicinsk intraktable, genovervejes MR-skanning.

Sandsynligheden for at identificere betydende forandringer ved MR-skanning er større hos børn under 2 år med epilepsi, og børn og unge med andre end de tre nævnte typer epilepsi.

MR-skanning af hjernen som led i udredning for epilepsi bør foretages med en dedikeret epilepsi protokol (inklusive temporallapsvinkling og 3D-sekvenser til multiplanar rekonstruktion) med vurdering ved radiolog, der har erfaring i neuroradiologi. Tolkning af MR-skanning af hjernen kan være undersøgerafhængig, og der vil ofte findes tilfældige fund, som ikke er relateret til epilepsi.

#### Praktiske Oplysninger

-

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlig og skadelige virkninger

Der er i observationelle deskriptive studier kun meget sjældent fund ved MR-skanning, der efter arbejdsgruppens mening ændrer behandling eller prognose hos patienter hos hvem, der ikke af anden årsag er mistanke om strukturelle læsioner. Der er en meget lille risiko ved generel anæstesi hos i øvrigt raske børn. Ved MR-skanning kan intravenøs kontrast være

indiceret, hvilket medfører en lille risiko for skadevirkninger. Hertil kommer en meget lille risiko ved generel anæstesi hos i øvrigt raske børn, hvis dette anvendes.

#### Kvaliteten af evidensen

Der fandtes ingen relevant litteratur af tilstrækkelig høj kvalitet, der kunne besvare det fokuserede spørgsmål.

#### Patientpræferencer

Der vil i nogle familier være et stort ønske om at få foretaget MR-skanning af børn/unge uden mistanke om strukturel årsag uanset andre forhold.

#### Andre overvejelser

Der er omkostninger ved MR-skanning og en begrænset kapacitet, særligt til MR-skanning, der skal gennemføres i generel anæstesi. Der er omkostninger ved MR-skanning og en begrænset kapacitet, særligt til MR-skanning, der skal gennemføres i generel anæstesi.

### Rationale

Der fandtes ingen relevant litteratur. De påviste abnormiteter ved MR-skanning af hjernen i de deskriptive studier formodes efter arbejdsgruppens erfaring ikke at have konsekvenser for behandling eller prognose hos patienter uden formodet strukturel årsag til epilepsien. Der er derfor formuleret en god praksis anbefaling baseret på arbejdsgruppens konsensus og erfaring, der omfatter patienter uden formodet strukturel årsag til epilepsien. Dette omfatter patienter diagnosticeret med Rolandisk epilepsi, juvenil myoklon epilepsi eller klassisk absenceepilepsi.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge > 2 år og < 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag  
**Intervention:** Ingen MR-skanning, men klinisk undersøgelse og standard EEG  
**Sammenligning:** Konventionel MR-skanning, samt klinisk undersøgelse og standard EEG

### Sammenfatning

Der blev ved litteraturgennemgangen hverken fundet egnede systematiske reviews eller randomiserede forsøg, der besvarede det stillede spørgsmål. Der blev fundet fire observationelle studier, som er beskrevet nedenfor og i Tabel 1. Det beskrives ikke i studierne, hvad effekten af MR-skanningen var, og man kan ikke se ud fra studierne, hvor mange der fik stillet eller ændret diagnose på baggrund af MR-skanning. Alle studier er deskriptive studier, der ikke giver mulighed for at vurdere MR-skanningens diagnostiske egenskaber i form af beregning af sensitivitet og specificitet.

De fundne observationelle studier fandt abnormiteter ved MR-skanning af hjernen hos ca. en tredjedel af de undersøgte patienter. Imidlertid mangler relevante kontrolgrupper, og det er ikke muligt at vurdere, hvilken betydning de påviste abnormiteter har for prognose eller beslutning om behandling for patienter, hos hvem der ikke af andre årsager var mistanke om strukturelle læsioner i hjernen.

Wang et al 1997 (4) studerede 300 børn med symptomatisk / kryptogen partiel epilepsi diagnosticeret i levealder 0-13 år, som fik foretaget MR-skanning i varierende tidsintervaller efter epilepsidebut. Der blev fundet 18 patienter med medfødte misdannelser, 9 med karmisdannelser, 13 med syndromer involverende hud og nervevæv samt 20 patienter med rumopfyldende læsioner.

Spooner et al 2006 (5) undersøgte børn med nydiagnosticeret temporallapsepilepsi og evaluerede MR-skanning på diagnosetidspunktet og ved gentagen, senere skanning. Ved første MR-skanning var der forandringer hos 26/62 og ved

gentagne og revurderede MR-skanninger forandringer hos 28/62, heraf 10 tilfælde af hippocampus sklerose, 8 tumorer og 7 dysplasier (fokale vækstforstyrrelser i hjernen).

Doescher et al 2006 (6) fandt i et systematisk kohortestudie af børn med normal udvikling og uden mistanke om strukturel læsion ud fra klinik og objektiv undersøgelse, som blev evalueret efter deres første anfald, abnormiteter ved MR-skanning hos 32,6% af børnene. Der var 50 børn med normalt EEG, og hos disse blev der fundet abnormiteter ved MR hos 21 (42%). Blandt de 21 børn fandtes 2 kortikale (hjernebark) læsioner, 1 encefalomalaci (vævsudtynding), 10 hvid substans læsioner, 3 volumentab, 12 med forstørrede ventrikler og 13 med diverse abnormiteter. For børn med et fokalt EEG var der abnormiteter ved MR-skanning hos 28,1% af patienterne. Heraf 5 kortikale læsioner, 6 hvid substans læsioner, 1 volumentab, 12 med forstørrede ventrikler og 5 med diverse abnormiteter.

Kalnin et al 2008 (7) fandt i et systematisk kohortestudie af børn (hvori populationen fra Doescher et al indgår), abnormiteter ved MR-skanning hos 31% af børn, der havde haft et enkelt krampeanfald. Abnormiteter, der blev defineret som signifikante eller muligt relaterede til anfald, udgjorde 40/281 (14%). Temporallaps- og hippocampus abnormiteter blev fundet relativt hyppigt i forhold til tidligere studier, muligt pga. opdateret, dedikeret epilepsiprotokol og standardiseret MR-scoresystem.

**Tabel 1.** Observationelle studier af MR-skanning af børn efter et eller flere anfald.

Studie	Deltagere	Epilepsi syndrom	Alder	MR-protokol/ feltstyrke (Tesla)	Andel med 1 eller flere MR abnormiteter
Wang Taiwan 1997 (4)	300 børn	Symptomatisk / kryptogen partiel epilepsi	Epilepsi debut før 13 år indsamlet over en 7-årig periode	Historisk epilepsiprotokol med eller uden temporallapsvinkling	125/300 (41,7%)
Spooner Australien 2006 (5)	62 børn	Nydiagnosticeret temporallaps epilepsi	Epilepsi debut før 15 år	MR-type ikke beskrevet. Epilepsiprotokol ved 1,5 Tesla	28/62 (45,1%)
Doescher USA 2006 (6)	181 børn med normal intelligens	Alle typer, men ikke mistanke om hjerne abnormitet	6-14 år	Epilepsi-protokol ved 1,5 Tesla	59/181 (32,6%)
Kalnin USA 2008 (7)	281 børn (hvori populationen fra Doescher et al indgår)	Alle typer	6.14 år	For over 75 % epilepsiprotokol ved 1,5 Tesla	87/281 (31,0%)





Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes			Ingen evidens fundet	

IKKYE GÆLDENDT

## 4 - Langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge

Fokuseret spørgsmål 2: Bør der foretages langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge under 18 år, som ikke er påbegyndt antiepileptisk behandling?

Fokuseret spørgsmål 3: Bør der foretages langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge under 18 år, som er i antiepileptisk behandling?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Patienter med epilepsi kan have flere forskellige anfaldstyper såsom generaliserede tonisk-kloniske anfald, fokale anfald, absencer, myoklonier samt psykogene non-epileptiske anfald (PNES) alene eller i kombination med epileptiske anfald eller andre non-epileptiske anfald.

Den præcise klassifikation har betydning for såvel valg af behandling som prognose.

Forældrenes detaljerede beskrivelse af anfaldsfænomener, evt. understøttet af optagelse af anfald i hjemmet på video eller med mobiltelefon, udgør i daglig praksis grundlaget for epilepsidiagnosen og anfaldsklassifikation. Undertiden er gode observationer ikke tilgængelige, f.eks ved natlige anfald. Eller der kan opstå tvivl om diagnosen.

Langtids video-EEG foretages i en Epilepsi Monitorerings Enhed (EMU), hvor patienterne optages på video og får foretaget EEG døgnet rundt. Indikationen for at foretage langtids video-EEG er oftest ønsket om afklaring af diagnose (epileptiske vs. non-epileptiske anfald), anfaldsklassifikation eller vurdering forud for eventuel epilepsikirurgi (se fokuseret spørgsmål 8). Outcomes, der er ønsket belyst i de fokuserede spørgsmål 2 og 3 er, hvor ofte der efter langtids video-EEG ændres i patientens diagnose, hvor ofte en diagnose konfirmeres, samt sensitivitet og specificitet for langtids video-EEG.

#### God praksis (konsensus)

Det er god praksis at foretage langtids video-EEG hos børn og unge under 18 år ved uafklarede anfald, både når der er tvivl om klassifikation af epileptiske anfald og syndromer, og når der er mistanke om non-epileptiske anfald.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

*For at registrere anfald i forbindelse med langtids-video EEG er det ofte nødvendigt at nedtrappe epilepsimedicinen. Derfor bør patienterne være indlagte og under ekstra observation dels for at undgå, at de kommer til skade under anfald, og dels for at alle kliniske anfald kan registreres løbende. Endelig bør der kunne gives medicin ved eventuelle langvarige anfald. Undersøgelsen vil ofte være konklusiv indenfor 1-2 døgn, og evt. observationer og EEG bør derfor evalueres løbende.*

*Beslutning om at foretage langtids video-EEG undersøgelsen bør tages af en speciallæge i pædiatri eller neurologi med erfaring inden for neuropædiatri for at undgå unødige undersøgelser.*

### Praktiske Oplysninger

-

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelig virkning

Erfaringsmæssigt, kan langtids video-EEG være brugbart til anfaldsklassifikation ved diagnostisk uafklaret epilepsi. Det kan også afklares, om der er tale om non-epileptiske anfald. Beslutning om behandling kan dermed tages på et veldokumenteret grundlag,

og ved påvisning af non-epileptiske anfald kan AED seponeres.

I forbindelse med langtidsvideo-EEG er ned eller udtrapning af medicin nødvendig. Dette øger risikoen for lange eller ophobede anfald. Erfaringsmæssigt er det imidlertid kun få patienter, der oplever skadevirkninger ved at gennemgå et EMU ophold.

#### Kvaliteten af evidensen

Der fandtes ingen relevant litteratur af tilstrækkelig høj kvalitet, der kunne indgå i retningslinjen

#### Patientpræferencer

Mange patienter/forældre oplever tilfredshed ved at få anfald detaljeret beskrevet og få afklaret, om der er tale om epileptiske eller non-epileptiske anfald.

Selve langtids video-EEG monitoreringen indebærer en eller flere dages indlæggelse med kontinuerligt ophold i et dertil indrettet lokale, og barnet skal kontinuerligt bære en EEG-hætte. Dette kan for mange børn føles ubehageligt, kedeligt eller lede til frustrationer, ikke mindst for børn med kognitive vanskeligheder.

For patienter, som skal have medicin aftrappet for at øge antallet af sete anfald, vil dette medføre yderligere indlæggelsesdage i op- og nedtrappingsperioden.

#### Andre overvejelser

Undersøgelsen er tidskrævende og ressourcetung.

#### Rationale

Arbejdsgruppen har erfaring for, at langtidsvideo EEG kan have betydning for valg af behandling og vurdering af prognose. Da der kun er fundet studier, der indirekte besvarer det stillede spørgsmål, baseres den gode praksis anbefaling på konsensus og klinisk erfaring i arbejdsgruppen.

#### Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Børn og unge under 18 år med diagnostisk uafklarede anfald på trods af forsøg på klassifikation, som ikke er opstartet antiepileptisk behandling

**Intervention:** Video-EEG minimum 24 timer

**Sammenligning:** Ingen langtids video-EEG

#### Sammenfatning

Der blev ikke ved litteraturgennemgangen fundet egnede systematiske reviews eller randomiserede, kontrollerede studier, der belyste emnet. Ej heller blev der fundet studier, som kunne danne grundlag for beregning af sensitivitet og specificitet.

Der blev fundet 10 observationelle studier, som beskriver konsekutive patienter undersøgt med langtids video-EEG (se også tabel 2). Generelt er der forskellige og ofte lidt uklare definitioner af, hvad der skal forstås ved en brugbar undersøgelse, samt hvad diagnosen var før og efter langtids video-EEG.

De fundne studier svarer ikke direkte på det stillede spørgsmål, men tyder på, at langtids video-EEG undersøgelsen i mange tilfælde, i helt op til 73%, har en klinisk konsekvens i form af bedre forståelse og klassifikation af patientens anfald. Dette giver mulighed for en mere præcis prognose og behandling. Det er dog uklart, hvor ofte en reklassifikation skete i de fundne studier, idet relevant kontrolgruppe mangler. Ingen af studierne har beskrevet patienter, som havde let klassificerbar eller let behandlelig epilepsi, og disse patienter er heller ikke målgruppen for en længerevarende video-EEG undersøgelse.

Asano et al 2005 (8) beskrev patienter, der var monitoreret mindst en dag. Længere monitorering var associeret med en højere andel af undersøgelser, der blev klassificeret som 'brugbar-epileptisk' i alle aldersgrupper. Epilepsisyndrom diagnose

kunne stilles for 169/315 (54%) af børnene på baggrund af video-EEG monitoringen. I 22% af video-EEG monitorerings sessionerne blev det fundet, at de undersøgte anfald var non-epileptiske.

Hirfanoglu et al 2007 (9) fandt 90 børn, der var selekteret ud fra, at de havde fået anfald under langtids video-EEG monitorering. Alle patienternes formodede anfaldstyper blev detaljeret klassificeret inden og efter monitoreringen. Der fandtes god overensstemmelse mellem de to klassifikationer. Andelen af patienter, der fik ændret klassifikationen af anfaldstyper før og efter undersøgelsen varierede, idet der sås en procentvis ændring på 0-19,4% for de enkelte anfaldsformer. Samtidigt fandt man, at forældre beskrev deres børns anfald godt.

Alving et al 2009 (10) undersøgte danske patienter, der alle var ekstensivt udredt inden henvisning til EMU. Ved monitoreringen fandtes et diagnostisk betydende resultat for hhv. 41%, 41% og 55% af patienter henvist med henblik på diagnostik, klassifikation eller præ-kirurgisk vurdering. AED blev til undersøgelsen af- eller nedtrappet for 45/179 patienter og 55 var ikke i AED behandling. Der sås ingen større komplikationer herunder ingen tilfælde af status epilepticus.

Riquet et al 2011 (11) fandt, at epilepsidiagnosen blev bekræftet for 43% af patienterne, men blev afkræftet hos 25%. For børn med epilepsi blev der stillet en ny syndromdiagnose hos 30%, og for yderligere 30% blev den kliniske beskrivelse bedre og årsagen til anfaldene identificeret. Der er ikke i artiklen redegjort for resten af patienterne.

Arrington et al 2013 (12) fokuserede på sikkerheden for patienter i EMU, og det nødvendige beredskab der skal være tilstede i en EMU. Der blev fundet medicinske komplikationer hos 4 patienter ud af i alt 454 EMU ophold (1,8% af patienterne): et fald, en postiktal psykose, en postiktal hoftesmerte og en subdural væskeansamling i forbindelse med grid-placering. Derudover sås 17 tilfælde af status epilepticus hos 13 patienter, hvor varighed af anfald gennemsnitligt var 26 minutter og tre blev overflyttet til intensiv afsnit.

Onay et al 2013 (13) beskrev en kohorte af patienter, hvoraf 57,4% var henvist mhp. epilepsikirurgi vurdering. Af disse blev 31% vurderet at være kandidater til epilepsikirurgi.

Yu et al 2013 (14) undersøgte effekten af langtids video-EEG for børn under 2 år. De fandt et stort antal patienter med ikke-epileptiske anfald. Blandt epileptiske anfaldstyper var infantile spasmer hyppigst (24%), derefter unilaterale motoriske anfald og generaliserede toniske anfald.

Alix et al 2014 (15) udførte en analyse af henviste børn, der først havde fået foretaget ambulante EEG og derefter langtids video-EEG. Af disse var 80% henvist for at belyse, om et anfald var epileptisk eller ej, og de resterende med henblik på anfaldsklassifikation. Samlet for ambulante EEG + langtids video-EEG blev der for 90% af patienterne fanget en paroxystisk episode, og det stillede kliniske spørgsmål blev besvaret.

Arcieri et al 2014 (16) beskrev 46 børn med svær epilepsi og udviklingsforstyrrelser for at vurdere, om de havde misklassificerede anfald. Der var 128 videooptagelser, 64 standard EEG og 27 langtids video-EEG monitoreringer. På videooptagelserne sås det, at 30 børn havde tvivlsomme anfald. Af disse kunne 39% afkræftes ved standard EEG, mens 12 børn fik foretaget langtids video-EEG, hvor der sås at 5 havde symptomatiske eller kryptogene anfald.

Sohal et al 2014 (17) fandt blandt 44 børn, der havde fået foretaget langtids video-EEG, at AED kunne seponeres hos 8 (18%), og at den medicinske behandling blev reduceret hos yderligere 13 (30%). Blandt de patienter hvor ikke-epileptiske anfald blev påvist, sås 32% tilfælde med dagdrømmeri, 20% med synkope, 15% med mareridt ('night terror'), 15% med stereotypier, 11% med tics og 7% med skælven.

Studie	Deltagere	Alder	Varighed af EMU ophold, gennemsnit (spændvidde)	Resultat
Asano USA (8)	1000 patienter	1 måned-17 år (median 7 år)	1,5 dage (1-10 dage)	31,5% brugbar: epilepsi 21,9% brugbar: ikke-epilepsi 22,4% intet påvist 24,2% inkonklusiv undersøgelse
Hirfanoglu Tyrkiet (9)	90 patienter, der fik anfald i EMU	2-16 år (gennemsnit 10,6 år)	5 dage	Semiologisk klassifikation af anfaldstyper før og efter EMU
Alving Danmark (10)	221 patienter, 234	88 sessioner for børn 0-20 år	Gennemsnit 2,3-3,5 dage i de forskellige henvisningsgrupper	51,1% brugbar i alderen 0-20 år

	sessioner			
Riquet Frankrig (11)	320 patienter, 380 sessioner	0-17 år (gennemsnit 7,4 år)	0,5 dage : 6 sessioner 1 dag: 157 2 dage: 205 Mere end 2 dage: 12	40% epileptisk anfald påvist 19% ikke-epileptisk anfald påvist 3% både epileptiske og ikkeepileptiske anfald
Arrington USA (12)	454 patienter	0-20 år (gennemsnit 9,5 år)	3,3 dage (1-11 dage)	48,4% epileptisk anfald påvist 33% ikke-epileptisk anfald påvist 18,5% intet påvist
Onay Tyrkiet (13)	101 patienter	0,5-17 år (gennemsnit 9,4 år)	4,2 dage (1-17 dage)	73,3% ændret anfaldsklassifikation 4% ikke-epileptisk anfald påvist 68,3% ændret AED behandling
Yu Korea (14)	91 patienter	1-24 måneder	(1-9 dage)	58% epileptisk anfald påvist 42% ikke-epileptisk anfald påvist
Alix England (15)	30 patienter	3-16 år (gennemsnit 10,8 år)	3,1 dage (1-5 dage)	70% brugbar: epilepsi
Arcieri Italien (16)	12 patienter	3-17 år (gennemsnit 11,4 år)	Ikke oplyst	41,7% brugbar: epilepsi
Sohal England (17)	44 patienter	1-15 år (gennemsnit 7 år)	2,5 dage (1-5 dage)	68% brugbar: epilepsi 18% brugbar: ikke-epilepsi 14% inkonklusiv undersøgelse 0% intet påvist

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes				Ingen evidens fundet

## 5 - Medicinseponering efter 2 års anfaldsfrihed ved epilepsi med strukturel årsag

Fokuseret spørgsmål 4: Bør man overveje at seponere medicinen efter 2 års anfaldsfrihed for børn og unge under 18 år med epilepsi med strukturel årsag?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Det er almindelig praksis at ophøre med AED efter 2 eller flere års anfaldsfrihed hos børn og unge med epilepsi uden formodet strukturel årsag. For patienter med epilepsi anbefaler NICE-guideline således generelt anfaldsfrihed i mindst to år før AED seponeres (2). Arbejdsgruppen har derfor ønsket at undersøge, om denne holdning også er begrundet for børn og unge med epilepsi med formodet strukturel årsag.

En patients epilepsi kan vurderes at have strukturel årsag efter, at der er foretaget EEG, MR-skanning af hjernen og eventuel langtids video-EEG.

Mange patienter og familier kan være bekymrede for langvarig eller livslang behandling med epilepsimedicin, særligt hvis det er lang tid siden, der har været anfald. Desuden kan bibeholdelsen af en fortsat epilepsidiagnose påvirke livskvalitet og udfoldelsesmuligheder i hverdagen.

Seponering af AED synes ifølge litteraturen (18-20) ikke at påvirke langtidsprognosen hos patienterne, uanset om de har strukturel årsag til deres epilepsi eller ej.

Undersøgte outcomes har været andelen af patienter, der fik anfaldsrecidiv, andelen, der fik intraktabel epilepsi, status epilepticus eller skadevirkninger samt endelig en vurdering af fortsat behandlings betydning for livskvalitet og kognitiv påvirkning.

#### God praksis (konsensus)

Det er god praksis at overveje seponering af antiepileptisk behandling efter 2 års anfaldsfrihed hos børn og unge under 18 år med epilepsi af strukturel årsag. Beslutningen bør træffes i tæt samråd med patienten og familien.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

*Beslutning om forsøg på behandlingsophør af AED bør tages i samråd med patient og familie efter grundig information. Drøftelserne med familien og patienten bør omfatte information om både risiko for fornyede anfald og risiko for (langtids-) skadevirkninger af medicin.*

*Samlet vurderes det, at risikoen for recidiv er større ved epilepsidebut i højere alder (fx i teenageårene), epilepsi med symptomatisk årsag, specifikt syndrom (f.eks. juvenil myoklon epilepsi), familieanamnese med anfald, atypiske feberkrampe, neonatale anfald, multiple anfaldstyper, mental retardering, abnorm billeddiagnostik, polyfarmaci og abnormt EEG (23).*

*Når AED seponeres, bør udtrapning ske langsomt efter individuel vurdering.*

### Praktiske Oplysninger

-

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Det er arbejdsgruppens erfaring, at der hos mange børn og unge med epilepsi af strukturel årsag fortsat ses recidivfrihed, når AED seponeres efter 2 års anfaldsfrihed. Ca. 30-40% af patienterne vil dog få recidiv, men de fleste af disse vil atter blive anfaldsfrie, når behandlingen genoptages. En lille andel af patienterne kan blive medicinsk intraktable, men indirekte data tyder på, at langtidsprognosen ikke ændres ved seponeringsforsøg.

Fortsat AED behandling er forbundet med risiko for skadevirkninger og en fastholdelse i en kronisk diagnose.

#### Kvaliteten af evidensen

Der blev ikke fundet relevant litteratur, der besvarede det fokuserede spørgsmål.

#### Patientpræferencer

Epilepsisyndrom, prognose og livsstil (f.eks. frygt for anfald, forestående kørekort, dykning, mv.) har betydning for patientens og familiens præferencer.

### Rationale

En større gruppe af børn og unge med formodet strukturel årsag til epilepsi forbliver tilsyneladende anfaldsfri efter seponering af AED efter 2-4 års anfaldsfrihed. Behandling med AED er altid forbundet med risiko for skadevirkninger. Hertil kommer, at ophør med AED ofte bedrer den kognitive funktion, men samtidigt øger risikoen for fornyede anfald og dermed alle de medfølgende psykosociale og medicinske konsekvenser. Ikke alle patienter, der genoptager AED, vil atter opnå anfaldsfrihed. Da der ikke er fundet relevant litteratur, der kan besvare spørgsmålet, er der formuleret en god praksis anbefaling baseret på konsensus og arbejdsgruppens erfaring. Det er tillige fremhævet, at beslutningen bør tages i tæt samråd med patienten/ familien.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge under 18 år med epilepsi med strukturel årsag, der har oplevet to års anfaldsfrihed  
**Intervention:** Medicinseponering  
**Sammenligning:** Fortsættelse af behandling

### Sammenfatning

Der er ikke fundet litteratur, der direkte besvarer det fokuserede spørgsmål vedr. seponering af AED hos børn og unge med epilepsi af strukturel årsag.

I den seneste ILAE klassifikation er årsagerne til epilepsi inddelt i tre kategorier: 1. genetisk, 2. strukturel/ metabolisk og 3. ukendt årsag (18). Tidligere har der været andre grupperinger og betydninger, hvilket har gjort det vanskeligt at finde litteratur, der entydigt definerer strukturel årsag. Kategorien epilepsi af strukturel årsag kan i litteraturen dække over patienter med bl.a. relevante fund på MR-skanning (tumor, misdannelser, tidligere blødning, infarkt, meningit/encefalit, mm.), og patienter med mental retardering.

Der foreligger et nyligt systematisk review (21), hvori der er gennemført en god og systematisk litteratursøgning. Men reviewet blev efter AMSTAR vurdering imidlertid fundet uegnet som evidensgrundlag. Reviewet hævder således udelukkende at have inkluderet RCT studier. Imidlertid er langt den overvejende del af studierne observationelle studier af ringe kvalitet. Reviewets meta-analyse er baseret på en sammenblanding af observationelle studier og RCT studier af ringe kvalitet.

Ingen af studierne besvarer det stillede spørgsmål.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes			Ingen evidens fundet	

IKKYE GÆLDENDT



## 6 - Akut behandling med rektal diazepam vs. buccal midazolam

Fokuseret spørgsmål 5: Er der forskel i effekt af rektal diazepam vs. buccal midazolam som førstevalg ved behandling af epileptiske anfald, der varer længere end 3-5 minutter hos børn og unge under 18 år?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Tidlig og effektiv behandling af epileptiske anfald er forbundet med lavere morbiditet og mortalitet (2). På de fleste hospitaler i Danmark anvendes aktuelt en behandlingsalgoritme rettet mod børn og unge under 18 år, hvor der gives benzodiazepin to gange enten rektalt (hvis der ikke er etableret iv adgang) eller som iv diazepam og derefter iv valproat, evt. gentaget. Ved fortsatte anfald gives iv fosphenytoin efterfulgt af intubation og sedation med midazolam eller thiopental. Propofol gives sjældent til børn, idet det er kontraindiceret ved ketogen diæt og ikke anbefales som langvarig sedation til børn under 16 år pga. risiko for såkaldt propofol infusionsyndrom.

Mange anfald bliver behandlet uden for sygehusregi af ikke-sundhedsprofessionelle.

Det fokuserede spørgsmål blev valgt, fordi det ønskedes afklaret, hvilket regime af henholdsvis buccal midazolam og rektal diazepam, der var det bedst i forhold til effekt og skadevirkninger.

#### Svag anbefaling

Overvej at behandle børn og unge under 18 år med epileptiske anfald, der varer længere end 3-5 minutter, med buccal midazolam frem for rektal diazepam, idet der er lavere risiko for recidiv af anfald ved brug af buccal midazolam. Ved beslutning tages hensyn til praktiske forhold og sociale hensyn til større børn og unge.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Anfaldsbrydende medicin bør generelt gives mellem 3 og 5 minutter efter anfaldsstart.

Det vil for mange være enklere og hurtigere at give medicin buccalt end rektalt. Sociale hensyn bør inddrages ved vurdering af, om der skal anvendes rektal eller buccal administration, især hos ældre børn og unge.

Buccal midazolam må ifølge produktresuméet kun anvendes til børn under 6 måneder i hospitalsregi, hvor overvågning er mulig, og genoplivningsudstyr er til rådighed.

Ved kontakten med patient og familie, f.eks. ved det ambulante besøg, bør der tages stilling til, om der er behov for at ordinere anfaldsbrydende medicin til brug ved anfald ('p.n.-medicin'). I overvejelsen må misbrugspotentiale medinddrages.

Det bemærkes, at der er en ikke uvæsentlig prisforskel, også for familien, mellem midazolam og diazepam.

Hvis der allerede er etableret iv-adgang, skal anfaldsbrydende medicin administreres via denne.

### Praktiske Oplysninger

-

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Der er en ikke-signifikant tendens mod en bedre anfaldsbrydende effekt af buccal midazolam sammenlignet med rektal diazepam.

Der er færre patienter, der får recidiv af krampeanfald indenfor 1 time ved anvendelse af buccal midazolam end ved rektal diazepam

Skadevirkninger er undersøgt i form af respirationsinsufficiens, og her ses ingen signifikant forskel på, om der behandles med buccal midazolam eller rektal diazepam, men der er en tendens til, at færre får respirationsinsufficiens ved buccal midazolam. Buccal midazolam må ifølge produktresuméet kun anvendes til børn under 6 måneder i hospitalsregi, hvor overvågning er mulig, og genoplivningsudstyr er til rådighed. Begge stoffer kan potentielt misbruges.

#### Kvaliteten af evidensen

Evidensen for de kritiske outcomes er lav til moderat og baserer sig på to originalstudier.

#### Patientpræferencer

Der gør sig forskellige overvejelser gældende for yngre børn og teenagere, idet buccal administration oftest er mere socialt accepteret og ønsket af ældre børn og unge. Rektal administration kan imidlertid være mere acceptabel hos mindre børn.

#### Andre overvejelser

Der er aktuelt stor forskel i pris for præparaterne, hvilket skal indgå i overvejelserne med familierne. Der vil derfor være behov for at informere patienter og familier individuelt.

### Rationale

Der fandtes en ikke-signifikant tendens til, at buccal midazolam har en bedre anfaldsbrydende effekt end rektal diazepam. Hertil kommer færre recidiver af anfaldene ved midazolam buccalt efter 1 time. Der var ingen forskel i de vurderede skadevirkninger. Hertil kommer, at det er Sundhedsstyrelsens opfattelse, at buccal medicinering for mange større børn og unge, kan være mere socialt acceptabel end rektal indgift. Der gives en svag anbefaling for at behandle epileptiske anfald, der varer længere end 3-5 minutter med buccal midazolam som førstevalg frem for rektal diazepam.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge under 18 år, der behandles for et epileptisk anfald med varighed > 3-5 minutter  
**Intervention:** Midazolam (buccalt)  
**Sammenligning:** Diazepam (rektalt)

### Sammenfatning

Ved gennemgang af litteraturen blev der fundet to systematiske reviews i form af McMullan et al 2010 (22) og Cochrane review af Appleton et al 2008 (23). Disse er baseret på hhv. tre og ét RCT. Af de tre medtaget i McMullan et al har vi valgt at ekskludere ét (24), se nedenfor. Ved opdateret søgning fandtes ingen nye RCT studier.

Samlet viser studierne en ikke-signifikant tendens til større anfaldsbrydende effekt ved brug af midazolam i forhold til diazepam. Hertil kommer en mindre risiko for recidiv af anfaldene inden for en time ved brug af midazolam. Der fandtes ingen forskelle i skadevirkninger mellem de to præparater.

Studiet af McIntyre et al 2005 (25) er et britisk multicenter RCT med 177 patienter (gennemsnitsalder 3 år), der havde 219 separate krampetilfælde. Patienterne blev randomiseret ikke-blindet til enten buccal midazolam eller rektal diazepam. Mpimbaza et al 2008 (26) er et enkelt-blindet RCT fra Uganda, hvor 330 patienter (gennemsnitsalder 1,5 år) fik placebo samt enten rektal diazepam eller buccal midazolam. Dosis af midazolam i begge studierne var ca. 0,5 mg/kg, svarende til dansk praksis. Der er foretaget en metaanalyse af disse studier, se SoF tabel nedenfor.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Anfaldskontrol, initialt (initial seizure control)</b> Follow-up, gennemsnitligt 10 minutter  9 Kritisk	Relative risiko 1.13 (CI 95% 0.99 - 1.26) Baseret på data fra 548 patienter i 2 studier. <sup>1</sup> (Randomiserede studier)	<b>547</b> per 1.000  <b>619</b> per 1.000  Forskel: <b>618 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 542 færre - 690 flere )	Lav Manglende blinding, 1 indeholdt i konfidensinterval	
<b>Respirationsinsufficiens (respiratory insufficiency)</b> Follow-up, gennemsnitligt 10 minutter  9 Kritisk	Relative risiko 0.75 (CI 95% -0.27 - 2.14) Baseret på data fra 549 patienter i 2 studier. <sup>2</sup> (Randomiserede studier)	<b>29</b> per 1.000  <b>22</b> per 1.000  Forskel: <b>22 færre</b> per 1.000 ( CI 95% -8 færre - 62 flere )	Lav Manglende blinding, 1 indeholdt i konfidensinterval	
<b>Recidiv af anfald (recurrence of seizure)</b> Follow-up, gennemsnitligt 1 time  9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 - 0.88) Baseret på data fra 458 patienter i 2 studier. <sup>3</sup> (Randomiserede studier)	<b>143</b> per 1.000  <b>71</b> per 1.000  Forskel: <b>71 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 41 færre - 126 færre )	Moderat Manglende blinding	

1. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Mpimbaza, McIntyre. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: McIntyre, Mpimbaza. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
3. Systematisk oversigtsartikel [2] med inkluderede studier: Mpimbaza, McIntyre. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.



## 7 - Konvulsivt status epilepticus: valproat vs. fosphenytoin og levetiracetam vs. fosphenytoin

Konvulsivt status epilepticus defineres som vedvarende anfald eller to eller flere sekventielle anfald, uden at patienten genvinder fuld bevidsthed imellem anfaldene. Internationalt og i den publicerede litteratur er der stor variation, hvad angår varighed af status i definitionen. Der er dog en tendens til, at vedvarende anfald allerede efter 5 minutters varighed, benævnes status (undertiden benævnt tidlig status) i en del nyere litteratur.

Fokuseret spørgsmål 6: Bør man behandle børn og unge under 18 år med konvulsivt status epilepticus med valproat iv i stedet for fosphenytoin iv efter benzodiazepin iv?

Fokuseret spørgsmål 7: Bør man behandle børn og unge under 18 år med konvulsivt status epilepticus med levetiracetam iv i stedet for fosphenytoin iv efter benzodiazepin iv?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Konvulsivt status epilepticus er en neurologisk akut situation med signifikant morbiditet og mortalitet, hvor hurtig og effektiv behandling bedrer outcome. Risiko for neurologiske sequelae er både påvirket af årsagen til konvulsivt status epilepticus, varigheden af konvulsivt status epilepticus samt af behandlingen.

Der har i arbejdsgruppen været et ønske om at fokusere på to emner i statusbehandlingen, nemlig hvordan behandling med benzodiazepin bedst gives indledningsvist (fokuseret spørgsmål 5), og hvilket præparat der er bedst til patienter med konvulsivt status epilepticus, hvis anfaldene ikke er brudt med benzodiazepin iv. Der er derfor søgt litteratur omhandlende fosphenytoin versus henholdsvis valproat (fokuseret spørgsmål 6) og levetiracetam (fokuseret spørgsmål 7).

Fosphenytoin er et prodrug til phenytoin, og omdannes hurtigt og fuldt til phenytoin. Phenytoin iv er ikke tilgængeligt i Danmark. I analysen her er litteratur om fosphenytoin og phenytoin sidestillet, men søgning er gjort for begge præparater.

**Svag anbefaling**

Overvej at anvende valproat iv frem for fosphenytoin iv til børn og unge under 18 år med benzodiazepin-refraktært konvulsivt status epilepticus. Der er i studierne ikke påvist forskel i anfaldsbrydende effekt eller skadevirkninger af valproat iv i forhold til fosphenytoin iv for børn og unge under 18 år med benzodiazepin-refraktært status epilepticus. Erfaringer fra indrapporterede skadevirkninger har imidlertid vist risiko for fejl dosering ved anvendelse af fosphenytoin iv.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

*Det er afgørende, at patienter med konvulsivt status epilepticus straks lejlighedsvis undgås skade, at respiration støttes inkl. iltbehandling, at blodtryk monitoreres og at eventuel hypoglykæmi, elektrolytforstyrrelser, mm. behandles.*

*Børn og unge med konvulsivt status epilepticus bør tidligt overflyttes til intensivt afsnit.*

*Fosphenytoin bør anvendes med varsomhed pga. risiko for hypotension og kardiell arytmi samt risiko for fejl dosering.*

*Hos børn, hvor der er væsentlig mistanke om metabolisk lidelse eller mitokondriesygdom, bør man overveje anden behandling end valproat.*

*Man bør ved benzodiazepin-refraktært status så vidt muligt udelukkende forsøge at behandle med ét præparat (enten valproat, fosphenytoin eller levetiracetam), før der behandles med sedation med midazolam, for at afbryde status epilepticus så hurtigt som muligt.*

*Den behandlende læges opmærksomhed henledes på de godkendte produktresuméer for de anbefalede præparater:*

*Valproat er godkendt til iv administration hos børn, og har indikation til behandling af generaliserede epileptiske anfald såsom absencer, myoklon epilepsi og tonisk-kloniske kramper samt partielle og sekundært generaliserede anfald.*

*Fosphenytoin er godkendt til iv administration af børn over 5 år med status epilepticus.*

*Levetiracetam er godkendt som tillægsbehandling af børn og unge over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering samt unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi eller unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.*

*Den behandlingsansvarlige læge skal dermed være opmærksom på, at behandling med henholdsvis fosphenytoin og levetiracetam uden for de ovenfor nævnte indikationer er off-label. Lægen bør derfor have ekstra opmærksomhed på, om balancen mellem positive effekter og bivirkninger er fordelagtig for patienten og orientere sig grundigt i produktresumeeet i forhold til fx monitorering samt information og dokumentation.*

**Praktiske Oplysninger**

-

**Nøgleinformationer****Gavnlige og skadelige virkninger**

Der kan ikke påvises forskel i hverken effekt eller skadevirkninger af valproat og fosphenytoin i de identificerede studier.?

**Kvaliteten af evidensen**

For det fokuserede spørgsmål 6 vedrørende valproat er kvaliteten af evidensen samlet set meget lav. Studierne er endvidere udført hovedsageligt på patienter med lang anfaldsvarighed og i kliniske omgivelser, der vurderes at være markant anderledes end i Danmark.

**Patientpræferencer**

Det forventes, at patienters værdier og præferencer hovedsageligt er betinget af et ønske om anfaldsophør, naturligvis afvejet i forhold til skadevirkninger.

**Andre overvejelser**

For børn under 2 år er opstart af behandling med fosphenytoin ved status epilepticus en regionsfunktion i den gældende specialeplan, hvilket kan skabe vanskeligheder på hovedfunktionsniveau.

## Rationale

Konvulsiv status epilepticus er en medicinsk akut situation med en signifikant morbiditet. Der fandtes kun sparsom litteratur til besvarelse af de fokuserede spørgsmål, og der er ikke generel konsensus om, hvilken behandling der er bedst til benzodiazepin-refraktært status epilepticus.

I forhold til valproat versus fosphenytoin foreligger nogle få studier, som omhandler en gruppe af både børn og voksne og har lav metodologisk kvalitet. Samlet må det konkluderes, at der ikke i studierne kan påvises en forskel på de to præparaters effekt og skadevirkninger. Til gengæld er der herhjemme indrapporteret flere alvorlige utilsigtede hændelser ved anvendelse af fosphenytoin end valproat til trods for, at begge præparater gennem de seneste år har været lige hyppigt anvendt. For levetiracetam er der ikke fundet egnede studier. Men levetiracetam er efter arbejdsgruppens erfaringer en mulighed i situationer, hvor valproat og fosphenytoin ikke kan anvendes. Det er inddraget i overvejelserne, at det i Sundhedsstyrelsens gældende specialeplan for pædiatri er anført at EKG-monitorering af børn under 2 år under phenytoin-loading er regionsfunktion, hvilket medfører vanskeligheder ved anvendelse af præparatet på andre lokaliteter.

Arbejdsgruppen har anvendt disse erfaringer i formuleringen af den endelige svage anbefaling for anvendelse af valproat. Mens anbefalingen vedrørende levetiracetam baseres på konsensus og klinisk erfaring i arbejdsgruppen og munder ud i en anbefaling baseret på god praksis.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Børn og unge under 18 år med status epilepticus der skal behandles videre efter benzodiazepin iv  
**Intervention:** Levetiracetam iv  
**Sammenligning:** Fosphenytoin iv

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes) <sup>1</sup>				Ingen evidens fundet

1. Ingen fundet evidens

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Patienter med status epilepticus  
**Intervention:** Valproat  
**Sammenligning:** Fosphenytoin

## Sammenfatning

### Fokuseret spørgsmål 6 vedrørende effekt af valproat

Det blev fundet fire systematiske reviews: Prasad et al 2014 (27), Brigo et al 2012 (28), Liu 2012 (29) og Yasiry 2013 (30), som alle blev fundet egnede efter AMSTAR vurdering. I disse studier indgår imidlertid kun to egnede RCT studier blandt børn, som udgør evidensgrundlaget (31,32). Da der er så få børnestudier har arbejdsgruppen endvidere søgt på primærlitteratur blandt voksne, hvorved et RCT studie er fremkommet.

Samlet viser de tre studier ingen forskel i anfaldsbrydende effekt eller skadevirkninger mellem fosphenytoin og valproat.

Studiet af Misra et al er et indisk studie med 68 patienter, hvoraf 12 var under 15 år (31). Der er i studiet ikke information om behandling før randomisering til phenytoin eller valproat. Der fandtes anfaldsophør hos 66% ved valproat vs. 42% ved phenytoin ( $p=0,046$ ). Ved fortsatte anfald fik patienterne det modsatte præparat, og her var der anfaldsophør hos 79% vs. 25%. Der var lang anfaldsvarighed før inklusion i begge studier, og anfaldene havde oftere infektiøs baggrund end det vanligvis er tilfældet i vestlige studier.

Agarwal et al er også et indisk studie omhandlende 100 patienter med benzodiazepin-refraktært konvulsivt status epilepticus (32). Inkluderede patienter var over 2 år med gennemsnitlig alder på ca. 27 år. For den samlede gruppe brød valproat anfaldene hos 88% og phenytoin hos 84%. Der var 38 patienter under 18 år, og hos disse sås anfaldsophør ved valproat hos 91% og for phenytoin hos 75%.

Voksenstudiet af Gilad et al (33) er israelsk og omhandler 27 voksne med status og 47 med akutte repetitive anfald.

Data vedrørende skadevirkninger samt ophør af anfald for såvel børn som voksne er samlet i SoF tabellen herunder.

### Fokuseret spørgsmål 7 vedrørende effekt af levetiracetam

Der er ved litteraturgennemgangen af eksisterende guidelines og systematiske reviews samt en udvidet bred søgning på RCT og kohortestudier tilbage til 2003 ikke fundet egnede studier til besvarelse af det stillede spørgsmål. Derfor er søgningen udvidet til også at omfatte voksne, hvilket imidlertid heller ikke resulterede i studier, der besvarede spørgsmålet. Emnet berøres i to af de systematiske reviews, som er omtalt ovenfor. Ingen af disse studier finder imidlertid studier, der kan danne grundlag for evidens (27,30).

### Fokuseret spørgsmål 6 og 7: Skadevirkninger af valproat, fosphenytoin og levetiracetam

Med henblik på at afdække evidensen for skadevirkninger, er der yderligere søgt efter prospektive kohortestudier blandt børn og voksne behandlet med enten valproat, fosphenytoin og levetiracetam. Ved denne søgning fandtes ingen studier, der kunne besvare de fokuserede spørgsmål.

For at kaste lys over de kliniske erfaringer med skadevirkninger af valproat, fosphenytoin og levetiracetam er der endvidere suppleret med dataudtræk fra Dansk Patient Sikkerheds Database (DPSD), se Tabel 3.

**Tabel 3.** Dataudtræk fra DPSD er afgrænset til hændelser indrapporteret i perioden 2010-2014 og kategoriseret som en alvorlig eller dødelig hændelse for både børn og voksne.

<b>Phenytoin/ fosphenytoin</b>	I alt fem hændelser relateret til dosering af fosphenytoin i statusbehandling, hvoraf fire omhandlede børn. Der er tre hændelser omhandlende forkert dosering pga. regnefejl for børn, hvoraf en medførte hjertestop, og en for en voksen der fik 10 x for høj fenytoin dosering. I et tilfælde er der beskrevet meget lang tid til at finde og give medicin pga. problemer med at få barnet på skopmonitorering.
<b>Valproat</b>	Ingen hændelser for børn relateret til statusbehandling. For voksne er der én hændelse vedr. status, hvor der er givet forkert dosis iv-valproat pga. mundtlig ordination.
<b>Levetiracetam</b>	Ingen hændelser rapporteret for børn eller voksne relateret til statusbehandling.

Udover ovenstående hændelser er arbejdsgruppen bekendt med endnu en alvorlig UTH indenfor de seneste 10 år, hvor et barn døde som følge af kraftig overdosering af fosphenytoin pga. fejl i doseringsberegning.

Det bemærkes, at anvendelsen af såvel fosphenytoin som valproat skønnes at have været lige udbredt i de seneste 10 år, hvorimod levetiracetam i sjældnere grad har været anvendt ved status epilepticus i Danmark i denne periode.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Ophør af anfald (duration to termination after the intervention) Follow-up: 20 min.</p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Relative risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.24) Baseret på data fra 242 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p><b>722</b> per 1.000  ( CI 95% 657 færre - 896 flere )</p>	<p><b>773</b> per 1.000</p>	<p>Meget lav Manglende blinding, Både voksne og børn, 1 indeholdt i konfidensinterval</p>	
<p>Skadevirkninger i form af behov for respiratorisk støtte (Adverse events, respiratory support) 24 timer</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.06 - 15.26) Baseret på data fra 137 patienter i studier. (Randomiserede studier)</p>	<p><b>41</b> per 1.000  Forskel: <b>39 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 2 færre - 627 flere )</p>	<p><b>39</b> per 1.000</p>	<p>Meget lav Manglende blinding, 1 indeholdt i konfidensinterval, Både voksne og børn</p>	

IKKE GÆL



#### God praksis (konsensus)

Det er god praksis ved kontraindikationer til valproat og vanskeligheder ved at anvende fosphenytoin iv at overveje at anvende levetiracetam iv ved benzodiazepin-refraktært status epilepticus.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

Det er afgørende, at patienter med konvulsivt status epilepticus straks lejres så der undgås skade, at respiration støttes inkl. iltbehandling, at blodtryk monitoreres og at eventuel hypoglykæmi, elektrolytforstyrrelser, mm. behandles. Børn og unge med konvulsivt status epilepticus bør tidligt overflyttes til intensivt afsnit.

Phosphenytoin bør anvendes med varsomhed pga. risiko for hypotension og kardiell arrytmie samt risiko for fejdosering. Hos børn, hvor der er væsentlig mistanke om metabolisk lidelse eller mitokondriesygdom, bør man overveje anden behandling end valproat.

Man bør ved benzodiazepin-refraktært status så vidt muligt udelukkende forsøge at behandle med ét præparat (enten valproat, fosphenytoin eller levetiracetam), før der behandles med sedation med midazolam, for at afbryde status epilepticus så hurtigt som muligt. Den behandlende læges opmærksomhed henledes på de godkendte produktresuméer for de anbefalede præparater:

Valproat er godkendt til iv administration hos børn, og har indikation til behandling af generaliserede epileptiske anfald såsom absencer, myoklon epilepsi og tonisk-kloniske kramper samt partielle og sekundært generaliserede anfald.

Phosphenytoin er godkendt til iv administration af børn over 5 år med status epilepticus.

Levetiracetam er godkendt som tillægsbehandling af børn og unge over 4 år med partiel epilepsi med eller uden sekundær generalisering samt unge over 12 år med juvenil myoklon epilepsi eller unge over 12 år med idiopatisk generaliseret epilepsi med primært generaliserede tonisk-kloniske anfald.

Den behandlingsansvarlige læge skal dermed være opmærksom på, at behandling med henholdsvis fosphenytoin og levetiracetam uden for de ovenfor nævnte indikationer er off-label. Lægen bør derfor have ekstra opmærksomhed på, om balancen mellem positive effekter og bivirkninger er fordelagtig for patienten og orientere sig grundigt i produktresuméet i forhold til fx monitorering samt information og dokumentation.

#### Nøgleinformationer

##### Gavnlig og skadelige virkninger

Der kunne ikke i litteraturgennemgangen analyseres for forskel i effekt eller skadevirkninger af levetiracetam sammenlignet med fosphenytoin.

Dosering af fosphenytoin udregnes i phenytoin-ækvivalenter, og det er arbejdsgruppens erfaring, at der foreligger væsentlig risiko for fejdosering pga. regnefejl i akutte situationer. Denne observation understøttes af, at der i Dansk Patient Sikkerheds Database er registreret 3 alvorlige utilsigtede hændelser i forbindelse med administration af fosphenytoin til børn, hvor der er givet forkert dosering pga. regnefejl. En af disse hændelser medførte hjertestop.

##### Kvaliteten af evidensen

Der fandtes ingen relevant litteratur af tilstrækkelig høj kvalitet, der kunne indgå i retningslinjen til besvarelse af spørgsmål 7 vedrørende levetiracetam.

##### Patientpræferencer

Det forventes, at patienters værdier og præferencer hovedsageligt er betinget af et ønske om anfaldsophør, naturligvis afvejet i forhold til skadevirkninger

## Rationale

Konvulsivt status epilepticus er en medicinsk akut situation med en signifikant morbiditet. Der fandtes kun sparsom litteratur til besvarelse af de fokuserede spørgsmål, og der er ikke generel konsensus om, hvilken behandling der er bedst til benzodiazepin-refraktært status epilepticus.

I forhold til valproat versus fosphenytoin foreligger nogle få studier, som omhandler en gruppe af både børn og voksne og har lav metodologisk kvalitet. Samlet må det konkluderes, at der ikke i studierne kan påvises en forskel på de to præparaters effekt og skadevirkninger. Til gengæld er der herhjemme indrapporteret flere alvorlige utilsigtede hændelser ved anvendelse af fosphenytoin end valproat til trods for, at begge præparater gennem de seneste år har været lige hyppigt anvendt. For levetiracetam er der ikke fundet egnede studier. Men levetiracetam er efter arbejdsgruppens erfaringer en mulighed i situationer, hvor valproat og fosphenytoin ikke kan anvendes. Det er inddraget i overvejelserne, at det i Sundhedsstyrelsens gældende specialeplan for pædiatri er anført at EKG-monitorering af børn under 2 år under phenytoin-loading er regionsfunktion, hvilket medfører vanskeligheder ved anvendelse af præparatet på andre lokaliteter.

Arbejdsgruppen har anvendt disse erfaringer i formuleringen af den endelige svage anbefaling for anvendelse af valproat. Mens anbefalingen vedrørende levetiracetam baseres på konsensus og klinisk erfaring i arbejdsgruppen og munder ud i en anbefaling baseret på god praksis.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Børn og unge under 18 år med status epilepticus der skal behandles videre efter benzodiazepin iv  
**Intervention:** Levetiracetam iv  
**Sammenligning:** Fosphenytoin iv

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes) <sup>1</sup>				Ingen evidens fundet

1. Ingen fundet evidens

## 8 - Epilepsikirurgi ved medicinsk intraktabel epilepsi

Hver tredje epilepsipatient kan ikke gøres anfaldsfri ved medicinsk behandling alene. Medicinsk intraktabel epilepsi er defineret ved manglende anfaldsophør ved behandlingsforsøg med to velvalgte, velafprøvede og tolererede AED, enten alene eller som kombinationsbehandling. Fortsatte anfald påvirker livskvaliteten meget for hovedparten af patienterne med påvirkning af bl.a. søvn, skolegang og mulighed for at leve et normalt og udviklende børne- og ungdomsliv.

Fokuseret spørgsmål 8: Bør børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af epilepsikirurgi?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Et vellykket kirurgisk indgreb for epilepsi indebærer fjernelse af det område, hvorfra epilepsien udgår, og dermed er epilepsikirurgi potentielt kurativ og kan øge patientens livskvalitet.

Det er vanlig praksis, at børn og unge med medicinsk intraktabel epilepsi udredes først for, om der kan tilbydes epilepsikirurgi, derefter for, om det er indiceret at tilbyde ketogen diæt, og hvis patienten fortsat er medicinsk intraktabel, da at overveje behandling med nervus vagus stimulator.

I Danmark opereres ca. 10 børn og unge årligt, hvortil kommer få børn, der opereres i udlandet.

Det fokuserede spørgsmål har til formål at vurdere effekt og skadevirkninger ved et epilepsikirurgisk indgreb, således, at det kan afklares, for hvilke patienter en udredning med henblik på epilepsikirurgi er særlig relevant.

#### Svag anbefaling

Overvej at udrede børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi med henblik på epilepsikirurgi.

*Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017*

*Udredning med henblik på, om der kan tilbydes epilepsikirurgi, omfatter en detaljeret 3Tesla MR-skanning, langtids video-EEG og kognitiv testning, samt for nogle også PET skanning eller intrakraniell EEG registrering. Der kan være risici ved selve udredningen, idet MR-skanning for yngre børn gøres i narkose, og der er en lille risiko ved langtids video-EEG og intrakraniell EEG registrering.*

*Beslutning om udredning bør tages af en speciallæge i pædiatri eller neurologi med erfaring i neuropædiatri. Ved særlige sjældne epilepsisyndromer kan epilepsikirurgi i praksis være eneste behandlingsmulighed.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

For velselekterede patienter ses en klar effekt på, hvor mange der får anfaldsfrihed. Relativt få får skadevirkninger. Dog får mange af de, der opereres for temporallapseelepsi et asymptomatisk synfeltudfald. Studierne antyder, at livskvaliteten bedres, men det fremgår ikke af rapporterede data.

#### Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen er meget lav. Der blev fundet to RCT studier, der dog begge omhandler voksne, og

udelukkende patienter med epilepsitypen temporallapsepilepsi.

#### Patientpræferencer

Mange patienter / familier vil vægte anfaldsfrihed højt. Men det skal for den enkelte patient afvejes, hvor indgribende epilepsien er under AED behandling i forhold til risikoen for komplikationer og skadevirkninger ved et operativt indgreb.

#### Andre overvejelser

Den endelige beslutning om epilepsikirurgi efter afsluttet udredning skal tages på en højt specialiseret enhed i overensstemmelse med specialeplanlægningen.

### Rationale

Der er lagt vægt på, at de fundne studier, der er udført på voksne med temporallaps epilepsi, viser en effekt af epilepsikirurgi på antallet af anfald hos de opererede patienter. Hertil kommer få skadevirkninger af indgrebet. En reduktion af anfaldene har betydning for patienternes livskvalitet og evne til at indgå i en dagligdag. På den anden side kan udredning og behandlingen i sig selv indebære risici. Den meget lave evidens har haft betydning for formuleringen af en svag anbefaling for at udrede børn og unge med medicinsk intractabel epilepsi med henblik på evt. epilepsikirurgi.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi (defineret ved ILAE)  
**Intervention:** Udredning med henblik på om der skal tilbydes non-farmakologisk intervention i form af epilepsikirurgi  
**Sammenligning:** Fortsat medicinsk behandling

### Sammenfatning

Der er fundet flere systematiske reviews, der adresserer emnet. Det review, der blev vurderet mest relevant og med nyeste søgning har også set på de outcomes, der ønskes belyst i forhold til epilepsikirurgi hos børn (34). I dette review, udført af Ontario Health Technology Advisory Committee i Canada, er konklusionerne baseret på 2 RCT og 13 observationelle studier. Ved en opdateret søgning foretaget er yderligere identificeret to nyere, observationelle studier. Imidlertid manglede alle disse ikke-randomiserede studier en confounderkontrol eller en relevant kontrolgruppe, hvorfor ingen fandtes egnede til besvarelse af dette fokuserede spørgsmål.

Litteraturen, der ligger til grund for analysen er således to RCT studier.

Samlet viser de fundne studier, at epilepsikirurgi kan være relevant for patienter med medicinsk intractabel epilepsi. Skadevirkningerne af indgrebet synes at være få. Studierne tyder på, at bedre livskvalitet følger med anfaldsfrihed. Men dette fremgår ikke klart af de publicerede data. Arbejdsgruppen har forsøgt at kontakte forfatterne for uddybning af data, men uden held.

Det ene er et studie af Wiebe et al fra 2001 (35), der omhandler 80 voksne med temporallapsepilepsi. Disse blev randomiseret til kirurgi eller et års fortsat AED behandling. Efter 12 måneders opfølgning var der 58% i kirurgi-gruppen, der var anfaldsfri mod 8% i gruppen, der fik AED. Der beskrives bedre livskvalitet for gruppen, der fik operation. Skadevirkninger er beskrevet i evidens Tabellen, og udover de listede nævner Wiebe et al, at der hos 22 blev fundet asymptomatisk superior subkvadrant udfald af synsfeltet, der var forventet.

Det andet studie er af Engel et al, 2012 (36) og omhandler 36 voksne og 2 børn eller under 17 år med mesial temporallapsepilepsi. Begge de to deltagere under 17 år var i kontrolgruppen, der fik fortsat AED. Studiet havde meget langsom inklusion og nåede ikke det planlagte antal deltagere. Derudover var der 7 patienter, der krydsede fra kontrolgruppe til interventionsgruppe. Efter 24 måneders opfølgning var der anfaldsfrihed for 0/19 kontroller vs. 11/15 opererede. Der sås en ikke-signifikant bedring i livskvalitet ved operation.

På trods af, den lave metodologiske kvalitet af de observationelle studier (hvoraf to omhandlede børn) fandtes effekten i disse 15 studier samlet set at gå i samme retning som de to RCT studier.

Mortalitet kunne ikke adresseres direkte som et outcome i randomiserede kontrollerede studier, men ud fra otte retrospektive kohortestudier, der har undersøgt sikkerhed, kan det ses at i alt 2.725 patienter var inkluderet i studierne og 3 dødsfald relateret til kirurgi blev indrapporteret (34).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<b>Anfaldsfrihed (free from seizures)</b> Follow up: 12-24 mdr.  9 Kritisk	Relative risiko 19.23 (CI 95% 3.91 - 94.47) Baseret på data fra 114 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	<div style="text-align: center;"> <b>17</b> per 1.000           </div> <div style="text-align: center;"> <b>326</b> per 1.000           </div> Forskel: <b>326 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 66 færre - 1,000 færre )	<b>Meget lav</b> Risiko for selektionsbias, manglende blinding, Meget brede sikkerhedsintervaller, Studierne inkluderer voksne (>16 år)	
<b>Skadevirkninger</b> Follow up: 12-24 mdr.  9 Kritisk	Relative risiko 1.33 (CI 95% 0.75 - 2.34) Baseret på data fra 118 patienter i 2 studier. (Randomiserede studier)	<div style="text-align: center;"> <b>254</b> per 1.000           </div> <div style="text-align: center;"> <b>338</b> per 1.000           </div> Forskel: <b>338 flere</b> per 1.000 ( CI 95% 190 færre - 594 flere )	<b>Meget lav</b> Risiko for selektionsbias og manglende blinding, Meget brede sikkerhedsintervaller, Studierne inkluderer voksne (>16 år)	

WIKKE

## 9 - Ketogen diæt ved medicinsk intractabel epilepsi

Fokuseret spørgsmål 9: Bør børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af ketogen diæt?

### Baggrund for valg af spørgsmål

Ketogen diæt er et af de behandlingsalternativer, der kan overvejes ved medicinsk intractabel epilepsi. Ketogen diæt er en diæt, bestående af individuelt beregnede måltider med et lavt indhold af kulhydrater og et meget højt indhold af fedtstoffer. Diæten ændrer patientens stofskifte, så der dannes flere ketonstoffer, hvilket har vist sig at kunne nedsætte antallet af epileptiske anfald hos nogle patienter. Den klassiske ketogene diæt indeholder en 4:1 ratio i gram fedt:(kulhydrater+protein). Den såkaldte modificerede Atkins diæt er noget mindre restriktiv.

Det fokuserede spørgsmål er valgt, fordi det har vist sig, at nogle børn med medicinsk intractabel epilepsi kan få nedsat anfaldshyppighed ved behandling med ketogen diæt. Da behandlingen kan være vanskelig at gennemføre, ønskede arbejdsgruppen at afklare effekten og evt. skadevirkninger af interventionen.

#### Svag anbefaling

Overvej at behandle børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi med ketogen diæt.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

*Det kan for mange patienter og familier være en udfordring at gennemføre en diætbehandling, idet kosten ændres markant i forhold til almindelige spisepræferencer. Diætens principper forudsætter således en både stringent og vel struktureret ny hverdagsrytme.*

*Der kan ikke ud fra litteraturen påvises typer af epilepsi, hvor diæt har en særlig god effekt, men baseret på arbejdsgruppens erfaringer, ses ofte effekt for børn og unge med fx Lennox-Gastaut, tuberøs sclerose, infantile spasmer og specifikke metaboliske lidelser.*

*Det er af stor betydning, at såvel familie som det nære netværk er klædt på til opgaven, hvorfor det er afgørende at familien følges tæt og støttes af et multidisciplinært team. Såvel børn, der er fuldgældig sondeernæret, som børn der indtager sutteflaske kan positivt profitere af diætbehandling. De fleste børn forsætter i AED behandling, men der kan ofte foretages en dosisreduktion.*

*Effekten af en indledt behandling med ketogen diæt bør evalueres efter 3 måneder, idet det er erfaringen, at behandlingen sjældent vil få effekt, hvis den ikke er indtrådt på dette tidspunkt.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlig og skadelige virkninger

Effekt i form af anfaldsreduktion med mere end 50% er i de publicerede studier mellem 25-85% for de deltagere, der kan tolerere kosten. Kun et studium undersøger behandling med ketogen diæt versus almindelig kost og finder en anfaldsreduktion i samme størrelsesorden som de øvrige studier. Der er mange drop-outs i studierne, som dels skyldes manglende effekt, dels skadevirkninger, dels at diæt-behandling kan være socialt belastende.

#### Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen er meget lav. Der er fundet en række heterogene studier med forskellige diætformer, der er vanskeligt sammenlignelige

**Patientpræferencer**

Det er for mange patienter og familier vanskeligt at gennemføre diætbehandling. Mange børn er også i AED behandling samtidig med diætbehandling. Diætbehandling kan være lettere at gennemføre hos yngre børn og for børn med mavesonde ved såkaldt gastrostomi.

**Andre overvejelser**

Gennemførelse af diætbehandling kræver et tværfagligt behandlingstilbud.

**Rationale**

De identificerede studier tyder på en effekt af ketogen diæt på anfaldshyppigheden for en del af disse svært belastede børn og unge med medicinsk intractabel epilepsi. Der er lagt vægt på, at en reduktion af antallet af anfald har stor betydning for børnenes livskvalitet og evne til at indgå i en dagligdag. På den anden side kan behandlingen i sig selv belaste livskvaliteten.

Sundhedsstyrelsen finder, at alle muligheder for behandling bør undersøges for den enkelte patient med medicinsk intractabel epilepsi, herunder om der er indikation og mulighed for behandling med ketogen diæt. Den lave kvalitet af evidensen medfører, at der er formuleret en svag anbefaling for at overveje, om udredning med henblik på behandling med ketogen diæt er indiceret hos børn og unge med medicinsk intractabel epilepsi.

**Fokuseret Spørgsmål**

- Population:** Børn og unge under 18 år med medicinsk intractabel epilepsi (defineret ved ILAE)  
**Intervention:** Udredning med henblik på om der skal tilbydes non-farmakologisk intervention, i form af ketogen diæt  
**Sammenligning:** Fortsat medicinsk behandling

**Sammenfatning**

Der blev fundet et Cochrane review, der dækker det fokuserede spørgsmål, og ved den opdaterede søgning efter nyere, ikke-inkluderet litteratur, blev der ikke fundet yderligere studier.

Den fundne litteratur viser en samlet effekt af behandling med ketogen diæt hos børn og unge med medicinsk intractabel epilepsi med en reduktion af antallet af anfald med mere end 50% hos mellem 25% og 85% af patienterne. Et enkelt studium (47) påviser en direkte effekt af behandling med ketogen diæt versus almindelig kost. De identificerede skadevirkninger består primært i gener fra mave-tarmkanalen hos cirka en tredjedel af patienterne.

Cochrane reviewet af Levy et al 2012 (37) er baseret på fire ikke-blindede RCT studier (Tabel 4), der har genereret fem publikationer (38-42). Kun to af studierne er randomiserede til enten diæt eller ikke-diæt (41,42), mens de øvrige studier randomiserede til enten forskelligt indhold i kosten eller forskel i hastighed for diætintroduktion.

**Tabel 4.** Ikke-blindede RCT studier om diætformer til behandling af epilepsi, alle anfaldstyper inkluderet.

Studie	Deltagere, alder (dropouts) (varighed)	Antal med 50 % anfaldsreduktion i interventionsgruppen vs. kontrolgruppen. Intention to treat analyse	Skadevirkninger
Bergqvist 2005, USA (38)	48 børn 1-14 år (2 dropouts i hver arm) (varighed 3 mdr)	Ved 3 mdr: 67% vs. 58%	Hypoglykæmi 4% vs. 33%
Kossoff 2007, USA (39)	20 børn (8/20 dropouts) (3 mdr + overkrydsning 3 mdr)	Ved 3 mdr: 60% vs. 10% Ved 6 mdr: 62,5% vs. 10%	20% obstipation
Seo	76 børn	Ved 3 mdr: 85% vs. 72,1%	Symptomer fra

2007, Korea (40)	(54/76 dropouts) (varighed 6 mdr)		mavetarmkanal hvh. 35% vs. 13,9%
Neal 2008, England (41)	145 børn 2-16 år (42/145 dropouts) (varighed 3 mdr)	Ved 3 mdr: 38% vs. 6%	Ingen forskel mellem interventions- og kontrolgruppe: opkast 24%, diarre 13%, mavesmerter 9%, træthed 24%.
Neal 2009, England (42)	125 børn 2-16 år (57/125 dropouts) (varighed 12 mdr)	Ved 3 mdr: 25% vs. 29% Ved 6 mdr: 25% vs. 19% Ved 12 mdr: 18% vs. 22%	Ingen forskel

Et dansk studie tyder på at compliance kan øges ved at optimere de rammer og det set-up, der er omkring vejledning og gennemførelse af ketogen diæt. Der er således behov for erfarne diætister, sygeplejersker, mm. (43). Lignende gode resultater ses også i en opgørelse af skandinaviske observationelle studier, der afspejler danske forhold (44). I data fra i alt fem centre, hvori indgår danske data, fandtes anfaldsreduktion med mere end 50% hos halvdelen af alle patienterne efter 6 måneder, hos 46% af patienterne efter 12 måneder og hos 28% efter 24 måneder. Det kunne ikke påvises, hvilke patienter, der responderede på behandlingen ud fra alder, anfaldstype eller ætiologi (43).

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Alle outcomes (All outcomes)				Studierne er så heterogene, at det ikke er muligt at lave en meta-analyse, hvilket Cochrane også har undladt





## 10 - Nervus vagus stimulator ved medicinsk intraktabel epilepsi

Fokuseret spørgsmål 10: Bør børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af nervus vagus stimulator?

### Baggrund for valg af spørgsmål

En nervus vagus stimulator er en lille elektronisk enhed, der implanteres på øvre del af brystkassen. Via elektroder, som placeres om nervus vagus på halsen stimuleres med intervaller med korte serier af svage strømimpulser. Der er mulighed for at indstille enheden til forskellige niveauer af stimulation.

Det ønskes undersøgt om børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi bør udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af nervus vagus stimulator. Aktuelt har ca. 100 børn og unge har fået indopereret en nervus vagus stimulator i Danmark.

#### Svag anbefaling

Overvej at udrede børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi med henblik på behandling med nervus vagus stimulator.

Opdatering af anbefalingen er ikke vurderet nødvendig i 2017

*Det er almindeligt, at børn og unge, der har medicinsk intraktabel epilepsi, først bliver informeret om muligheden for epilepsikirurgi eller diætbehandling. Hvis disse muligheder ikke er gennemførlige, kan nervus vagus stimulator (VNS) være en mulighed.*

*Det bemærkes, at patienter med indopereret VNS kun kan få foretaget MR-skanning på få afdelinger pga. særlige tekniske krav til MR-udstyret. Dette har betydning fx for patienter med tuberøs sclerose.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Hos børn ses ingen forskel ved behandling med VNS ved medicinsk intraktabel epilepsi, når der sammenlignes høj vs. lav stimulation.

For voksne er der signifikant større effekt ved høj stimulation. Da børn og voksne med epilepsi heller ikke i denne sammenhæng er ens, er der nedgraderet for indirectness.

Skadevirkninger opleves af mange patienter. De består oftest af ændret stemme, ubehag og hoste, når stimulatoren er aktiveret.

#### Kvaliteten af evidensen

Den samlede kvalitet af evidensen er meget lav.

Der findes kun et lille studie med børn med meget lav kvalitet, hvor der er forbehold for bl.a. type 2 fejl. Der findes i studiet et meget stort konfidensinterval, hvorfor der er lagt vægt på voksenstudierne.

For voksne er der tre større studier og lav kvalitet af evidensen. Estimatet for voksne er indeholdt i konfidensintervallet for børnestudiet.

#### Patientpræferencer

Ønsket om anfaldsfrihed eller reduktion i antal anfald vægter for de fleste patienter meget højt, men der kan for patienter med medicinsk svært behandlelige anfald også opleves øget livskvalitet i form af f.eks. mindre alvorlige eller kortere anfald, bedre søvn, bedre humør og styrket hukommelse.

### Andre overvejelser

Den endelige beslutning om behandling med VNS efter afsluttet udredning skal tages i overensstemmelse med specialeplanlægningen.

### Rationale

Der er fundet effekt af behandling med VNS hos voksne med intraktabel epilepsi. Det er ikke klart om behandlingen også har effekt hos børn og unge. Der ses forholdsvis ofte skadevirkninger, men det skønnes, at disse er lettere at bære sammenlignet med den belastning, der er forbundet med medicinsk intraktabel epilepsi.

Sædvanligvis anses lav stimulation ved anvendelse af VNS for at være en slags placebo-behandling. Det er derfor ikke let at tolke det fund, at der i børnestudiet ikke var forskel i effekt mellem høj og lav stimulation med VNS, mens der hos voksne blev fundet effekt – om end der her var tale om andre epilepsityper end hos børn og unge. Arbejdsgruppen vurderer imidlertid på baggrund af erfaringer, at VNS også bør tilbydes børn og unge med medicinsk intraktabel epilepsi, såfremt der ikke kan tilbydes epilepsikirurgi eller ketogen diæt, trods den meget sparsomme evidens.

Den indirekte evidens medfører en svag anbefaling for at overveje at udrede børn og unge med medicinsk intraktabel epilepsi med henblik på behandling med VNS.

### Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Børn og unge < 18 år med epilepsi  
**Intervention:** VNS høj stimulation  
**Sammenligning:** VNS lav stimulation

### Sammenfatning

Der er fundet et egnet systematisk review om VNS, Chambers et al 2013 (45). Der er i dette review inkluderet et studie omhandlende børn. Der er derfor foretaget supplerende søgning, der også omfattede voksne. Der er ved den opdaterende litteratursøgning ikke fundet nyere studier.

Samlet set viser studierne, at behandling med VNS har effekt på anfaldshyppigheden hos voksne. Effekten hos børn og unge er ikke klar. Der er således tale om indirekte evidens. Skadevirkningerne er relativt få.

Der findes et hollandsk RCT på børn, Klinkenberg et al 2012 (46); se evidens Tabellen. Studiet omhandler 41 børn med en gennemsnitlig alder ved implantation på 11 år. I alt 35 ud af de 41 havde lokaliserings-relateret epilepsi (25 symptomatiske, 10 kryptogene), mens 6 havde generaliseret epilepsi. Deltagerne blev randomiseret til en 20 ugers fase med enten høj eller lav stimulation, efterfulgt af en periode på 19 uger, hvor alle fik høj stimulation. Indstillingen med lav stimulation er i artiklen betegnet som 'aktiv kontrolgruppe' idet der ikke kan være placebo-gruppe, da patienten selv kan mærke stimulationen. Efter randomiseringsperioden var der anfaldsreduktion på mere end 50% hos 16% af patienter med høj stimulation vs. 21% ved lav stimulation. Efter perioden, hvor alle fik høj stimulation sås anfaldsreduktion på 50% eller mere for 26% af deltagerne og den overordnede sværhedsgrad af anfald forbedredes ( $p < 0,001$ ). Af skadevirkninger sås ændret stemme (19,5%), hoste, halssmerter, ændret adfærd (hver 7,3%) samt to patienter med sårinfektion. Ingen fik fjernet enheden pga. skadevirkninger.

For voksne er der fundet 4 RCT'er omhandlende VNS, hvoraf tre også randomiserer til høj versus lav stimulation og det sidste til tre stimulations scenarier (47-50). Se effekt i nedenstående evidens Tabellen. I voksen studierne er der dog ikke så mange patienter med generaliseret epilepsi, hvilket er den epilepsitype, der oftest ses hos børn. Der synes at være en tendens i de observationelle studier til, at VNS virker på flere børn og patienter med generaliseret epilepsi. Forskelle i den fundne effekt hos børn og voksne kan have flere forklaringer, bl.a. metodologiske såsom at der kun er et lille studie

vedrørende børn, men muligvis også biologiske såsom, at et andet niveau af stimulation er nødvendigt pga. umodenhed af nervebaner hos børn. De hyppigst forekommende skadevirkninger i de fire voksenstudier var postoperativ smerte, hoste og ændret stemme. Blandt de i alt 357 deltagere var der samlet for studierne fire, der fik stemmelæbe paralyse, to der fik facialisparesse, tre infektioner, der krævede fjernelse af VNS, 1 væskeansamling over enheden, der krævede fjernelse af VNS. To enheder måtte fjernes pga. dysfunktion og en patient fik myokardieinfarkt. I Chambers et al 2013 (45) er konklusionen, at der ikke er signifikante forskelle ved brugen af VNS hos børn når det gælder høj versus lav stimulation, men at antal indlæggelser og besøg i akutmodtagelser nedsættes for begge indstillinger. Hos voksne er der signifikant færre anfald ved høj versus lav stimulation og også færre akutbesøg og indlæggelser.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p><b>Anfaldsreduktion &gt; 50% blandt børn (Reduction in seizures among children) follow-up mean 20 uger</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 0.75 (CI 95% 0.14 - 3.9) Baseret på data fra 39 patienter i studier. (Randomiserede studier)</p>	<p><b>200</b> per 1.000</p> <p><b>158</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>42 færre</b> per 1.000 ( CI 95% 166 færre - 294 flere )</p>	<p><b>Meget lav</b> Manglende blinding, Lille studie. N=39, kun 1 studie</p>	
<p><b>Anfaldsreduktion &gt;50% blandt voksne (Reduction in seizure among adults) Follow-up: Mean 3 mdr.</b></p> <p>9 Kritisk</p>	<p>Odds ratio 1.95 (CI 95% 1.16 - 3.27) Baseret på data fra 352 patienter i 3 studier. (Randomiserede studier)</p>	<p><b>168</b> per 1.000</p> <p><b>283</b> per 1.000</p> <p>Forskel: <b>115 flere</b> per 1.000 CI 95% 0 færre -</p>	<p><b>Lav</b> på grund af alvorlig risiko for bias (Manglende blinding) og manglende overførbarehed (Evidensen fundet på voksne)</p>	



## 11 - Baggrund

Antal børn og unge med en epilepsidiagnose.

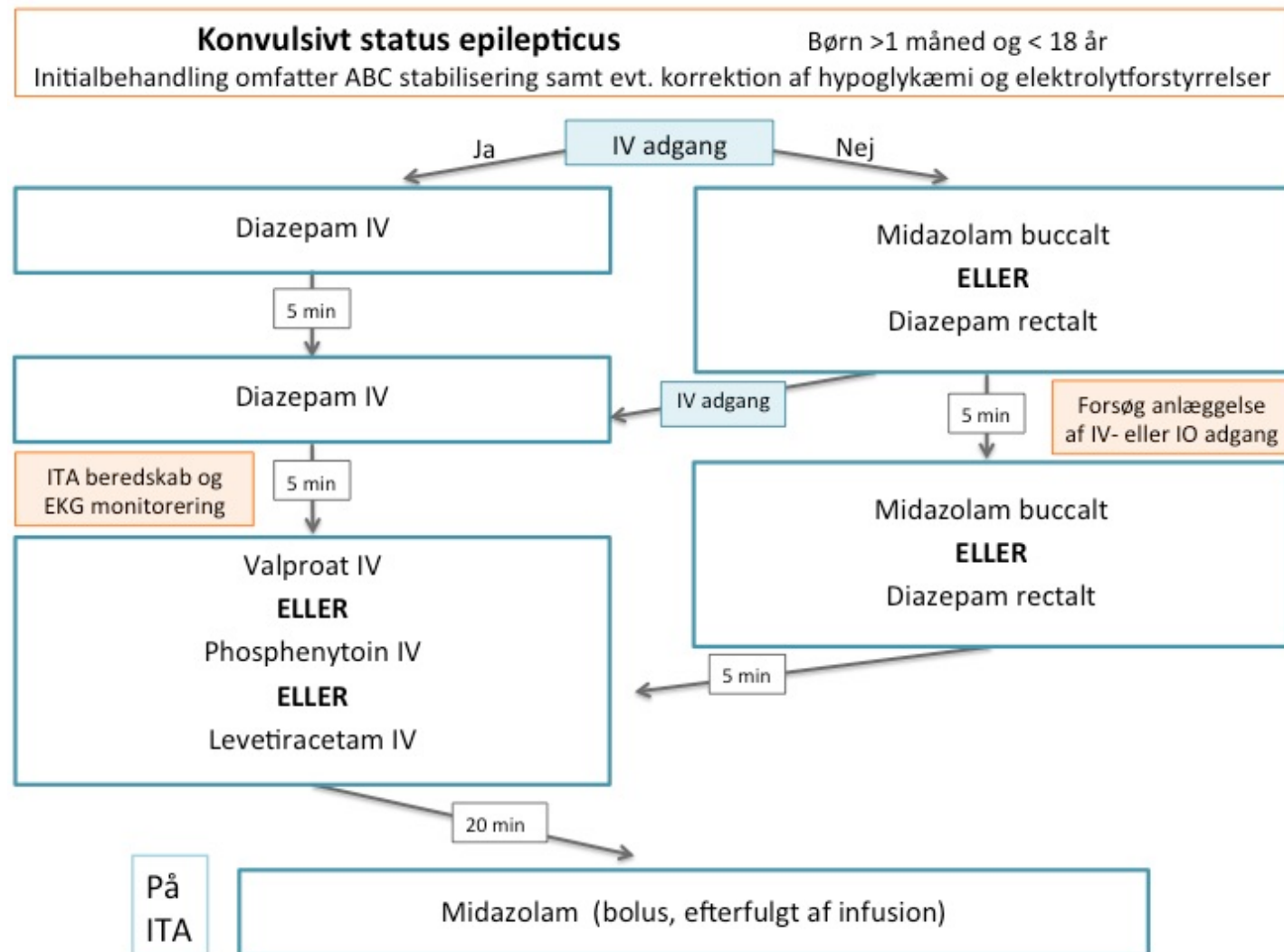
Opgørelsen viser, over en 10-årig periode, antallet af unikke patienter (<18 år) registreret med mindst en af de anførte diagnoser, der findes i ICD-10 under DG40:epilepsi. Opgørelsen er foretaget med udgangspunkt i dataudtræk fra Landspatientregisteret foretaget af Statens Serum Institut.

Diagnose	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
DG400*	169	167	176	206	208	185	179	166	196	139
DG401*	103	91	83	106	115	102	102	72	100	43
DG402*	505	490	462	534	561	536	579	629	919	500
DG403*undtagen DG403P (neonatale kramper)	357	375	366	502	530	519	550	445	497	377
DG404*	139	172	167	215	248	226	241	176	223	173
DG405*	27	33	35	51	58	60	105	81	112	88
DG406*	35	.	.	.	4	5	5	50	58	51
DG407*	20	.	.	1	1	.	2	30	28	24
DG408*	132	.	.	1	2	2	6	59	43	46
DG409*	1498	1495	1410	1794	1576	1569	1651	1460	1625	1429
Min. 1 af ovenstående diagnoser	2432	2324	2193	2815	2691	2545	2695	2525	2983	2311

Kilde: Landspatientregisteret per 10. Marts 2015. Anmærkning: Der tages forbehold for foreløbige tal. \*\*1 betyder inkl. alle underkoder i intervallet. Inklusionskriterier: sygehuskontakter på offentlige sygehuse eller offentligt finansierede kontakter på privatsygehuse, indskrivningsdato mellem 1.1.2005 – 31.12.2014, indlagte og ambulante patienter, med min. 1 relevant aktions- eller bidiagnose.

## 12 - Behandlingsalgoritme

Behandlingsalgoritme for konvulsivt status epilepticus for børn og unge over en 1 måned og under 18 år i henhold til den aktuelle retningslinjes anbefalinger.



?

IKKE

## 13 - Implementering

Regionerne og regionernes sygehuse spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af den nationale kliniske retningslinje gennem formidling af retningslinjens indhold og ved at understøtte retningslinjens anvendelse i praksis. For at understøtte retningslinjens anvendelse lokalt er det hensigtsmæssigt, at den nationale kliniske retningslinje samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes. Regionernes sygehuse bør således sikre, at de anbefalinger, som er relevante for afdelinger på det pågældende sygehus indarbejdes i sygehusets eller den enkelte afdelings instrukser og vejledninger. Den enkelte afdeling kan med fordel desuden præsentere retningslinjen på morgenkonferencer. Allerede eksisterende dokumenter kan med fordel indeholde et link til den fulde nationale kliniske retningslinje.

De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til retningslinjen, og de relevante faglige selskaber i denne sammenhæng er Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Neuropædiatrisk Selskab, Dansk Epilepsiselskab, Dansk Neurologisk Selskab, Dansk Radiologisk Selskab, Dansk Sygepleje Selskab (DASYS).

Arbejdsgruppen foreslår således, at den nationale kliniske retningslinje omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Arbejdsgruppen foreslår ligeledes, at retningslinjen præsenteres på årsmøder og, temadage, samt at information kan formidles via fagblade og elektroniske nyhedsbreve.

Arbejdsgruppen foreslår desuden, at retningslinjens indhold formidles til patienterne, og at relevante patientforeninger kan spille en rolle heri. Her vil Epilepsiforeningen udgøre en vigtig samarbejdspartner.

De faglige selskaber og sammenslutninger opfordres til at arbejde videre med landsdækkende retningslinjer indenfor områder, som den nationale kliniske retningslinje ikke dækker. Implementering af national klinisk retningslinje for udredning og behandling epilepsi hos børn og unge er som udgangspunkt et regionalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. Derfor pågår der aktuelt et arbejde med at identificere og iværksætte tiltag fra nationalt niveau, som er tiltænkt at bidrage til at understøtte implementeringen.

Foruden publicering af den fulde retningslinje udgives en quick guide. Quick guiden er en kort version på 1-2 A4-ark. Den gengiver alene retningslinjens anbefalinger og evt. centrale budskaber, med angivelse af evidensgraduering og anbefalingens styrke i piktogramform.

På [Sundhedsstyrelsens hjemmeside](#) er der udgivet en digital 'implementeringsværktøjskasse', som er en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang. Værktøjskassen indeholder en implementeringsmodel og konkrete redskaber til implementering, og den er baseret på en gennemgang af evidensen for effekten af interventioner.

## 14 - Monitorering

Monitorering med feedback baseret på data (herunder indikatormålinger) har på det generelle plan vist sig at have gunstig effekt på graden af implementering.

### Proces- og effektindikatorer

Der er ikke identificeret nogen proces- og effektindikatorer.

IKKYE GÆLDENDE

## 15 - Opdatering og videre forskning

### Opdatering

Som udgangspunkt vil der tages stilling til behov for opdatering hvert tredje år med mindre ny evidens eller den teknologiske udvikling på området tilsiger andet.

### Videre forskning

Litteratursøgningen har afdækket, at der er en yderst sparsom mængde egnet videnskabelig litteratur, selv inden for de valgte emner for fokuserede spørgsmål, som arbejdsgruppen har udvalgt. Der er stort behov for, at der rådes bod herpå med systematiske og kvalitativt gode videnskabelige studier, gerne ved deltagelse i internationale studier for at øge antallet af inkluderede patienter.

Der er udtalt mangel på RCT studier, selv hvad angår de meget basale spørgsmål, der er stillet i den kliniske retningslinje.

For patienter med akutte anfald ville et større studie med randomisering til enten rektal diazepam eller oral midazolam kunne give bedre evidens for, om der er forskel i effekt og skadevirkninger, herunder de outcomes vi ikke har kunnet belyse i denne NKR, nemlig om patienterne ved den ene eller den anden intervention har øget risiko for status epilepticus eller død. Hertil kommer belysning af patienternes livskvalitet og de sociale hensyn.

Der mangler ligeledes gode randomiserede studier af effekt og skadevirkninger ved seponering af AED for patienter med alle årsager til epilepsi, gerne med veldefinerede undergrupper,

I forhold til behandlingen af diazepam-refraktært konvulsivt status epilepticus kan det være vanskeligt at gennemføre randomiserede studier, idet indhentning af informeret samtykke fra patient/pårørende i er vanskelig. Men blot en systematisk opsamling af skadevirkninger ved brug af de mulige præparater ville være en stor hjælp ved beslutningen om, hvilken behandling, der kan anbefales.

Flere væsentlige emner er ikke tilstrækkeligt videnskabeligt belyst. Vigtige eksempler herpå er nævnt nedenfor.

Patienternes livskvalitet bør belyses, særligt i betragtning af, at patienter med epilepsi udgør en meget heterogen population. Forskelle i livskvalitet bør relateres til alder, komorbiditet, handicap og kognition.

Et andet vigtigt område er adhærens, dvs. om patienterne anvender medicinen som ordineret. Manglende adhærens kan skyldes skadevirkninger, men også en lang række andre faktorer. Børn og særligt teenagere med epilepsi har en lang række andre faktorer, der er vigtige for dem, hvilket kan betyde nedsat opmærksomhed på epilepsien, der kræver regelmæssighed og særlige hensyn. Betydningen for adhærens af, at patienten har en omsorgsperson, bør belyses.

Slutteligt har det ikke ligget indenfor kommissoriet af denne NKR at forholde sig til organiseringen af epilepsibehandlingen og betydningen af en tværfaglig og tværsektoriel tilgang. Det er ønskeligt at få belyst betydningen og udbyttet af team-samarbejdet mellem de forskellige faggrupper, f.eks. læger, sygeplejersker, diætister, socialrådgivere, neuropsykologer indenfor hospitalsvæsenet og samarbejdet med kommunale instanser, herunder særligt PPR.



## 16 - Beskrivelse af anvendt metode

Den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge er udarbejdet af en af Sundhedsstyrelsen nedsat arbejdsgruppe med repræsentanter fra relevante specialer og professioner. Arbejdsgruppen har på en række møder afgrænset og afklaret 9 centrale fokuserede spørgsmål ('PICO' spørgsmål).

Udfærdigelsen af denne nationale kliniske retningslinje har fulgt den metode der beskrives i detaljer i [Sundhedsstyrelsens metodehåndbog](#).

Indledningsvist har arbejdsgruppen afdækket hvilke retningslinjer, der allerede eksisterede på området. Der blev fundet 6 nationale retningslinjer:

- NICE, National Institute for Health and Care Excellence. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (2012).
- SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of epilepsies in children and young people (2004).
- AAN Guideline: Evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society (2000).
- AAN Guideline: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society (2003).
- ACR, American College of Radiology. Seizures – child (2012).
- Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Gaillard et al *Epilepsia*. 2009;50:2147-53.

Efter AGREE II- vurdering af kvalitet og relevans, blev kun NICE guidelinen fundet direkte egnede til besvarelse af de fremsatte spørgsmål, dog med opdatering af referencer.

Herefter blev der gennemført en systematisk litteratursøgning efter først systematiske oversigtsartikler og derefter randomiserede kliniske studier tilbage til 2003. Studier der matchede den udvalgte population og de fokuserede spørgsmåls rammer blev udvalgt og valideret med AMSTAR metoden til de systematiske oversigtsartikler og Cochranes redskab til vurdering af Risk of Bias til de randomiserede kontrollerede studier. Bias i diagnostiske studier er vurderet ved hjælp af redskabet QUADAS II. Hvor det har været nødvendigt, er der gennemført enkelte supplerende metaanalyser ved hjælp af Review Manager. Hvor det har været muligt, er der udarbejdet profiler over den samlede evidens for de enkelte PICO spørgsmål. Der henvises til Bilag 9 for yderligere detaljer.

En detaljeret beskrivelse af litteratursøgningen findes i afsnittet Søgestrategi.

Anbefalingerne er lavet på baggrund af den fremfundne litteratur, hvor det har været muligt.

Undervejs i forløbet har processen og anbefalingerne været præsenteret for og drøftet med en bred sammensat referencegruppe og et udkast til retningslinjen har været sendt i bred offentlig høring.

## 17 - Fokuserede spørgsmål

Oversigt over de spørgsmål, den kliniske retningslinje svarer på. Spørgsmålene er formuleret ud fra PIRO/PICO-tilgangen.

De forskellige outcomes er af arbejdsgruppen vægtet som Kritiske (K), Vigtige (V), mindre vigtige (-), Bivirkninger (B). Denne vægtning er anvendt i GRADE-profiler ved udfærdigelsen af evidensstabellerne.

### **Fokuseret spørgsmål 1: Hvad er effekten af at udelade MR-skanning af hjernen til børn og unge mellem 2 og 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag?**

*Population* Børn og unge > 2 år og < 18 år med epilepsi uden formodet strukturel årsag

*Indextest* Ingen MR-skanning, men klinisk undersøgelse og standard EEG

*Referencestandard* Konventionel MR-skanning, samt klinisk undersøgelse og standard EEG

*Outcome* Ændret ætiologisk diagnose (efter undersøgelsen, K), Skadevirkninger, 24 timer, K)

### **Fokuseret spørgsmål 2: Bør der foretages langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge under 18 år, som ikke er påbegyndt antiepileptisk behandling?**

*Population* Børn og unge under 18 år med diagnostisk uafklarede anfald på trods af forsøg på klassifikation, som ikke er opstartet antiepileptisk behandling

*Intervention* Video-EEG minimum 24 timer

*Sammenligning* Ingen langtids video-EEG

*Outcome* Ændret diagnose (efter undersøgelsen, K), Konfirmering af diagnosen (efter undersøgelsen, K)

### **Fokuseret spørgsmål 3: Bør der foretages langtids video-EEG ved diagnostisk uafklarede anfald hos børn og unge under 18 år, som er i antiepileptisk behandling?**

*Population* Børn og unge < 18 år med diagnostisk uafklarede anfald på trods af forsøg på klassifikation, og som er i antiepileptisk behandling

*Intervention* Video-EEG minimum 24 timer

*Sammenligning* Ingen langtids video-EEG

*Outcome* Ændret behandling (efter undersøgelsen, K)

Konfirmering af behandling (efter undersøgelsen, K)

### **Fokuseret spørgsmål 4: Bør man overveje at seponere medicinen efter 2 års anfaldsfrihed for børn og unge under 18 år med epilepsi med strukturel årsag?**

*Population* Børn og unge under 18 år med epilepsi med strukturel årsag, der har oplevet to års anfaldsfrihed

*Intervention* Medicinseponering

*Sammenligning* Fortsættelse af behandling

*Outcome* Anfaldsrecidiv (6 md, K)

Anfaldsrecidiv (12 md, K)

Medicinsk intraktabel epilepsi (12 md, K)

Status epilepticus (12 md, K)

Alvorlige bivirkninger (12 md, K)

Livskvalitet (12 md, V)

Kognitiv påvirkning (12 md, V)

**Fokuseret spørgsmål 5: Er der forskel i effekt af rektal diazepam vs. buccal midazolam som førstevalg ved behandling af epileptiske anfald, der varer længere end 3-5 minutter hos børn og unge under 18 år?**

*Population* Børn og unge under 18 år, der behandles for et epileptisk anfald med varighed > 3-5 minutter

*Intervention* Midazolam (buccalt)

*Sammenligning* Diazepam (rektalt)

*Outcome* Anfaldskontrol (10 min, K)

Status epilepticus (30 min, K)

Skadevirkninger (30 min, K)

Skadevirkninger (60 min, K)

Død (12 timer, K)

Livskvalitet (12 md, V)

**Fokuseret spørgsmål 6: Bør man behandle børn og unge under 18 år med konvulsivt status epilepticus med valproat iv i stedet for fosphenytoin iv efter benzodiazepin iv?**

*Population* Børn og unge under 18 år med status epilepticus der skal behandles videre efter benzodiazepin iv

*Intervention/indextest* Valproat iv

*Sammenligning* Fosphenytoin iv

*Outcome* Varighed til ophør af status efter intervention (30 min, K)

Varighed til ophør af status efter intervention (60 min, K)

Varighed til ophør af status efter intervention (24 timer, K)

Skadevirkninger (24 timer, K)

Recidiv af status (7 dage, K)

Død (7 dage, K)

**Fokuseret spørgsmål 7: Bør man behandle børn og unge under 18 år med konvulsivt status epilepticus med levetiracetam iv i stedet for fosphenytoin iv efter benzodiazepin iv?**

*Population* Børn og unge under 18 år med status epilepticus der skal behandles videre efter benzodiazepin iv

*Intervention/indextest* Levetiracetam iv

*Sammenligning* Phosphenytoin iv

*Outcome* Varighed til ophør af status efter intervention (30 min, K)

Varighed til ophør af status efter intervention (60 min, K)

Varighed til ophør af status efter intervention (24 timer, K)

Skadevirkninger (24 timer, K)

Recidiv af status (7 dage, K)

Død (7 dage, K)

**Fokuseret spørgsmål 8: Børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af epilepsikirurgi?**

*Population* Børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi (defineret ved ILAE)

*Intervention* Udredning med henblik på om der skal tilbydes non-farmakologisk intervention, i form af epilepsikirurgi

*Sammenligning* Fortsat medicinsk behandling

*Outcome* Anfaldsfrihed (24 md, K)

Anfaldsreduktion >50% (24 md, K)

Skadevirkninger (12 md, K)

Skadevirkninger (24 md, K)

Livskvalitet (12 md, K)

**Fokuseret spørgsmål 9: Børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af ketogen diæt?**

*Population* Børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi (defineret ved ILAE)

*Intervention* Udredning med henblik på om der skal tilbydes non-farmakologisk intervention, i form af ketogen diæt

*Sammenligning* Fortsat medicinsk behandling

*Outcome* Anfaldsfrihed (24 md, K)

Anfaldsreduktion på mere end 50% (24 md, K)

Skadevirkninger (12 md, K)

Skadevirkninger (24 md, K)

Livskvalitet (12 md, K)

**Fokuseret spørgsmål 10: Børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi udredes med henblik på non-farmakologisk intervention i form af nervus vagus stimulator?**

*Population* Børn og unge under 18 år med medicinsk intraktabel epilepsi (defineret ved ILAE)

*Intervention* Udredning med henblik på om der skal tilbydes non-farmakologisk intervention, i form af nervus vagus stimulator

*Sammenligning* Fortsat medicinsk behandling

*Outcome* Anfaldsfrihed (24 md, K)

Anfaldsreduktion over 50% (24 md, K)

Skadevirkninger (12 md, K)

Skadevirkninger (24 md, K)

Livskvalitet (12 md, K)

IKKYE GÆLDENDE

## 18 - Beskrivelse af anbefalingernes styrke og implikationer

Formulering af evidensbaserede anbefalinger:

En anbefaling kan enten være for eller imod en given intervention. En anbefaling kan enten være stærk eller svag/betinget. Ved evidens vælges en af følgende fire typer af anbefalinger

**Stærk anbefaling for (Grøn)**

Der gives en stærk anbefaling for, når der er pålidelig evidens, der viser, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne.

Det er klart, at fordelene opvejer ulemperne. Det betyder, at alle, eller næsten alle, patienter vil ønske den anbefalede intervention

Ordlyd: Giv/brug/anvend...

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Stor gavnlige effekt og ingen eller få skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartet til fordel for interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen.

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen.

**Stærk anbefaling imod (Grøn+Rød)**

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er der er høj tiltro til, der viser, at de samlede ulemper er klart større end fordelene. Det samme gælder, hvis der er stor tiltro til, at en intervention er nyttesløs.

Ordlyd: Giv ikke/brug ikke/anvend ikke/undlad at...

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til de estimerede effekter.

Der er stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille.

Der er stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger.

Patienternes værdier og præferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes ikke at ville ønske interventionen.

Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen.

**Svag anbefaling for (Gul)**

Der gives en svag anbefaling for intervention en, når det vurderes, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at skadevirkningerne er få eller fraværende. Der er større mulighed for variation i individuelle præferencer.

Ordlyd: Overvej at...

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ønske interventionen, men nogen vil afstå.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

**Svag anbefaling imod (Gul+Rød)**

Der gives en svag anbefaling imod interventionen, når ulemperne ved interventionen vurderes at være større end fordelene, men hvor man ikke har høj tiltro til de estimerede effekter. Den svage anbefaling imod, anvendes også hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Ordlyd: Anvend kun ... efter nøje overvejelse, da den gavnlige effekt er usikker og/eller lille, og der er dokumenterede skadevirkninger såsom...

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til de estimerede effekter. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være marginalt større end den gavnlige effekt.

Patienternes præferencer og værdier vurderes at variere væsentligt, eller de er ukendte.

Implikationer:

De fleste patienter vurderes at ville afstå fra interventionen, men nogen vil ønske den.

Klinikeren vil skulle bistå patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

Formulering af anbefaling ved mangel på evidens:

God praksis anbefaling (Grå)

God praksis anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens, og bygger således udelukkende på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Da der udelukkende er tale om faglig konsensus, er denne type anbefaling svagere end de evidensbaserede anbefalinger, uanset om de evidensbaseret er stærke eller svage.

De to typer af anbefalinger til god praksis anbefalinger

Ordlyd:

For:

Det er god praksis at overveje....

Imod:

Det er ikke god praksis rutinemæssigt at...

IKKYE GÆLDENDE

## 19 - Søgestrategi

Søgebeskrivelse, herunder specifikation af søgeord, søgte databaser, søgt tidsperiode, dato for søgningen, samt kriterier for at frasortere referencer kan findes her: <http://www.sst.dk>

IKKYE GÆLDENDE



## 20 - Evidensvurderinger

Evidensvurderinger kan tilgås her: <http://www.sst.dk>

IKKYE GÆLDENDE

## 21 - Arbejds- og referencegruppe

### Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen vedr. national klinisk retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge består af følgende personer:

- Ole Andersen, Sundhedsstyrelsen (formand)
- Kristoffer Lande Andersen, Sundhedsstyrelsen (projektleder)
- Jakob Christensen, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab
- Helle Hjalgrim, udpeget af Dansk Epilepsi Selskab
- Hans Høgenhaven, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Neurofysiologi
- Christina E. Høi-Hansen, Sundhedsstyrelsen (fagkonsulent)
- Camilla Gøbel Madsen, udpeget af Dansk Radiologisk Selskab
- Marike N. Møller, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Charlotte Olesen, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
- Birgitte Holm Petersen, Sundhedsstyrelsen (søgespecialist)
- Anne Sabers, udpeget af Dansk Neurologisk Selskab
- Pia Stendevad, udpeget af Dansk Psykolog Forening
- Vibeke Stubbings, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab
- Annette de Thurah, Sundhedsstyrelsen (metodekonsulent)
- Peter Uldall, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab

### Habilitetsforhold

En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås her <https://www.sst.dk>

Beskriv eventuelle økonomiske eller andre personlige interessekonflikter, f.eks. akademiske, blandt arbejdsgruppens medlemmer, og hvordan I håndterer dem. Målsætningen er gennemsigtighed.

### Referencegruppen

Referencegruppen er udpeget af regioner, kommuner, patientforeninger og andre relevante interessenter på området, og dens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af og det faglige indhold i retningslinjen.

Referencegruppen vedrørende national klinisk retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge består af følgende personer:

- Gertrud Rex Baungaard, udpeget af Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- Per Olesen, udpeget af Dansk Epilepsiforening
- Sanne Dragholm, udpeget af Socialstyrelsen
- Rikke Verner Agergaard, udpeget af Danske Regioner
- Solveig Hansen, udpeget af Region Syddanmark
- Tomasz Stanislaw Mieszczanek, udpeget af Region Nordjylland
- Maria Miranda, udpeget af Region Hovedstaden

### Sekretariat

Sekretariatet for begge grupper:

- Ole Andersen, Sundhedsstyrelsen (formand)
- Kristoffer Lande Andersen, Sundhedsstyrelsen (projektleder)
- Christina E. Høi-Hansen, Sundhedsstyrelsen (fagkonsulent)

- Birgitte Holm Petersen, Sundhedsstyrelsen (søgespecialist)
- Annette de Thurah, Sundhedsstyrelsen (metodekonsulent)

#### Peer review og offentlig høring

Den nationale kliniske retningslinje for udredning og behandling af epilepsi hos børn og unge har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- Dansk Selskab for Almen Medicin
- Dansk Neurologisk Selskab
- Dansk Neurologisk Selskab
- Dansk Selskab for Klinisk Neurofysiologi
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Dansk Epilepsi Selskab
- Dansk Sygepleje Selskab
- Dansk Psykolog Forening
- Dansk Neurokirurgisk Selskab
- Dansk Radiologisk Selskab
- Dansk Selskab for fysioterapi
- Socialstyrelsen
- Dansk Epilepsiforening
- Danske Regioner
- Kommunernes Landsforening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse

Retningslinjen er desuden i samme periode peer reviewet af:

- Morten Ingvar Lossius, MD, PhD, National Center for Epilepsy, Oslo University Hospital
- Tove Hallböök, overlæge, barneneurolog, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg Sverige.

## 22 - Ordliste

**AMSTAR** A measurement tool to assess systematic reviews. Et værktøj til at vurdere kvaliteten af systematiske oversigtsartikler, med fokus på den metodemæssige validitet.

**AED** Antiepileptiske medicin (antiepileptic drug)

**Bias** Bias er systematiske fejl i en undersøgelse, der fører til over eller underestimering af effekten.

**Blinding** Blinding betyder, at det er ukendt, hvilken gruppe deltageren i et forsøg er fordelt til. Der er flere parter i et forsøg, der kan være blindet f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald og den der analyserer data.

**Cochrane review** Systematiske oversigtsartikler udgivet af Cochrane Collaboration. En non-profit organisation af uafhængige forskere. <http://www.cochrane.org/>

**Detection bias** Bias, der kan opstå, hvis den person, der skal vurdere udfald i forsøg, ikke er blindet. Det vil sige, at personen har viden om, hvorvidt deltageren, der vurderes, er/har været i en interventions- eller en kontrolgruppe.

**Evidensbaseret** Hvis en beslutning er evidensbaseret, hviler den på den bedste tilgængelige viden om emnet. Denne viden skal være fremskaffet ved en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur, som skal være kvalitetsvurderet baseret på videnskabeligt underbyggede, standardiserede kvalitetskriterier.

**Gastrostomi** Kirurgisk anlagt åbning fra mavesækken ud gennem bugvæggen og huden, som gør det muligt at give ernæring, væske og medicin gennem en mavesonde.

**GRADE** Standardiseret system til vurdering af evidensens styrke for individuelle udfald ved sundhedsinterventioner. Vurderingen af evidensens styrke er baseret på, om randomiserede forsøg eller observationelle studier ligger til grund, en vurdering af om en række almindelige fejlkilder er til stede i forsøgene, om resultaterne af de enkelte forsøg er ensartede (konsistente), hvor præcist det overordnede mål for effekten af interventionen er, og om forsøgene er udført på en repræsentativ gruppe personer, som har fået en behandling der er i god overensstemmelse med den, man har sat sig for at undersøge. Det er en forkortelse for "The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation".

**Iv** Intravenøs

**Komorbiditet** Tilstedeværelsen af en eller flere sygdomme foruden en primær sygdom.

**Konfidensinterval** Udtryk for den præcision der er knyttet til et punktestimat. Et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimateret vil sige, at det sande effektestimater vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse.

**Outcome** Udfald.

**Prævalens** Statistisk udtryk for andelen (proportionen) af en befolkning med en bestemt tilstand (ofte en sygdom) ud af den samlede population som undersøges på et bestemt tidspunkt.

**Randomiserede studier** Studier, hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes.

**RCT** Randomiseret kontrolleret studie

**Relativ risiko (RR)** Estimerer hvor mange gange større den eksponerede gruppes sygdomsrisiko er i forhold til den ikke-eksponerede gruppe.

**Risk of bias (RoB)** Risiko for bias. En vurdering af hvor stor risikoen for bias er i et studie eller på tværs af en samling af studier.

**Selektionsbias** Bias der kan opstå, hvis deltagere ikke fordeles tilfældigt imellem grupperne i et forsøg.

**Sensitivitet** Sensitiviteten beskriver andelen af syge, der korrekt bliver identificerede som syge.

**Specifцитet** Sensitiviteten beskriver andelen af raske, der korrekt bliver identificerede som raske.

**Standardized mean difference (SMD)** Den standardiserede gennemsnitlige forskel (SMD) angiver forskellen i effekt imellem to grupper udtrykt i standardafvigelse. Resultaterne kan være svære at tolke, men metoden er udbredt, da den tillader lignende udfald målt på forskellige skalaer at blive kombineret i metaanalyser.

IKKYE GÆLDENDE

## 23 - Referenceliste

- (1) Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res* 2007 Aug;76(1):60-65.
- (2) NICE issues guidance on epilepsy management. *Pharmaceutical Journal* 2004 30 Oct 2004;273(7323):633.
- (3) Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG. ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009 Sep;50(9):2147-2153.
- (4) Wang P. Magnetic resonance imaging in symptomatic/cryptogenic partial epilepsies of infants and children. *Acta Paediatrica Sinica* 1997 1997;38(2):127-136.
- (5) Spooner CG, Berkovic SF, Mitchell LA, Wrennall JA, Harvey AS. New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome. *Neurology* 2006 Dec 26;67(12):2147-2153.
- (6) Doescher JS, deGrauw TJ, Musick BS, Dunn DW, Kalnin AJ, Egelhoff JC, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalographic (EEG) findings in a cohort of normal children with newly diagnosed seizures. *J Child Neurol* 2006 Jun;21(6):491-495.
- (7) Kalnin AJ, Fastenau PS, deGrauw TJ, Musick BS, Perkins SM, Johnson CS, et al. Magnetic resonance imaging findings in children with a first recognized seizure. *Pediatr Neurol* 2008 Dec;39(6):404-414.
- (8) Asano E, Pawlak C, Shah A, Shah J, Luat AF, Ahn-Ewing J, et al. The diagnostic value of initial video-EEG monitoring in children - Review of 1000 cases. *Epilepsy Res* 2005 August/September 2005;66(1-3):129-135.
- (9) Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Cansu A, Bilir E, Gucuyener K. Semiological seizure classification: before and after video-EEG monitoring of seizures. *Pediatr Neurol* 2007 Apr;36(4):231-235.
- (10) Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure* 2009 Sep;18(7):470-473.
- (11) Riquet A, Lamblin MD, Bastos M, Bulteau C, Derambure P, Vallee L, et al. Usefulness of video-EEG monitoring in children. *Seizure* 2011 Jan;20(1):18-22.
- (12) Arrington DK, Ng Y-, Troester MM, Kerrigan JF, Chapman KE. Utility and safety of prolonged video-EEG monitoring in a tertiary pediatric epilepsy monitoring unit. *Epilepsy and Behavior* 2013 May 2013;27(2):346-350.
- (13) Onay S, Yalnizoglu D, Topcu M, Turanli G. Usefulness of long-term video-EEG monitoring in children at a tertiary care center. *Turk J Pediatr* 2013 Nov-Dec;55(6):591-597.
- (14) Yu HJ, Kim H, Jang Y, Lee J, Lee M. Clinical and ictal characteristics in infants less than two years of age; EEG correlation via long-term video EEG monitoring. *Epilepsy Currents* 2013. March-April 2013;13:383.
- (15) Alix JJP, Kandler RH, Mordekar SR. The value of long term EEG monitoring in children: A comparison of ambulatory EEG and video telemetry. *Seizure* 2014 September 2014;23(8):662-665.
- (16) Arcieri S, Zanotta N, Gnatkovsky V, Avantaggiato P, Formica F, Epifanio R, et al. Paroxysmal phenomena in severe disabled children with refractory seizures. From clinical to long-video-EEG processing data to re-examine suspect events. *Res Dev Disabil* 2014 August 20, 2014;36:125-133.
- (17) Sohal AP, Khan A, Hussain N. Prolonged video-EEG in identifying paroxysmal nonepileptic events in children with epilepsy: a useful tool. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2014 Apr;31(2):149-151.
- (18) Sillanpaa M, Saarinen M, Schmidt D. Clinical conditions of long-term cure in childhood-onset epilepsy: a 45-year follow-up study. *Epilepsy Behav* 2014 Aug;37:49-53.
- (19) Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology* 2005 Mar 22;64(6):973-975.
- (20) Bouma PA, Peters AC, Brouwer OF. Long term course of childhood epilepsy following relapse after antiepileptic drug withdrawal. *J*

Neurol Neurosurg Psychiatry 2002 Apr;72(4):507-510.

(21) Rana R, Das S, Ramesh S, Chidambaramnathan S, Swami A, Singh A. Seizure relapse based upon withdrawal period of antiepileptic drugs in pediatric epilepsy patients. *Archives of Pharmacy Practice* 2014;5(3):118-124.

(22) McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010 Jun;17(6):575-582.

(23) Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(3):001905.

(24) 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 Feb 20;353(9153):623-626.

(25) 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 Jul 16-22;366(9481):205-210.

(26) 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 Jan;121(1):e58-64.

(27) Prasad M, Krishnan Pudukode R, Sequeira R, Al-Roomi K. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. 2014(9).

(28) Brigo F, Storti M, Del Felice A, Fiaschi A, Bongiovanni LG. IV Valproate in generalized convulsive status epilepticus: a systematic review. *European Journal of Neurology* 2012 Sep;19(9):1180-1191.

(29) Liu X, Wu Y, Chen Z, Ma M, Su L. A systematic review of randomized controlled trials on the therapeutic effect of intravenous sodium valproate in status epilepticus (Provisional abstract). 2012;122(6):277-283.

(30) Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies (Provisional abstract). 2013(3):epub.

(31) Misra D, Jayantee Kalita D, and Rajesh Patel D. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: A pilot study. *Neurology* 2006;67:340-342.

(32) Agarwal P, Kumar N, Chandra R, Gupta G, Antony AR, Garg N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007 Sep;16(6):527-532.

(33) Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008 Nov;118(5):296-300.

(34) Health Quality O. Epilepsy surgery: an evidence summary. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2012;12(17):1-28.

(35) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001 Aug 2;345(5):311-318.

(36) 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 Mar 7;307(9):922-930.

(37) Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;3:001903.

(38) Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005 Nov;46(11):1810-1819.

(39) Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy & Behavior* 2007 May;10(3):432-436.

(40) Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007 Apr;48(4):801-805.

(41) 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 Neurology* 2008 Jun;7(6):500-506.

(42) 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 May;50(5):1109-1117.

(43) Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a Modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: Can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet?. *Seizure* 2011 March 2011;20(2):151-155.

(44) 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 Jan;19(1):29-36.

(45) Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2013;13(18):1-37.

(46) 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. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012 Sep;54(9):855-861.

(47) Clarke BM, Upton AR, Griffin H, Fitzpatrick D, DeNardis M. Seizure control after stimulation of the vagus nerve: clinical outcome measures. *Can J Neurol Sci* 1997 Aug;24(3):222-225.

(48) A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995 Feb;45(2):224-230.

(49) 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 Jul;51(1):48-55.

(50) DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005 Jul 26;65(2):317-319.



## Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. NKR - Epilepsi hos børn og unge. Akut behandling med rektal diazepam vs. buccal midazolam. Metaanalyse. Kbh.: 2015.
2. Sundhedsstyrelsen. NKR - Epilepsi hos børn og unge. Akut behandling med rektal diazepam vs. buccal midazolam. Metaanalyse data-fil. Kbh.: 2015. [Link](#)
3. Sundhedsstyrelsen. NKR - Epilepsi hos børn og unge. Epilepsikirurgi ved medicinsk intractabel epilepsi. Metaanalyse. Kbh.: 2015.

IKKYE GÆLDENDE